

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ДНЕПРОВСКИЙ ИНСТИТУТ ТРАДИЦИОННОЙ И  
НЕТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ.  
ГУ «ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ».**

**М.П.Комский, А.Л.Дроздов, Н.Г.Идашкина.**

**ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ  
ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА  
НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ.**

Днепропетровск – 2017 г.

УДК 616.716.4-002:616.314-085

ББК 28.05

Д-75

**М.П.Комский** доктор мед. наук, профессор.

**А.Л.Дроздов** доктор мед. наук, профессор.

**Н.Г.Идашкина** кандидат мед.наук, доцент.

**Лимфотропная терапия хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.** Издано в авторской редакции. - Днепропетровск: ЧМП «Экономика», 2017.-264 с.

Рецензент: А. Г. Гулюк, доктор мед. наук, профессор, зав.

кафедрой хирургической стоматологии ГУ

«Одесский национальный медицинский

университет»;

В. П. Пюрик, доктор мед. наук, профессор, зав.

кафедрой хирургической стоматологии ГВУЗ

«Ивано-Франковский медицинский университет».

В монографии представлено обоснование нового направления в лечении тяжелых форм травматического остеомиелита нижней челюсти – лимфотропная терапия.

Данный метод лечения предусматривает введение в наружную сонную артерию через её ветви сложных инфузионных растворов на стороне поражения по оригинальной технологии. Показаны механизмы улучшения лечебного эффекта при использовании данной методики за счет интенсификации кровообращения, ускорения нормализации состояния мягких тканей и активации репаративных процессов в нижнечелюстной кости.

Монография предназначена для челюстно-лицевых хирургов, стоматологов, радиологов, студентов и преподавателей медицинских вузов.

Рекомендовано к печати Ученым Советом Днепропетровским институтом

традиционной и нетрадиционной медицины

(протокол № 10 от 25.05. 2017г.)

**ISBN 978-966-2637-20-5** © Комский М. П., Дроздов А. Л., Идашкина Н.Г.

Украина 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	8
Раздел 1. Существующие представления о клинической картине, способах диагностики и современных методах лечения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти (обзор литературы) .....	18
Раздел 2. Материалы и методы исследований .....	50
Раздел 3. Обоснование клинического применения $^{99m}\text{Tc}$ -технефора для диагностики повреждений нижней челюсти при различных формах остеомиелита .....	68
3.1. Определение возможности проведения сцинтиграфии при разных формах травматического остеомиелита нижней челюсти .....	69
3.2. Аккумуляция $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в условиях лимфотропной терапии хронического травматического остеомиелита нижней челюсти .....	73
3.3. Определение кинетических свойств $^{99m}\text{Tc}$ – технефора при внутривенном и внутриартериальном путях введения у больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти .....	80
Раздел 4. Влияние прямой регионарной лимфотропной терапии на местные проявления травматического остеомиелита нижней челюсти в процессе их лечения .....	86
4.1. Изменения местных проявлений нагноения костной раны нижней челюсти в процессе послеоперационного лечения .....	86

4.2.	Сдвиги локальных признаков хронического травматического остеомиелита нижней челюсти при использовании лимфотропной терапии .....	91
4.2.1.	Влияние общепринятых способов послеоперационного лечения ХТОНЧ на динамику его местных клинических проявлений .....	91
4.2.2.	Влияние лимфотропной терапии, проводимой в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти на очаг поражения .....	97
Раздел 5.	Оценка тяжести проявлений травматического остеомиелита нижней челюсти в баллах .....	115
5.1.	Система «бальной» оценки местных симптомов травматического остеомиелита нижней челюсти .....	115
5.2.	Сдвиги местных симптомов различных форм травматического остеомиелита нижней челюсти в баллах .....	131
Раздел 6.	Динамика изменений симптомов травматического остеомиелита нижней челюсти, отражающих состояние реактивности организма пациентов .....	140
6.1.	Медико-социальные и общеклинические показатели у больных с различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти .....	141
6.2.	Изменения содержания основных групп лейкоцитов и клеточных показателей иммунитета в периферической крови больных с различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти .....	148

6.3. Влияние лимфотропной терапии на концентрацию нейроспецифических белков в сыворотке крови больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти .....	161
6.4. Содержание амоксиклава в сыворотке крови больных с хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти .....	166
Раздел 7. Результаты исследования и их обсуждение .....	183
ЗАКЛЮЧЕНИЯ.....	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AUC 0-t – площадь под фармакокинетической кривой от 0 до конца изучаемого временного интервала t;

ГИ – гиперемия;

Ин – инфильтрат;

ИСО – инфильтрированная слизистая оболочка;

КИн – консистенция инфильтрата;

Л – лейкоциты;

ЛВ – лекарственное вещество;

ЛТрТ – лимфотропная терапия;

ЛУ – лимфатические узлы;

Лф – лимфоциты;

М – моноциты;

Н – нейтрофилы;

НСБ – нейроспецифические белки;

НЧ – нижняя челюсть;

О – остеомиелит;

От – отек;

НКР – нагноение костной раны;

НКРНЧ – нагноение костной раны нижней челюсти;

РВ – резко выраженный;

РФП – радиофармпрепарат;

Рö – рентген; рентгенологический;

Св – свищевой ход;

СО – слизистая оболочка;

ТО - травматический остеомиелит;

ТОНЧ – травматический остеомиелит нижней челюсти;

Tc – технеций;

$^{99m}\text{Tc}$  – радиоактивный изотоп технеция с молекулярной массой

99 Да;

ФИ – фагоцитарный индекс;

ФЧ – фагоцитарное число;

Х – хронический;

ХТО - хронический травматический остеомиелит;

ХТОНЧ - хронический травматический остеомиелит нижней  
челюсти;

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** В настоящее время от 10,0% до 20,0% больных, требующих хирургической помощи в условиях стоматологической поликлиники и до 50,0% пациентов челюстно-лицевых стационаров [1] страдают гнойно-воспалительными заболеваниями. При этом остеомиелит челюстей, особенно нижней челюсти, является одной из самых распространенных и тяжелых форм осложнений переломов челюстей [2, 3, 4]. Проведенный анализ частоты развития остеомиелитов челюстей показал, что в 60-70-х годах XX века они распознавались в 4,1 - 4,9% случаев обращений в стоматологические стационары, снижаясь до 1,1% к исходу столетия [5]. Это, по мнению автора, обусловлено, в первую очередь, снижением диагностирования острой и подострой стадий остеомиелита. Хронический травматический остеомиелит наблюдается в 25,0 - 41,0% случаев инфекционно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти [4].

Существенной особенностью клинического течения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти (ХТОНЧ) является разнообразие его проявлений, которые нередко представляют угрозу для жизни больного [5, 6, 7, 8, 9].

В последнее время, отмечается [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16] патоморфоз течения ХТОНЧ, проявляющийся в росте их доли, появлении атипичных форм протекания с извращенной воспалительной реакцией, преобладанием деструктивных изменений в костях, отсутствием демаркации воспалительных процессов и реакции на них надкостницы, сочетающиеся с иммунной недостаточностью и эндогенной интоксикацией. Подобные сдвиги приводят к постоянно



прогрессирующему и обостряющемуся течению данных форм патологии челюстно-лицевой области [17, 18].

Изучение факторов, затрудняющих разработку способов адекватного лечения, показало, [4, 19, 20, 21, 22], что к ним относятся недостаточное знание механизмов патогенеза, сложность объективной оценки тяжести клинического течения и контроля за эффективностью методов лечения и профилактики данных форм патологии.

В настоящее время успех в лечении остеомиелитов челюстно-лицевой области определяется сочетанием адекватного хирургического лечения, использованием рациональной антибактериальной терапии и интенсивной комплексной фармакотерапии, включающей нормализацию кровообращения, борьбу с эндогенной интоксикацией, стимуляцию иммунных реакций и местных репаративных процессов [7, 22, 23, 24, 25, 26]. Вместе с тем, традиционный подход к лечению не обеспечивает эффективного результата ХТОНЧ и требует дальнейшего совершенствования.

К числу вопросов, недостаточно разработанных на данном этапе, относятся способы сочетания оперативного лечения и последующей эффективной санации очага воспаления, адекватная клиническая оценка состояния больного на всех этапах лечения, внедрение методик объективной диагностики и прогнозирования эффективности, использованных лечебных воздействий [27, 28, 29].

Несмотря на то, что клиническая картина возникновения и развития остеомиелитов челюстей описана довольно давно [10, 17, 57, 65], в настоящее время актуальной остается систематизация их симптоматики, ее алгоритмизация, разработка и внедрение новых клинико-лабораторных программ диагностики и прогрессивных

методов лечения, позволяющих улучшить результаты комплексной терапии и доступных для широкого использования [1, 3, 28].

Одним из высокоэффективных и, одновременно, доступных методов лечения остеомиелитов нижней челюсти являются различные виды (региональная, претрахеальная, эндолимфатическая и др.) лимфотропной терапии [4, 29, 32, 33]. Предшествующими исследованиями [30, 31] были установлены оптимальные, по динамике симптомов течения, условия (режим введения, величина давления при внутриартериальной инфузии лекарственных средств, уровень региональной гипотермии, сроки, число процедур проведения лимфотропной терапии) при травматическом остеомиелите нижней челюсти. Однако окончательно не решенной осталась проблема степени повышения и продолжительности сохранения антибактериальной концентрации в очаге воспаления при внутриартериальном введении антибиотиков.

Еще одним аспектом проблемы объективной диагностики течения ХТОНЧ является разработка репрезентативных методик, используемых на различных этапах распознавания и лечения данных видов патологии, и определение их чувствительности, возможности и ограничений в применении. К числу наиболее чувствительных диагностических методов, на данном этапе, относится радиологическое обследование больных [34]. Наиболее часто для диагностики поражений костной ткани используются радиоактивные изотопы технеция ( $^{99\text{M}}\text{Tc}$ ), способного накапливаться как в опухолях костей [35, 36], так и в мягких тканях организма [37, 38]. Оценка возможностей использования и клинико-диагностического значения аккумуляции  $^{99\text{M}}\text{Tc}$  показало [34, 35], что он может накапливаться в очагах с интенсификацией кровообращения, например, после

экстракции зубов. Этот факт был оценен как явление, затрудняющее применение данного радиоактивного элемента в онкологической практике [34, 35, 39], однако, возможности его использования в диагностике, в частности, остеомиелитов челюстей остается не достаточно определенным.

В настоящее время значительное внимание уделяется [27, 28, 29] как определению сдвигов иммунитета, так и применению иммуномодуляторов в комплексной терапии ХТОНЧ. Вместе с тем, значение, степень и этапы вовлечения в репаративные процессы нервной системы еще не установлены. В качестве методики объективной оценки данного аспекта проблемы нами было выбрано измерение концентрации нейроспецифических белков (НСБ), характеризующих межнейронные и нейрон-глиальные взаимоотношения [40-42, 43-46, 47-48] в крови, оттекающей от очага патологии.

В связи с этим, назрела необходимость [21, 22, 49, 50, 51] в комплексном изучении этой проблемы и дальнейшем решении как научных, так и практических вопросов повышения эффективности диагностики и лечения хронических форм остеомиелитов нижней челюсти травматического происхождения.

**Цель исследования** – повышение эффективности реабилитации больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти путем разработки концептуального подхода к решению проблемы комплексной диагностики, прогнозирования течения инфекционно-деструктивного процесса костной ткани и его патогенетической терапии.

**Задачи исследования:**

1. Разработать систему бальной оценки степени выражения местных признаков при разных формах травматического остеомиелита нижней челюсти, которая не имеет метрического выражения;

2. Разработать метод применения радиофармпрепаратов, снижающий лучевую нагрузку на организм больного, повышающий эффективность диагностической процедуры, позволяющий прогнозировать течение заболевания и эффективность лечебных мероприятий при хронической форме травматического остеомиелита нижней челюсти;

3. Исследовать динамику изменений показателей лейкоцитарного ряда и клеточного звена иммунитета, возникающих в ходе лечения травматического остеомиелита нижней челюсти в группах сравнения;

4. Определить концентрацию нейроспецифических белков (молекулы адгезии нервных клеток, глиального фибриллярного кислого белка и белка S-100 $\beta$ ) в сыворотке крови больных при послеоперационной лимфотропной терапии хронического травматического остеомиелита нижней челюсти;

5. Исследовать особенности фармакокинетики амоксиклава при внутриартериальном его применении для лимфотропной терапии хронического травматического остеомиелита нижней челюсти;

6. Проанализировать и оценить в баллах динамику изменений результирующих клинических проявлений травматического остеомиелита нижней челюсти при их традиционной и лимфотропной послеоперационной терапии.

**Объект исследования** – воспалительно-деструктивные процессы, возникающие в нижнечелюстной кости; лекарственная

терапия хронического травматического остеомиелита нижней челюсти в послеоперационном периоде.

**Предмет исследования** – прогнозирование и особенности клинического течения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти на фоне применения внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии.

**Методы исследования:** стандартные (клинические, лабораторные), радиологические (сцинтиграфия, радиоизотопная ангиография и ангиосцинтиграфия), иммунологические (определение Т- и В- лимфоцитов и их субпопуляций методом иммунофлуоресценции – с использованием моноклональных антител [349, 357], расчет соотношений клеточных элементов, формирующих иммунный статус больного [350, 351, 352, 353]), фармакокинетические (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографической системы “Shimadzu LC-20AD” с последующей спектрофотометрической и масс-спектрометрической детекцией), иммуноферментные (количественное определение нейроспецифических белков уровней NCAM, GFAP и S100 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антисывороток [368]), статистические (для количественных показателей - t-критерий Стьюдента [369], значимость различий качественных показателей с помощью метода разности квадратов радиан [370]).

#### **Научная новизна работы.**

1. На основании клинических, радиологических, иммунологических и фармакокинетических методов исследования

разработан новый концептуальный подход, позволяющий комплексно решать проблему диагностики, прогнозирования течения и эффективности лечения хронической формы травматического остеомиелита нижней челюсти, основу которого составляет внутриартериальная регионарная лимфотропная терапия, заключающаяся в круглосуточном введении лекарственных веществ в наружную сонную артерию на стороне поражения, с превышением среднединамического давления на 15 мм рт. ст., (т.е. 11,3 гПа) на протяжении 5-7 дней постоперационного периода.

2. В результате изучения взаимосвязи клинических и лабораторных показателей течения острых и хронических травматических остеомиелитов челюстей разработана «бальная» система оценки степени выраженности местных признаков остеомиелита, не имеющая метрического выражения, применение которой на практике позволяет более точно оценить тяжесть начального состояния пациентов, которые страдают различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти, выявить как скорость, так и выраженность редукции их локальных клинических проявлений, а также предложить критерии распознавания тяжелых случаев заболевания.

3. Впервые разработан радиоизотопный метод обследования больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти с применения  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора, позволяющий снизить лучевую нагрузку на организм пациента, повысить эффективность диагностических мероприятий, прогнозировать течение заболевания и осуществлять контроль над эффективностью комплексного лечения.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что характер накопления радиофармпрепарата тканями

нижней челюсти до начала лечения отражает интенсивность воспалительных реакций, а в дальнейшем и репаративных процессов за счет связывания с незрелыми формами коллагена. Установлено, что  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор может использоваться для диагностики хронических форм травматического остеомиелита нижней челюсти в дозе 300-400 мкБ при внутриартериальном введении перед началом проведения лимфотропной терапии.

Установлено повышение содержания глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови, отекающей от очага поражения на 7 и 14 сутки лечения и увеличение концентрации нейроспецифического белка S-100 $\beta$  в крови больных на 7 день лимфотропной терапии в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти, что отражает как интенсификацию репаративных процессов, в первую очередь, астроцитарных клеток нейроглии и, в то же время, вызывает у больных аутоиммунные реакции, в частности, за счет иммунологически активных их дериватов, определяя причины сохранения проявлений иммунной недостаточности при проведении лимфотропной терапии хронического травматического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти.

4. Впервые, в условиях лимфотропной терапии, проведена формализация фармакокинетических характеристик радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора и антибиотика амоксиклава.

Методом наименьших квадратов получены уравнения тренда, установлены значения коэффициента детерминации, построены линии тренда, описывающие кинетику фармпрепарата.

Так, однократное измерение количества  $\gamma$ -импульсов на стороне поражения при проведении сцинтиграфии позволяет предсказать

сдвиги данного параметра на протяжении 24 часов после применения  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора. Аналогичная ситуация наблюдается при определении концентрации амоксиклава в сыворотке крови.

**Практическое значение работы.** На основании проведенных исследований, получены новые данные о соотношении выраженности местных проявлений и показателей клеточного иммунитета при тяжелых формах хронического травматического остеомиелита нижней челюсти, которые могут служить маркерами эффективности проводимого лечения.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать к использованию в челюстно-лицевой хирургии, в первую очередь, в постоперационном периоде тяжелых случаев хронически протекающего травматического остеомиелита нижней челюсти прямую регионарную внутриартериальную терапию. Интенсификация кровообращения, образования и оттока лимфы из очага поражения оптимизируют условия для ускоренной нормализации состояния мягких тканей, что особенно ярко выражено при травматическом остеомиелите нижней челюсти. Внутриартериальное применение амоксиклава, обладающего широким спектром действия, при исследованных видах тяжелых форм остеомиелита нижней челюсти усиливает его противомикробное действие, в основе которого лежит увеличение его биодоступности и концентрации в зоне поражения.

Предложена методика объективизации оценки результирующих клинических симптомов, не имеющих метрического выражения, через использование системы их оценки в баллах. К числу таких признаков относятся: выраженность отека и гиперемии, размер и консистенция инфильтрата, состояние слизистой оболочки переходной складки полости рта, характер отделяемого из свищевого



хода, размер и наличие перифокального воспаления региональных лимфоузлов, а также данные ортопантомографии.

Для повышения уровня объективности и информированности процесса диагностики хронического травматического остеомиелита нижней челюсти, определения распространенности очагов деструкции и интенсивности репаративных реакций, протекающих, в первую очередь, в костной ткани, предложено использование метода сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технефором, что дает возможность прогнозировать развитие заболевания и отслеживать изменения, возникающие на фоне проводимой терапии, в течение 24 часов после однократного введения радиофармпрепарата.

**РАЗДЕЛ 1**

**СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОЙ  
КАРТИНЕ, СПОСОБАХ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫХ  
МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА НИЖНЕЙ  
ЧЕЛЮСТИ (обзор литературы)**

Стабильный рост числа гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области во второй половине XX-начале XXI века [11, 19, 22, 52-55] обуславливает постоянное внимание к изучению причин их появления, механизмам развития, клиническим проявлениям, а также методам диагностики и лечения.

Этому также способствуют усложнение этиопатогенетических факторов, недостаточно ранняя обращаемость пациентов, значительные трудности в диагностике и не всегда адекватное комплексное лечение данных форм патологии [17, 56 - 61].

К числу гнойно-воспалительных заболеваний челюстей относятся остеомиелиты [62, 63], которые по происхождению разделяются на одонтогенные (ОО), т.е. возникшие как осложнения других септических заболеваний зубов, челюстей или мягких тканей лица, и травматические (ТО), развивающиеся после травм челюстно-лицевой области [64-66]. В зависимости от длительности и характера течения выделяют острые, подострые и хронические формы остеомиелитов [66-68]. В связи с тем, что травматический остеомиелит является предметом нашего исследования основное внимание, в дальнейшем, будет уделено именно данным формам патологии.

1.1 Клиническая картина хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.

Травматический остеомиелит развивается чаще постепенно, без резко выраженной острой фазы, что обусловлено возможностью свободного оттока раневого отделяемого и гнойного экссудата из области перелома челюсти.

На начальном этапе наблюдается появление воспалительного очага в области перелома, болей, инфильтрации отека окологлазничных тканей, гиперемии кожи, лихорадки, лейкоцитоза и др. Слизистая оболочка рта разорвана, инфильтрированная и отечная. В последующем в области травмы формируется стойкий свищ, не подвергающийся самостоятельному заживлению. Зачастую, в этих условиях, гнойное отделяемое может продолжаться несколько месяцев после травмы челюстей.

Большое значение в диагностике травматического остеомиелита челюстей принадлежит рентгенографии, свидетельствующей, что уже на 3-й неделе после повреждения челюсти образуются очаги деструкции костной ткани. Повторные рентгенологические обследования позволяют выявить нарастание не только гнойно-некротических, но и репаративных процессов в кости.

Клинико-рентгенологический анализ травматического остеомиелита нижней челюсти позволил [72] выделить ряд его форм: 1) очаговый гнойно-деструктивный процесс в кости при консолидации отломков; 2) очаговый гнойно-деструктивный процесс раневых поверхностей кости без консолидации отломков; 3) диффузный гнойно-деструктивный процесс в кости с образованием секвестров, без признаков сращения отломков.

У больных первой группы наблюдается ограниченный воспалительный процесс, с инфильтрацией мягких тканей и образованием изолированных абсцессов.

У лиц, относящихся ко второй и третьей, рентгенологически выделенных групп, воспалительный процесс протекает более активно и, нередко, сопровождается симптомами гнойно-резорбтивной лихорадки.

Нужно подчеркнуть, что удаление зуба из щели перелома, разрез в месте наибольшей инфильтрации тканей, обеспечивающие адекватное дренирование костной раны, обычно приводят к abortивному течению заболевания и снижению вероятности появления хронических форм травматического остеомиелита [111, 113, 117].

Внедрение в практическую медицину новых объективных методов диагностики остеомиелитов челюстей (компьютерная томография, ультразвуковая эхоостеометрия, импедансная плетизмография, инфракрасная термография и др.) существенно расширили возможности определения характера и распространения патологического процесса, особенно, в остром периоде остеомиелита. Однако, тщательный учет клинических проявлений и динамики симптомов в условиях комплексного лечения ХТОНЧ сохраняют свою актуальность [67, 69, 71, 73 - 75].

Ранее отмеченное, увеличение числа гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи [11, 19, 22, 52 - 55] сопровождалось возрастанием доли тяжелых, длительно персистирующих и прогрессирующих их форм, характеризующихся развитием таких грозных осложнений, как контактный медиастинит, вторичные внутричерепные воспалительные процессы, сепсис и др. Это явилось

причиной устойчивого интереса специалистов к проблеме гнойной инфекции и основой для дальнейшего совершенствования лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [6, 21, 76 - 88].

Одновременно было показано, что в группе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области к концу XX века появилось значительное количество атипично текущих абсцессов, флегмон, лимфаденитов, одонтогенных и травматических остеомиелитов. При этом вопросы этиопатогенеза подобных проявлений болезней остаются малоизученными [14, 15, 58, 89 – 93].

В то же время, многообразие клинических проявлений создает дополнительные трудности для распознавания и последующего лечения данных болезней, в частности травматического остеомиелита нижней челюсти [10, 15, 79, 91, 94 - 98].

Грозным гнойно-воспалительным заболеванием челюстей продолжает оставаться хронический травматический остеомиелит нижней челюсти. Несмотря на значительный прогресс в лечении осложнений травм челюстей, частота возникновения воспалительных процессов и развития травматического остеомиелита не обнаруживает тенденции к снижению [51, 95, 105 - 109].

Острая стадия травматического остеомиелита НЧ (нагноение костной раны) характеризуется появлением в концевых отделах отломков острого гнойного воспаления, выходящего за пределы зоны некроза костного мозга. Одновременно образуется демаркационный вал с перифокальной репаративной реакцией, периостальным костеобразованием, расширением сосудистых каналов и активацией остеокластических процессов в костной ткани самой нижней челюсти [1, 3, 9]. Хроническая стадия ТОНЧ отмечается затуханием

репаративного периостального костеобразования, завершением формирования секвестральной полости, включающей в себя пиогенную капсулу и костный секвестр. Данная полость, как правило, сообщается свищевым ходом с внешней средой [62, 63, 65, 66, 72]. При неадекватной первичной хирургической обработке травмы нижней челюсти, в частности, при сохранении поврежденных зубов, шатающиеся зубы и мягкие просветы между их корнями и поверхностью альвеол могут заполняться гнойным отделяемым, грануляционной тканью и выполнить роль своеобразных свищевых ходов [64, 67, 68].

Основными факторами развития травматического остеомиелита нижней челюсти, по данным большинства авторов, является позднее обращение и, соответственно, несвоевременное проведение лечения [110 - 116].

1.2 Диагностика травматического остеомиелита нижней челюсти.

Еще одним фактором, определяющим развитие ХТОНЧ у больных с травмой челюстно-лицевой области, в настоящее время, является существующее рентгенологическое обследование, которое зачастую приводит к ошибкам в диагностике, в частности, к невыявлению двойных переломов, в т.ч. ветвей нижней челюсти [51, 107, 117, 118], что требует разработки новых объективных, неинвазивных методов диагностики, в частности, радиологических.

Из них наше внимание привлекли возможности медико-биологического использования такого химического элемента, как технеций.

Технеций (Tc) в медицине используется в виде фосфатных комплексов (дифосфата, пирофосфата и др.) <sup>99</sup>-радиоактивного

изотопа ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Наиболее широко для сцинтиграфии костей в странах СНГ [39] используется  $^{99m}\text{Tc}$ -полиметилефосфат, известный под коммерческим названием  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор.

$^{99m}\text{Tc}$  является гамма-излучателем с энергией 140 KeV (88,3-90,1%), периодом полураспада 6,0-6,04 часа [37, 38]. Вводимая активность достигает 185-370 МБк, а лучевая нагрузка составляет: на тело –  $4,7 \times 10^{-3}$ , а на скелет –  $9,4 \times 10^{-3}$  МЗв/МБк [36]. Продуктом его распада является 99 изотоп молибдена с периодом полураспада 66,7 часов [37].

Изучение фармакокинетики  $^{99m}\text{Tc}$  показало [35, 36], что в течении первых 6 часов после введения его содержание в костях колебалось от 48 до 55% от использованной дозы, в крови - от 4,35 до 0,08%, мышцах – 3,14 – 0,45% и почках от 3,63 до 0,01%. Данный радиофармпрепарат (РФП) быстро элиминируется из крови и уже через 3 часа в моче обнаруживается 40% от его первоначальной активности [35]. Таким образом, во время равное периоду полувыведения  $^{99m}\text{Tc}$  уровень РФП в костной ткани остается стабильным, тогда как в других органах он резко снижается. Максимальное содержание данного РФП в грамме костной ткани достигает 6,4-7,2% ее массы не превышая соотношения кость/мягкие ткани 6:1 [36].

Сравнительное изучение фармакокинетических характеристик радиоактивного технеция показало [36], что по таким показателям как плазматический и почечный клиренсы, тропизму к мягким, костной или к патологической костной ткани  $^{99m}\text{Tc}$  превосходит  $^{18}\text{F}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{87}\text{Sr}$  и  $^{47}\text{Ca}$ .

Актуальным вопросом в изучении медицинских свойств  $^{99m}\text{Tc}$  является определение механизмов его накопления в опухолях и, в

целом, в костной ткани. На ранних этапах исследований считалось [34], что накопление  $^{99m}\text{Tc}$  отражает уровень деструктивных процессов. Однако, более поздние наблюдения [36, 119] привели к заключению о том, что данный РФП, не являясь аналогом кальция, активно включается в костную ткань, как при остеопорозе, так и при остеомалации. По мнению авторов, это происходит за счет усиления кровотока, повышения проницаемости сосудистой стенки и/или поверхностного связывания. Изучение этого аспекта проблемы показало [35], что  $^{99m}\text{Tc}$  связывается с гидроксиапатитом кальция, степень которого прямопропорциональна интенсивности кровотока в исследуемом участке костной ткани. Вместе с тем, анализ полученных результатов привел авторов к заключению о возможности взаимодействия РФП с коллагеном, особенно с его незрелыми формами.

Анализируя данную проблему, Ю. Б. Лишанов, В. И. Чернов, 2004 [39] пришли к заключению о том, что увеличение аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$  наблюдается как в областях с высокой остеобластической активностью, так и в зонах гиперемии.

Определение возможности клинического применения  $^{99m}\text{Tc}$  прошло ряд этапов.

На начальных стадиях предполагалось использовать его для диагностики опухолей мягких тканей, что было обусловлено его преимущественным накоплением в них. Было установлено [38], что соотношение содержания радиоактивного технеция в опухолевой, по сравнению со здоровой тканью составляет 5-7:1. На этом этапе была показана возможность применения данного РФП для диагностики опухолей слизистых оболочек полости рта, мягких тканей головы и шеи [34]. Установлено накопление  $^{99m}\text{Tc}$  в таких злокачественных



новообразованиях как фибросаркома, синовиальная саркома, рабдомиосаркома, гемангиосаркома, липосаркома, нейрофибросаркома и лимфосаркома [38]. Рекомендовалось [37] применение радиоактивного технеция для сканирования щитовидной железы, почек, печени, легких, мозга и костной системы. Однако, в последующем оказалось, что  $^{99m}\text{Tc}$  в большей степени подходит для диагностики поражений костной ткани. В частности, для визуализации скелетогенных и костномозговых злокачественных и доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований, метастатических поражений скелета и поиска дополнительных очагов поражения при первично-множественных опухолях, в частности, при саркоме Юинга, костно-хрящевом экзостозе или хондроматозе [36, 119], при таких доброкачественных опухолях как, например, адамантинома или твердая одонтома [34].

Одновременно, было показано увеличение содержания РФП у больных с переломами нижней челюсти, при их осложнениях, включая остеомиелит [35], при кариесе, в воспаленных альвеолах и даже в альвеолах уже удаленных зубов [34]. Эти факты расценивались авторами как явление, относящееся к погрешности методики и требующее повторного проведения исследования.

Признавая повышенное накопление  $^{99m}\text{Tc}$  при клинических проявлениях остеомиелита трубчатых костей [39], авторы, тем не менее, приходят к заключению о малой пригодности данного РФП для диагностики хронического остеомиелита, отдавая предпочтение  $^{67}\text{Ga}$ .

Оценивая диагностические возможности, предоставляемые использованием  $^{99m}\text{Tc}$  в челюстно-лицевой хирургии И. Г. Кныш, 1976 [38] писал «...радиоиндикация с помощью  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата при обследовании больных с травмой челюстно-лицевой области

позволяет получить информацию о характере репаративных процессов, уточнить степень местных изменений метаболизма кости, выявить участки переломов неопределяемых рентгенологически ...».

Таким образом, описанное ранее, накопление  $^{99m}\text{Tc}$  в очаге остеомиелита трактовалось как фактор, затрудняющий диагностическое использование РФП, которое не предусматривает применение радиоактивных солей технеция для диагностики гнойно-септических заболеваний, в частности, остеомиелита нижней челюсти.

Традиционно в клиническом течении травматического остеомиелита выделялась его короткая острая стадия [114, 120]. В современном течении травматического остеомиелита нижней челюсти редко удается установить ее симптомы, тогда как отсутствие консолидации переломов и первично хронические симптомы воспаления стали типичными. В настоящее время ХТОНЧ характеризуется большой длительностью, постоянно-прогрессирующим течением, трудностями диагностики и лечения, частым возникновением ложных суставов и наличием значительных дефектов кости, что делает совершенствование способов его распознавания все более актуальным [95, 104, 112, 121 - 124].

1.3 Этиология и патогенез травматического остеомиелита нижней челюсти.

Общеизвестно, что причиной развития гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, как и других инфекционных заболеваний, является сочетание воздействия микробного фактора и измененной реактивности организма больного [61, 87, 88, 342], что, очевидно, необходимо учитывать для успешного лечения ХТОНЧ.

В 60 - 70-х годах XX века ведущая роль в развитии гнойных заболеваний челюстей принадлежала стафило- и стрептококкам [58,

101, 125 - 128], в том числе, устойчивым к большинству антибактериальных препаратов штаммам [58, 90, 101, 125, 126]. Однако, в последнее время, привлек особое внимание тот факт, что в обычных условиях в полости рта облигатно-анаэробные бактерии преобладают над аэробной микрофлорой [129 - 135]. Все чаще при микробиологическом обследовании больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстей [12, 106, 136 - 144], включая одонтогенные инфекции [55, 145 - 148], высеваются неспорообразующие анаэробные бактерии [81, 135, 137, 140, 149 - 151]. Установлено [131, 139, 144, 146, 150, 152 - 155] большее значение данных видов микроорганизмов в появлении атипично протекающих и хронических форм данных заболеваний. Зачастую, определяющая роль в развитии гнойно-воспалительных процессов принадлежит ассоциациям анаэробной и аэробной микрофлоры, включающим от 1 до 7 видов анаэробных и 1-2 вида аэробных бактерий [81, 97, 106, 133, 156, 157]. Наибольшее клиническое значение среди них имеют представители родов *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Vellonella* и ряда других [132, 135, 137, 138, 140, 142, 143, 146, 151, 158 - 169].

Существенную роль, среди причин появления гнойно-воспалительных заболеваний челюстей, играет нозокомиальная инфекция, которая удлиняет сроки лечения, вызывает развитие осложнений, формирование инвалидности и т.д. [170 - 174].

При микробиологическом исследовании экссудата из очагов гнойного воспаления челюстно-лицевой было установлено, что в 88,3% случаев в составе микрофлоры доминируют неспорообразующие анаэробные возбудители, в 81,3% - ассоциации аэробно-анаэробных и сочетания строгих анаэробов и факультативно-

анаэробных бактерий [175]. Данный сложный микробиологический состав условно патогенных эндогенных возбудителей во многом определяет как характер клинического течения, так и сложность его антибактериального лечения.

Особое наше внимание привлек тот факт, что при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, вызванных различными бактериальными ассоциациями [132, 142, 151, 163], обладающих синергичными свойствами в отношении патогенетических механизмов [81, 133], они проявляют повышенную резистентность к внешним воздействиям [157], включая влияние противомикробных средств.

#### 1.4 Лечение хронического остеомиелита нижней челюсти.

В настоящее время лечение гнойно-воспалительных заболеваний носит комплексный характер и состоит из хирургического вмешательства, антибактериальной терапии, дезинтоксикационного, десенсибилизирующего, стимулирующего и симптоматического лечения.

Принципы хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи основаны на широком раскрытии гнойного очага, удалении причинного фактора, методах антибактериальной обработки раны, дренировании и раннем закрытии ее [57, 76, 92, 175 - 181]. Вместе с тем, анатомические особенности челюстно-лицевой области и шеи создают неблагоприятные условия для активного иссечения пораженных тканей, что требует использования других (нехирургических) методов воздействия. Иссечение же гнойного очага, как это практикуется в общей гнойной хирургии [47], в челюстно-лицевой области не всегда бывает применимым.

В связи с этим, на данном этапе, в случаях тяжелого хронического или атипично текущего воспаления оперативное вмешательство уже не играет главной роли, а нередко замещается консервативной терапией или проводится на ее фоне [58, 97, 100, 182, 142].

Анализируя причины затяжного, постоянно прогрессирующего, течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, значительное число исследователей связывали их с неадекватным и несвоевременным хирургическим лечением, наличием сопутствующей патологии или проведением нерациональной антибактериальной терапии [17, 18, 20, 99, 176, 183 - 186].

Малая эффективность противомикробного лечения нередко обусловлена нерациональным применением антибиотиков, что приводит к селекции и распространению антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов и продолжающемуся альтернирующему действию оставшихся бактерий на ткани [50, 109, 139, 150, 180, 187, 188].

Учитывая комплексный подход к лечению и указанные сдвиги свойств и состава микрофлоры, вызывающей развитие гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, требуется проведение рациональной, адекватной антибактериальной терапии [166, 219, 224], которая, в первую очередь, подразумевает использование эффективных противомикробных средств, в частности, антибиотиков.

Грамотный выбор антибактериальных средств базируется на учете многих факторов: нозологической формы, клинической картины заболевания, тяжести течения, локализации процесса, возраста

больного, его иммунологического и аллергического статуса, наличия предрасполагающих к инфекции факторов, сопутствующих заболеваний внутренних органов, вида возбудителей, их чувствительности и т.д. [55, 166, 289 - 294].

Кроме этого, необходимо учитывать, что чувствительность различных представителей микрофлоры, выделяемых при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, к антибиотикам отличается вариабельностью. В частности, в процессе лечения, чувствительность бактерий может существенно меняться [60, 195, 196] и в хронической фазе заболевания она может иметь совершенно иной характер.

Поскольку факультативные и облигатные анаэробы, а также их ассоциации, являются практически постоянными представителями бактериальной флоры, выделяемой при тяжелых формах хронических и атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, антибактериальная терапия должна проводиться с учетом наличия этих возбудителей [130 – 132, 134, 135, 137, 148, 156, 197, 198]. Анаэробные неклостридиальные бактерии чувствительны к сравнительно небольшой группе антибактериальных препаратов – клиндамицину, линкомицину, рифампицину, хлорамфениколу, обладающих высокой токсичностью [144, 151, 165, 195, 199 - 202]. К антибиотикам цефалоспоринового, бета-лактаманного ряда или производным макролидов эти микробы имеют достаточно вариабельную чувствительность [109, 132, 133, 164, 203 - 205].

Среди широко используемых в настоящее время антибиотиков наше внимание привлеч амоксиклав (аугментин).

Амоксиклав представляет собой комплекс амидопенициллина (амоксициллина) и клавулановой кислоты [206 - 208]. В настоящее

время в странах Европы и в Российской Федерации [209] более 50% амбулаторного потребления пенициллинов приходится на долю данного антибактериального средства.

Фармакопрепарат хорошо всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта, заполнение химусом не влияет на его всасывание. Наибольшая концентрация амоксиклава/клавулановой кислоты в сыворотке крови развивается через 40-60 минут после перорального применения. При внутривенном введении время полужизни амоксициллина составляет 50-80 минут, а клавулановой кислоты – 50-70 минут [209]. Терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 8-9 часов [210]. При внутривенном введении в фармакотерапевтических концентрациях амоксиклав обнаруживается в мышечной и жировой тканях, кожных покровах, органах брюшной полости (например, в печени) и интерстициальной жидкости [209].

Выделяется из организма через почки, при нарушении функции которых дозу препарата следует уменьшать, а интервалы между введениями – увеличивать. При пероральном использовании 60-70% амоксициллина и 40-55% клавулановой кислоты в течение 6 часов выводятся из организма с мочой в неизменном виде [209].

Амоксиклав обладает широким спектром антибактериального действия. Амоксициллин близок по влиянию на микроорганизмы к ампициллину. Клавулановая кислота, получаемая из *Streptomyces clavuligerus*, обладает слабым антибактериальным эффектом, но является мощным необратимым ингибитором бета-лактамаз (за исключением цефалоспоринов), блокируя которые позволяет амоксициллину влиять на пенициллинорезистентные микроорганизмы. К числу таких бактерий относятся золотистый и

эпидермальный стафилококки, стрепто- и гонококки, кишечная палочка и клебсиелы [210, 211].

Данный препарат проявляет клиническую эффективность в 88,2% случаев, тогда как осложнения наблюдаются только у 1,5% больных [210, 212, 213], что свидетельствует об его высокой фармакотерапевтической активности и низкой токсичности. Мета-анализ [214] осложнений показывает, что они, в большинстве, являются дозозависимыми, имеют преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Амоксиклав используется при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты, бронхиты, пневмонии, бронхопневмонии, бронхоэктатическая болезнь, хронический гнойный бронхит, плевриты, абсцесс легкого и др.), инфекциях мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и других органов и тканей, вызываемых чувствительными к препарату микроорганизмами [208]. При данных формах патологии антибактериальная эффективность амоксиклава не уступает комбинации пенициллинов и аминогликозидных антибиотиков [215, 216], что и обусловило его использование, в наших условиях, при различных формах остеомиелита. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть тот факт, что как путь введения, так и особенности фармакокинетики данного антибактериального препарата в условиях гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области изучены ещё не достаточно.

Существует множество факторов, снижающих активность антибиотиков и ограничивающих их применение при лечении хронических и атипично текущих форм воспалительных заболеваний, например, недостаточное проникновение препарата в ткани, полости,



очаги поражения при традиционных путях введения или их антагонизм с продуктами воспаления и др. [132, 150, 167, 187, 189, 196, 202, 217].

Для увеличения эффективности антибактериального лечения было предложено введение антибиотиков непосредственно в гнойную рану при помощи диализа [218], интранодулярное введение (в регионарные лимфатические узлы) [219], эндолимфатическое использование [201], внутриартериальное введение [9,32]. Изучение особенностей фармакокинетики гентамицина у крыс при региональном лимфотропном применении показало его повышенное накопление в подчелюстных лимфатических узлах, слюнных железах и других органах и тканях верхней части шеи, по сравнению с внутримышечным введением [220]. Результаты этих наблюдений, в сочетании с определением клинической эффективности региональной лимфотропной антибиотикотерапии [221-224] позволили рекомендовать ее для лечения одонтогенных и неодонтогенных серозных лимфаденитов, аденофлегмон, остеогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области.

В пользу большей эффективности региональной лимфотропной терапии говорят экспериментальные исследования В. М. Буянова и соавт. (1991) [225], изучавших на собаках возможности проведения внутриартериальной стимуляции регионарного тканевого лимфооттока и сравнительной ее оценки с имеющимися внутривенными методами детоксикации.

В эксперименте на животных этими авторами было установлено, что эффект от регионарного внутриартериального применения лимфостимулирующих препаратов в 1,5 раза превосходит аналогичный эффект при внутривенном. Поэтому

указанные авторы сделали вывод, что внутриартериальная стимуляция регионарного органного лимфооттока – наиболее эффективный и предпочтительный способ регионарного усиления абсорбции лекарственных веществ из органов в лимфатическую систему.

Таким образом, признавая тот факт, что в последние годы сформировалось достаточно дифференцированное отношение к назначению антибиотиков с учетом типа воспалительной реакции, стадии воспалительного процесса (серозная, гнойная), состояния иммунного статуса и др. [15, 93, 100, 160, 226, 227], необходимо подчеркнуть, что существующие представления об отличиях способов использования антибиотиков в достаточной степени еще не конкретизированы.

1.5 Иммунология хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.

Еще одним аспектом проблемы, требующим изучения, является нарастание иммунодефицитных состояний, связанных с применением высокоактивных антибиотиков, их депрессивное действие на иммунитет и неспецифические факторы защиты [14, 109, 226, 228].

Решающее значение в развитии, течении и исходе гнойно-воспалительных процессов, в том числе и челюстно-лицевой области, придается, на данном этапе, состоянию реактивности организма, его неспецифическим и специфическим защитным реакциям, [ 79, 100, 183, 229-237], в частности, иммунным процессам. Известно, что изменения реакций иммунитета в значительной степени определяют как характер и форму течения заболеваний, включая гнойно-септические формы патологии, так и особенности их общих и

местных симптомов [24, 56, 112, 238, 239]. Неадекватный или недостаточный иммунный ответ лежит в основе незавершенности воспалительного процесса, когда заболевание принимает длительное течение, переходит в хроническую стадию или приобретает атипичное течение [10, 11, 24, 97, 140, 235, 241 - 244].

Еще на ранних этапах изучения сдвигов показателей иммунитета при развитии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области было показано их наличие. Так, при затяжных формах течения было выявлено развитие лейкопении [10, 97, 100], установлена прямая зависимость появления хронических форм заболеваний от феноменов гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунных реакций [24, 26, 245, 246], отмечены нарушения иммунитета при вялом течении флегмон челюстно-лицевой области [79] и травматическом остеомиелите нижней челюсти [97, 100]. На этом этапе изучения наибольшее распространение в клинической практике имело [22, 247-252] определение содержания среднемолекулярных пептидов, лейкоцитарного индекса интоксикации, сорбционной способности эритроцитов и др.

Однако, наиболее информативными показателями состояния иммунных процессов при ХТОНЧ, в настоящее время, признаны: фагоцитоз, содержание ведущих классов иммуноглобулинов, показатели клеточного иммунитета (количество Т-клеток, О-клеток, Т-хелперов и Т-супрессоров и их соотношения) [24, 25, 100, 102, 103, 139, 140, 241, 253 - 255]. При гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, в частности, при флегмонах и остеомиелитах установлена определенная закономерность между тяжестью течения процесса и изменениями в гуморальном и

клеточном звеньях иммунитета [105, 112, 162, 232, 245]. При постоянно обостряющемся и прогрессирующем течении ХТОНЧ было показано [1, 5] наличие умеренного угнетения и дисбаланса иммунологических реакций, проявившихся в снижении фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов, морфологических нарушениях лимфоцитов, моноцитозе, повышении содержания иммунных комплексов и лейкоцитарного индекса интоксикации при нарушении соотношения  $CD_4/CD_8$  и снижении индекса нагрузки.

Вместе с тем, необходимо признать, что в большинстве вышеуказанных исследований были изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета при острых формах гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Вместе с тем, при затяжном течении гнойных процессов, развитии тяжелых хронических и атипичных форм гнойных заболеваний состояние иммунной системы и других показателей гомеостаза, их значение в качестве диагностических и прогностических критериев изучены еще недостаточно [97, 110, 256, 257].

Для изучения участия нервных механизмов в репаративных процессах, протекающих в очаге патологии после оперативного лечения хронического травматического остеомиелита, нами были выбраны белки, относящиеся к классу нейроспецифических, т.е. присущих, в первую очередь, нервной ткани. Из данного класса протеинов нами были отобраны молекула адгезии нервных клеток, глиальный фибриллярный кислый белок и белок S-100  $\beta$ , играющие различную роль в нервных процессах, на характеристике биологической активности которых целесообразно остановиться.

Обеспечение адгезивных свойств клеток ткани головного мозга осуществляется несколькими типами гликопротеинов. К числу подобных нейроспецифических белков относится молекула клеточной адгезии нейронов (NCAM, МАНК), участвующая во взаимодействиях типа нейрон-нейрон и нейрон-матрикс [258].

NCAM первой идентифицированной в 1974 г. E. Book'om и O. Jorgensen'om молекулой клеточной адгезии [259]. В 1977 г. белок был выделен в чистом виде из среды культуры ткани сетчатки цыпленка [260].

В настоящее время установлено, что МАНК является гликопротеином, который отличается у различных животных по полипептидному составу, содержанию углеводных компонентов и растворимости.

В ходе онтогенетического развития организма эмбриональную форму белка сменяет взрослая и оба варианта NCAM могут быть как растворимыми, так и мембранносвязанными [261 - 263].

Последующее изучение соотношений мембранных и растворимых форм у различных животных показало, что молекулярная масса изоформ МАНК может колебаться в пределах 10 кДа, тогда как присутствие основных видов гликопротеина является стабильным [264]. Взрослые формы молекулы адгезии нервных клеток содержат три полипептида: NCAM-180, NCAM-140 и NCAM-120. Первые два соединения являются интегральными трансмембранными белками, отличающимися величиной цитоплазматического домена. NCAM-120 лишена трансмембранного домена и соединяется с мембраной клеток через фосфатидилинозитол [265].

Соотношение между указанными изомолекулярными формами зависит от изучаемого образования центральной или периферической нервной системы, типов клеток нервной ткани и компартмента клеточной мембраны.

Так, присутствие NCAM-180 и NCAM-140 является характерным для нейронов [40], а NCAM-120 – для нейроглии [41], причем соотношение их в различных структурах головного мозга неодинаково [42].

Важным представляется, что полисиалирированные (эмбриональные) виды NCAM экспрессируются всеми типами клеток центральной и периферической нервной системы в период их миграции и роста [266], а содержание МАНК достигает максимума в период наиболее активного синаптогенеза, отражающего состояние пластических процессов в нервной ткани.

Вместе с тем, необходимо отметить, что по мере снижения степени сиалирирования молекулы адгезии нервных клеток увеличивается, присущая им, сила адгезивности [42, 267].

Все три полипептида взрослых форм NCAM являются продуктом одного гена, который был картирован в мышинной хромосоме 9 [266] и в локусе q23 хромосомы 11 генома человека. Примерно 80% этого гена изучено и представляет собой сложную экзон-интронную организацию [268].

Основываясь на нуклеотидной последовательности гена NCAM, которая подобна гену цепи дельта-T3 белка Thy-1 рецептора Т-лимфоцитов, молекулу NCAM отнесли к иммуноглобулиновому суперсемейству [269].

Три полипептида NCAM образуются в результате альтернативного сплайсинга РНК-продукта одного гена. В этом

процессе экзоны 1-14 кодируют внеклеточный домен, общий для всех трех полипептидов. В результате сплайсинга экзонов 14 и 15 образуется мРНК, кодирующая NCAM-120 форму. Экзоны 16, 17 и 19 кодируют мембранный и цитоплазматический домены, общие для форм NCAM-180 и NCAM-140 и, наконец, экзон 18 кодирует цитоплазматический домен, специфичный для NCAM-180. Считают, что этот домен является специфическим сайтом для взаимодействия с цитоскелетными компонентами клетки [270].

Основной функцией молекулы адгезии нервных клеток является обеспечение адгезии клеток в пределах ткани. При этом межклеточные контакты обеспечиваются гликопротеинами как свободно распределенными по всей поверхности клетки, так и, в основном, молекулами расположенными непосредственно в зонах клеточных контактов, основным видом которых, в нервной ткани, являются синапсы [271].

В соответствии с этой основополагающей позицией представляется целесообразным более детально проанализировать, имеющиеся в литературе данные о функции NCAM.

На модели унилатеральной ризотомии крыс было показано, что дифференциация приводит к повышению экспрессии полисиалированной МАНК в нейронах спинного мозга [272].

У мышей с расстройствами синтеза NCAM-180 выявлены [273] замедление развития и нарушение смены циркадных ритмов.

В позднем постнатальном периоде NCAM в больших концентрациях локализована в пре- и постсинаптических мембранах нейронов, где изоформы МАНК, по мнению исследователей, участвуют в синаптических модификациях, модулированных нейрональной импульсной активностью [258, 271, 273].

Показано [274 - 276] накопление данного нейроспецифического белка в мозговых образованиях при формировании энграмм условно-рефлекторной памяти.

На сегодняшний день существуют, на наш взгляд, несколько доказательств роли NCAM в молекулярных механизмах, связанных с процессами синаптической пластичности. Установленная тесная прямая корреляция между областями мозга, в которых активно протекает нейрогенез с экспрессией NCAM [277].

Изучение механизмов воздействия данного гликопротеина на синаптическую пластичность показало, что очищенные фрагменты МАНК и антитела к ним модулируют активность G-белка и уровень ионизированного внутриклеточного кальция, что соответственно либо усиливает, либо затрудняет формирование долговременной потенциации в культуре нейронов гиппокампа [278, 279]. У семейства рецепторов фактора роста фибропластов идентифицирован [280, 281] САМ-подобный домен, антитела к которому ингибируют нейритный рост, стимулированный NCAM. При взаимодействии молекулы адгезии нервных клеток с этим типом рецепторов показаны накопление арахидоновой кислоты и диациглицерола, активация диациглицероллипазы и Ca-каналов N- и L-типа.

Т.о., в настоящее время накапливаются данные о тесной взаимосвязи молекулы адгезии нервных клеток с различными внутриклеточными каскадами сигнальных реакций, регулирующими функциональную и, главное, пластическую активность нервных клеток.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP, ГФКБ), в соответствии с существующими, в настоящее время, представлениями ГФКБ, входит в состав промежуточных филаментов (ПФ) (диаметром



8-12 нм) цитоскелета клеток. Основное значение белкового цитоскелета заключается в регуляции и поддержании размера и объема клеток, он также участвует в реализации генетической программы, способствует структурной интеграции метаболизма и пространственному расположению субклеточных органелл [282]. GFAP относят к отдельному семейству (Тип III) ПФ, которые являются основными цитоплазматическими органеллами, позволяющими ориентировать расположение астроцитов в ткани мозга.

Глиальный кислый фибриллярный белок впервые выделен из мозга лиц, умерших от рассеянного склероза [283], склеротические бляшки которых содержат значительное число фиброзных астроцитов.

GFAP представляет собой амфифильный белок, имеющий сродство гидрофобным радикалам [284].

В ткани мозга ГФКБ находится в растворимой и связанной с ПФ (филаментной) формах [285].

В белом веществе мозга растворимая форма GFAP составляет около 25% от пула белка [285].

В процессе онтогенетического развития, в период рождения плода начинается синтез глиального фибриллярного кислого белка [43]. К периоду созревания астроцитов возрастание экспрессии ГФКБ приводит к тому, что он становится основным белком их промежуточных филаментов [44, 45].

В культурах клеток было установлено, что появление ГФКБ коррелирует с морфологической дифференцировкой астроцитов [286]. Уровень GFAP и кодирующей этот белок м-РНК параллельно увеличиваются с момента рождения до 15 дня (фаза астроцитарной

пролиферации), а потом понижаются в течение периода астроцитарной дифференцировки. После этого концентрация ГФКБ стабилизируется, а уровень кодирующей его м-РНК еще некоторое время снижается [287].

В первичных астроцитарных культурах был обнаружен двухфазный оборот глиального кислого фибриллярного кислого белка, при этом один пул протеина имел срок полужизни 8 дней, а второй – менее 8 часов [288]. Пул ГФКБ с меньшим сроком полужизни, в основном, присутствовал в период раннего развития мозга мышей, тогда как другой был ассоциирован с более поздними стадиями созревания [289].

Изучение функционального значения глиального кислого фибриллярного белка показало, что он обладает способностью стабилизировать цитоскелет астроцитов и, во взаимодействии с филаментами, ядерной и плазматической мембранами, поддерживать форму данных клеток [46].

Выделенный В.В. Moore и D. Mc Gregor'ом (1965) из мозга быка кислый специфический белок был назван S-100 из-за способности оставаться в растворенном состоянии при 100% насыщении сульфатом аммония [290]. Позднее данный нейроспецифический белок был получен из мозга рептилий, птиц, млекопитающих, включая человека [291] и установлено, что антитела к нему реагируют с экстрактами нервной ткани всех позвоночных животных [292] у которых происходит и синтез белка S-100 [293, 294]. В настоящее время установлено присутствие в мозговой ткани обширного семейства белков, различающихся хроматографически и реагирующих с антисывороткой к белку S-100 [295]. Данное семейство сейчас включает в себя 20 близкородственных белков, 13 из которых

образуют единый генный кластер на хромосоме 1q 21 человека [296]. Из этого семейства наибольшее внимание привлекают НСБ S-100 $\alpha$  и S-100 $\beta$  [297, 298]. В клетках нервной системы S-100 $\alpha$  представляет собой димер, включающий  $\alpha$  и  $\beta$  субъединицы, а S-100 $\beta$  – гомодимер, состоящий из двух  $\beta$ -субъединиц. Изучение распределения НСБ S-100 показало его присутствие в клетках центральной и периферической нервной системы [291, 292, 294]. Изучение содержания S-100 в других органах и тканях показало его присутствие в сердце, печени, селезенке, почках, яичниках и коже [299], а также в меланоцитах и клетках злокачественных меланом [300]. Это позволяет [301] считать « ... белок S-100 не только нейроспецифическим белком, но... и маркером клеток, имеющих эктодермальное происхождение ». Особое наше внимание привлеч тот факт, что период полужизни этого НСБ составляет от 6 до 12 часов [302, 303], что, возможно, свидетельствует о его высокой функциональной нагрузке.

Анализ распределения S-100 в нервных клетках показал, что 90% его содержится в цитоплазме, 5-7% связано с мембранами и 0,55% находится в ядре [292]. Установлено, что в глиальных клетках этот белок диффузно расположен в цитоплазме, накапливается в наружных мембранах митохондрий, аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме, микротрубочках [304, 305]. Было установлено присутствие S-100 в синапсоммах нервных клеток, где 85% его находится в растворимой фракции, а 15% - связано с мембранами [306, 307].

Основной ролью белка S-100 в головном мозге, как полагают, является его участие в формировании и фиксации временных связей,

приводящих к появлению у позвоночных устойчивых навыков [294, 338]. Установлена существенная роль, которую играет данный НСБ в процессах обучения [308, 338], хранения и извлечении памятного следа [309, 310]. Гибридологический анализ связи между концентрацией S-100 и способностью к обучению мышей [311, 312] и крыс [313] показал, что наследование этих двух признаков происходит параллельно. Трансгенные мыши (имеющие многократную копию гена S-100  $\beta$ ) проявляют дементноподобные изменения когнитивных процессов [314].

Изучение динамики концентрации белка S-100 в культуре клеток глиомы C<sub>6</sub> показало его появление в конце логарифмической и активной продукции в стационарной фазах ее развития. Это позволило авторам, предположить наличие индуцирующего влияния данного НСБ на формирование клеточных контактов [292].

Биохимические основы влияния белка S-100 на функции нервных клеток, в настоящее время, окончательно еще не установлены.

Анализ участия S-100 $\beta$  в процессах дегенерации и регенерации нервных клеток позволил предположить способность, высвобождающихся в экстрацеллюлярное пространство, белков этого семейства модулировать клеточную пролиферацию [293, 294, 315]. Добавление в культуральную среду белка S-100 $\beta$  обеспечивает возможность образования и роста нейритов [47] и выступает в качестве дифференцирующего фактора для глиальных и нервных клеток [48].

Кроме нейротрофических свойств белка S-100 существенный интерес вызывают механизмы его воздействия на ядерный аппарат

клеток нервной системы. Синтезируется S-100 в цитоплазме глиальных клеток, а затем данный НСБ поступает в ядра, где связывается с ядерной мембраной, ламинно-поровым комплексом и РНП-сетью, входящими в состав ядерного матрикса [304, 316]. Стимулируя процессы фосфорилирования [317], данный пептид регулирует процессинг РНК, происходящий в составе РНП-частиц во время транспорта в мембране и/или на самой мембране [318]. Возможно, что подобный эффект S-100 обусловлен повышением, под его воздействием, активности РНК из ядер, отмеченного параллельно с интенсификацией транспорта РНК из ядра [319].

Сдвиги содержания НСБ S-100 обнаружены в органах и тканях людей при различных патологических процессах. Изменен уровень протеина в мозге больных синдромом Дауна [319 - 321], установлена прямая зависимость между концентрацией S-100 в спинномозговой жидкости и атрофией мозга при болезни Альцгеймера [322].

Повышение содержания в крови данного НСБ было отмечено при детском церебральном параличе [323], при повреждениях мозга в кардиохирургии [324, 325], при остром ишемическом инсульте [326] и травмах головы [327]. Нужно отметить, что увеличение концентрации S-100 в сыворотке крови установлено при целом ряде заболеваний не связанных с поражениями мозга: карциноме почек [328], гортани [329], меланоцитных опухолях [330], системной красной волчанке [331], атеросклерозе аорты [332] и др.

Таким образом, нейроспецифический белок S-100  $\beta$  относится к числу белков, принимающих участие в различных функциях мозга, играющих существенную роль в когнитивных и мнестических процессах, повышение содержания S-100 наблюдается при различных патологических состояниях. Очень важными представляются

полученные в последнее время факты об увеличении экспрессии НСБ S-100 при некоторых формах патологии головного мозга, что позволяет предположить, что он играет роль маркера глубины поражений ЦНС.

Резюмируя приведенные данные о физико-химических и функциональных свойствах указанных нейроспецифических белков можно прийти к следующим выводам: 1) МАНК является маркером нейронов, который располагается, преимущественно в поверхностных слоях мембран и зонах контактов нервных клеток и экспрессируется при активации образования синапсов в реакциях нейрогенеза. Данные реакции усиливаются при интенсификации пластических (в частности, репаративных) процессов, в том числе, протекающих в постоперационном периоде лечения различных форм остеомиелита;

2) ГФКБ - протеин, который локализуется в промежуточных филаментах цитоскелета астроцитов, который накапливается в ходе дифференцировки данного типа нейроглиальных клеток, интенсифицирующейся при созревании нервной системы и/или при активации процессов нейрогенеза;

3) НСБ S-100 – располагается, в основном в цитоплазме и синапсосамах нейронов, участвует в образовании временных связей между нервными клетками, индуцируя образование клеточных контактов, клеточную пролиферацию, рост нейритов и дифференцировку нервных и глиальных клеток.

То есть, одновременное определение трёх указанных нейроспецифических белков позволит охарактеризовать состояние глиальных и нервных элементов в ходе заживления операционной травмы при хроническом травматическом остеомиелите.

Существенной особенностью гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи является то, что, как правило, они сопровождаются (выраженным в той или иной степени) синдромом эндогенной интоксикации. Компрометация систем физиологической детоксикации организма, сопровождающаяся развитием этого синдрома, приводит к тому, что общепринятая комплексная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области зачастую оказывается не эффективной, а заболевание развивается в тяжелой, осложненной форме или приобретает хроническое течение [5, 22, 78, 83, 248, 333 - 325]. В силу этого удаление из организма токсинов способствует нормализации иммунных и репаративных процессов и входит в комплекс лечебных мероприятий при хронических гнойно-воспалительных заболеваниях челюстей [8, 22, 30, 33].

Несмотря на степень выраженности этого синдрома, при атипично-текущих и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях, он определяет длительное повреждающее воздействие, образующихся эндогенных токсинов, на лизосомальные мембраны и метаболизм клеток, расположенных как в очаге воспаления, так и в отдаленных органах, прежде всего в органах физиологической детоксикации [336 - 341].

Выводы. Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует об увеличении числа хронических (включая, тяжелые формы) и атипично протекающих гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области, создающих значительные трудности, как для их распознавания, так и для лечения. Актуальной является необходимость улучшения и объективизации диагностики хронических и атипично протекающих гнойно-воспалительных

заболеваний, требуется с новых позиций оценить изменения репаративных процессов, включая показатели иммунитета, в условиях патогенетически обоснованных современных способов лечения.

Одним из путей повышения эффективности лечения стала разработка дифференцированного подхода к комплексному лечению больного с травматическим остеомиелитом челюстей на основании объективной оценки тяжести течения и прогноза заболевания, с учетом особенностей реагирования организма на инфекционный очаг.

Многочисленными исследованиями показано, что эффективность действия антибиотиков, иммуномодуляторов, ингибиторов протеаз повышается при направленном их введении в лимфатическую систему. Однако традиционные способы введения не обеспечивают создания в лимфатической системе и регионарных лимфатических узлах достаточных и стабильных концентраций этих препаратов.

Экспериментальные и клинические поиски путей насыщения лимфатической системы лекарственными препаратами привели к появлению метода не прямой эндолимфатической /лимфотропной/ лекарственной терапии, которая не требует оперативного вмешательства.

Использование не прямой регионарной лимфотропной терапии при лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний самостоятельно ограничено тем, что не прямая регионарная лимфотропная терапия есть регионарной только для соответствующих ей сектора лимфатической системы и не является таковой для органов и тканей, непосредственно вовлеченных в воспалительный процесс.



Учитывая тесную взаимосвязь артериальной кровеносной сосудистой системы и лимфатической во внутритканевом транспорте лекарственных веществ, а также секторальное строение, которое позволяет регионарно насыщать лекарственными препаратами, наиболее перспективным представляется создание регионарных методов лимфотропной терапии на основе стимуляции лимфооттока через артериальное сосудистое русло.

Следует подчеркнуть, что использование регионарной артериальной стимуляции органного лимфооттока позволяет увеличить абсорбцию низкомолекулярных антибактериальных лекарственных средств из интерстициального пространства в лимфатические капилляры, создает высокие концентрации антибиотиков не только в регионарных лимфатических узлах, но и в пораженном органе, а так же длительно поддерживает терапевтический уровень медикаментозных средств в периферической крови [225].

Все изложенное выше и определило основные пути и перспективы развития исследований в этом направлении.

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с 1999 по 2015 г.г. в городском хирургическом центре патологии головы и шеи КП «городская многопрофильная клиническая больница №4» г. Днепропетровска нами проведено обследование и лечение лиц страдающих различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти.

Клинический раздел наблюдений проведен на 451 больного обоего пола, возраст которых составлял от 18 до 52 лет. Для клинических исследований в группы лиц, страдающих травматическим остеомиелитом НЧ, было включено 135 человек, из них 80,8% составляли мужчины, а 19,2% - женщины. Средний возраст пациентов в данной серии наблюдений составляет  $37,8 \pm 2,4$  года. Для изучения эффективности лимфотропной терапии травматического остеомиелита нижней челюсти было отобрано 150 больных, из них 87,5% мужчин и 12,6% женщин. Средний возраст лиц, включенных в эту группу, был равен  $37,5 \pm 2,8$  лет. Длительность заболеваний составляла от 4 - 6 месяцев до 2 - 3 лет.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента клинически установленных и рентгенологически подтвержденных различных форм остеомиелитов нижней челюсти; необходимость в проведении оперативного (с последующим консервативным) лечения; информированное согласие пациента.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующей патологией, которая могла оказывать влияние на клиническую картину болезни и результаты лечения. Все сопутствующие

хронические заболевания были в состоянии ремиссии не менее 1 месяца.

Для определения возможности улучшения диагностики лечения больных ХТОНЧ с использованием метода региональной прямой лимфотропной терапии больные были разделены на ряд подгрупп. Выделенные подгруппы и количество больных в них, а также временные этапы наблюдений представлены в таблице №1.

Таблица 2.1

Распределение больных по группам наблюдений при изучении  
лечения  
травматического остеомиелита нижней челюсти

	Травматический ОНЧ (к-во больных)
I. Острая форма	32
I.1. Исходное состояние	32
I.2. 7 сут. после операт. лечения	32
I.3. 14 сут после операт. лечения	32
II. Хроническая форма	
II.1.Контрольная группа	61
II.1.А. Исходное состояние	61
II.1.Б. 7 сут. после операт. леч.	61
II.1.В. 14 сут. после операт. леч.	61
II.2.Лимфотропная терапия	33
II.2.А. Исходное состояние	33
II.2.Б. 7 суток	33
II.2.В. 14 суток	33
II.2.Г.Отдаленные результаты	24

Для объективизации анализа, обнаруженных сдвигов регистрируемых показателей, наряду с исходными величинами учитывали значение параметров в группе практически здоровых лиц (20 человек) – добровольцев из числа сотрудников клинического

объединения и пациентов, госпитализированных для плановых эстетических операций. Доноры со значительными отклонениями в лабораторных анализах крови из исследования исключались.

Кроме приведенных в таблице 2.1 больных, для изучения возможности расширения диагностических подходов за счет применения  $^{99\text{M}}$ технефора и определения особенностей фармакокинетики амоксиклава при проведении регионарной лимфотропной терапии, в связи с особыми сроками определения регистрируемых показателей, в наблюдения дополнительно было включено 146 больных, как с острыми, так и с хроническими формами травматического остеомиелита НЧ.

Выбор методов и объем обследования определялось, в первую очередь конкретными практическими задачами работы: а) определением наиболее часто встречающихся симптомов тяжелых форм ХТОНЧ; б) установлением возможности их использования в качестве критериев оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза развития данных форм остеомиелитов нижней челюсти.

Программа обследования пациентов, поступивших в стационар с различными формами травматического остеомиелитов НЧ, была стандартизована и включала в себя оценку и анализ жалоб, данных анамнеза, определение их общего состояния, местных проявлений заболевания, а также комплекс лабораторных исследований.

Анализировали данные анамнеза заболевания: дата начала заболевания, число операций ранее перенесенных больным, длительность лечения, причины повторного обращения.

Клиническое обследование пациентов включало оценку жалоб, выявление признаков наличия сопутствующей патологии, анализ объективных показателей общего состояния больных – частоты

дыхания, сердечных сокращений, величины артериального давления, температуры тела и др.

Местное обследование включало внешний осмотр, данные пальпаторного и инструментального исследования челюстно-лицевой области. Выявляли наличие инфильтрации окологлазничных мягких тканей, участков болезненности, флюктуации. Определяли состояние регионарных лимфатических узлов, их консистенцию и болезненность, спаянность с кожей и подлежащими тканями. Оценивали состояние кожи, наличие гиперемии, отека. При наличии свищей отмечали характер отделяемого, зондированием определяли направление свищевых ходов. Пальпаторно исследовали контуры лицевых костей, выявляли наличие и подвижность отломков. Отмечали степень ограничения движений нижней челюсти.

При осмотре полости рта фиксировали внимание на конфигурацию альвеолярных отростков, цвете слизистой оболочки, наличии рубцов, свищей и характере отделяемого из них. Определяли состояние зубов – патологию твердых тканей, подвижность, болезненность при перкуссии.

Выделение ведущих клинических признаков патологии головы, лица и шеи, использование их для дифференциальной диагностики и объективизации распознавания заболеваний является одной из актуальных задач челюстно-лицевой хирургии до настоящего времени [1, 3, 71 и др.]. Наиболее удачной, с нашей точки зрения, является оценка абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области [72]. В её основу были положены такие местные клинические признаки как припухлость (за счет отека и инфильтрации тканей), гиперемия кожи, боль в покое и сопряженные с локализацией процесса

функциональные нарушения (открывания рта, жевания, глотания, речи, дыхания или зрения).

Анализируя клинические признаки остеомиелитов (МКБ X, М 86) мы пришли к заключению о том, что жалобы больных на общую слабость, головную боль, повышение температуры тела, вялость, заторможенность, нарушение аппетита и сна [66, 71] наблюдаются при таких заболеваниях как периодонтит (МКБ X, К 04.5), периостит (МКБ X, М 86.9, М 90.1), абсцессы (МКБ X, L 02.0), флегмоны (МКБ X, L 03.2) и др., т.е. относятся к не специфическим. Выраженность локального болевого синдрома является, как подчеркивалось ранее, наиболее характерным показателем при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области. В то же время, в условиях хронических форм остеомиелита, особенно травматического происхождения, боли имеют затухающий характер [68] и несут ярко выраженный субъективный отпечаток [359-362], что существенно затрудняет их оценку.

При наружном обследовании челюстно-лицевой области при ТОНЧ можно отметить: 1) отек, локальное утолщение или «вздутие» челюстной кости; 2) инфильтрацию окружающих мягких тканей; 3) кожи над инфильтратом истончение и натянутость; 4) наличие свищей, из которых выделяется гной, выступают обильные грануляции [66, 68].

Из этих признаков наличие и выраженность отека так же требует дифференцировки остеомиелитов от периодонтита, периостита, лимфаденита и др. инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, однако, относится к числу наиболее стабильных признаков изучаемых нами форм патологии. Инфильтрация мягких тканей не только отмечается при гнойно-

воспалительных заболеваниях челюстей, включая остеомиелиты, абсцессы и флегмоны, но и отражает тяжесть их протекания, что, безусловно, требует учета выраженности данного параметра. Наличие свища и характер свищевого отделяемого, в настоящее время, расцениваются [62, 66-68, 70] как патогномонические признаки остеомиелитов и, в частности, травматических остеомиелитов нижней челюсти.

При осмотре полости рта слизистая оболочка переходной складки обычно имеет сине-багровый цвет, отечна и муфтообразно утолщена. У шеек подвижных зубов выступают грануляции, и выделяется густой гной [67], что при травматическом остеомиелите НЧ способствует сглаживанию выраженности клинической картины и переходу заболевания в хроническую форму. Состояние слизистой оболочки переходной складки заслуживает, по нашему мнению, особого внимания в связи с тем, что может также сопровождать, например, распространенные формы периостита или нагноившиеся кисты (МКБ X, K 09).

Еще одним важным признаком, сопровождающим лимфадениты (МКБ X, L 04.2) или сиалоадениты (МКБ X, K 11.2) является состояние местных (подчелюстных и подподбородочных) лимфатических узлов [10, 11, 52, 91, 94]. В условиях травматических остеомиелитов НЧ данный параметр будет отражать степень вовлеченности в патологический процесс прилежащих тканей и способствовать оценке эффективности проведения прямой регионарной лимфотропной терапии [27-30, 181, 201, 221, 225].

На основании изложенного выше, нами были выделены в качестве клинических признаков тяжести местных проявлений травматических остеомиелитов нижней челюсти следующие

показатели: выраженность отека мягких тканей на стороне заболевания; размеры и консистенция их инфильтрации; цвет кожи над инфильтратом; наличие свища в фокусе очага поражения; характер свищевого отделяемого; состояние слизистой оболочки переходной складки полости рта на стороне заболевания; состояние и подвижность подчелюстных и подподбородочных лимфатических узлов.

В связи с наличием различной тяжести протекания гнойно-воспалительных заболеваний челюстей, включая остеомиелиты, и необходимость оптимизации и объективизации диагностирования их тяжелых форм нам показалось целесообразным разделить отобранные симптомы по степени выраженности (табл. 2.2).

Местная клиническая картина заболевания дополнялась данными рентгенологического исследования. Для исследования использовали панорамный цифровой стоматологический рентгеновский аппарат ORTHOPHOS Plus DS CepH с мультиимпульсным генератором, рентгеновской трубкой SR 90/15 FN и системой для цифровой обработки изображения SIDEXIS фирмы SIRONA Dental Systems GmbH. В условиях травматического остеомиелита НЧ с помощью ортопантограмм характеризовали ширину, особенности границ щели перелома, присутствие перестроек структуры костной ткани, секвестральной капсулы, деформацию челюсти, наличие отломков, захождение и состояние их границ. Оценка степени тяжести течения остеомиелитов НЧ по данному параметру приведены в таблице 2.3.



Таблица 2.2

Оценка выраженности клинических проявлений острой и хронической форм травматического остеомиелита нижней челюсти.

Симптомы остеомиелитов	Степень выраженности симптомов		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
1. Отек мягких тканей на стороне заболевания	Слабо выражен по сравнению со здоровой стороной	Выражен по сравнению со здоровой стороной	Резко выражен по сравнению со здоровой стороной
2. Инфильтрация мягких тканей на стороне заболевания	Размером до 2,0 см	Размером до 3,0 см	Размером от 3,0 и более см
3. Консистенция инфильтрата	Тестоватый	Плотный	Деревянистый
4. Цвет кожи над инфильтратом	Слабо гиперемирован	Гиперемирован	Резко гиперемирован
5. Наличие свища	Имеется свищ, выполненный грануляциями	Имеется свищ с серозным отделяемым	Имеется свищ с гнойным отделяемым
6. Характер отделяемого из свища	Выделяется серозная жидкость	Выделяется жидкий, зеленоватый гной, в обильном количестве	Выделяется скудный, вязкий, желтоватый гной
7. Слизистая переходной складки на стороне заболевания	Сглажена, умеренно гиперемирована	Отечна, гиперемирована	Инфильтрирована, резко гиперемирована
8. Регионарные лимфатические узлы	Увеличены на стороне патологического процесса, подвижные	Увеличены на стороне патологического процесса, малоподвижные	Увеличены с обеих сторон, малоподвижные

Одним из показателей реактивности организма человека является состояние иммунологических процессов [346, 347].

Таблица 2.3

Оценка выраженности травматического остеомиелита нижней челюсти по данным ортопантограмм.

Виды остеомиелита	Степень выраженности симптомов		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Травматический остеомиелит	Расширение щели между фрагментами челюсти до 1 мм с четкими границами	Щель перелома неравномерной ширины, с расширениями до 8 мм	<p>Перестройка структуры участка костной ткани с наличием секвестральных капсул в области костных фрагментов</p> <p>Посттравматическая деформация участка челюсти с захождением отломков на 0,2-0,8 см со сглаженными контурами без четкой дифференциации отломков</p> <p>Посттравматическая деформация участка челюсти шириной более 0,8 см, края отломков склерозированы</p> <p>Посттравматическая деформация участка челюсти с дефектом костной ткани без четких очертаний, неправильной формы, иногда с наличием секвестральных капсул</p>

Для оценки иммунного статуса больных были применены диагностические методы, основанные на использовании моноклональных реагентов, которые позволили оценить фенотипы основных клеток иммунной системы человека [349, 355]. Для оценки клеточного иммунитета определяли: абсолютное количество лейкоцитов; относительное количество лимфоцитов; относительное количество Т-лимфоцитов (фенотипа CD2+CD3+); относительное количество В-лимфоцитов (фенотипа CD22+); активность фагоцитоза.

Материалом для исследований служили клетки периферической крови.

Для определения количества нейтрофильных лейкоцитов кровь, полученную из локтевой вены стабилизировали гепарином (конечная концентрация 10 ЕД/мл) и разводили раствором Хенкса в соотношении 1:1. Для выделения иммунокомпетентных клеток использовали двойной градиент: фиколл («Pharmacia», Швеция) – верографин («Sporha», Чехия) с плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup> и 1,115 г/см<sup>3</sup> соответственно [358]. В центрифужные пробирки последовательно наслаивали по 2,5 мл компонентов градиента и 4 мл разведенной крови. После центрифугирования получали три слоя клеток: верхний – макрофаги и лимфоциты, средний – гранулоциты и нижний – эритроциты. Нейтрофилы отбирали пастеровской пипеткой, дважды отмывали забуференным физиологическим раствором (рН-7,4) и взвешивали в растворе Хенкса в концентрации 5x10<sup>5</sup> кл/мл. Все манипуляции проводили в силиконированной посуде [356].

Определение Т- и В- лимфоцитов и их субпопуляции проводилось методом иммунофлуоресценции – с использованием моноклональных антител [349, 357].

Метод основан на специфическом взаимодействии используемых моноклональных антител с определенными субпопуляциями лимфоцитов [348, 354]. Метод непрямой иммунофлуоресценции (НИФ) с помощью моноклональных антител (МКА), в настоящее время, является наиболее чувствительным и специфичным.

Для определения CD2<sup>+</sup>; CD3<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup>: 400000 - 500000 клеток, выделенных в градиенте фиколл-верографин, инкубировали 20 мкл МКА в течение 30 мин при комнатной температуре. После чего клетки отмывали 1 мл буфера PBS и центрифугировали при 1000 - 1200 об/мин в течение 2 мин. Затем клетки инкубировали с 20 мкл F(ab)<sub>2</sub> фрагментов антисыворотки против глобулинов мыши, меченых FITC, в течение 30 мин при 4°C. После чего клетки дважды промывали 1 мл изотонического раствора NaCl и ресуспензировали в 50 мкл физиологического раствора. Затем клетки помещали на предметное стекло с 12 лунками, выровненных парафильмом. Стекла преинкубировали, в течение 45 мин, с 50 г/мл поли-L-лизина. Клетки инкубировали на стекле в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем физраствор из лунок осторожно отбирали и вносили в лунки, содержащие по 20 мкл 50 % глицерина, разведенного изотоническим раствором хлористого натрия. При учете реакции объектив микроскопа осторожно опускали в лунку на стекле и определяли свечение, которое, как правило, имело форму круга. Объектив микроскопа - 90x, окуляр - 5-10x. Реакцию учитывали в течение 24 часов после постановки [349, 347].

При оценке фагоцитарной реакции определяли: а) активность фагоцитоза (АФ) – доля фагоцитирующих клеток по отношению к общему числу нейтрофильных лейкоцитов; б) интенсивность

фагоцитоза (ИФ), фагоцитирующий индекс, фагоцитирующее число – среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофильным лейкоцитом.

Кроме этого, проводили анализ соотношений клеток, участвующих в формировании иммунного ответа, что косвенно отражало их кооперативные взаимодействия.

Нами был проведен расчет соотношений клеточных элементов, формирующих иммунный статус больного: 1) отношение суммы нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам (Н+М/Лф) - критерий степени активности воспалительного процесса; 2) отношение лимфоцитов к моноцитам (Лф/М)- регенераторный индекс, характеризующий уровень репаративных проявлений; 3) отношение Т-лимфоцитов (CD2+; CD3+) к В-лимфоцитам (CD22+) – критерий остроты иммунного ответа, характеризующий степень вовлечения лимфоцитарных компонентов восстановительных реакций [350, 351, 352, 353].

Одной из задач данной работы, как указывалось ранее, является увеличение объективности распознавания остеомиелитов нижней челюсти, в том числе, за счет использования радиологических методик обследования. Для решения поставленной задачи больным проводили сцинтиграфию, радиоизотопную ангиографию и ангиосцинтиграфию при внутривенном и внутриартериальном путях введения в условиях ТОНЧ.

В данной группе исследований больным вводили  $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -технефор ( $^{99\text{M}}\text{Tc}$ ) внутривенно, активностью 300-400 МБк за 3-4 часа до проведения сцинтиграфии. Измерение аккумуляции РФП в нижней челюсти проводили (одновременно в обеих ее половинах) в лежачем положении больных с использованием компьютеризированной гамма-

камеры ГКС-200к. Уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$  в зоне остеомиелита оценивали в количестве импульсов  $\gamma$  – излучения. Исследования проводили до и на 14 сутки после оперативного лечения. Реализацию программ записи и обработки результатов сцинтиграфии проводили с помощью системы обработки результатов радионуклидной информации САОРИ-01.

На первом этапе наблюдений, с целью определить возможность диагностического применения  $^{99m}\text{Tc}$  в наших условиях, были включены лица, которым радионуклидная диагностика назначалась с другой целью, зачастую, при подозрении на наличие опухолей тканей и костной туловища, но не имеющих челюстно-лицевой патологии.

Во второй серии наблюдений  $^{99m}\text{Tc}$  применяли традиционно в форме пертехната и использовали по 50-70 МБк активности у больных с различными стадиями гнойно-воспалительных осложнений переломов. В третьей серии наблюдений для определения кинетических характеристик накопления в зоне хронического остеомиелита нижней челюсти  $^{99m}\text{Tc}$  применяли внутривенно или внутриартериально. Инфузионную ангиосцинтиграфию и радиоизотопную ангиографию проводили через 5 секунд, 1, 2, 30, 60, 180 минут и 24 часа после использования РФП. Результаты наблюдений выражали для ангиосцинтиграфии в  $\text{см}^2$  площади поверхности, содержащей  $^{99m}\text{Tc}$ , а радиоизотопной ангиографии – в количестве излучаемых  $\gamma$ -импульсов. На основании данных, полученных при проведении радиоизотопной ангиографии области остеомиелита, была проведена формализация фармакокинетических характеристик  $^{99m}\text{Tc}$  [363]. При этом, методом наименьших квадратов, были получены уравнения тренда, установлены значения коэффициента детерминации, построены линии тренда, описывающие

кинетику РФП, и установлены различия между двумя способами его использования.

Под коэффициентом детерминации (КД,  $R^2$ ) [363,364] понимали математический показатель, являющийся долей объяснённой дисперсии отклонений зависимой переменной от её среднего значения. В нашем частном случае КД является квадратом коэффициента корреляции между зависимой переменной и её прогнозируемыми значениями, определяющимися с помощью объясняющих переменных.  $R^2$  отражает часть дисперсии результативного признака, которая определяется влиянием объясняющих переменных. Коэффициент детерминации рассчитывали по формуле:

$$R=1-\frac{\sum_i(y_i f_i)^2}{\sum_i(y_i \bar{y})^2}$$

где  $y_i$  - величины выборочных данных;  $\bar{y}$  -средняя величина показателей;  $f_i$  -соответствующие конкретным выборочным данным значения модели.

Оценка экспериментально полученных разностей, отражающих тесноту связи, т.е. соответствие полученной математической модели экспериментально установленной концентрации лекарственного средства или импульсной активности РФП в объекте изучения. Для подобной качественной оценки использовали стандартную шкалу Чеддока [363,364] (Табл. 2.4).

Одним из наиболее распространённых использований коэффициента детерминации  $R^2$  является линейная множественная регрессия, определяемая методом наименьших квадратов (МНК).

Учитывая, что в нашем случае определялась зависимость содержания  $^{99m}\text{Tc}$  от времени нахождения в организме больного, мы имели дело с МНК регрессией с единичным фактором [366,367]. Одним из общих свойств данного вида МНК регрессий является [365] равенство коэффициента детерминации коэффициенту корреляции.

Таблица 2.4

Шкала оценки зависимости силы связи от величины  $R^2$ .

Количественная мера тесноты связи	Качественная характеристика силы связи
0,1-0,3	Слабая
0,3-0,5	Умеренная
0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
0,9-0,99	Весьма высокая

Под трендом (или тенденцией) [363] понимается прогнозируемое изменение изучаемого показателя в том или ином направлении. Для данной оценки, в частности, предназначен регрессионный анализ, включая используемую в наших наблюдениях линейную МНК регрессию с единичным фактором. При проведении данного анализа, методом наименьших квадратов уравнения тренда, рассчитываются характеристики полученной математической модели, что позволяет построить линии тренда. Линии тренда позволяют не только графически отображать тенденции изменений регистрируемых показателей, но и прогнозировать их дальнейшие сдвиги. В наших исследованиях применение данного математического аппарата предназначено для определения уровня накопления  $^{99m}\text{Tc}$  в нижней челюсти больных хронической формы травматического остеомиелита при однократном измерении.



Определение концентрации амоксиклава в сыворотке крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с последующей спектрофотометрической и масс-спектрометрической детекцией. Для проведения ВЭЖХ использовали хроматографическую систему “Shimadzu LC-20AD”, которая состоит из дегазатора “Shimadzu DGU-20A3”, двух плунжерных насосов “Shimadzu LC-20AD”, которые обеспечивают скорость потока элюента 0,1-1,0 мл/мин, систему градиента высокого давления и колонок “Mar-cherey-Nagel” диаметром 2 мм и длиной 125 мм с предколоной длиной 10 мм. Для их работы использовали обратно-фазовый сорбент “Nucleosil 100-5 C 18 HD” в виде гранул диаметром 5 мкм. Стабильность температуры обеспечивалась термостатом “Shimadzu CTO-20A”. Спектрофотометрическую детекцию проводили на диодно-матричном детекторе “Shimadzu SPD-M20A”, который работает в диапазоне длин волн 190-800 нм, т.е. включает как ультрафиолетовую, так и видимую часть спектра. В связи с тем, что амоксилав представляет смесь 5:1 амоксициллина натрия и клавуланата калия, в качестве результирующего нами был выбран пик с максимумом светопоглощения  $254 \pm 4$  нм и временем удержания  $1,83 \pm 0,02$  мин, соответствующий амоксицилину. В последующем в этой зоне потока подвижной фазы дополнительно проводилась масс-спектрометрическая детекция с использованием масс-спектрометра «Shimadzu LCMS – 2010EV». В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила с водой в технологически благоприятных соотношениях, в данном случае 4:1.

Перед проведением ВЭЖХ сыворотку крови обрабатывали метанолом (ч.д.а.) в соотношении 5:1, затем, по истечении 30 минутной инкубации, центрифугировали при 5000 об/мин на

протяжении одного часа на центрифуге К 70D. Центрифугирование проводили в пластиковых контейнерах «Эпандорф», предназначенных для одноразового применения. Использование данного вида посуды обеспечивает удаление растворенных в образце газообразных веществ и осаждение тяжелых металлов на стенках контейнера, что обеспечивает дополнительную стабильность, в частности, проводимых на масс-спектрометре, измерений [371].

Для хроматографического анализа использовали осторожно отобранный прозрачный супернатант.

Расчет концентрации амоксилав в сыворотке крови проводили с использованием калибровочной кривой, построенной по методу внешнего стандарта, результаты выражали в микрограммах на мл.

Количественное определение уровней NCAM, ГФКБ и S 100 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антисывороток, которые получали по общепринятой методике [368]. При этом использовали NCAM, очищенный с помощью аффинной хроматографии на конканавалин-А-сефарозе («Pharmacia LKB», Sweden) и иммуносорбенте с иммобилизованными антителами, ГФКБ и S 100 («Sigma», USA). Измерения концентрации изучаемых НСБ проводили в два этапа. На первом антитела ингибировали в жидкой среде, на втором осуществлялось взаимодействие смеси, прореагировавшей на первом этапе, с сорбированным на твердой фазе антигеном.

Наблюдения проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Днепропетровской медицинской академии с использованием спектрофотометра для микропланшет «Humareader» (Германия), оснащенных микрокомпьютером Hewlett

Packard, для анализа полученных данных. Концентрацию белков рассчитывали в нанограммах на мл сыворотки крови.

Больным контрольных групп с хронической формой травматического ОНЧ был проведен обычный комплекс лечебных мероприятий в соответствии с нозологической формой заболевания, обусловленный стандартом качества проводимого лечения [343].

У пациентов с использованием внутриартериальной прямой лимфотропной терапии (ЛТрТ) после секвестрэктомии, через поверхностную височную артерию, на стороне поражения, ретроградно вводили катетер в наружную сонную артерию. С помощью данного катетера в сосудистое русло подавался лекарственный инфузат. В первые сутки проведения инфузии он включал амоксиклав (аугментин) по 1,2 г, разведенный в 20 мл стерильного изотонического раствора, затем инъецировали 5000 ЕД гепарина, после чего катетер герметизировали.

Со второго по шестой день лечения, после начальной инъекции 5000 ЕД гепарина, проводили длительное введение инфузата, содержащего амоксиклав по 1,2 г, супрастин 2 мл (40 мг) и контрикал 10000 ЕД, полученный на основе стерильного раствора Рингера-Локка в объёме 240 мл.

Манипуляцию проводили с помощью инфузора Intermate LV10 (фирмы «Baxter») с объемной скоростью 10 мл/час на протяжении 24 часов. Это позволяло поддерживать превышение по сравнению с исходными величинами среднединамического давления в системе наружной сонной артерии в среднем до 15 мм рт. ст. (11,3 гПа), обеспечивающему стимуляцию лимфообразования и лимфооттока, но не вызывающего тромбоза сосудов и морфологических изменений в прилежащих тканях [345].

Полученные результаты наблюдений были обработаны математически с использованием для количественных показателей t-критерия Стьюдента [369]. Значимость различий качественных показателей оценивали с помощью метода разности квадратов радиан [370].

### **РАЗДЕЛ 3**

#### **ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ <sup>99m</sup>ТС-ТЕХНЕФОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТЕОМИЕЛИТА.**

Поиск современных, объективных методов диагностики остеомиелита нижней челюсти является одним из актуальных аспектов современной челюстно-лицевой хирургии [51, 107, 117, 118]. Как указывалось в предшествующих разделах (глава 2), в ходе стоматологического осмотра лиц, которым в связи с онкопатологией костей туловища, было назначено радиологическое обследование с применением <sup>99m</sup>Tc-технефора, обратило на себя внимание накопление радиофармпрепарата в нижней челюсти при наличии в ней воспалительных заболеваний (периостита, воспалившихся кист), пародонтита или осложненных форм кариеса. Подобное явление расценивалось специалистами по радионуклидной диагностике как фактор, затрудняющий качественное проведение обследования лиц, страдающих опухолевыми заболеваниями, особенно, с локализацией процесса в костях черепа [34, 346, 39]. Указанный феномен позволил высказать предположение о возможности использования <sup>99m</sup>Tc-

технефора для диагностики и контроля за эффективностью лечения остеомиелита челюстно-лицевой области [36]. Данное предположение требовало проведения развернутых клинических наблюдений.

### 3.1. Определение возможности проведения сцинтиграфии при разных формах травматического остеомиелита нижней челюсти

На первом этапе, учитывая тот факт, что технефор проявляет тропность к костной ткани [36, 119], нами была сформирована группа из 25 лиц, страдающих опухолями костей туловища, но не имеющих челюстно-лицевой патологии, которым проводилось, в связи с лечением основного заболевания, повторное радиологическое обследование с интервалом в 2 недели.

Содержание  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в нижней челюсти пациентов без ее патологии составляло в исходном состоянии и на 14 сутки наблюдений соответственно  $1209,3 \pm 46,1$  и  $1197,7 \pm 23,0$  импульсов  $\gamma$ -излучения.

На следующей стадии исследований нами было определено накопление данного радиофармпрепарата у людей, страдающих травматическим остеомиелитом нижней челюсти. Для более точного определения возможностей предлагаемого диагностического подхода среди этих больных на основании анамнестических данных, выделили по длительности течения три формы остеомиелита: острую, подострую и хроническую.

Результаты наблюдений представлены в таблице 3.1.

Проведенные исследования позволили установить, что при различных формах травматического остеомиелита имеются

существенные и неодинаковые изменения накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в тканях нижней челюсти.

Таблица 3.1

Содержание РФП при проведении сцинтиграфии нижней челюсти (к-во импульсов  $\gamma$ -излучения) при различных формах травматического остеомиелита.

Серии Наблюдений	Статистические показатели	Формы заболеваний		
		Острая	Подострая	Хроническая
Травматический остеомиелит нижней челюсти (n=30)				
Исходные показатели	M	** 1669,9	** 2913,7	** • 2772,1
	$\pm m$	103,7	426,1	140,5
14 сутки после операции	M	** 1589,3	** 2130,0	* ** • 1969,4
	$\pm m$	80,6	552,8	47,2
	$\pm m$	195,8	218,8	184,3
	$\pm m$	264,9	310,9	312,9

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями;  
 \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении со «здоровыми» лицами;  
 • -  $p < 0,05$  по сравнению с острой формой;  
 о -  $p < 0,05$  при сопоставлении с подострой формой травматического остеомиелита.

При острой и подострой стадиях травматического остеомиелита НЧ до начала стационарного лечения уровень РФП достоверно превышал показатели, установленные у «здоровых» лиц, соответственно на 138,1% и 140,9%. После 14 дней лечения у больных с острой стадией ТОНЧ существенных изменений этого параметра не наблюдалось, а при подостром ТО отмечалась только тенденция к его снижению. В условиях хронического травматического остеомиелита НЧ результаты сцинтиграфии также свидетельствовали, об увеличении в исходном состоянии на 129,2% количества импульсов  $\gamma$ -излучения по сравнению с «эталонной» группой. Статистически значимо меньшим был регистрируемый параметр по сравнению как с острой стадией ТОНЧ (на 66,0%), но не с его подострой формой (на 94,6%). Аналогичная картина отличалась и спустя 14 дней стационарного лечения, включавшего хирургическое вмешательство и общепринятую послеоперационную терапию [343]. Однако, в отличие от менее длительных форм ТО, в условиях его хронического течения к исходу 14 суток клинических наблюдений аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор существенно, при сопоставлении с исходными величинами снижалась на 28,9% (Рис. 3.1).

До проведения оперативного лечения, накопление радиоактивного технеция достоверно возрастало по мере удлинения сроков течения данного заболевания. Превышение, по сравнению с людьми без патологии челюстно-лицевой области, составляло для острого ТОНЧ 160,0% ( $p < 0,05$ ), подострого – 218,1% ( $p < 0,05$ ) и для хронического 275,2% ( $p < 0,05$ ).

Анализ вышеприведенных результатов показывает, что существенно изменяется аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в нижней

челюсти у лиц, страдающих от воспалительных осложнений переломов.

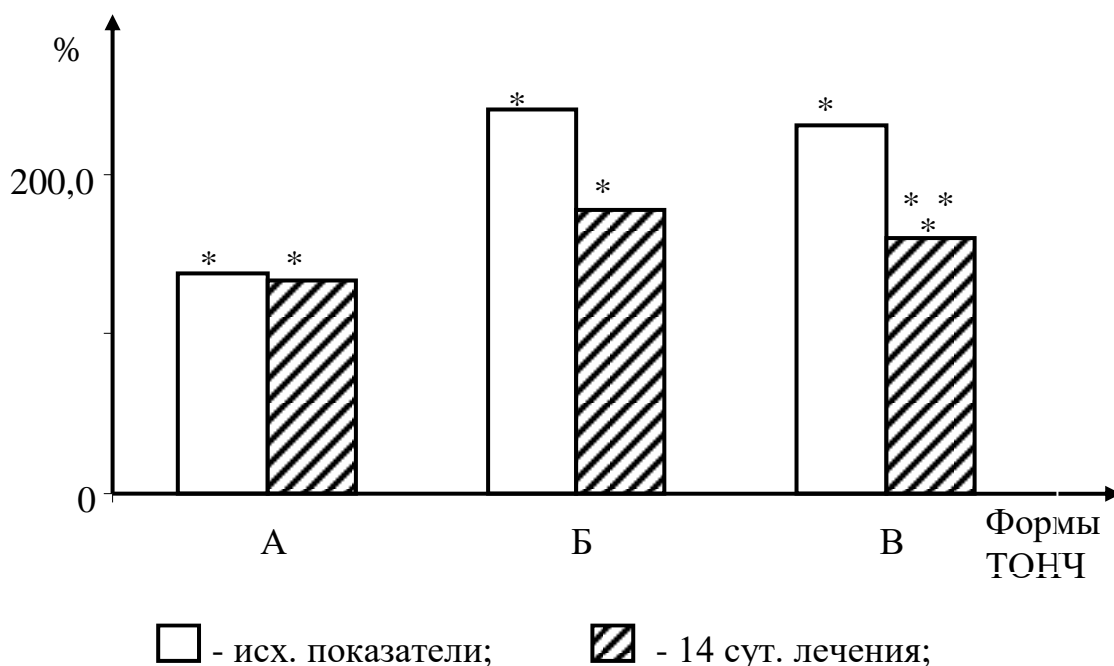


Рис. 3.1 Аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в тканях нижней челюсти при различных формах травматического остеомиелита.

Обозначения: по оси X представлены формы травматического остеомиелита нижней челюсти: А – острая; Б – подострая; В – хроническая; по оси Y – степень накопления (%) РФП;

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с лицами без патологии челюстно-лицевой области; \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с исходными показателями.

Вместе с тем, изменения данного параметра в процессе лечения острой и подострой форм травматического остеомиелита НЧ не имели статистически значимого характера. Таким образом, данные предварительных наблюдений показали возможность, как диагностического применения, так и использования  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора



для объективизации динамического наблюдения за эффективностью лечения остеомиелитов нижней челюсти. В то же время, установлена не эффективность данного вида радионуклидной диагностики, в частности, при острой и подострой стадиях воспалительных осложнений переломов нижней челюсти. Это, вместе с необходимостью снижения лучевой нагрузки на больного, приводит к заключению о целесообразности использования сцинтиграфии только при хронических формах травматического остеомиелита нижней челюсти.

### 3.2. Аккумуляция $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в условиях лимфотропной терапии хронического травматического остеомиелита нижней челюсти

На предшествующих этапах клинических наблюдений была установлена возможность применения сцинтиграфии для объективной диагностики и контроля над эффективностью лечения хронических форм травматического остеомиелита нижней челюсти. Кроме этого, учитывая особенности радионуклидной диагностики, было определено, что, для снижения лучевой нагрузки на больного, целесообразно проведение данного вида обследования не чаще 1 раза в 2 недели. На основании этих данных стало возможным проведение определения эффективности прямой регионарной лимфотропной послеоперационной терапии ТО нижней челюсти.

Наблюдения проведены на группах больных, включавших 45 лиц с травматическим остеомиелитом нижней челюсти (Табл. 3.2).

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что в исходном состоянии при изучаемых формах остеомиелита нижней челюсти, в

группах с традиционным постоперационным лечением и с использованием лимфотропной терапии после хирургического вмешательства накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора достоверно увеличивалось в среднем в 2,5 – 3 раза.

Таблица 3.2

Изменения концентрации  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора при хроническом травматическом остеомиелите нижней челюсти (к-во импульсов  $\gamma$ -излучения)

Сроки наблюдений	Статистические показатели	Хронический травматический остеомиелит НЧ (n=45)	
		Традицион. послеоперац. лечение (n=24)	Лимфотропн. послеоперац. терапия (n=21)
1. Исходный фон	M	** 2772,1	** 3171,7
	$\pm m$	140,5	128,9
2. 14 сутки	M	* ** 1969,4	* ** 1922,1
	$\pm m$	47,2	210,8

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями;  
\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с лицами без патологии челюстно-лицевой области.

Через 14 суток послеоперационного лечения, проводимого общепринятым методом, уровень РФП в НЧ снижался в условиях ХТОНЧ на 28,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. Определение интенсивности  $\gamma$ -излучения на стороне поражения, через 4 часа после внутривенного введения, при проведении лимфотропной терапии также приводило к его статистически значимому снижению

при изучаемых формах травматического остеомиелита НЧ соответственно на 39,4%. Существенных различий между данными группами больных, в этих условиях клинических наблюдений выявлено не было.

Возможности радиологической диагностики с использованием  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора можно проиллюстрировать на следующем клиническом примере.

**Клинический пример №1** Больной М. А. И., 31 год, находился на лечении в Днепропетровском городском хирургическом Центре патологии головы и шеи с 4. 06 по 14.07.2007 г. (№ истории болезни 9722 от 4.06.2007). Диагноз: хроническая стадия травматического остеомиелита правой половины нижней челюсти. Травму получил 4 марта 2007 года. До поступления в Центр не лечился.

Жалобы при поступлении: на истечение гноя из свища в правой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общую слабость.

Объективно до начала лечения у больного определялся тестоватый, умеренно болезненный отек, размером 3 на 2 см в правой подчелюстной области. Кожа над отеком умеренно гиперемирована, собирается в складку, в центре свищевой ход со скудными гнойными выделениями желтоватого цвета. Рот открывает до 2 см. Слизистая оболочка переходной складки правой половины нижней челюсти отечная, гиперемирована. Прикус нарушен.

На ортопантограмме (Рис. 3.3) в щели перелома правой половины нижней челюсти на уровне ее угла определяется перестройка участка костной ткани с наличием секвестра размером 3х2 см без признаков консолидации отломков.

Для диагностики очагового поражения кости нижней челюсти было проведено радиоизотопное исследование с использованием РФП  $^{99m}\text{Tc}$  – технефор до оперативного вмешательства и на 14 сутки после операции.



Рис. 3.3 Ортопантомограмма больного М.А.И., 31 год, до операции.

Использовали  $^{99m}\text{Tc}$  – технефор производства фирмы «Радиопрепарат Ин-та ядерной физики АН РУГ» (Узбекистан), компьютеризованную гамма-камеру сцинтилляционную марки ГКС – 200к, ПО «Медаппаратура» (г. Киев).

Процедура радиоизотопного обследования: подготовка пациента включала в себя внутривенное введение РФП  $^{99m}\text{Tc}$  – технефор, активностью 300 – 400 МБк за 3 - 4 часа до проведения сцинтиграфии. Обследование проводили в положении больного лежа на спине с использованием компьютеризованной гамма-камеры марки ГКС – 200к.

Сцинтиграммы больного М. А. И. приведены на рис. 3.4 и 3.6.

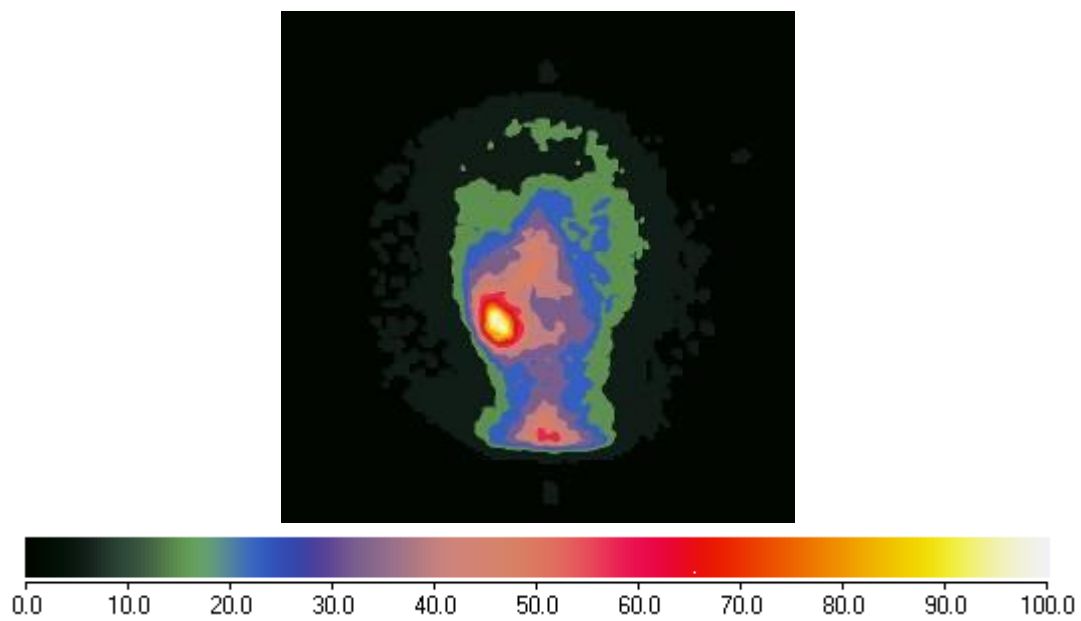


Рис. 3.4 Результаты сцинтиграфии при использовании  $^{99m}\text{Tc}$  – технефор у больного М. А. И. в исходном сос

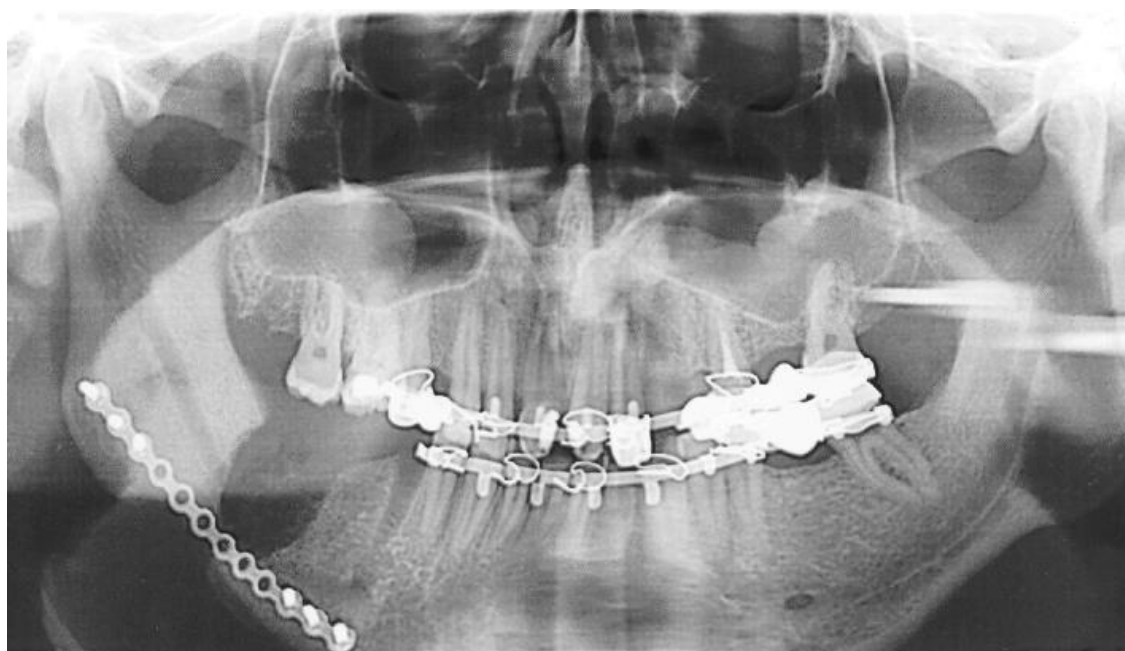


Рис. 3.5 Ортопантомограмма больного М.А.И., 31 год, на 14 сутки лимфотропной терапии послеоперационного лечения.

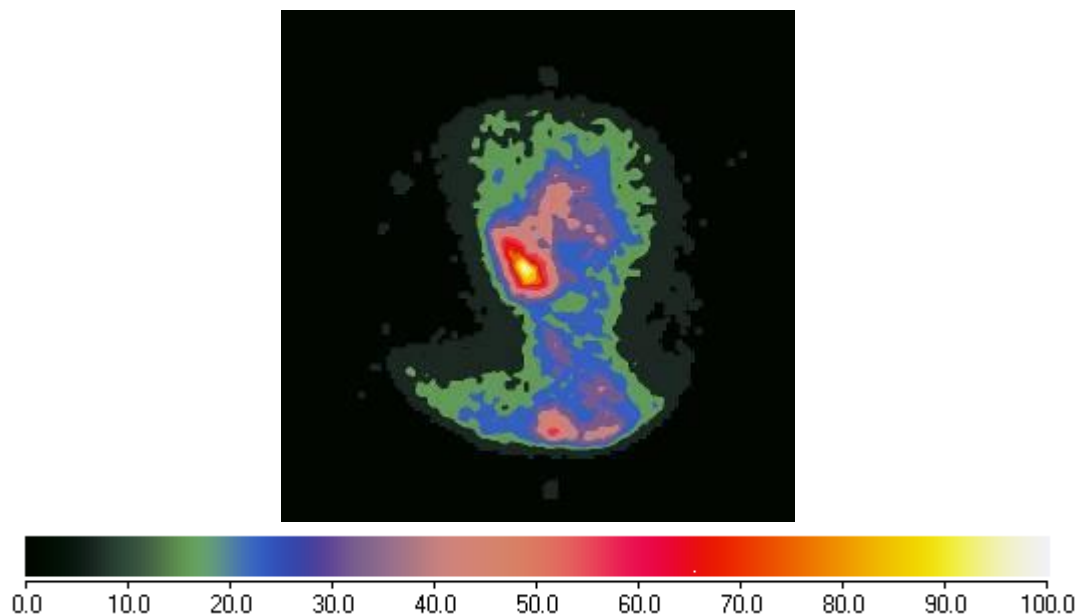


Рис. 3.6 Сцинтиграмма больного М. А. И. на 14 сутки лимфотропной терапии послеоперационного лечения ХТОНЧ.

22.06.2007 произведена операция: секвестрэктомия и остеосинтез правой половины нижней челюсти, катетеризация правой наружной сонной через правую поверхностную височную артерию. Через катетер на протяжении 5 дней проводили прямую регионарную внутриартериальную лимфотропную терапию с помощью инфузора Intermate LV-10 (фирмы «Baxter»). Процедура заключалась в круглосуточном внутриартериальном введении под динамическим давлением 95 мм рт. ст., обеспечивающим увеличение лимфообразования и лимфоотока, сложного инфузионного раствора. Используемый инфузат включал в себя 1,2 г амоксиклава, 2 мл (40 мг) супрастина, 10 тыс. ЕД контрикала, 10 мл 2,4% раствора эуфиллина, а также гепарин для инъекций в дозе 10 тыс. ЕД. Основу инфузата

составлял стерильный раствор Рингера – Локка. Указанная смесь пополнялась в камере введения инфузора.

Через 14 суток после оперативного вмешательства (Рис. 3.5) в очаге остеомиелита, как свидетельствуют приведенные сцинтиграммы, установлено существенное уменьшение накопления радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$  – технефор (Рис. 3.6).

Однако, обращает на себя внимание, что в данных условиях клинических наблюдений, не определяется различий в аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора в тканях нижней челюсти при традиционном способе послеоперационного лечения и при проведении лимфотропной терапии.

Отсутствие существенных различий в снижении аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора, с нашей точки зрения, обусловлено тем, что она, в большей степени, отражает протекание репаративных процессов и состояние регионарного кровообращения. Это предположение косвенно подтверждается данными литературы о том, что в основе аккумуляции радиоактивных изотопов технеция в очагах поражения лежит или образование комплексов с незрелыми формами коллагена [35] или интенсификация кровотока [36,119].

Однако, весьма вероятным представляется тот факт, что это связано с внутривенным применением технефора и стандартным (спустя 3 - 4 часа) временем регистрации количества импульсов  $\gamma$ -излучения методом сцинтиграфии. В связи с этим, нам представлялось целесообразным одновременно провести радиоизотопную ангиографию и ангиосцинтиграфию при различных внутрисосудистых путях введения  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора, т.к. в основе ЛТрТ лежит внутриартериальная инфузия лекарственных веществ. Вместе с тем, обоснованной представлялась необходимость проведения измерений в

других интервалах времени, как в существенно более ранних, так и в поздних.

Кроме того, проведение повторных измерений накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора (пертехната) при различных способах использования позволит рассчитать кинетические параметры данного РФП и определить прогностические возможности данной методики.

3.3. Определение кинетических свойств  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора при внутривенном и внутриартериальном путях введения у больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти.

Параллельное проведение радиоизотопной ангиографии и ангиосцинтиграфии при внутривенном и внутриартериальном путях введения в условиях хронического травматического остеомиелита нижней челюсти (Табл. 3.3) показало наличие между ними существенных отличий.

При традиционном внутривенном, в отличие от внутриартериального, пути введения ни через 5 сек, ни через 1 мин наличия РФП в нижней челюсти не было обнаружено. Через 2 мин после использования как число импульсов, зарегистрированных в зоне остеомиелита, так и площадь его накопления при внутриартериальном применении были достоверно больше на 312,7% и 404,7% соответственно. Подобные сдвиги отмечались и на тридцатой минуте наблюдений, а через 60 минут превышение числа импульсов снижалось до 75,9%, что все же существенно превосходило этот показатель при внутривенном использовании. Спустя 3 часа после начала обследования исследуемые показатели при внутриартериальном использовании статистически значимо снижались, по сравнению с внутривенным введением, соответственно



на 60,6% и 34,6%. К исходу наблюдений (через 24 часа) после внутриартериального применения аккумуляции РФП в нижней челюсти лиц, страдающих хроническим травматическим остеомиелитом, не наблюдалось.

Полученные результаты позволили провести формализацию кинетики  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в условиях хронического травматического остеомиелита при различных путях введения изучаемого РФП.

Полученные методом наименьших квадратов уравнения тренда [363] для  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора при ХТОНЧ выглядят следующим образом:

**А) для внутривенного пути введения**

$$C=161,7211 \cdot \exp(-0,022 \cdot t) - 161,7211 \cdot \exp(-0,0351 \cdot t);$$

где,  $C$  – импульсная активность  $^{99m}\text{Tc}$ ;  $t$  – время, прошедшее от введения технефора до момента определения его накопления в нижней челюсти больного ХТО.

Математическая обработка результатов наблюдений показала, что при этом пути введения кинетика, изучаемого РФП, подчиняется одночастевой модели с всасыванием.

Соотношения результатов, полученных при внутривенном введении  $^{99m}\text{Tc}$  и расчетных величин, приведены на графике 3.1.

Коэффициент детерминации, в данных условиях, составляет 0,9317, что соответствует весьма высокому показателю силы связи.

Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-t}$ ), отражающая элиминацию РФП, равна 89314,44.

**Б) для внутриартериального пути введения**

$$C=10 \cdot 662,9681 \cdot \exp(-0,0128 \cdot t) - 10 \cdot 662,9681 \cdot \exp(-0,067 \cdot t);$$

обозначения см. внутривенное применение  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора при ХТОНЧ.

Таблица 3.3

Аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$  -технефора в тканях нижней челюсти при хроническом травматическом остеомиелите НЧ.

Пути введения РФП	Статист. показатели	5 сек		1 мин		2 мин		30 мин		60 мин		180 мин		24 ч	
		КИ <sup>1)</sup>	ПН	КИ	ПН	КИ	ПН	КИ	ПН	КИ	ПН	КИ	ПН	КИ	ПН
Внутривенный путь введения ХТОНЧ (n=24)	M	0	0	0	0	215,3	3,58	1174,7	4,31	2901,9	4,63	2586,2	4,13	155,5	3,45
	±m					8,6	0,23	351,7	0,41	299,0	0,38	90,9	0,32	4,8	0,10
Внутри-артериальный путь введения ХТОНЧ (n=21)	M	9516,6	0	1420,4	21,61	888,6	18,07	5798,2	34,42	5103,4	24,79	1019,3	2,70	0	0
	±m	141,0	-	31,5	0,53	9,9	0,05	86,1	0,30	84,9	0,23	20,2	0,02	-	-

Примечание: 1) – КИ – к-во импульсов, ПН – площадь накопления (см<sup>2</sup>); \* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с показателями внутривенного пути введения; \*\*- $p < 0,05$  по сравнению с предшествующим временным интервалом.

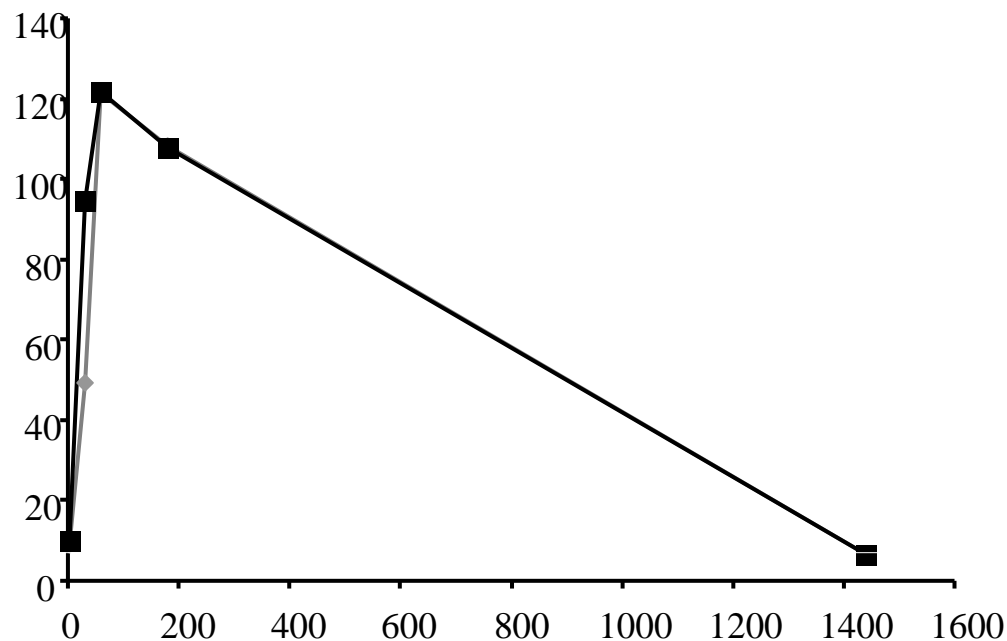


График 3.1 Накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора у больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти при внутривенном введении.

Обозначения: по оси X представлено время после введения в мин; по оси Y-аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$  в нижней челюсти (к-во импульсов);

- ◆ - внутривенный путь введения ХТОНЧ;
- - рассчитанные данные по формуле.

Как и в предшествующем случае, поведение Tc в организме лиц, страдающих ХТОНЧ подчинялось одночастевой модели с всасыванием линии тренда приведены на графике 3.2 КД равен 0,9979, а AUC 0-t составляет 1267548,86.

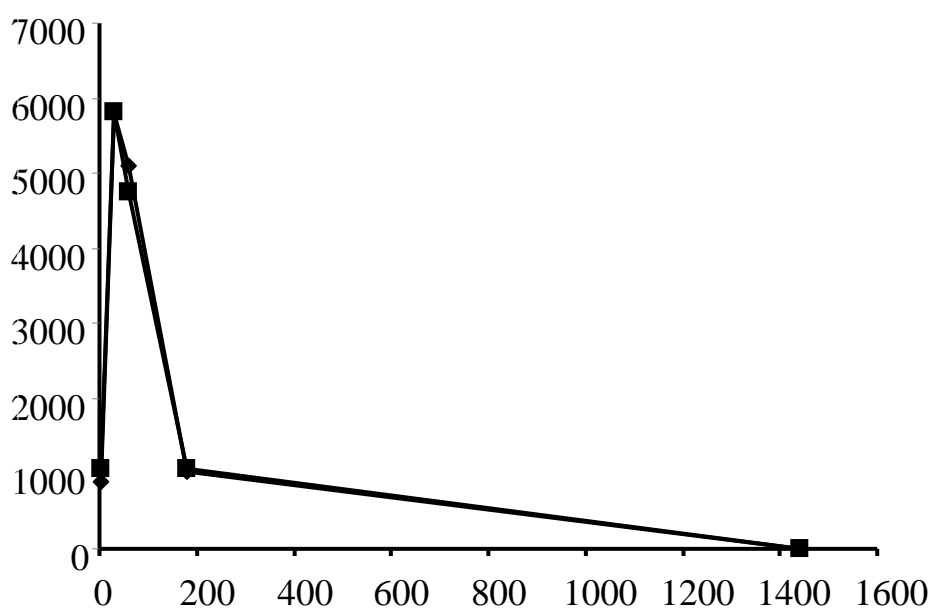


График 3.2 Аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в нижней челюсти больных хроническим травматическим остеомиелитом при внутриартериальном введении.

Обозначения: см. граф. 3.1

Такое высокое значение заключительного показателя свидетельствует о гораздо большей скорости накопления и выведения радиоактивного технеция из тканей нижней челюсти при внутриартериальном пути введения, чем при внутривенном. Расчет соотношений этих показателей свидетельствует о том, что диагностическое в/а использование  $^{99m}\text{Tc}$  при проведении лимфотропной терапии приводит, на первых этапах наблюдений, к 14-кратному превышению проникновения РФП по сравнению с традиционным в/в способом применения. Кроме этого, такое соотношение  $\text{AUC } 0\text{-}t$  свидетельствует и об ускоренном выведении  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора из

нижней челюсти больных хроническим травматическим остеомиелитом.

Выводы. Завершая изучение возможности расширения методов объективной диагностики остеомиелита нижней челюсти за счет использования радиологического обследования с применением  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора можно прийти к следующим заключениям:

1) повышение аккумуляции данного РФП отмечается при травматическом остеомиелите НЧ. Однако, учитывая полученные в процессе лечения результаты и особенности радионуклидной диагностики, рекомендуется применять его только в условиях хронического течения травматического остеомиелита НЧ;

2) при проведении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде ХТОНЧ предпочтение следует отдавать внутриартериальному пути введения, проводимому после катетеризации наружной сонной артерии до начала данной процедуры. Это приводит к более высоким и стабильным показателям накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в очаге поражения и ускорению его элиминации, что снижает лучевую нагрузку на пациента;

3) определение кинетических свойств радиоактивных изотопов позволило составить уравнения тренда хорошо аппроксимирующие полученные экспериментальные данные, что делает возможным, в последующем, при однократном измерении количества  $\gamma$ -импульсов на стороне поражения предсказать сдвиги этого параметра в течение 24 часов после использования.

## РАЗДЕЛ 4

### ВЛИЯНИЕ ПРЯМОЙ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕСТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ПРОЦЕССЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

4.1. Изменения местных проявлений нагноения костной раны нижней челюсти в процессе послеоперационного лечения

Из имеющейся классификации осложнений травм челюстно-лицевой области [98] нами выделены тяжелые гнойно-септические формы: нагноение костной раны (НКРНЧ) и хронический травматический остеомиелит нижней челюсти (ХТОНЧ).

Для определения эффективности проведения лимфотропной терапии в постоперационном периоде ТОНЧ мы посчитали целесообразным проанализировать сдвиги локальных симптомов наблюдавшихся при выделенных формах данного заболевания. Наблюдения показали, что локальные проявления тяжелых случаев НКР в исходном состоянии были следующими (Табл. № 4.1): статистически значимо (в 20,0%) отмечался резко выраженный отек очага поражения и, наоборот, практически в 4 раза чаще наблюдалась средняя степень изменений этого показателя (Рис. 4.1).

Средний размер инфильтрата составлял  $2,67 \pm 0,32$  см, а консистенция Ин чаще встречались: плотная (в 46,7%) и тестоватая (в 46,7%), тогда как деревянистая степень выраженности этого показателя наблюдалась значительно реже (в 6,7% случаев). При этом гиперемия кожи над очагом поражения отмечалась у 40,0% обследованных больных, а слабая гиперемия проявлялась в 20,0%

случаев. У всех лиц, входивших в данную группу, отмечалось отсутствие свищей.

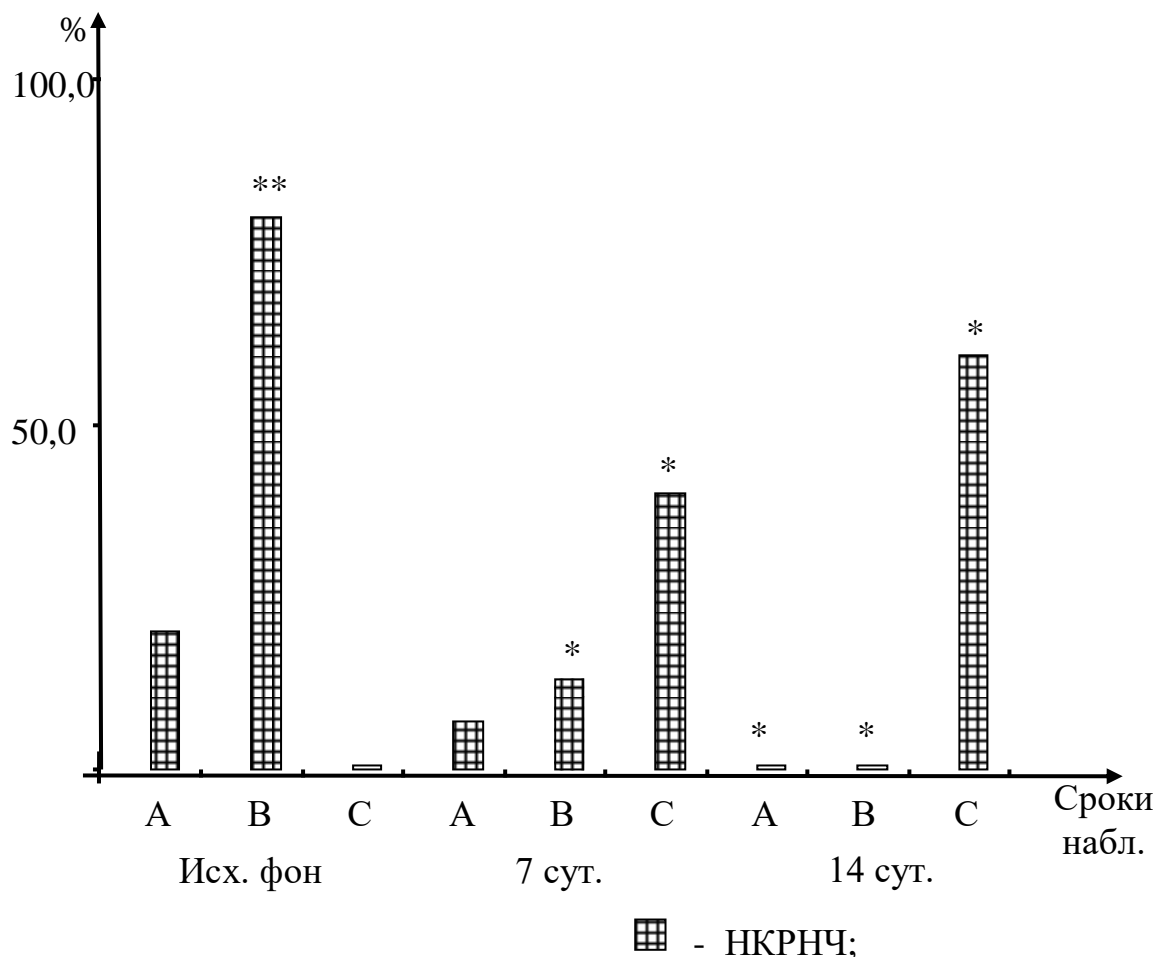


Рис. 4.1 Изменения выраженности отека в очаге поражения при нагноении костной раны нижней челюсти.

Обозначения: по оси X представлены сроки наблюдений; по оси Y – доля (%) лиц с изменениями со стороны лимфатических узлов: А – резко выраженный отек; В-выраженный; С-слабо выраженный отек; \*-  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями;

В 40,0% наблюдений лимфатические узлы на стороне поражения были увеличенными и спаянными с окружающими тканями, а еще в

53,3% - только увеличенными. Рентгенологическое обследование показало, что имело место преобладание либо порозности костной ткани (46,7%), либо отсутствие Rö-логических признаков (53,3%) нагноения костной раны.

Оперативное лечение при нагноении костной раны нижней челюсти включало: иммобилизацию отломков, удаление зуба (зубов), находящихся в зоне травмы и дренирование инфильтрата. В последующем, больным вводили, на протяжении пребывания на стационарном лечении, амоксиклав (по 1,2г x 3 раза в сутки ) вначале внутривенно, а через 10-12 дней – перорально, супрастин по 40 мг, гепарин по 5 тыс. ЕД и контрикал по 10 тыс. ЕД в сутки, а также средства симптоматической терапии.

На 7 сутки послеоперационного лечения НКРНЧ у 40,0% обследованных лиц, на данном этапе, не было обнаружено отека мягких тканей на стороне поражений, существенно, снижалась доля (Рис. 5.1) выраженных От, при достоверном увеличении, по отношению к исходному фону, числа легких расстройств этого параметра. Размеры инфильтрата значительно не уменьшались, однако, у 60% пациентов он отсутствовал (Рис. 4.2). Слабая гиперемия кожи над инфильтратом отмечалась, на этом этапе наблюдений только у 26,7% больных. Существенно до 6,7% уменьшалось число пациентов с увеличенными на стороне поражения ЛУ, спаянными с окружающими тканями.

На ортопантограмме несколько возрастало количество случаев неравномерной плотности тени и порозности нижнечелюстной кости, т.е. легких степеней расстройств данного параметра. Однако эти сдвиги не имели существенных отличий с исходными показателями.



Таблица 4.1

## Изменения выраженности местных симптомов в процессе лечения НКРНЧ

	Регистрируемые показатели (частота регистрации)												
	Выраженность отека			Раз- мер ин- филь- трата (см) M±m	Консистенция инфильтрата			Цвет кожи над инфильтратом			Состояние лимфатич. узлов		
	Резко выра- жен- ный	Вы- ра- жен- ный	Слабо выра- жен- ный		Дере- вянис- тая	Плот- ная	Тесто- вая	Резкая гипе- ре- мия	Ги- пере- мия	Сла- бая гипе- ре- мия	Увел. с обоих сторон, мало- подвиж.	Увел., мало- под- виж.	Увел., под- виж.
До начала лечения % (32)	20,0	80,0	0	2,67 ±0,32	6,7	46,7	46,7	0	40,0	20,0	6,7	40,0	53,3
На 7 сутки лечения % (32)	6,7	* 13,3	* 40,0	2,33 ±0,32	6,7	* 0	33,3	0	* 0	26,7	6,7	* 6,7	40,0
На 14сутки лечения % (32)	* 0	* 0	* 60,0	2,25 ±0,22	0	* 0	26,6	0	* 0	* 0	0	* 0	40,0

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с началом лечения;

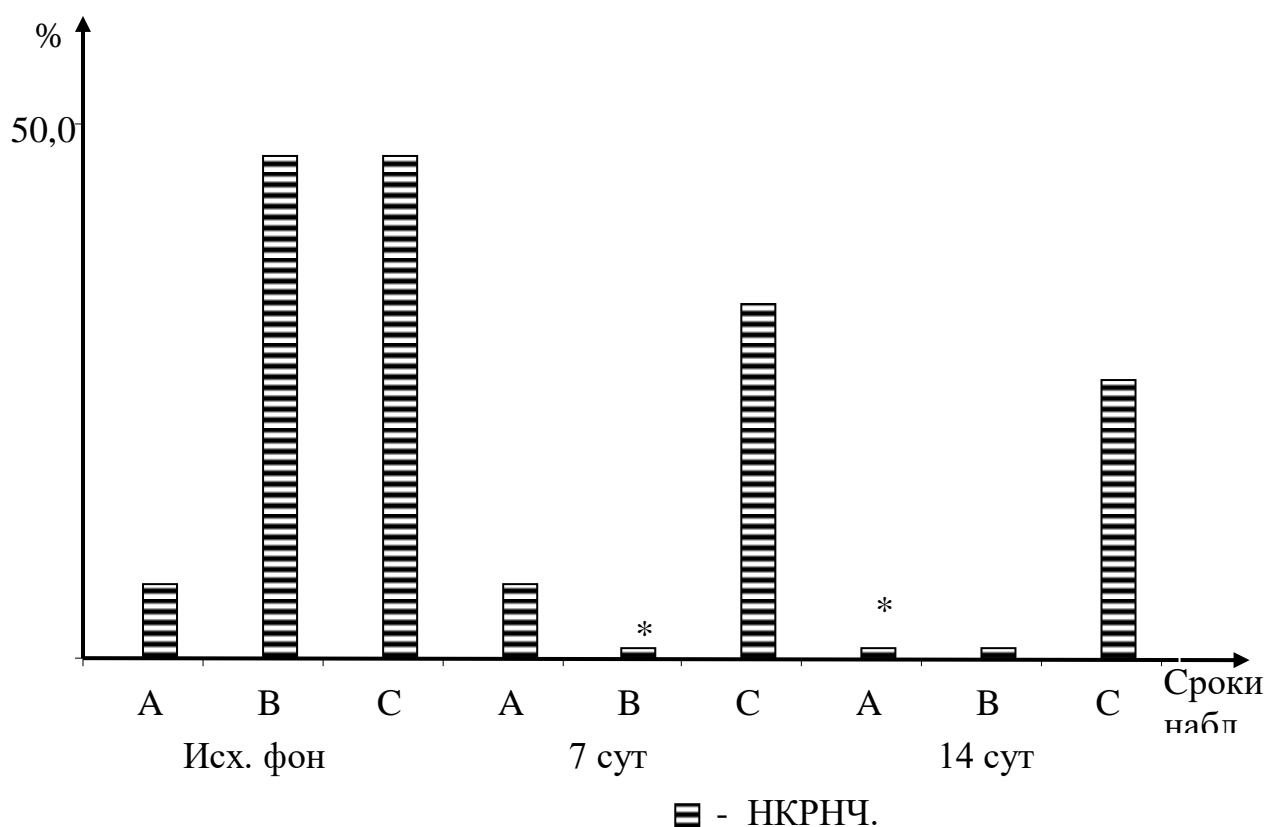


Рис. 4.2 Сдвиги консистенции инфильтрата при лечении нагноения костной раны нижней челюсти.

Обозначения: По оси X представлены сроки наблюдений;  
 по оси Y – доля (%) лиц с изменениями консистенции инфильтрата: А – деревянистая; В- плотная; С- тестоватая консистенция;  
 \*-  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями

Анализ динамики локальных проявлений НКРНЧ на 14 сутки послеоперационного лечения показал, что у 40% обследованных больных отмечались увеличенные на стороне поражения лимфатические узлы и в 60,0% случаях слабо выраженный отек очага поражения. Наличие подобных остаточных явлений, очевидно, обуславливала дальнейшее пребывание людей, страдающих нагноением костной раны НЧ, на стационарном лечении.

#### 4.2. Сдвиги локальных признаков хронического травматического остеомиелита нижней челюсти при использовании лимфотропной терапии

Для более точной оценки эффективности предлагаемого метода послеоперационного лечения остеомиелитов нижней челюсти целесообразным является установление, по отобраным ранее показателям (см. разд.2), результативности существующих терапевтических приемов.

4.2.1. Влияние общепринятых способов послеоперационного лечения ХТОНЧ на динамику его местных клинических проявлений. В данную группу клинических наблюдений был включен 61 больной, соответствующий критериям отбора (см. раздел 2).

Результаты исследований показали (Табл. 4.2), что местные признаки проявления ХТОНЧ до проведения оперативного лечения имели существенные отличия от аналогичных параметров при НКРНЧ нижней челюсти.

Выраженный отек обнаруживался у 39,3% больных, входящих в данную группу, что было существенно меньше, чем при НКРНЧ. Статистически значимо меньшим на 42,3% был зарегистрированный размер инфильтрата при сопоставлении с НКР. Менее плотной была и консистенция Ин. Кроме этого, необходимо отметить, что, при данной форме патологии, практически у половины обследованных лиц этот симптом не наблюдался. Несколько другая картина отмечалась со стороны окраски кожных покровов над очагом поражения. При сопоставлении с НКРНЧ существенных различий установлено не было.

Таблица 4.2

## Изменения выраженности местных симптомов в процессе традиционного лечения ХТОНЧ

	Регистрируемые показатели (частота регистрации)												
	Выраженность отека			Раз- мер ин- филь- трата (см) M±m	Консистенция инфильтрата			Цвет кожи над инфильтратом			Состояние лимфатич. узлов		
	Резко выра- жен- ный	Вы- ра- жен- ный	Слабо выра- жен- ный		Дере- вянис- тая	Плот- ная	Тесто- вая	Резкая гипе- ре- мия	Ги- пере- мия	Сла- бая гипе- ре- мия	Увел. с обоих сторон, мало- подвиж.	Увел., мало- под- виж.	Увел., под- виж.
До начала лечения % (61)	8,2	** 39,3	23,0	** 1,54 ±0,24	1,6	** 27,9	21,3	3,2	16,4	19,7	0	23,0	42,6
На 7 сутки лечения % (61)	0	18,0	* 75,4	* 0,72 ±0,14	0	8,2	26,9	0	1,6	11,5	0	* 1,6	49,2
На 14сутки лечения % (61)	0	* 4,9	59,0	* 0,26 ±0,09	0	* 1,6	18,0	0	* 0	1,6	0	* 1,6	* 19,7

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с началом лечения;

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ;

Вместе с тем, у пациентов, страдающих ХТОНЧ, наблюдались выделения из свищевого хода и они имели в 60,7% случаев серозный характер. Значительно чаще, по сравнению с НКРНЧ, отсутствовали существенные сдвиги со стороны слизистой оболочки переходной складки полости рта, а также подчелюстных и подподбородочных лимфатических узлов. В значительно большей доле случаев (80,3%), при сопоставлении с НКРНЧ, наблюдались тяжелые рентгенологические признаки заболевания. К их числу относятся как перестройка структуры костной ткани с наличием секвестральных капсул в области фрагментов, так и посттравматическая деформация челюсти с различными степенями захождения отломков (См. табл. 2.3).

Таким образом, результаты наблюдений показали, что, в отличие от НКРНЧ (Рис. 4.3), при ХТОНЧ значительно реже наблюдаются отеки, инфильтрация, гиперемия кожи и реакция лимфатических узлов в области поражения. Имелись свищи с отделяемым, которое носило, преимущественно, серозный характер. Результаты ортопантомографии показали наличие при ХТОНЧ изменений, достоверно более выраженных, по сравнению с его острой формой. На основании этого можно предположить, что выраженный отток секвестрального содержимого через свищевой ход при ХТОНЧ снижает выраженность воспалительных проявлений остеомиелита, но практически не влияет на процессы, протекающие непосредственно в костной ткани.

На 7 сутки после начала проведения традиционной послеоперационной терапии характеризовался достоверным увеличением, по сравнению с исходным фоном, до 75,4% доли лиц со

слабовыраженным отеком зоны перелома НЧ. На 24,2% уменьшался размер инфильтрата в сравнении с исходной величиной.

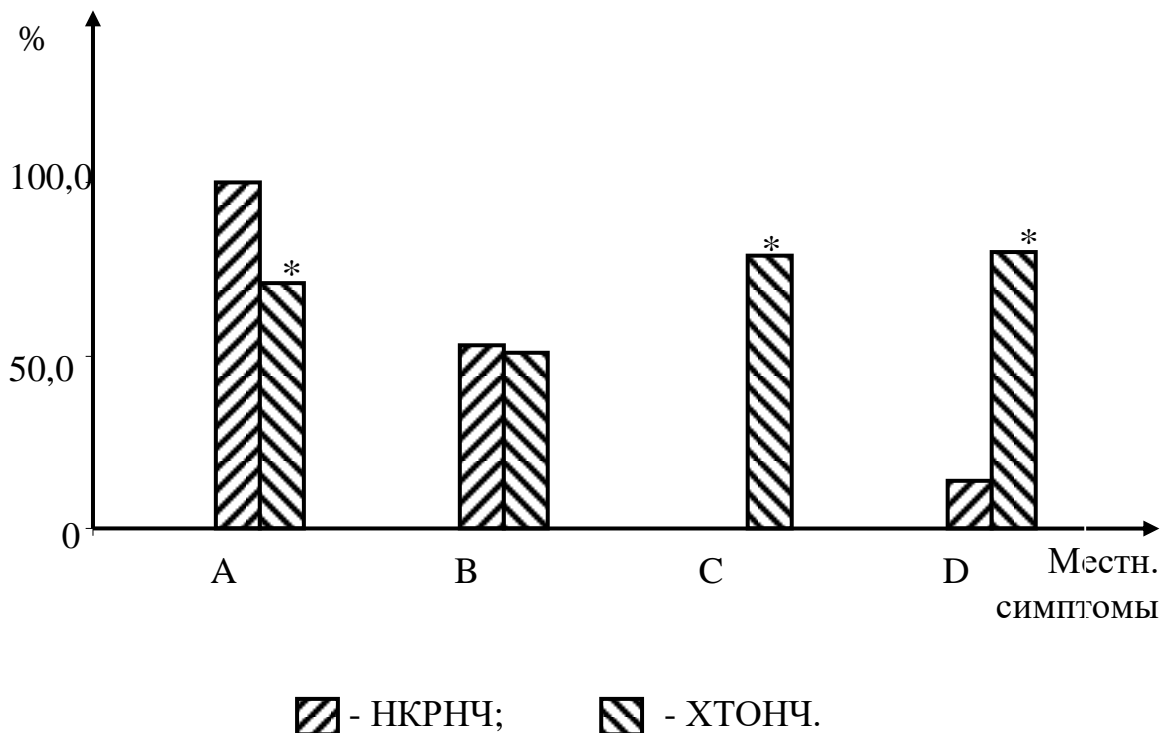


Рис. 4.3. Местные проявления различных форм осложнений травматических повреждений нижней челюсти.

Обозначения: По оси X представлены локальные проявления остеомиелита; А – доля (%) лиц с отеком очага поражения; В – к-во случаев инфильтрации; С - % пациентов с отделяемым из свища; D – доля тяжелых Rö – логических признаков остеомиелита; По оси Y – доля (%) больных с их наличием; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ.

На ортопантограммах значительно снижалось число резко выраженных признаков остеомиелита, при одновременном нарастании доли слабых рентгенологических сдвигов.

Таким образом, на 7 день общепринятого послеоперационного лечения тяжелых форм ХТОНЧ, по сравнению с предоперационным состоянием, увеличивалась доля слабовыраженных отеков, уменьшался размер инфильтрата, который имел тестоватый характер, снижалось количество увеличенных лимфатических узлов и рентгенологических признаков, отражающих наличие секвестральных капсул, посттравматическую деформацию нижней челюсти или захождение отломков друг за друга. С нашей точки зрения, данные сдвиги отражают как непосредственные результаты оперативного лечения, так и местную реакцию на проведенное хирургическое вмешательство.

На 14 сутки послеоперационного лечения хронической формы ТОНЧ, проводимого по общепринятой методике, отмечались более выраженные, по сравнению с исходными значениями, сдвиги изучаемых параметров (Табл. 4.2).

Несколько возрастала доля больных без отека очага поражения. Существенно снижался размер инфильтрата при сопоставлении с исходным фоном (на 83,1%). У пациентов этой группы, на данном этапе наблюдений, в 80,0 – 90,0% случаев инфильтрации и гиперемии кожи в зоне перелома, а также изменений со стороны СО переходной складки не наблюдалось. Существенно, по сравнению с показателями, установленными до проведения хирургического вмешательства, уменьшалось (до 26,2%) количество лиц с отделяемым из свищевого хода и увеличением ЛУ на стороне поражения. Изменения рентгенологических признаков остеомиелита к исходу 14 суток послеоперационной терапии ХТОНЧ были практически такими же,

как на 7 день наблюдений и характеризовались снижением числа тяжелых проявлений при, одновременном, нарастании количества легких признаков заболевания.

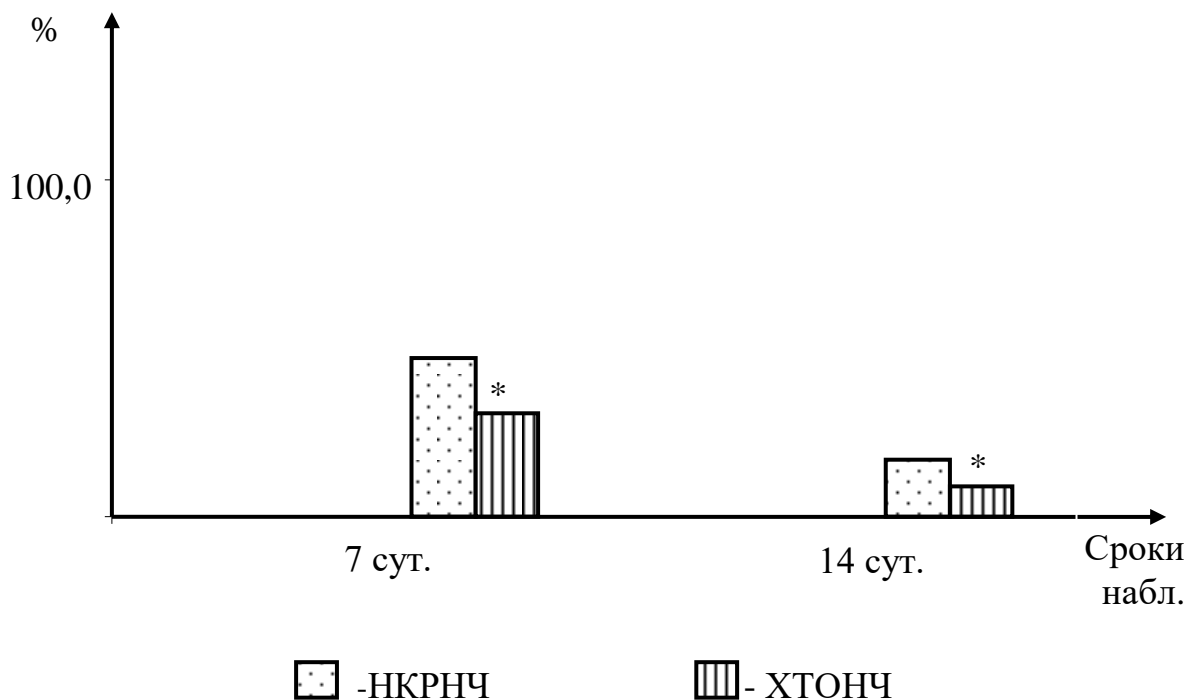


Рис. 4.4 Изменение размера инфильтрата при лечении травматического остеомиелита нижней челюсти.

Обозначения: По оси X представлены сроки наблюдений;  
по оси Y – степень снижения размеров отека;  
\*-  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ

Таким образом, на 14 сутки проведения традиционной послеоперационной терапии ХТОНЧ в большей степени уменьшаются доля лиц с инфильтратом в очаге поражения, его размеры (Рис. 4.4.) и число увеличенных поднижнечелюстных и подподбородочных лимфатических узлов. Снижается количество тяжелых



рентгенологических признаков заболевания, при возрастании его легких форм.

Резюме. Анализ приведенных результатов позволяет прийти к заключению о том, что в условиях хронического травматического остеомиелита НЧ местные его проявления носят менее выраженный характер по сравнению с его острой формой. В процессе традиционного послеоперационного лечения наблюдается ускоренное снижение локальных симптомов заболевания, особенно отражающих течение воспалительных процессов в очаге поражения. Кроме этого, можно прийти к заключению о том, что предлагаемые способы рентгенологической оценки тяжести травматического остеомиелита могут использоваться для ее определения в исходном состоянии, но не в процессе лечения. Это обусловлено тем, что такие их показатели, как посттравматическая деформация челюсти и захождение отломков, устраняются практически одномоментно в процессе хирургического вмешательства. В остальном данный параметр, относящийся к разряду достаточно объективизированных и наиболее документированных, сохраняет свое существенное значение.

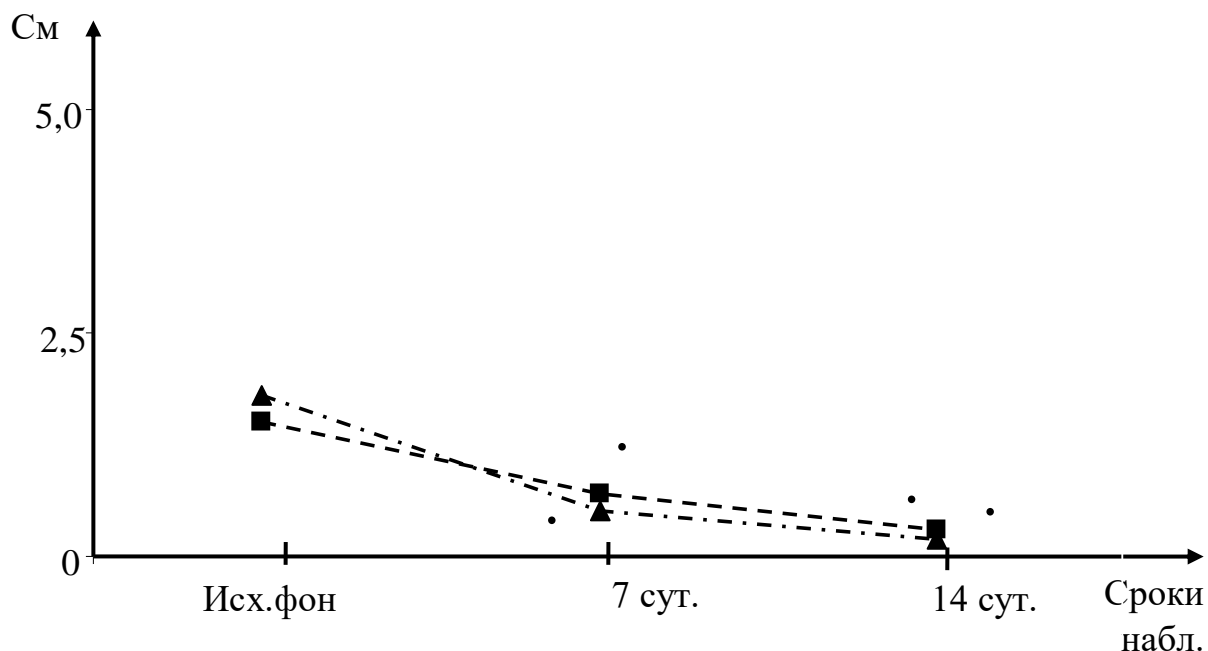
4.2.2. Влияние лимфотропной терапии, проводимой в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти на очаг поражения. Наблюдения показали (Табл. 4.3), что перед проведением оперативного лечения отек наблюдался у 95,8% больных. Размеры инфильтрата не отличались от таковых в контрольной серии клинических наблюдений. Консистенция инфильтрата, на данном этапе исследований, была, в основной массе случаев, либо плотной (45,8%) либо тестоватой (45,8%). Практически

не было установлено различий в исходном состоянии данной группы больных с другими сериями клинических наблюдений, посвященных ХТОНЧ, леченых традиционным методом.

Таким образом, по предлагаемому, для оценки тяжести остеомиелита нижней челюсти, местным проявлениям группа лиц, включенных в проведение лимфотропной послеоперационной терапии, практически не отличалась от контрольной серии пациентов с традиционным постоперационным лечением ХТОНЧ. Следовательно, сопоставление различий между ними в нашем исследовании является репрезентативным.

На 7 день послеоперационного лечения ХТОНЧ с применением лимфотропной терапии все регистрируемые проявления заболевания существенно уменьшались при сопоставлении с исходными значениями (Табл. 5.3). Вместе с тем, нужно отметить, что выраженность отека очага поражения уменьшалась в несколько большей степени по сравнению с пациентами с ХТОНЧ, лечившимися традиционным способом. Достоверно меньшими были размеры инфильтрата (Рис. 4.5) при использовании предлагаемой методики в условиях хронического ТО нижней челюсти. Существенно, при сопоставлении с традиционным подходом к лечению ХТОНЧ, уменьшалось количество случаев выделений из свищевого хода. При сопоставлении с результатами ЛТрТ данной формы хронического остеомиелита подобные сдвиги сохранились в качестве тенденции. Очень интересными нам представляются изменения рентгенологических симптомов, обнаруженных на данной стадии исследований. Выявленные сдвиги характеризовались наличием у 16,7% обследованных больных тяжелых проявлений (См. табл. 2.3) ХТОНЧ, у 12,5% - их средней степенью и в 70,8% случаев легкими

признаками, что существенно не отличалось от контрольной группы лиц с ХТОНЧ.



----- ХТОНЧ; - · - · - ХТОНЧ + ЛТрТ

Рис. 4.5 Изменения размеров инфильтрата в условиях лимфотропной терапии ХТОНЧ.

Обозначения: По оси X представлены сроки наблюдений;  
по оси Y – размеры инфильтрата (см);  
• -  $p < 0,05$  при сопоставлении с исходными показателями.

Таким образом, на 7 день проведения лимфотропного послеоперационного лечения ХТОНЧ не установлено существенных отличий, по сравнению с традиционной терапией данной формы остеомиелита, по таким местным проявлениям как выраженность отека, размер инфильтрата, степень гиперемии и данным рентгенографии.

Таблица 4.3

## Изменения выраженности местных симптомов в процессе лимфотропного лечения ХТОНЧ

	Регистрируемые показатели (частота регистрации)												
	Выраженность отека			Раз- мер ин- филь- трата (см) M±m	Консистенция инфильтрата			Цвет кожи над Инфильтратом			Состояние лимфатич. узлов		
	Резко выра- жен- ный	Вы- ра- жен- ный	Слабо выра- жен- ный		Дере- вянис- тая	Плот- ная	Тесто- вая	Резкая гипе- ре- мия	Ги- пере- мия	Сла- бая гипе- ре- мия	Увел. с обоих сторон, мало- подвиж.	Увел., мало- под- виж.	Увел., под- виж.
До начала лечения % (33)	16,7	66,7	12,5	1,83 ±0,35	0	45,8	45,8	0	12,5	62,5	0	45,8	41,7
На 7 сутки лечения % (33)	* 4,2	* 20,8	* 54,2!	* 0,58 ±0,22	0	* 4,2!	54,2	0	0	* 16,7	0	* 4,2	45,8
На 14сутки лечения % (33)	* 0	* 8,3	41,7	* 0,17 ±0,08	0	* 0	* 12,5	0	0	* 0	0	* 0	20,8

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с исходными показателями.

Вместе с тем, в отличие от контрольной группы пациентов с ХТОНЧ, существенно в большем числе случаев прекращались выделения из свищевых ходов, отмечалась тенденция к снижению размеров Ин, но несколько возрастала их плотность. Можно прийти к заключению о том, что ЛТрТ, проводимая в постоперационном периоде ХТОНЧ, усиливает протовомикробный эффект аугментина, что проявляется в уменьшении гнойных и серозных выделений из Св и некотором снижении размеров Ин, однако, не влияет, по данным Rö-графии, на репарацию костной ткани.

Существенные изменения по сравнению с традиционным лечением ХТОНЧ, наблюдались на 14 сутки проведения лимфотропной терапии в постоперационном периоде хронического травматического остеомиелита НЧ (Табл. 4.3.). В отличие от общепринятого лечения ХТОНЧ, у данной группы больных (Рис. 4.6) не наблюдалось выделений из свищевого хода, а также несколько уменьшалось число выраженных рентгенологических проявлений ХТОНЧ.

Несколько реже наблюдался тестоватый инфильтрат и возрастала доля лиц без Ин зоны перелома НЧ по сравнению с обычным лечением этой формы остеомиелита. Аналогичными были сдвиги таких местных проявлений травматического остеомиелита НЧ как гиперемия кожи, состояние слизистой оболочки ротовой полости и лимфатических узлов на стороне поражения.

Вместе с тем, использование ЛТрТ при травматическом остеомиелите НЧ, через 14 дней наблюдений, приводило к менее резкому уменьшению числа тяжелых рентгенологических признаков у больных и в большем количестве случаев отмечались легкие степени

указанных расстройств в сравнении с традиционным лечением (Рис. 4.7).

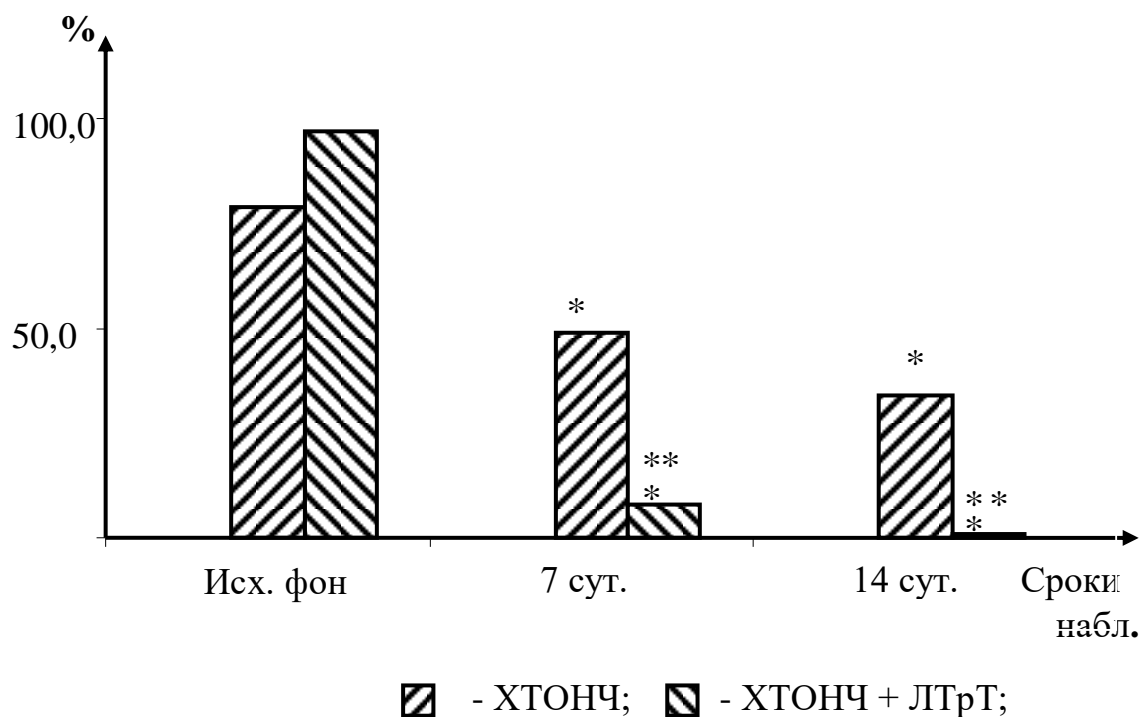


Рис. 4.6 Сведения о наличии выделений из свищевого хода при лимфотропной терапии ХТОНЧ.

Обозначения: По оси X представлены сроки наблюдений;

по оси Y – доля (%) больных с выделениями из свища;

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями;

\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ХТОНЧ.

Таким образом, на 14 сутки проведения лимфотропной терапии в послеоперационном периоде ХТОНЧ оказалось, что она проявляет более выраженное положительное действие по сравнению с общепринятым лечением этой формы остеомиелита. Это проявлялось в прекращении выделений из Св у пациентов этой категории. ЛТрТ в

условиях ХТОНЧ приводит к ускорению снижения плотности и размеров инфильтрата, уменьшению гиперемии кожных покровов, нормализации состояния слизистой оболочки переходной складки СО полости рта и уменьшению размеров ЛУ на стороне поражения. Однако, ЛТрТ в условиях ХТОНЧ не обеспечивает ускоренную регенерацию костной ткани нижней челюсти, о чем свидетельствуют рентгенологические показатели.

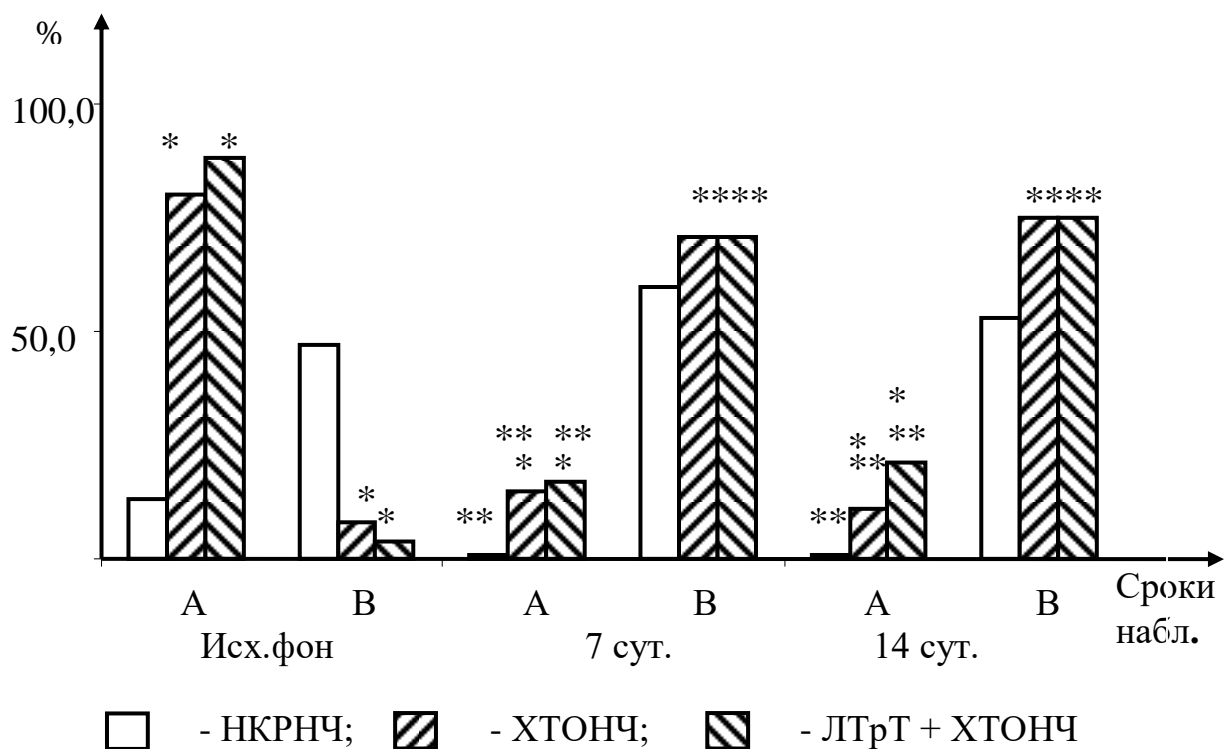


Рис. 4.7 Динамика рентгенологических признаков при лимфотропной терапии ХТОНЧ.

Обозначения: По оси X представлены сроки наблюдений; по оси Y – число (%) больных с Р-ологическими признаками ТО НЧ; А – тяжелые рентгенологические признаки ТО НЧ; В – легкая степень их проявлений; \*-  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ; \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с исходными показателями.

У 24 лиц, прошедших лимфотропную терапию в постоперационном периоде ХТОНЧ, через 12 – 14 месяцев удалось определить состояние локальных клинических признаков остеомиелита в ходе проведения осмотра при обращении к стоматологу или челюстно-лицевому хирургу по поводу проведения эстетического оперативного лечения.

Отсроченные результаты показали, что у четверти осмотренных лиц отмечалась легкая степень увеличения размеров мягких тканей на стороне травмы, у 2 из них выявлялась сглаженность СО переходной складки ротовой полости и в 20,8% случаев обнаруживалось увеличение подчелюстных и подподбородочных лимфатических узлов. Остальные, предлагаемые для регистрации местные симптомы ХТОНЧ на данном этапе наблюдений отсутствовали.

Сохраняющиеся местные проявления обусловлены, с нашей точки зрения, как существованием костной мозоли, так и завершением регенерационных процессов, протекающих в нижней челюсти. Тогда как увеличение размеров ЛУ, обусловлено разрастанием, в длительно существующем очаге воспаления, соединительной ткани, замещающей лимфоидную [227].

### **Клинический пример.**

Выписка из истории болезни №10032 больного Д., 1979 года рождения, находившемся на стационарном лечении в городском хирургическом Центре патологии головы и шеи городской многопрофильной клинической больницы №4 г.Днепропетровска с 20.06.2008г. по 14.07.2008г. по поводу хронической стадии травматического остеомиелита левой половины нижней челюсти .

Из анамнеза выяснено, что болеет с апреля 2008г., когда заболели 35 и 36 зубы. Накануне, 14.04.2008г., была травма левой



половины нижней челюсти. Этот факт пациент скрыл. Обратился в поликлинику по месту жительства, где зубы были удалены, назначено полоскание ротовой полости. Отмечал временное улучшение (рис.4.8).

В последующем в левой подчелюстной области открылся свищ с гнойным отделяемым. Впервые обратился в стационар и госпитализирован 20.06.2008г. по поводу хронической стадии травматического остеомиелита левой половины нижней челюсти.

Жалобы при поступлении: на истечение гноя из свища в левой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общую слабость.



Рис.4.8 Ортограмма после травмы и экстракции 35,36 зубов.

Объективно: до начала лечения у больного имелся отек мягких тканей размером 3х2см в левой подчелюстной области. Кожа над отеком несколько гиперемирована, в складку собиралась, в центре свищевой ход с гнойным отделяемым желтоватого цвета. Рот открывает до 2 см. Слизистая оболочка переходной складки левой половины нижней челюсти отечна и гиперемирована.



Рис.4.9 Ортограмма до операции (через 1,5 месяца).

На ортопантомограмме обнаружен остеопороз и мелкие деструктивные очаги на концах отломков с множеством костных секвестров в области перелома, консолидация отсутствует (рис.5.9). На вторые сутки после поступления в стационар была произведена секвестрэктомия и остеосинтез минипластиной отломков челюсти, при этом свободно лежащий медиально от щели перелома костный фрагмент дополнительно фиксирован шурупом из никелида титана, а также катетеризация левой наружной сонной через левую поверхностную височную артерию (рис.5.10). Через катетер на

протяжении 5 дней проводили прямую региональную внутриартериальную лимфотропную терапию с помощью инфузора Intermate LV-10 (фирмы «Baxter»). Процедура заключалась в круглосуточном внутриартериальном введении под динамическим давлением 95 мм рт. ст., обеспечивающим увеличение лимфообразования и лимфоотока, сложного инфузионного раствора.



Рис. 4.10 Фото больного на 5 сутки лечения после операции и инфузии.

Используемый инфузат включал в себя 1,2 г амоксиклава, 2 мл (40 мг) супрастина, 10 тыс. ЕД контрикала, 10 мл 2,4% раствора эуфиллина, а также гепарин для инъекций в дозе 10 тыс. ЕД. Основу

инфузата составлял стерильный раствор Рингера – Локка. Указанная смесь пополнялась в камере введения инфузора.



Рис. 4.11 Контрольная ортопантомограмма через 7 дней после операции и инфузии.

На контрольной ортопантомограмме через 7 дней после операции и инфузии: сопоставление костных фрагментов хорошее, секвестры не определяются (рис.4.11). При контрольном осмотре через 2 месяца после операции больной жалоб не предъявляет. Открывание рта и движения нижней челюсти в полном объеме, прикус ортогнатический (рис.4.12). На контрольной ортопантомограмме область перелома спокойная, отторжения фиксированного костного фрагмента нет, определяются признаки консолидации перелома (рис.4.13).



Рис.4.12. Контрольный осмотр через 2 месяца после операции.



Рис.4.13 Контрольная ортопантомограмма через 2 месяца после операции и инфузии.

Осмотрен через 6 месяцев после операции. Жалоб не предъявляет. Со стороны полости рта спокойно. Обострения воспалительного процесса не было (рис. 4.14).



Рис.4.14 Контрольный осмотр через 6 месяцев после операции.

На ортопантограмме нижней челюсти признаков деструкции в области фиксирующего устройства и в зоне перелома не определяется (рис.4.15).

При осмотре через 1,5 года больной жалоб не предъявляет. Функция нижней челюсти восстановлена полностью (рис.4.16; 4.17).



Рис.4.15 Контрольная ортопантограмма через 6 месяцев после операции и инфузии.



Рис.4.16 Контрольный осмотр через 18 месяцев после операции.



Рис. 4.17 Контрольный осмотр через 18 месяцев после операции.

На контрольной ортопантограмме нижней челюсти через 18 месяцев после операции линия перелома не прослеживается, наблюдается полное восстановление структуры нижнечелюстной кости (рис. 4.18).

Резюме. Завершая анализ воздействия лимфотропной терапии на локальные проявления травматического остеомиелита нижней челюсти можно прийти к заключению о том, что она более эффективно их купирует, чем существующие способы послеоперационного лечения. Это проявляется в ускоренном и более выраженном снижении циркуляторных (выраженность отека, гиперемии и состояния СО переходной складки ротовой полости) проявлений воспаления, повышении противобактериальной активности используемых антибиотиков (в частности, амоксиклава), о



чем косвенно свидетельствуют уменьшение числа лиц с отделениями из Св, особенно, имеющими гнойный характер и снижение размеров ЛУ, в том числе, окруженных перифокальным воспалением. Кроме этого, ЛТрТ в условиях лечения хронической формы травматического остеомиелита НЧ не способствует регенерации костной ткани, что подтверждается данными ортопантомографии.



Рис. 4.18 Контрольная ортопантомограмма через 18 месяцев после операции и инфузии.

Анализ клинического материала показал, что остеосинтез в условиях лимфотропной терапии не только не приводит к обострению воспалительного процесса в послеоперационном периоде, а напротив, способствует купированию его и создает благоприятные условия для процессов костеобразования и сращения отломков в условиях гнойной раны.

Выводы. Как подчеркивалось ранее, приведенное в данном разделе традиционное описание клинических проявлений носит громоздкий характер, что затрудняет как описание наблюдающихся изменений, так и возможность распознать тяжесть состояния больного. Кроме этого, подобный подход имеет достаточно субъективный характер, не позволяет интегрировано оценить статус пациента и алгоритмизировать процессы диагностики и лечения остеомиелитов нижней челюсти. Возможно, что способствовать разрешению данного аспекта проблемы будет использование оценки выраженности каждого симптома в баллах. Однако данное предложение требует не только фактической проверки, но и отбора диагностических критериев, предназначенных для использования в подобной шкале.

## РАЗДЕЛ 5

### ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В БАЛЛАХ

5.1 Система «бальной» оценки местных симптомов остеомиелита нижней челюсти

Ранее нами указывалось на сложный характер описания изменения местных признаков травматического остеомиелита НЧ. К числу имеющих недостатков также относятся громоздкость проведения и субъективизм оценки, как тяжести состояния, так и эффективности предпринимаемых лечебных воздействий. Для преодоления указанных недостатков, нам представляется целесообразным применить систему выражения тяжести проявления признаков в количестве баллов. Вместе с тем, в подобную систему оценки, очевидно, не имеет смысла включать показатели недостаточно чувствительные, неспецифичные, не имеющие дифференциально-диагностического значения и, наконец, перегружающие внимание врача.

Отбирая результирующие клинические признаки остеомиелитов мы пришли к заключению о том, что жалобы больных на общую слабость, головную боль, повышение температуры тела, вялость, заторможенность, нарушение аппетита и сна [66, 71] наблюдаются при целом ряде гнойно-септических заболеваний челюстно-лицевой области, включая периодонтит, периостит, абсцессы, флегмоны и др., т.е. относятся к числу неспецифических. Выраженность локального болевого синдрома является одним из наиболее характерных показателей при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области. В то же время, в условиях хронических форм остеомиелита

травматического происхождения, боли имеют затухающий характер [68] и несут ярко выраженный субъективный отпечаток [359-362], что существенно затрудняет их оценку.

При наружном обследовании челюстно-лицевой области при остеомиелитах весьма часто наблюдаются: отек, локальное утолщение или «вздутие» челюстной кости; инфильтрация окружающих мягких тканей; гиперемия кожи над инфильтратом, отечность и инфильтрация СО переходной складки ротовой полости, а также наличие свищей, из которых выделяется гной или серозная жидкость, могут выступать обильные грануляции [66, 68].

Из этих признаков наличие и выраженность отека так же требует дифференцировки остеомиелитов от периодонтита, периостита, лимфаденита и других инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, однако, относится к числу наиболее стабильных признаков изучаемых нами форм патологии. Инфильтрация мягких тканей не только отмечается при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстей, включая остеомиелиты, абсцессы и флегмоны, но и отражает тяжесть их протекания, что, безусловно, требует учета выраженности данного параметра.

Известно, что поиск методов объективной оценки результатов медицинской диагностики, хода протекающих в организме патологических процессов и, как итог, выбор соответствующего пути лечения являются актуальной задачей внедрения в общемедицинскую практику принципов доказательной медицины, т.к. широко распространенные качественные методы оценки в значительной степени субъективны и могут трактоваться неоднозначно.

Одним из путей решения такой задачи может служить применение различных компьютерных технологий, в частности,

обработки изображений с целью получения количественной оценки объектов исследования [392, 393, 394].

Необходимо отметить, что в некоторых направлениях медицины, например, онкологии, с определенной целью используют величины площадей исследуемых объектов. При этом площадь объекта определяется как произведение двух наибольших измеряемых его величин – длины и ширины.

Однако, с нашей точки зрения, такой метод получения площади некорректен т.к. множество объектов, имеющих самые разные формы, могут быть равновеликими.

В ходе исследований, проводимых в настоящей работе, была поставлена и, как нам представляется, успешно решена задача определения площади отека, величина которой, как известно, находится в прямой связи с ходом протекающего процесса, что дает возможность по степени ее изменения объективно судить о правильности выбранной лечебной тактики.

Объектом исследования служили фотографии пациентов, выполненные на различных этапах лечения.

Разработанная для автоматизированной оценки площади отека программа позволяет получать ее величину, выраженную в пикселях (точках экрана). Такой выбор единиц измерения исключает зависимость получаемого результата от масштаба исследуемого изображения и разрешения экрана монитора.

Дружественный по отношению к пользователю интерфейс программы (рис.5.1) не требует специальных знаний в области вычислительной техники и обеспечивает обработку изображения, получение результата и занесение его в базу данных с возможностью получения ее твердой копии.

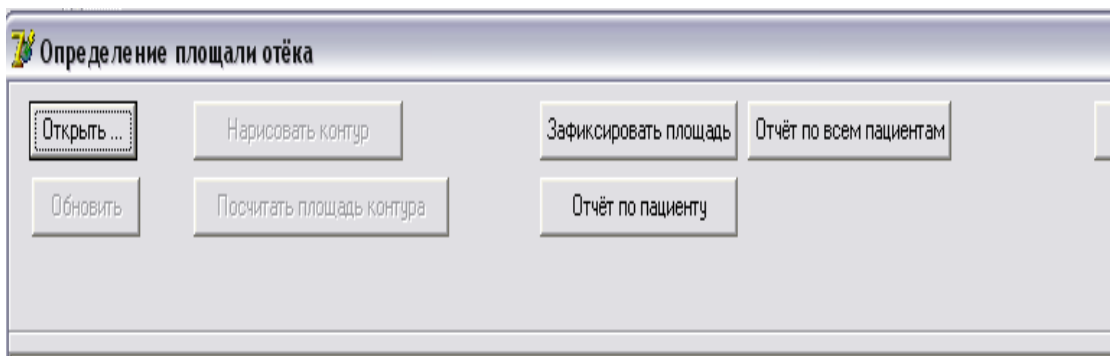


Рис.5.1 Интерфейс программы

Работа с программой начинается с загрузки изображения пациента (рис.5.2), выделения исследуемой области (рис.5.3), ее обработки и получения результата. Для получения величины площади контура достаточно внутри его щелкнуть левой кнопкой мышки. При необходимости полученный результат может быть занесен в базу данных.



Рис.5.2 Загрузка изображения пациента

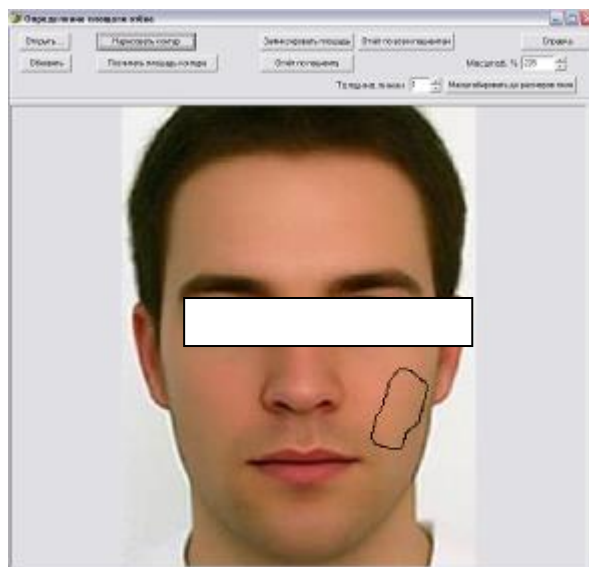


Рис.5.3 Выделение исследуемой области

### *ОЦЕНКА ПОГРЕШНОСТИ ВЫЧИСЛЕНИЯ ПЛОЩАДИ*

Точность вычисления площади, занимаемой отеком, напрямую зависит от степени точности выделения контура отека. При каждом выделении контура возникают естественные субъективные ошибки. Каждый раз один и тот же пользователь может выделять один и тот же контур, получая при этом с математической точки зрения разные фигуры, что после обработки будет приводить к получению разных значений площади. Очевидно, что пользователю тем легче обводить контур, чем больше места занимает на экране каждый пиксель изображения, т.е. чем больше ширина пикселя, тем легче «попасть» в нужный пиксель. Исследование такой зависимости приводит к следующим выводам.

Ширина пикселя определяется по формуле:

$$\text{ШиринаПикселя} = \frac{\text{МасштабИзображения}}{100\%} * \frac{\text{ШиринаМонитора,мм}}{\text{ШиринаЭкрана,пикс}}$$

Здесь ширина монитора зависит от модели монитора пользователя, а ширина экрана — от установленного разрешения экрана.

Эмпирическим путём определено, что погрешность выделения контура обратно пропорциональна ширине пикселя. Это доказывает следующий пример, в котором при разной ширине пикселя изображения контур с известной площадью обводился несколько раз.

Монитор, на котором проводилось тестирование, имел ширину 376 мм при разрешении 1280\*1024. Эти значения не изменялись, менялась только величина масштаба. Контур представлял собой квадрат площадью 10000 пикселей. В первом случае масштаб изображения был равен 190%, во втором – 480%. Соответственно,

ширина пикселя в первом случае составляла  $\frac{190}{100\%} \cdot \frac{376\text{мм}}{1280\text{пикс}} = 0.56 \frac{\text{мм}}{\text{пикс}}$ ,

во втором —  $\frac{480}{100\%} \cdot \frac{376\text{мм}}{1280\text{пикс}} = 1.41 \frac{\text{мм}}{\text{пикс}}$ . Для обоих случаев контур

обводился по 25 раз. Вид окна программы в первом случае приведен на рисунке 6.4, во втором случае — на рисунке 6.5. На этих рисунках заданный контур (квадрат), имеет красный цвет, а получившийся после выделения контур — чёрный цвет.

Результаты измерений и вычисления погрешностей для первого случая приведены в таблице 5.1, для второго случая — в таблице 5.2.



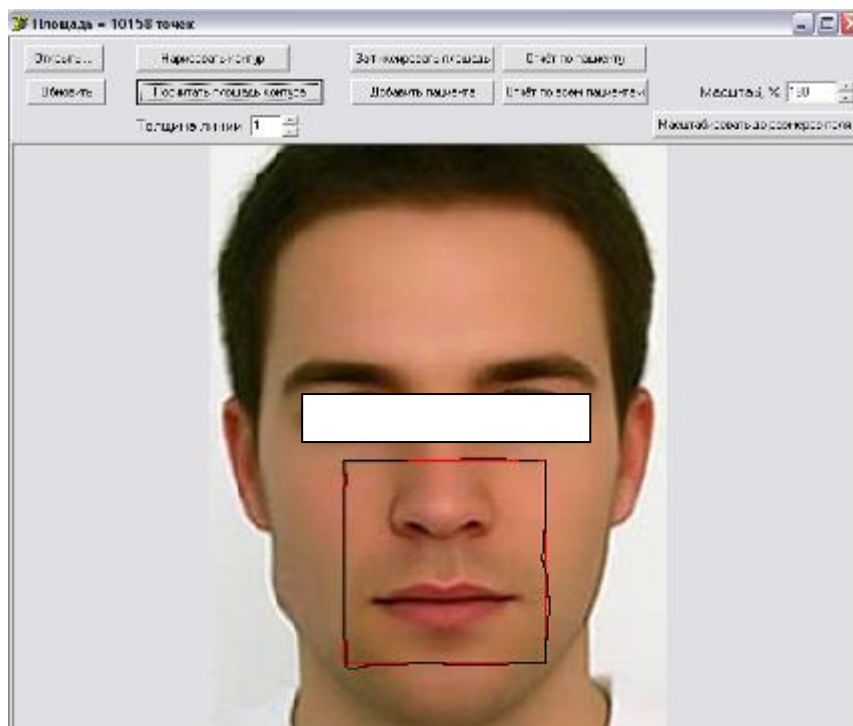


Рис.5.4 Вид окна программы с обведенным контуром в первом случае

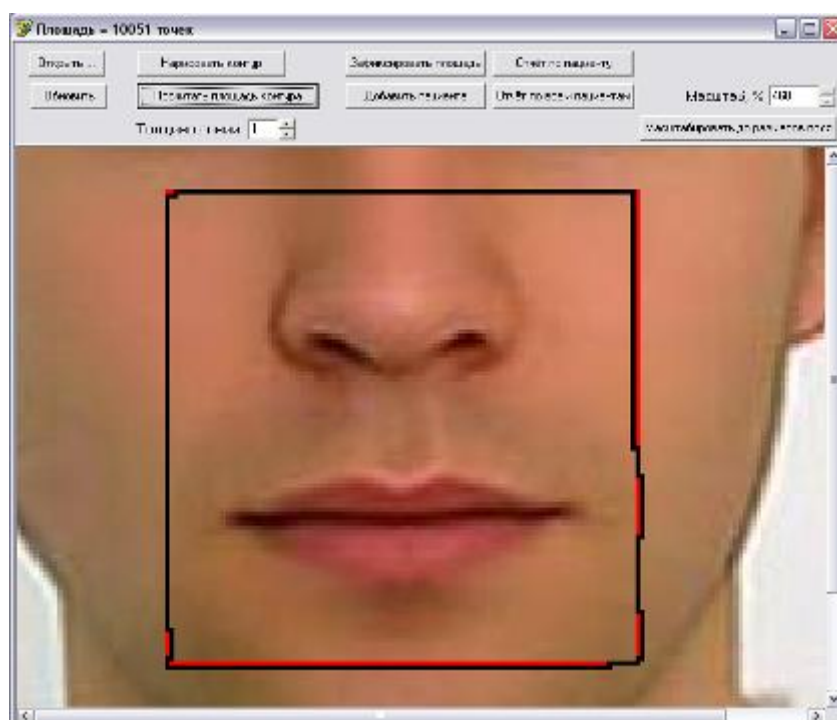


Рис.5.5 Вид окна программы с обведенным контуром во втором случае

Таблица 5.1

## Результаты для первого случая

Масштаб=190%			
№ опыта	Площадь, пикс	Абсолютная погрешность, пикс	Относительная погрешность, %
1	10064	64	0,636
2	9808	192	1,958
3	9950	50	0,503
4	9695	305	3,146
5	9865	135	1,368
6	9952	48	0,482
7	10111	111	1,098
8	10179	179	1,759
9	10077	77	0,764
10	10176	176	1,730
11	9949	51	0,513
12	9965	35	0,351
13	10130	130	1,283
14	9990	10	0,100
15	10108	108	1,068
16	9997	3	0,030
17	10020	20	0,200
18	10003	3	0,030
19	10192	192	1,884
20	10157	157	1,546
21	10302	302	2,931
22	10270	270	2,629
23	10065	65	0,646
24	10164	164	1,614
25	9975	25	0,251
<b>Средняя относительная погрешность, %</b>			<b>1,141</b>

Таблица 5.2

## Результаты для второго случая

Масштаб=480%			
№ опыта	Площадь, пикс	Абсолютная погрешность, пикс	Относительная погрешность, %
1	10016	16	0,160
2	9951	49	0,492
3	9980	20	0,200
4	9922	78	0,786
5	9966	34	0,341
6	9995	5	0,050
7	10028	28	0,279
8	10046	46	0,458
9	10020	20	0,200
10	10045	45	0,448
11	9961	39	0,392
12	9981	19	0,190
13	10033	33	0,329
14	9997	3	0,030
15	10027	27	0,269
16	9953	47	0,472
17	10015	15	0,150
18	10021	21	0,210
19	10049	49	0,488
20	10040	40	0,398
21	10011	11	0,110
22	10069	69	0,685
23	10117	117	1,156
24	10042	42	0,418
25	9994	6	0,060
<b>Средняя относительная погрешность, %</b>			<b>0,351</b>

Сравнив полученные значения, можно сделать вывод о том, что ширина пикселя действительно влияет на точность обвода контура, и погрешность величины площади обведенного контура тем меньше, чем меньше ширина пикселя изображения (в данном случае она менялась из-за изменения масштаба картинки) [395].

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Разработанная программа предусматривает для каждого пациента возможность оценки динамики процесса лечения путем сравнения величин площадей отёка, что является объективизацией оценки эффективности лечения. Так, при наличии нескольких записей о величине площади отёка пациента за несколько визитов определяются соотношения этих площадей друг с другом. Следовательно, фиксация записей о площади отёка пациента, упорядоченных по дате визита, позволяет ввести 2 характеристики эффективности:

- сравнение данной площади с предыдущей по дате;
- сравнение данной площади с исходной (первой по дате) площадью.

Формула для сравнения площади с предыдущей имеет вид:

$$\textit{CompareWithPrevious}(i) = \frac{S(i) - S(i-1)}{S(i-1)} \cdot 100\% ,$$

$$i = 2, 3, \dots, N$$

Здесь  $S(i)$  — площадь отёка при  $i$ -ом визите.

Для сравнения площади с исходной используется выражение, позволяющее сравнивать полученное значение с первой по дате площадью:

$$\text{CompareWithFirst}(i) = \frac{S(i) - S(1)}{S(1)} \cdot 100\% , i = 2, 3, \dots, N$$

Здесь  $S(1)$  — площадь отёка при первом визите.

Следует отметить, что указанные величины могут быть как положительными (когда текущая площадь больше той, с которой она сравнивается, т.е. при увеличении отёка), так и отрицательными (текущая площадь меньше той, с которой она сравнивается, т.е. при уменьшении отёка).

#### НЕЗАВИСИМОСТЬ СООТНОШЕНИЙ ПЛОЩАДЕЙ ОТ ИСХОДНОГО РАЗРЕШЕНИЯ ФОТОГРАФИЙ

Очевидно, что отношение площадей должно зависеть от фактических величин площади отёка и не должно зависеть от разрешения фотографии отёка. Это доказывается с помощью следующего эксперимента, в котором считаются и сравниваются площади отёков сначала на исходных четырёх фотографиях (серия 1), а потом на тех же четырёх фотографиях, но с разрешением, меньшим вдвое (серия 2). При этом площади отёка в пикселях при разных разрешениях фотографий отличаются, но отношение площадей остаётся тем же. Результаты работы программы для всех фотографий в первой серии приведены на рисунках 5.6 – 5.9, для второй серии — на рисунках 5.10 – 5.13.

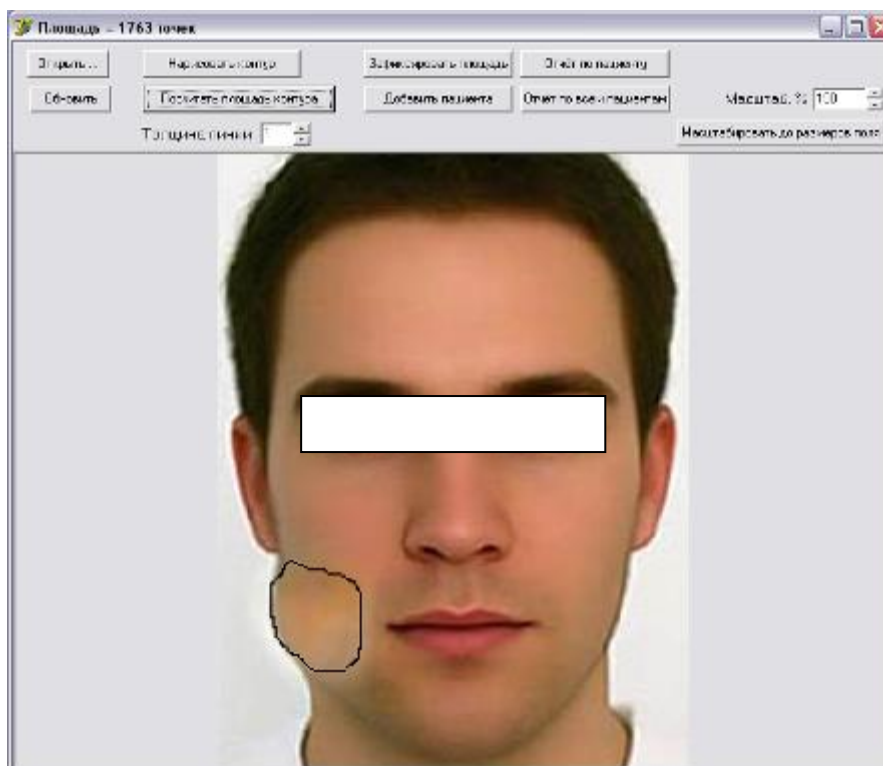


Рис.5.6 Результат работы программы для фотографии № 1 в серии 1

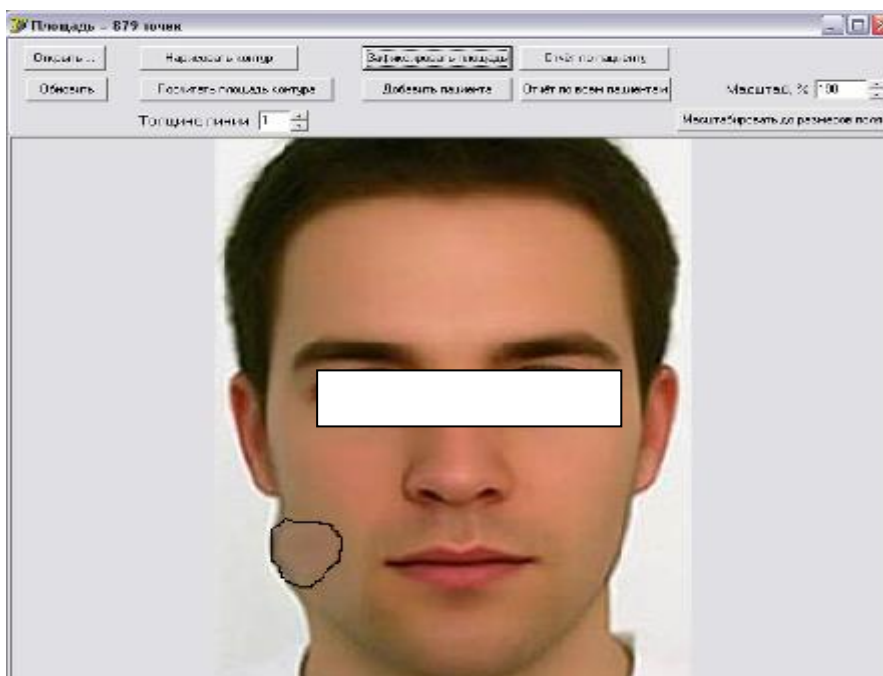


Рис.5.7 Результат работы программы для фотографии № 2 в серии 1

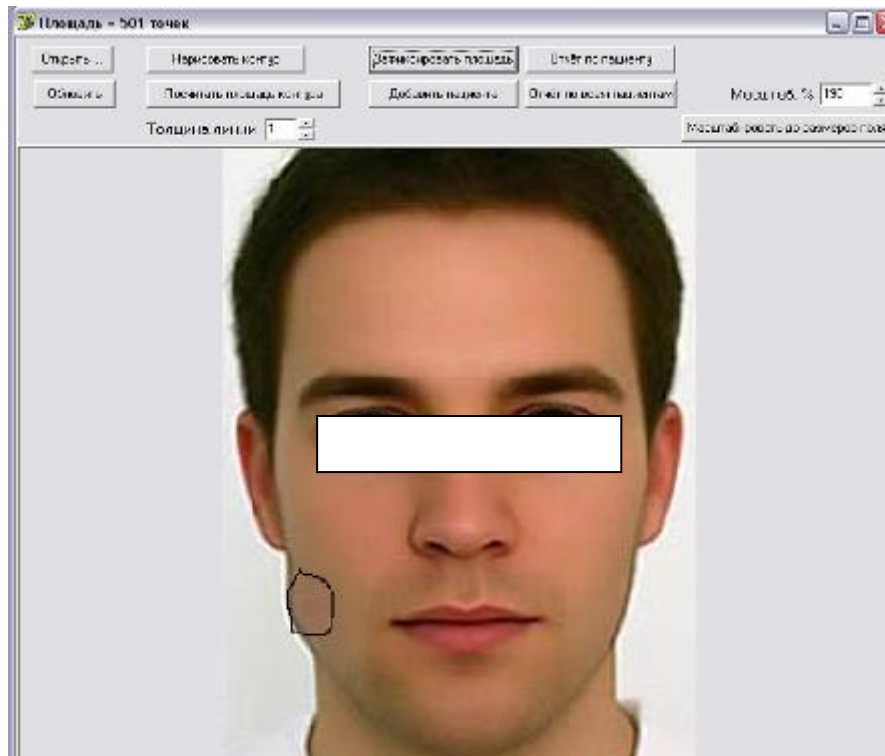


Рис.5.8 Результат работы программы для фотографии № 3 в серии 1

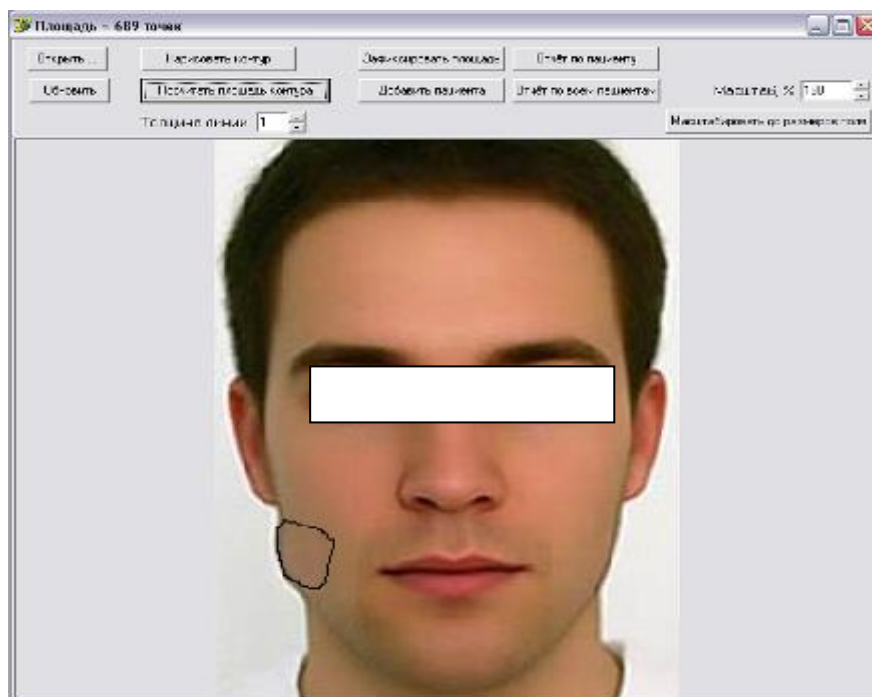


Рис.5.9 Результат работы программы для фотографии № 4 в серии 1

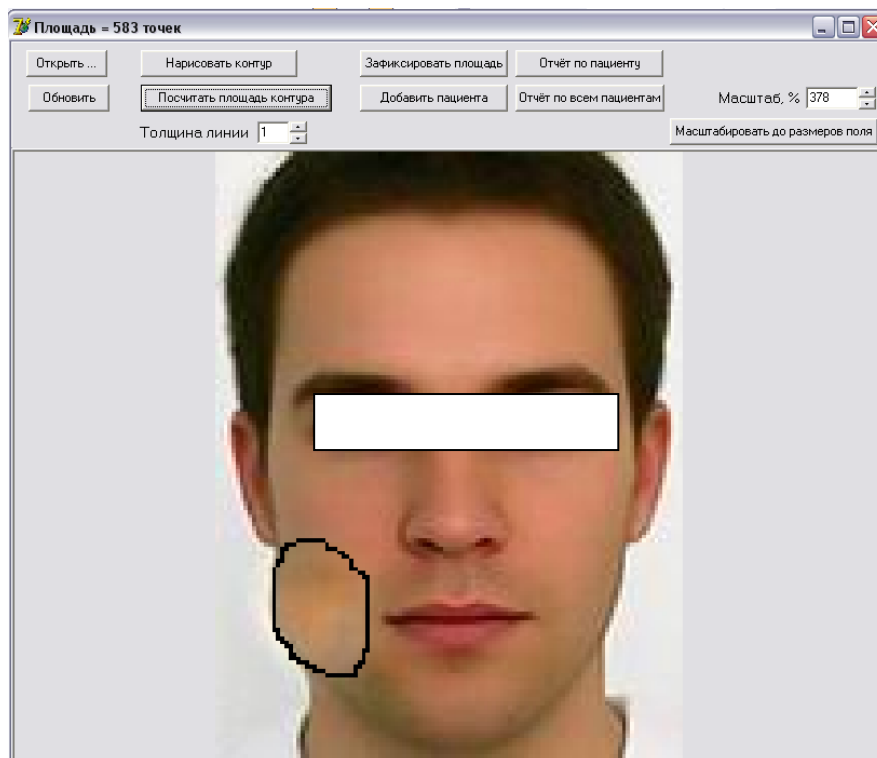


Рис.5.10 Результат работы программы для фотографии № 1 в серии 2

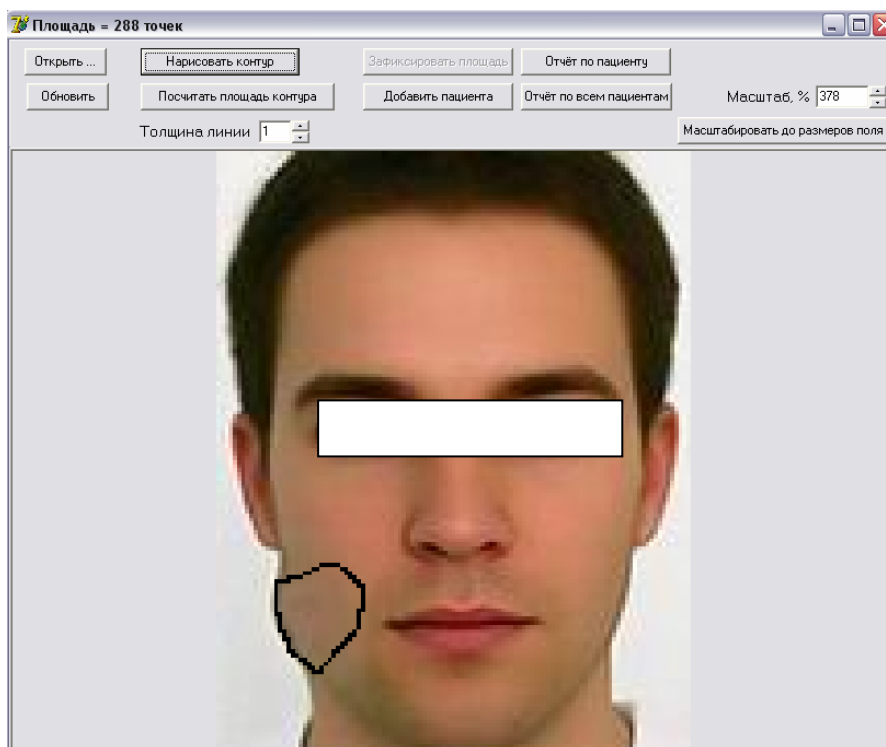


Рис.5.11 Результат работы программы для фотографии № 2 в серии 2



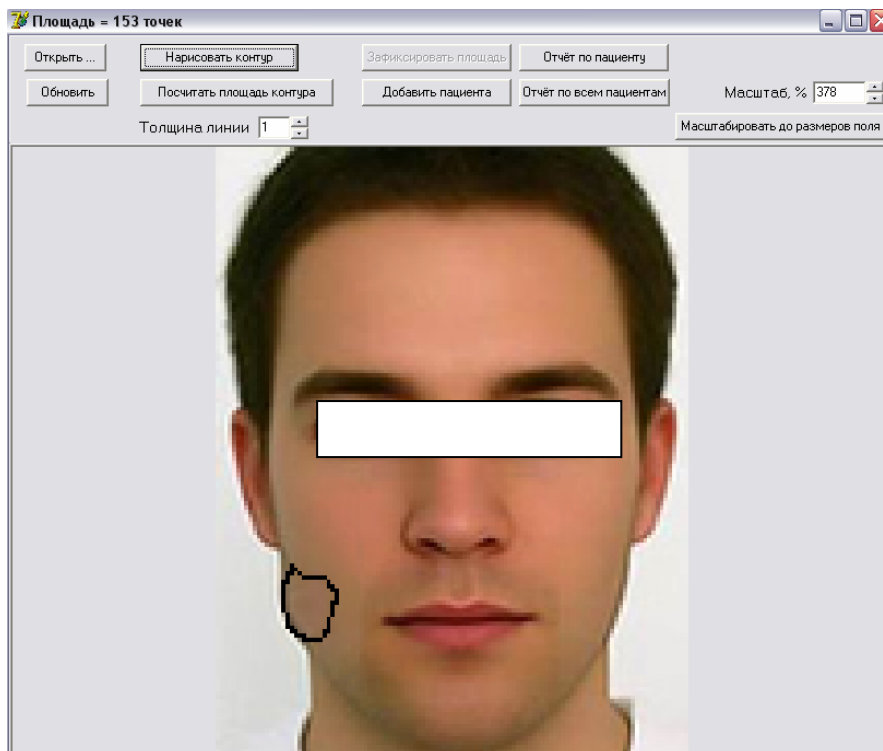


Рис.5.12 Результат работы программы для фотографии № 3 в серии 2

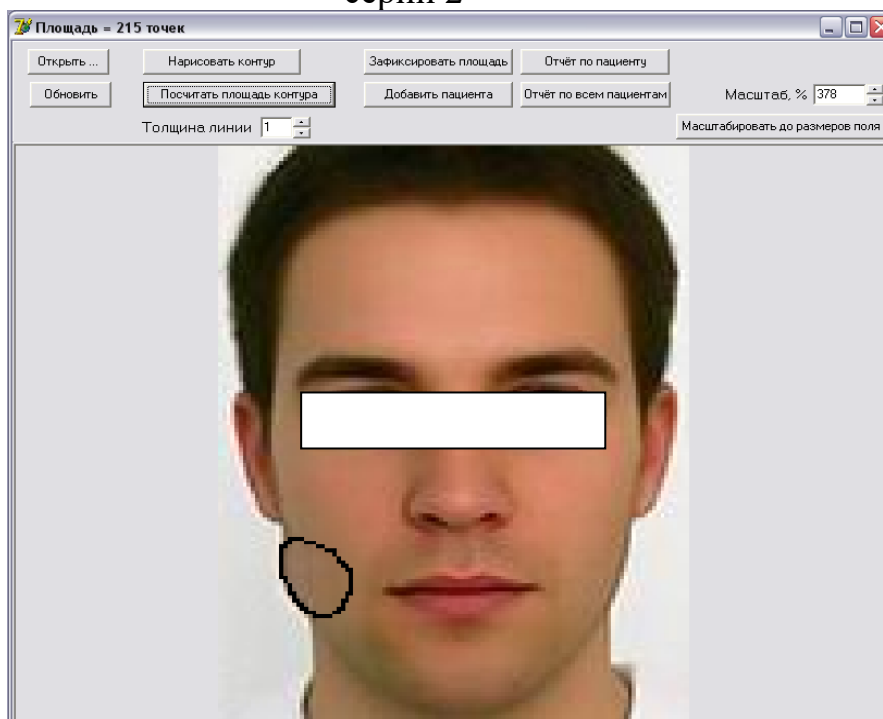


Рис.5.13 Результат работы программы для фотографии № 4 в серии 2

Сравнение результатов, полученных в двух сериях опытов, представлено в виде отчётов на рисунках 5.14 и 5.15.

Фамилия:	Инициалы:	Дата рождения:	Дата визита:	Площадь:	Сравнение результатов:	
					с предыдущим	с первым
<u>Иванов</u>	А.С.	13.07.1988	15.04.2011	1763	0,00 %	0,00 %
			16.04.2011	879	-50,14 %	-50,14 %
			17.04.2011	501	-43,00 %	-71,58 %
			18.04.2011	689	37,52 %	-60,92 %

Рис.5.14 — Отчёт по результатам, полученным в первой серии опытов

Фамилия:	Инициалы:	Дата рождения:	Дата визита:	Площадь:	Сравнение результатов:	
					с предыдущим	с первым
<u>Иванов</u>	А.С.	13.07.1988	15.04.2011	583	0,00 %	0,00 %
			16.04.2011	288	-50,60 %	-50,60 %
			17.04.2011	153	-46,88 %	-73,76 %
			18.04.2011	215	40,52 %	-63,12 %

Рис.5.15 — Отчёт по результатам, полученным во второй серии опытов.

Наличие свища и характер свищевого отделяемого, в настоящее время, расцениваются [62, 66-68, 70] как патогномические признаки остеомиелитов и, в частности, остеомиелитов нижней челюсти.

При осмотре полости рта у больных ТО нижней челюсти слизистая оболочка переходной складки, как правило, окрашена в сине-багровый цвет, отечна и муфтообразно утолщена. Состояние СО заслуживает особого внимания еще и потому, что может способствовать дифференцировке остеомиелита, например, от распространенных форм периостита или нагноившихся кист.

Еще одним важным признаком, сопровождающим лимфадениты или сиалоадениты, является состояние местных (подчелюстных и подподбородочных) лимфатических узлов [10, 11, 52, 91, 94 и др.]. В

условиях остеомиелитов НЧ данный параметр будет отражать степень вовлеченности в патологический процесс прилежащих тканей, и способствовать оценке эффективности проведения региональной лимфотропной терапии [27-30, 181, 201, 221, 225 и др.], а также позволит точнее оценить полученные сдвиги (см. гл. 2) иммунологических показателей.

Резюме. Общеиспользуемая система оценки выраженности местных клинических проявлений была приведена ранее (табл. 4.2 и 4.3). Проведенный, на предшествующем этапе, предварительный анализ (разд. 4 и 5), полученных результатов, показал, что в наших условиях наблюдений наличие свища является общим показателем и не имеет значения в определении эффективности лечебных воздействий. В соответствии с этим, предлагаемая система оценки выраженности местных проявлений различных форм остеомиелитов в баллах представлена в таблице 6.3.

Выводы. Интегральным показателем тяжести состояния больного до проведения хирургического вмешательства и его изменения на этапах постоперационного лечения, включая использование лимфотропной терапии, является арифметическая сумма баллов.

Как уже подчеркивалось, данное предложение требует фактической проверки и подтверждения при всех изучаемых, в данных условиях, формах остеомиелитов нижней челюсти.

5.2. Сдвиги местных симптомов различных форм травматического остеомиелита нижней челюсти в баллах

Использование предлагаемого способа оценки локальных клинических проявлений остеомиелита НЧ в баллах в условиях НКРНЧ также сделало определение тяжести состояния больных более четким.

Наблюдения показали, что локальные проявления тяжелых случаев НКР в исходном состоянии были следующими: отек очага поражения составлял  $2,2 \pm 0,1$  балла (табл. 5.7). Средний размер инфильтрата составлял  $1,4 \pm 0,2$  балла, а консистенция Ин –  $1,6 \pm 0,2$  балла. При этом гиперемия кожи над очагом поражения –  $1,0 \pm 0,2$  балла. У всех лиц, входивших в данную группу, отмечалось отсутствие свищей. Поражение СО составило  $1,7 \pm 0,2$  балла и регионарных ЛУ –  $1,5 \pm 0,2$  балла. Рентгенографические изменения составили  $1,0 \pm 0,3$  балла. Суммарный показатель выраженности тяжести НКРНЧ составлял  $10,5 \pm 0,4$  балла.

Анализ изменений локальных проявлений нагноения костной раны НЧ в процессе его послеоперационного лечения показал, что в первые 7 суток, отмечается существенное снижение в отношении выраженности отека, размеров инфильтрата, гиперемии кожи, состояние лимфатических узлов.

В то же время рентгенографические изменения практически не изменились, а сумма баллов снизилась в 2,5 раза.

Спустя 14 дней послеоперационной терапии различия по конкретным параметрам нивелировались и суммарный показатель выраженности НКРНЧ, на этом этапе наблюдений, составил  $2,5 \pm 0,2$  балла.

Таблица 5.7

Определение выраженности (в баллах) местных проявлений  
нагноения костной раны нижней челюсти.

Сроки наблюдений	Статистические показатели	Локальные проявления НКРНЧ								
		От <sup>1)</sup>	Ин	КИн	ГЕ	ВСв	СО	ЛУ	Rö	Сумма баллов
1. До начала лечения (n=32)	М	2,2 <sup>•</sup>	1,4 <sup>•</sup>	1,6 <sup>•</sup>	1,0	0	1,7 <sup>•</sup>	1,5 <sup>•</sup>	1,0	10,5 <sup>•</sup>
	±m	0,1	0,2	0,2	0,2		0,2	0,2	0,3	0,4
2. 7 сутки лечения (n=32)	М	* <sup>•</sup> 0,9	* <sup>•</sup> 0,5	0,9	* <sup>•</sup> 0,3	0	* 0,5	* 0,7	0,7	* <sup>•</sup> 4,6
	±m	0,2	0,2	0,3	0,1		0,2	0,2	0,2	0,3
3. 14 сутки лечения (n=32)	М	* 0,6	0,3	0,3	*** 0	0	* 0,1	* 0,4	0,8	*** <sup>•</sup> 2,5
	±m	0,1	0,1	0,1	-		0,1	0,1	0,2	0,2

Примечания: <sup>1)</sup> – От - выраженность отека мягких тканей на стороне поражения; Ин – размер инфильтрации на стороне заболевания; КИн - консистенция инфильтрата; ГЕ – гиперемия кожи над инфильтратом; ВСв – характер выделяемого из свища; СО – состояние слизистой оболочки переходной складки рта; ЛУ – изменения региональных лимфатических узлов; Rö – рентгенологические проявления ОТОНЧ;  
\* -  $p < 0,05$  по сравнению с началом лечения;  
\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с 7 сутками послеоперационной терапии.

Анализ, приведенных результатов, показывает, что воспалительный процесс при данной форме, по регистрируемым параметрам, протекает выражено. Об этом может свидетельствовать расположение, наблюдаемых, на 7 день лечения, в нарастающей последовательности по степени редуцирования плотности Ин (- 43,7%) < состояния ЛУ (- 53,3%) < размеров инфильтратов (- 64,3%) < поражение СО (- 70,0%) = гиперемия кожи на стороне поражения (- 70,0%).

Более легкие местные проявления хронического травматического остеомиелита по сравнению с НКРНЧ, описанные ранее, выявляются и при использовании способа «бальной» оценки (табл. 5.8). Вместе с тем, данный метод показывает наличие неодинаковых изменений различных клинических признаков, которые в ряде случаев имеют противоположный характер.

При сопоставлении с НКРНЧ в исходном состоянии существенно снижается выраженность в баллах отека (на 40,0%), гиперемии (на 40,0%), размеров и плотности (практически в два раза) инфильтрата, поражений слизистой оболочки и регионарных лимфатических узлов в среднем на 45%.

Вместе с тем, на 170,0% ( $p < 0,05$ ) возрастала тяжесть рентгенологической картины зоны травмы и отмечаются выделения, особенно имеющих серозный характер, из свищевого хода. Подобные разнонаправленные сдвиги приводили к тому, что суммарная оценка степени местных проявлений ХТОНЧ существенно не отличалась от аналогичного показателя при острой форме данной патологии. На 7 сутки традиционного послеоперационного лечения хронического ТО нижней челюсти «бальная» система свидетельствует о более быстрой, на данном этапе, нормализации плотности инфильтрата, состояния

регионарных ЛУ и слизистой оболочки переходной складки полости рта.

Таблица 5.8

Проявления локальных признаков хронического травматического остеомиелита (в баллах) при традиционном постоперационном лечении

Сроки наблюдений	Статистические показатели	Локальные проявления ХТОНЧ								
		От <sup>1)</sup>	Ин	КИн	ГЕ	ВСв	СО	ЛУ	Rö	Сумма баллов
1. До начала лечения (n=61)	M	1,3 <sup>0</sup>	0,7	0,8 <sup>0</sup>	0,6 <sup>0</sup>	1,0 <sup>0</sup>	0,9 <sup>0</sup>	0,9 <sup>0</sup>	2,7 <sup>0</sup>	9,0
	±m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5
2. 7 сутки лечения (n=61)	M	1,1	0,4	* 0,4	* 0,2	0,8	* 0,3	* 0,5	* 1,5	* 5,2
	±m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2
3. 14 сутки лечения (n=61)	M	* 0,7	*** 0,1	* 0,2	*** 0,05	*** 0,5	*** 0,1	*** 0,2	* 1,4	*** 3,2
	±m	0,1	0,05	0,05	0,05	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1

Примечания: <sup>1)</sup> – От – выраженность отека мягких тканей на стороне поражения; Ин – размер инфильтрации на стороне заболевания; КИн – консистенция инфильтрата; ГЕ – гиперемия кожи над инфильтратом; ВСв – характер выделяемого из свища; СО – состояние слизистой оболочки переходной складки рта; ЛУ – изменения регионарных лимфатических узлов; Rö – рентгенологические проявления ХТОНЧ;  
\* - p < 0,05 по сравнению с началом лечения; \*\* - p < 0,05 при сопоставлении с 7 сутками послеоперационной терапии; <sup>0</sup> – p < 0,05 при сопоставлении с НКРНЧ.

Однако, рентгенологические признаки этой формы остеомиелита в этот период редуцировались в меньшей степени, чем другие параметры. В итоге суммарная выраженность местных клинических проявлений хронического ТОНЧ на первом этапе общепринятого постоперационного лечения снижалась в равной (со стартовой) степени с аналогичной группой лиц, страдающих НКРНЧ.

Однако, на 14 день пребывания в стационаре темпы снижения практически всех регистрируемых локальных признаков ХТОНЧ существенно не изменялись по сравнению с НКР нижней челюсти, что, в итоге, проявилось в сумме набранных баллов. Как и в предшествующем интервале времени, исключением являлись рентгенологические признаки остеомиелита, которые практически не изменились.

Сопоставление в «бальной» системе исходных показателей (табл. 6.9) группы больных с ХТОНЧ, отобранных для проведения послеоперационной лимфотропной терапии, показало несколько меньшую выраженность регистрируемых симптомов по сравнению с НКР нижней челюсти и достоверно более легкое их состояние при сопоставлении с ХООНЧ. В последнем случае это проявлялось в статистически значимо меньших: гиперемии (на 47,1%) кожи над очагом поражения и размерах инфильтрата (на 40,0%), что, очевидно, определило уменьшение на 19,3% ( $p < 0,05$ ) суммы баллов. Интересными, с нашей точки зрения, были изменения, выявленные между 2 сериями клинических наблюдений за лицами, страдающими хроническим травматическим остеомиелитом НЧ. Пациенты с последующим лимфотропным лечением отличались несколько более тяжелыми, в исходном состоянии, проявлениями заболевания. Это



было установлено для размеров инфильтрата, выраженности ГЕ и увеличения размеров регионарных лимфатических узлов.

Таблица 5.9

Изменение местных симптомов (в баллах) при лимфотропной терапии хронического травматического остеомиелита нижней челюсти

Сроки наблюдений	Статистические показатели	Локальные проявления ХТОНЧ при лимфотропной терапии								
		От <sup>1)</sup>	Ин	Кин	ГЕ	ВСв	СО	ЛУ	Rö	Сумма баллов
1. До начала лечения (n=33)	М	• 2,0	0,9	• 1,4	0,9	1,0	• 1,5	• 1,3	° 2,8	10,9
	±m	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,5
2. 7 сутки лечения (n=33)	М	* 1,1	* 0,3	* 0,6	* 0,2	*• 0,1	* 0,4	* 0,5	* 1,5	*• 4,6
	±m	0,2	0,1	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,2	0,2
3. 14 сутки лечения (n=33)	М	* ** 0,6	* 0,1	* ** 0,1	* 0	*• 0	* ** 0,1	* 0,2	* 1,5	* **• 2,6
	±m	0,1	0,05	0,05	-	-	0,05	0,1	0,2	0,2

Примечания: <sup>1)</sup> – От - выраженность отека мягких тканей на стороне поражения; Ин – размер инфильтрации на стороне заболевания; Кин - консистенция инфильтрата; ГЕ – гиперемия кожи над инфильтратом; ВСв – характер выделяемого из свища; СО – состояние слизистой оболочки переходной складки рта; ЛУ – изменения регионарных лимфатических узлов; Rö – рентгенологические проявления ХТОНЧ;  
\* -  $p < 0,05$  по сравнению с началом лечения; \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с 7 сутками послеоперационной терапии; • -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным лечением ХТОНЧ; ° -  $p < 0,05$  при сопоставлении с НКРНЧ;

Для выраженности отека, изменений СО переходной складки рта и плотности инфильтрата, обнаруженное увеличение превышало порог статистической значимости и составляло соответственно 53,8%, 66,7% и 75,0%. Однако, общая оценка выраженности локальных проявлений ХТОНЧ у этих больных, проводимая по сумме баллов, имела только тенденцию к увеличению, что делает две данные группы статистически сопоставимыми.

Таким образом, предлагаемый способ определения тяжести местных симптомов остеомиелитов нижней челюсти подтверждает выводы, полученные с помощью существующих на данном этапе способов оценки материалов клинических наблюдений, однако, позволяет более точно определить наличие и степень выраженности существующих между ними отличий.

На седьмые сутки лимфотропной постоперационной терапии ХТОНЧ все регистрируемые параметры существенно снижались по сравнению с исходными показателями. Применение «бальной» оценки, в этих условиях, подтверждает ранее сделанные выводы о существенном уменьшении числа выделений из Св и позволяет определить, что оно составляет 87,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с традиционными способами лечения хронического ТО нижней челюсти. Это, по всей видимости, определило тот факт, что суммарная выраженность локальных проявлений ХТОНЧ в этот период использования прямой региональной ЛТрТ была достоверно на 11,5% ниже, чем при обычном его лечении. К итогу 7 дня применения предлагаемого метода послеоперационного лечения в условиях травматического остеомиелита, в значительно большей степени уменьшались размеры регионарных ЛУ (на 28,6%) и выраженность поражения СО переходной складки рта (на 42,9%),

однако, на 114,3% ( $p < 0,05$ ) более тяжелыми были рентгенологические проявления изучаемого заболевания. «Бальная» система оценки свидетельствует о том, что в целом, по сумме баллов, ЛТрТ на 7 сутки лечения на 13,2% ( $p < 0,05$ ) ускоряет снижение местных проявлений ХТОНЧ.

Таким образом, предлагаемая «бальная» система оценки эффективности процесса послеоперационного лечения остеомиелита НЧ свидетельствует, что применение ЛТрТ при хроническом ТО на 7 день наблюдений существенно ускоряет снижение его местных проявлений, в первую очередь, за счет симптомов, косвенно отражающих эффективность противомикробного действия (выделения из Св, степень увеличения ЛУ). Вместе с тем, результаты ортопантомографии, отражающие репаративные процессы в нижнечелюстной кости, практически не изменились. Однако, оценивая, по этой системе, нормализацию местных симптомов при использовании лимфотропной терапии необходимо признать, что она приводит к лучшим результатам у больных с ХТОНЧ.

Аналогичная картина отмечалась (табл. 6.9) к исходу 14 суток применения ЛТрТ в постоперационном периоде ХТОНЧ. Существенным отличием от предшествующего периода явилось возрастание темпов редуцирования таких клинических признаков как выраженность От, состояние СО переходной складки и плотность Ин, что в итоге приводило к резкому на 3/4 уменьшению, по сравнению с исходными показателями, суммарного показателя степени локальных клинических проявлений хронического ТО нижней челюсти. Ускорение процессов заживления было более выражено по сравнению с аналогичным периодом традиционного лечения данной формы патологии. Этот факт был обусловлен большим уменьшением

плотности инфильтрата и практическим прекращением отделений из свищевого хода, что вызвало снижение суммарной оценки степени проявлений симптоматики на 18,8% ( $p < 0,05$ ).

Резюме. По отношению к ЛТрТ, проводимой при хроническом ТОНЧ, применение данного способа лечения этого гнойно-воспалительного осложнения травмы НЧ суммарно бальная его эффективность определилась существенно ускоренной нормализацией состояния ЛУ (на 60,0%), СО переходной складки (на 66,7%) и плотности инфильтрата (на 80,0%). В то же время, на этой стадии исследований сохранилось отсутствие репаративных процессов в костной ткани, по данным ортопантомограмм.

Выводы. Таким образом, приведенные результаты применения бальной системы оценки локальных признаков остеомиелита в ходе его послеоперационной лимфотропной терапии не только подтверждает сделанные, на предшествующем этапе работы (раздел 4), заключения, но и позволяет конкретно оценить значение для клинической картины каждого определяемого симптома.

## **РАЗДЕЛ 6**

### **ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СИМПТОМОВ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ОТРАЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЕ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПАЦИЕНТОВ.**

Изученные проявления, характеризующие сдвиги реактивности организма больных при лечении различных форм остеомиелитов НЧ можно разделить на ряд категорий, в частности, на медико-

социальные, общеклинические и гематологические показатели. К числу медико-социальных параметров можно отнести среднюю длительность пребывания на стационарном лечении, долю выздоровлений и улучшения состояния пациентов с острыми и хроническими формами ТОНЧ, с количеством койко-дней и оперативных вмешательств, необходимых для их достижения. К категории общеклинических признаков изменения состояния больных с остеомиелитами нижней челюсти, из указанных в р. 2, нами были отобраны, как наиболее информативные: выраженность лихорадки и частота сердечных сокращений больных, включенных в наблюдения. К разряду гематологических симптомов относятся: общее количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, параметры, оценивающие фенотипические параметры основных клеток иммунной системы человека (см. гл. 2), в частности, относительное количество Т-лимфоцитов (CD2+ CD3+), В-лимфоцитов (CD22+), активность и интенсивность фагоцитоза, а также соотношение: суммы нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам; лимфоцитов к моноцитам; Т-(CD2+ CD3+) к В – (CD22+) лимфоцитам. В приведенной последовательности мы посчитали целесообразным провести анализ, полученных в процессе проведения исследований, результатов.

6.1. Медико-социальные и общеклинические показатели у больных с различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти.

Количество койко-дней, необходимых для лечения ТОНЧ, безусловно, относится к числу конкретных социально-экономических показателей эффективности проводимых лечебных воздействий, а исход заболевания, кроме этого, позволяет оценить не только

последующее качество жизни, но и вероятность повторных обращений за медицинской помощью.

Показатели эффективности применения прямой регионарной лимфотропной терапии при различных формах травматических остеомиелитов НЧ в Днепропетровском городском хирургическом центре патологии головы и шеи в период с 1999 г. по 2015 г. приводятся в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Количество койко-дней пребывания в стационаре и исход лечения разных форм травматического остеомиелита.

Серии наблюдений (Количество больных)	Статистические показатели	Общее к-во койко-дней	% выздоровления	К-во койко-дней при выздоровлении	% улучшения	К-во койко-дней при улучшении
1	2	3	4	5	6	7
1. Нагноение костной раны НЧ (32)	М	27,9	20,0	42,0**	80,0	24,4
	± m	3,0	-	4,0	-	2,9
2. Хронический травматический ОНЧ						
2.1 Традиционное послеоперационное лечение (61)	М	36,4**	10,0	30,5●	85,0	36,8**●
	± m	3,6	-	1,3	-	4,2
2.2 ЛТрТ в постоперационном периоде (33)	М	24,5*	58,3*	24,9*	41,7*	23,8*
	± m	1,0	-	1,5	-	1,2

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

● -  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем острой формы данного заболевания.

Анализ приведенных результатов показывает, что длительность пребывания на стационарном лечении лиц, страдающих тяжелыми формами ТОНЧ, в среднем составляла  $21,3 \pm 1,7$  койко-дней. Продолжительность пребывания в отделении, необходимая для достижения результатов, была практически одинаковой.

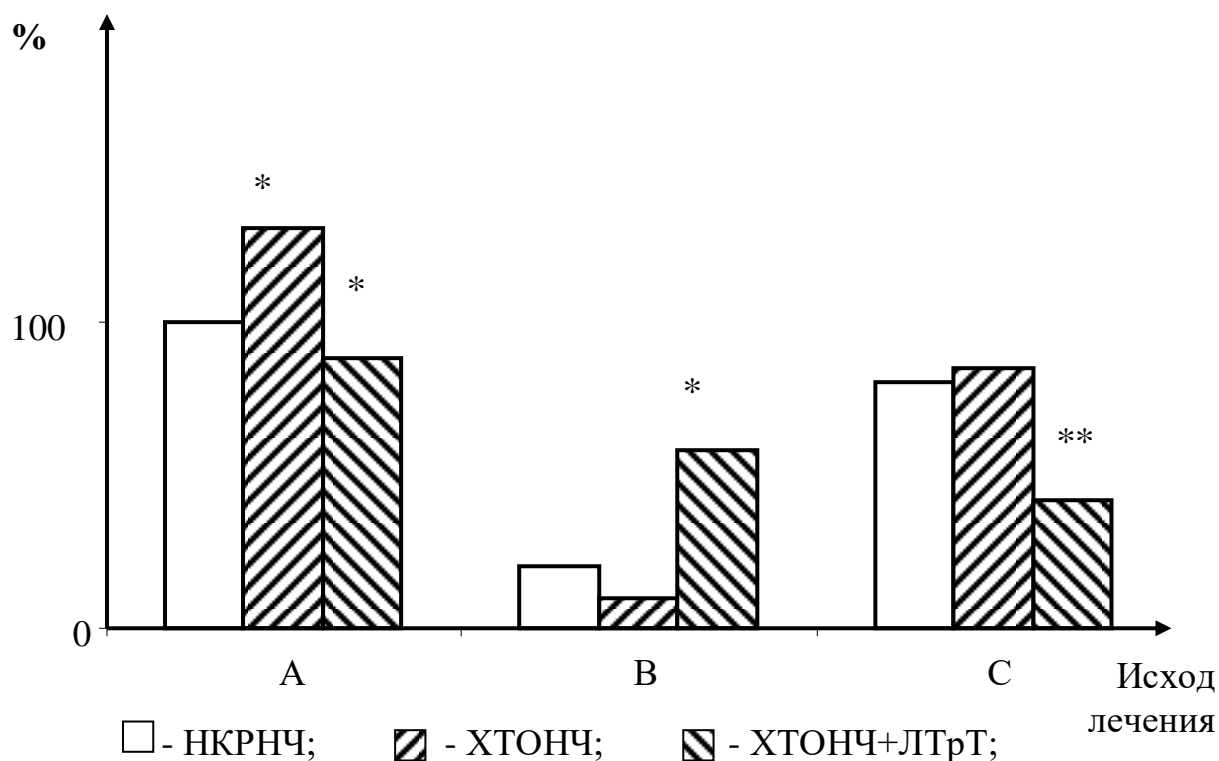


Рис. 6.2 Влияние лимфотропной терапии на длительность пребывания в стационаре и исход лечения травматического остеомиелита нижней челюсти.

Обозначения: А - длительность пребывания больных в стационаре; В - % выздоровления; С – доля улучшения состояния;

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с ОТОНЧ;

\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с традиционной терапией ХТОНЧ.

Тяжелые случаи острой формы травматического остеомиелита нижней челюсти (нагноение костной раны) требовало существенного

более длительного (практически в 2 раза) пребывания пациентов в стационаре для достижения выздоровления, которое отмечалось только в 20,0 % наблюдений.

Традиционная терапия, проводимая после секвестрэктомии у лиц, страдающих ХТОНЧ, также требовала более длительного нахождения больных в отделении.

Резюме. Применение прямой внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии, по ранее описанной (см. главу 2) схеме, при хроническом травматическом остеомиелите НЧ оказывалось, в наших условиях наблюдений, наиболее эффективным. При предлагаемом способе лечения на 32,7% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с общепринятой методикой, сокращается общая продолжительность стационарного лечения больных. Существенно уменьшались сроки необходимые как для выздоровления, так и для стойкого улучшения состояния больных с ХТОНЧ, соответственно на 18,3% и 35,3%. Доля выздоровевших в этих условиях статистически значимо возросла в 5,8 раз, очевидно за счет этого число людей с улучшением состояния, напротив, снижалось практически в 2 раза.

Таким образом, проведение ЛТрТ, по сравнению с традиционными способами лечения, оказывает более значительный терапевтический эффект.

В связи с тем, что после первого неудачного оперативного вмешательства острые формы травматического остеомиелита НЧ, как правило, приобретают хроническое течение, количество операций нами учитывалось только в последнем случае.

В условиях проведения прямой регионарной лимфотропной терапии, после секвестрэктомии, для достижения устойчивого



лечебного эффекта требовалось только одно хирургическое вмешательство (Рис. 6.2).

Это было меньше на 50,0% ( $p < 0,05$ ) при выздоровлении, а также на 52,4% ( $p < 0,05$ ) у лиц со стабильным улучшением состояния и в целом по группе. Несколько иная картина наблюдалась при лечении хронических форм травматического остеомиелита нижней челюсти.

Таблица 6.2

Сведения о количестве хирургических вмешательств, перенесенных больными хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти.

Серии наблюдений (Количество больных)	Статис- тические показатели	К-во оперативных вмешательств	При выздоров- лении	При улуч- шении
1. Хронический травматический ОНЧ				
1.1 Традиционное послеоперационное лечение (61)	М	2,9**	1,3	3,1**
	$\pm m$	0,3	0,2	0,2
1.2 ЛТрТ в послеоперационном периоде (33)	М	1,0*	1,0	1,0*
	$\pm m$	0	0	0

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой;

В этих условиях хирургическое вмешательство имело более массивный характер и включало шинирование, удаление зуба (зубов), находящихся в зоне остеомиелитического поражения, секвестрэктомия и остеосинтез внеочаговый или на костными минипластинами (в зависимости от состояния консолидации перелома).

Резюме. Использование прямой внутриартериальной лимфотропной терапии при ХТОНЧ приводило к сокращению числа хирургических вмешательств (ХВ) до одного при всех исходах заболевания. Степень существенного снижения регистрируемого показателя составляла 65-68% как у пациентов со стойкой ремиссией, так и в целом при данной форме патологии.

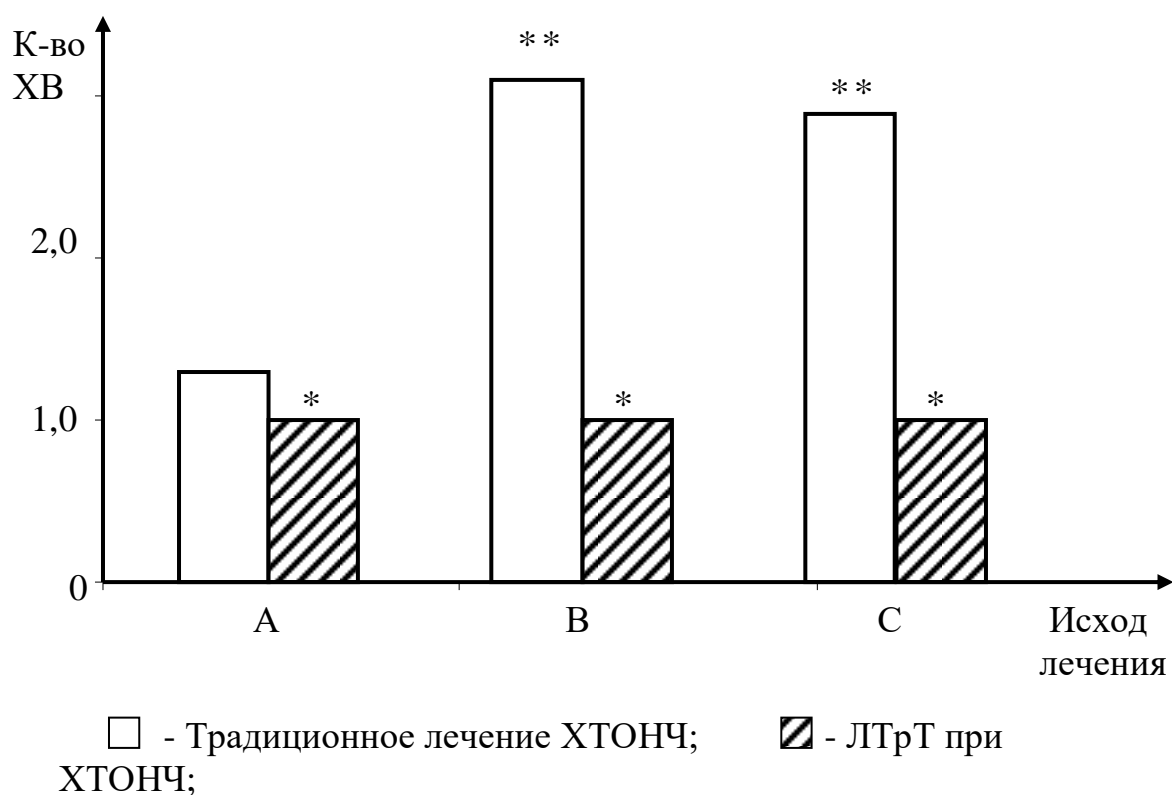


Рис. 6.4. Сведения о количестве хирургических вмешательств в подгруппах сравнения у больных с ХТОНЧ.

Обозначения: по оси X – исход лечения: А – выздоровление; В – улучшение состояния; С – в целом по группе;

по оси Y – количество хирургических вмешательств;  
\* -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционным способом лечения;

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с ХООНЧ.

Таким образом, использование лимфотропной терапии при лечении тяжелых случаев хронических форм остеомиелитов нижней челюсти в 2-3 раза сокращает количество оперативных вмешательств, необходимых для достижения стойкого лечебного эффекта.

Завершая анализ медико-социальных показателей эффективности ЛТрТ, можно прийти к следующим заключениям:

1) При ХТОНЧ лимфотропная терапия значительно уменьшает сроки лечения и количество хирургических вмешательств до достижения стойкого улучшения состояния здоровья пациентов, при достоверном увеличении доли выздоровевших лиц;

2) В целом, по данным параметрам, прямая внутриартериальная регионарная лимфотропная терапия проявляет большую эффективность при хроническом травматическом остеомиелите. Определение температуры тела пациентов является одним из наиболее распространенных показателей, используемых в медицине для характеристики тяжести течения заболевания [418].

Результаты проведения термометрии при лечении различных форм травматического остеомиелита нижней челюсти представлены в таблице 6.3.

Резюме. Обращает на себя внимание тот факт, что после проведения оперативного лечения как острых, так и хронических форм травматического остеомиелита НЧ, при использовании или традиционной или лимфотропной послеоперационной терапии этот показатель быстро редуцировался с практически одинаковой скоростью.

Это свидетельствует, с одной стороны, о достаточно быстрой стабилизации состояния пациентов, однако, с другой стороны, о том,

что в условиях остеомиелита НЧ данный симптом не относится к разряду результирующих признаков.

Таблица 6.3

Сведения о температуре (°С) тела пациентов в различные сроки  
лечения  
изучаемых форм остеомиелита нижней челюсти.

Серии наблюдений (К-во больных)	Статистические показатели	Сроки наблюдений		
		Исходн. показатели	7 сутки	14 сутки
1. Нагноение костной раны НЧ (32)	М	36,9	36,7	36,6*
	± m	0,1	0,1	0,1
2. Хронический травматический ОНЧ				
2.1. Общепринятое послеоперационное лечение (61)	М	37,3	36,8	36,6
	± m	0,2	0,1	0,1
2.2. ЛТрТ в послеоперационном периоде (33)	М	37,0	36,3*	36,6*
	± m	0,1	0,1	0,1

Примечания: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями;

Резюме. Таким образом, температура тела больных, страдающих различными формами остеомиелита НЧ, в большей степени отражает тяжесть их состояния до проведения хирургического лечения и не может использоваться в качестве критерия эффективности лечения данной патологии.

6.2. Изменения содержания основных групп лейкоцитов и клеточных показателей иммунитета в периферической крови больных

с различными формами травматического остеомиелита нижней челюсти.

В процессе анализа литературных данных (раздел 1) было обращено внимание на то, что в условиях гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и, в частности, травматического остеомиелита сдвиги показателей иммунитета, включая его клеточное звено, имеют существенное диагностическое значение [105, 112, 162, 245 и др.]. В связи с этим, представлялось целесообразным определить их изменения при проведении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде исследуемых форм остеомиелита.

Для адекватной оценки выявляемых изменений содержания лейкоцитов и показателей клеточного иммунитета нами было обследовано 20 практически здоровых людей из числа сотрудников Центра и лиц, обратившихся по поводу пластических и эстетических хирургических вмешательств, при наличии их информированного согласия. Результаты обследования этой категории людей представлены в таблицах 6.5 и 6.6.

Таблица 6.5

Определение содержания лейкоцитов

Группы больных (количество больных)	Статистические показатели	Изучаемые показатели					
		Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	Нейтрофилы(%)	Моноциты(%)	Лимфоциты(%)	Лф/М (у.е.)	$\frac{H+M}{Лф}$ (у.е.)
1. Практически здоров. лица (20)	M	6,5	58,5	6,4	28,9	4,5	2,2
	$\pm m$	0,6	2,6	0,5	2,0	0,1	0,1

Таблица 6.6

## Изменения субпопуляций лимфоцитов

Группы больных (количество больных)	Статистические показатели	Т-лимфоциты (CD2+, CD3+) (%)	В-лимфоциты (CD22+) (%)	«0»-клетки (%)	Фагоцитарная активность		Т/В (у.е.)
					Фагоцит. индекс (%)	Фагоцит. число (у.е.)	
1.Практически здоров. лица (20)	М	54,5	14,5	32,7	54,8	6,5	3,9
	±m	2,1	1,6	0,6	1,6	0,1	0,6

В условиях нагноения костной раны НЧ были выявлены, неодинаковые изменения данной категории показателей состояния больных. До начала заболевания у лиц, страдающих НКРНЧ, было достоверно увеличено на 40,0% число лейкоцитов, коэффициент (Н+М)/Лф, свидетельствующий об активности воспалительных реакций, – на 22,7%, (Табл. 6.11), по сравнению с практически здоровыми людьми.

Резюме. Таким образом, у больных с нагноением костной раны до начала лечения отмечалась иммунодепрессия.

На 7 сутки послеоперационного лечения у пациентов, страдающих НКР нижней челюсти на 16,5% ( $p < 0,05$ ) снижался уровень лейкоцитов и на 28,6% ( $p < 0,05$ ) возрастало число моноцитов при сопоставлении с исходными показателями.

К исходу 14 суток клинических наблюдений в наших условиях продолжалось уменьшение, до обычных величин, количества лейкоцитов и коэффициента (Н+М)/Лф, указывающего на степень воспаления, при возрастании, до нормальных значений, доли лимфоцитов. На данном этапе лечения НКРНЧ отмечались признаки

улучшения клеточного иммунитета, в частности, статистически значимо возрастали на 35,2% фагоцитарный индекс и на 64,7% число фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с исходным уровнем. Однако, существенно отличными от показателей добровольцев оставались количество Т-лимфоцитов и «0»-клеток (Табл. 6.12).

Таблица 6.11

Изменения содержания лейкоцитов у больных при лечении НКРНЧ

Группы больных (количество больных)	Статистические показатели	Исследуемые показатели					
		Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Нейтрофилы(%)	Моноциты (%)	Лимфоциты (%)	Лф/М (у.е.)	$\frac{\text{Н+М}}{\text{Лф}}$ (у.е.)
1. Практически здоров. лица (20)	М	6,5	58,5	6,4	28,9	4,5	2,2
	$\pm m$	0,6	2,6	0,5	2,0	0,1	0,1
2. НКРНЧ до лечения (25)	М	*	*				*
	$\pm m$	9,2	62,3	5,6	25,8	4,6	2,7
3. НКРНЧ на 7 сутки лечения (25)	М	**	*	**			
	$\pm m$	7,6	60,8	7,2	30,2	4,3	2,3
4. НКРНЧ на 14 сутки лечения (25)	М	**					
	$\pm m$	6,6	58,5	6,4	29,4	4,8	2,2
		0,4	2,0	0,5	1,7	0,1	0,1

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
 \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с НКРНЧ до лечения.

Выводы. К исходу 14 суток традиционного послеоперационного лечения НКР нижней челюсти при нормализации показателей лейкоцитарного ряда крови сохраняются признаки подавления клеточного звена иммунных процессов, которые, по целому ряду параметров (снижение количества Т-Лф и ФЧ, повышение числа «0»-клеток). Это не только объясняет более длительное пребывание больных в стационаре (разд. 6.1), но и указывает на необходимость разработки более эффективных способов профилактики и лечения данной формы патологии.

Таблица 6.12

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных при лечении НКРНЧ

Группы больных (число больных)	Статистические показатели	Т-лимфоциты (CD2+, CD3+) (%)	В-лимфоциты (CD22+) (%)	«0»-клетки (%)	Фагоцитарная активность		Т/В (у.е.)
					Фагоцит. индекс (%)	Фагоцит. число (у.е.)	
1. Практически здоровые лица (20)	M	54,5	14,5	32,7	54,8	6,5	3,9
	±m	2,1	1,6	0,6	1,6	0,1	0,6
2. НКРНЧ до лечения (24)	M	* • 30,6	13,4	* • 57,8	* 32,7	* • 3,4	2,3
	±m	2,4	1,8	1,5	1,8	0,1	0,3
3. НКРНЧ на 14 сутки лечения (24)	M	* • 29,4	11,5	* • 60,2	* ** • 44,2	** • 5,6	3,2
	±m	1,7	1,4	1,7	1,6	0,9	0,1

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
 \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с НКРНЧ до лечения;  
 • -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ОООНЧ.



Выраженные сдвиги содержания и соотношения типов лейкоцитов наблюдались при хронической форме ТО нижней челюсти (Табл. 6.13).

Таблица 6.13

Изменения содержания лейкоцитов у больных при общепринятом послеоперационном лечении ХТОНЧ

Группы больных (количество больных)	Статистические показатели	Исследуемые показатели					
		Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Нейтрофилы(%)	Моноциты(%)	Лимфоциты(%)	Лф/М (y.e.)	$\frac{\text{Н+М}}{\text{Лф}}$ (y.e.)
1	2	3	4	5	6	7	8
1. Практически здоровые лица (20)	M	6,5	58,5	6,4	28,9	4,5	2,2
	$\pm m$	0,6	2,6	0,5	2,0	0,1	0,1
2. ХТОНЧ до лечения (25)	M	*	8,4	63,1	5,9	27,6	*
	$\pm m$		0,6	2,0	0,2	2,1	0,4
3. ХТОНЧ на 7 сутки лечения (25)	M		7,1	62,6	6,5	* •	* ** •
	$\pm m$		0,4	1,5	0,6	1,5	0,05
4. ХТОНЧ на 14 сутки лечения (25)	M		7,7	**	**	* •	** •
	$\pm m$		0,6	2,0	0,4	1,4	0,1

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
 \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ХТОНЧ до лечения;  
 • -  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ.

В исходном фоне у лиц, страдающих ХТОНЧ, было установлено повышение коэффициентов (Н+М)/Лф (на 13,6%) и Лф/М (на 20,0%), а также количества Л (на 29,2%) по сравнению с добровольцами. При сопоставлении с острым течением данного заболевания отмечалась тенденция к снижению уровня лейкоцитов и индекса (Н+М)/Лф,

отражающего интенсивность воспаления, при некотором повышении отношения Лф к М, свидетельствующего о состоянии репаративных процессов. Т.е., по данным показателям можно прийти к заключению о несколько более легком течении ХТОНЧ по сравнению с его острой формой. Аналогичная картина наблюдалась и со стороны показателей клеточного иммунитета (Табл. 6.14).

Статистически значимо, по сравнению с группой практически здоровых людей, снижались фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и доля Т-лимфоцитов соответственно на 30,1%, 32,3% и 45,8%. Кроме этого, имело место снижение коэффициента Т/В, отражающего остроту иммунного ответа, на 48,7% ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, резко возрастало число «0»-клеток на 74,9% при сопоставлении с добровольцами. Из указанных показателей только величина ФИ достоверно превышала аналогичный параметр, зафиксированный в условиях НКР нижней челюсти, на 17,1%.

На 7 сутки традиционного послеоперационного лечения ХТОНЧ отмечалось значительное снижение доли лимфоцитов в периферической крови больных по сравнению как с добровольцами (на 19,0%), так и с острой формой заболевания (на 22,5%). Данный сдвиг приводил существенному снижению индекса Лф/М, при возрастании коэффициента (Н+М)/ЛФ.

Спустя 14 дней общепринятой послеоперационной терапии хронического ТО нижней челюсти было установлено уменьшение на 10,5% ( $p < 0,05$ ), при сопоставлении с исходным фоном, относительного количества нейтрофилов, при повышении уровня моноцитов. Стабильным, на данной стадии наблюдений, оставалось как снижение числа лимфоцитов, так и коэффициента Лф/М.

Таблица 6.14

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных при  
традиционном постоперационном лечении ХТОНЧ

Группы больных (количество больных)	Статисти- ческие показа- тели	Т-лимфо- циты (CD2+, CD3+) (%)	В- лимфо- циты (CD22+) (%)	«0»- клетки (%)	Фагоцитарная активность		Т/В (у.е.)
					Фагоцит. индекс (%)	Фагоцит. число (у.е.)	
1. Практи- чески здоров. Лица (20)	М	54,5	14,5	32,7	54,8	6,5	3,9
	±m	2,1	1,6	0,6	1,6	0,1	0,6
2. ХТОНЧ до лечения (24)	М	* 29,5	14,6	*• 57,2	*• 38,3	* 4,4	* 2,0
	±m	1,3	1,4	1,5	1,8	0,5	0,6
3. ХТОНЧ на 14 сутки лечения (24)	М	* 31,7	11,3	*• 56,5	* 42,1	5,7	• 2,8
	±m	1,6	1,4	1,4	1,3	0,5	0,05

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ХТОНЧ до  
лечения;  
• -  $p < 0,05$  при сопоставлении с НКРНЧ.

Т.е. изменения исследуемых показателей лейкоцитарного ряда крови, на 14 сутки общепринятого лечения ХТОНЧ, имели противоречивый характер. С одной стороны, нормализовались уровни лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, тогда как количество Лф и, связанные с ним, показатели, в частности, индекс Лф/М свидетельствовали о персистенции патологического процесса.

Резюме. Не отмечалось, на данном этапе клинических наблюдений, регистрируемых параметров клеточного иммунитета. Фагоцитарный индекс и число Т-лимфоцитов сохранялись на достоверно более низких значениях соответственно на 23,2% и 41,8%

по сравнению с добровольцами. Тогда как количество «0»-клеток было на 72,8% выше данной точки отсчета. Существенно был сниженным (на 12,5%), при сопоставлении с НКРНЧ, коэффициент Т/В, свидетельствующий об остроте иммунного ответа организма больных с данной патологией.

Выводы. Таким образом, приведенные изменения, как показатели лейкоцитарного ряда, так и клеточного звена иммунитета свидетельствуют о незавершенности воспалительного процесса и наличии иммунодепрессии на данной стадии традиционного лечения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти (Рис. 6.15).

Существенные и неодинаковые изменения были обнаружены при применении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти. В исходном состоянии как показатели состава лейкоцитов (Табл. 6.15), так и клеточного звена иммунитета (Табл. 6.16) не отличались от величин, установленных на аналогичном этапе традиционного лечения ХТОНЧ, что делает сопоставимыми последующие изменения. В этих условиях наблюдалась тенденция к увеличению числа лейкоцитов, доли нейтрофилов, значительно уменьшались, по сравнению с добровольцами, фагоцитарное число (на 30,8%). В этих условиях было установлено статистически значимо более высокое (на 49,1%) относительное содержание лимфоцитов и их Т-вида (на 27,5%), достоверно меньшими были прирост «0»-клеток (на 11,5%), ФИ (на 13,8%) и коэффициент (Н+М)/Лф (на 28,1%), отражающий активность воспалительных реакций.

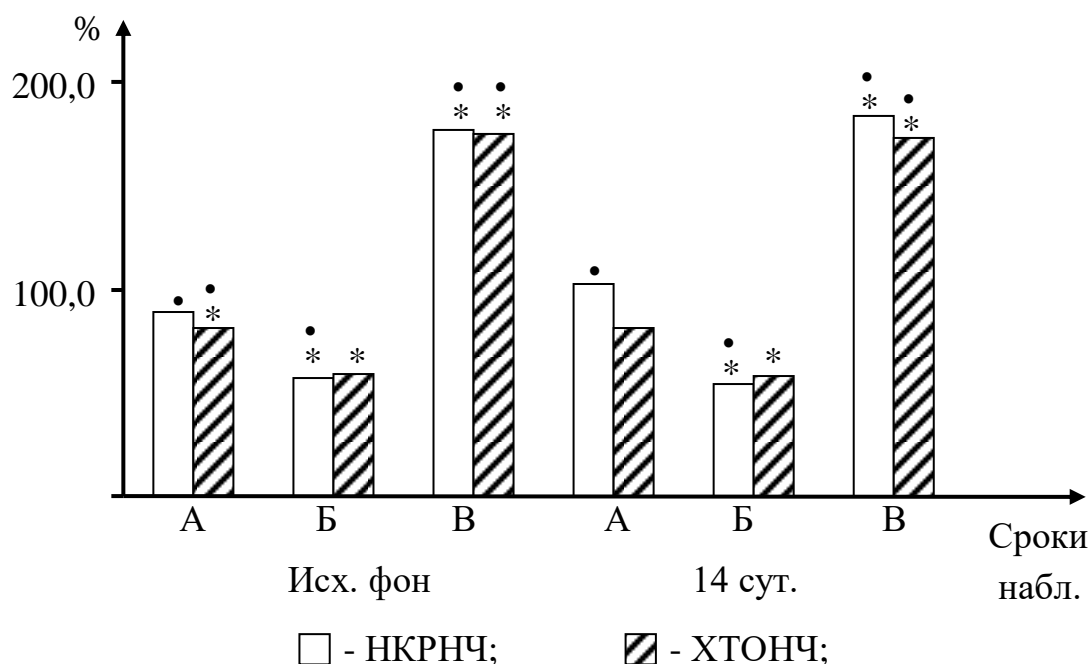


Рис. 6.15 Влияние общепринятого метода послеоперационного лечения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.

Обозначения: по оси X представлены сроки наблюдений; А – количество лимфоцитов; Б – число Т-лимфоцитов; В – количество «0»-клеток; по оси Y – выраженность (%) изменений данных параметров по сравнению с добровольцами;

- -  $p < 0,05$  при сопоставлении с практически здоровыми лицами;
- -  $p < 0,05$  по сравнению с НКРНЧ.

На 7 сутки лимфотропного послеоперационного лечения ХТОНЧ обнаруживался статистически значимо больший прирост количества нейтрофилов и индекса Лф/М (на 65,4%), свидетельствующего об интенсивности репаративных реакций.

К заключению также привел анализ (разд. 4.2) местных проявлений изучаемых форм остеомиелита нижней челюсти.

Таблица 6.15

Изменения содержания лейкоцитов у больных при лимфотропной  
постоперационной терапии ХТОНЧ

Группы больных (количество больных)	Статис- ти- ческие показате- ли	Изучаемые показатели					
		Лейко- циты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Нейтро- филы (%)	Моно- циты (%)	Лимфо- циты (%)	Лф/М (у.е.)	$\frac{\text{Н+М}}{\text{Лф}}$ (у.е.)
1. Практически здоров. лица (20)	М	6,5	58,5	6,4	28,9	4,5	2,2
	$\pm m$	0,6	2,6	0,5	2,0	0,1	0,1
2. ХТОНЧ до лечения (25)	М	7,7	60,3	6,2	28,7	4,7	2,3
	$\pm m$	0,5	2,1	0,6	1,8	0,5	0,1
3. ХТОНЧ на 7 сутки лечения (25)	М	7,2	63,6	6,5	26,5	4,3	2,6
	$\pm m$	0,5	1,5	0,7	1,6	0,1	0,3
4. ХТОНЧ на 14 сутки лечения (25)	М	6,8	59,5	6,3	28,0	4,4	2,3
	$\pm m$	0,3	2,3	0,5	1,7	0,3	0,1

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ХТОНЧ до  
лечения;

Другая картина наблюдалась к исходу 14 дней исследований, когда показатели состояния лейкоцитарного ряда существенно не отличались от традиционного лечения ХТОНЧ. Вместе с тем, было установлено достоверное снижение на 10,2% числа Т-лимфоцитов и увеличение на 48,5% фагоцитарного индекса по сравнению с исходным фоном. Последний параметр на 25,2% ( $p < 0,05$ ) превышал значения, установленные при общепринятом методе послеоперационного лечения ХТОНЧ (Рис. 6.16).

Таблица 6.16

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных при лимфотропном послеоперационном лечении ХТОНЧ

Группы больных (количество больных)	Статистические показатели	Т-лимфоциты (CD2+, CD3+) (%)	В-лимфоциты (CD22+) (%)	«0»-клетки (%)	Фагоцитарная активность		Т/В (у.е.)
					Фагоцит. индекс (%)	Фагоцит. число (у.е.)	
1. Практически здоров. лица (20)	М	54,5	14,5	32,7	54,8	6,5	3,9
	±m	2,1	1,6	0,6	1,6	0,1	0,6
2. ХТОНЧ до лечения (21)	М	* 36,2	12,4	* 52,9	* 35,5	* 4,5	3,0
	±m	3,2	1,7	1,4	1,3	0,4	0,3
3. ХТОНЧ на 14 сутки лечения (21)	М	* 32,5	12,3	* 56,4	**• 57,2	5,9	2,7
	±m	1,5	1,2	1,6	1,1	0,6	0,3

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;  
 \*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с ХТОНЧ до лечения;  
 • -  $p < 0,05$  по сравнению с общепринятым послеоперационным лечением ХТОНЧ.

Особое внимание привлекает к себе сохранение, на данной стадии наблюдений, на исходном уровне количества «0»-клеток, свидетельствующее о продолжающемся у пациентов иммунного конфликта.

Резюме. Лимфотропная терапия на 14 сутки послеоперационного периода ХТОНЧ на 21,1 % ( $p < 0,05$ ) снижает

количество Т-Лф и не приводит к нормализации, как фагоцитарного индекса, так и доли «0»-клеток.

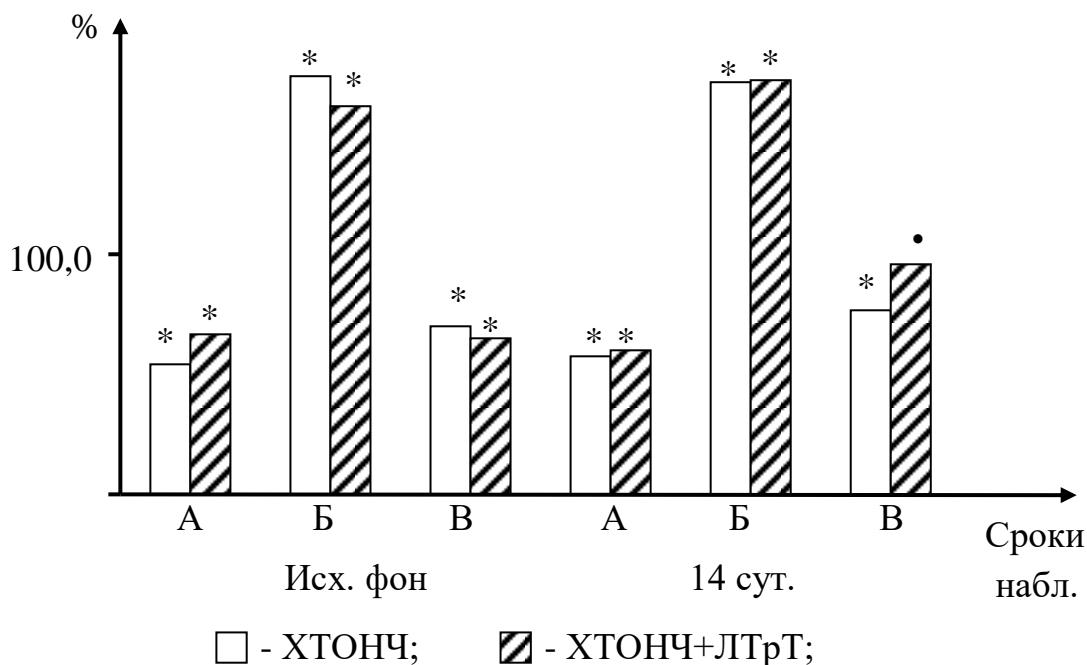


Рис. 6.16 Влияние лимфотропной терапии на показатели клеточного иммунитета в послеоперационном периоде ХТОНЧ.

Обозначения: по оси X представлены сроки наблюдений; А – количество Т-лимфоцитов; Б – число «0»-клеток; В – фагоцитарный индекс; по оси Y – выраженность (%) изменения показателей по сравнению с добровольцами;

\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с практически здоровыми людьми;

• -  $p < 0,05$  по сравнению с традиционной послеоперационной терапией ХТОНЧ.

Т.е., менее выраженный при ХТОНЧ в исходном состоянии иммунный конфликт, по регистрируемым параметрам, усиливается к 14 суткам клинических наблюдений.



Выводы. Приведенные результаты показывают, что в исходном фоне у больных с хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти отмечается синдром иммунной недостаточности, несколько менее выраженный по сравнению с его острой формой. Применение в условиях ХТОНЧ лимфотропной терапии, в отличие от традиционных способов лечения, способствует нормализации показателей иммунитета, в первую очередь, фагоцитарной активности нейтрофилов. Свидетельствующее об этом, в частности, количество Т-лимфоцитов привлекает особенное внимание. Это обусловлено тем, что возможно, в его основе лежит потеря Т-клетками поверхности специфических рецепторов, в основе которого лежат изменения процессов обновления мембранных белков [375-378]. Это, с нашей точки зрения, может предопределяться появлением в крови ингибиторов пролиферации Т-лимфоцитов и/или аутоиммунных анти-Т-лимфоцитарных антител. Подобное предположение соответствует существующим, в настоящее время, представлениям о природе иммунной недостаточности [379, 380]. Вместе с тем, нельзя исключить, что подобный эффект обусловлен специфической активностью или побочным действием лекарственных средств (антибиотиков, противоаллергических средств, антикоагулянтов и др.), используемых в комплексной терапии изучаемой формы патологии. Оба этих предположения нуждаются в последующей проверке.

6.3. Влияние лимфотропной терапии на концентрацию нейроспецифических белков в сыворотке крови больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти.

Возможность проверки одного из заключений, сделанных в предшествующем разделе, предоставляет иммуноферментное определение содержания нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови пациентов, страдающих, в частности, ХТОНЧ. Одновременное определение NCAM, ГФКБ и S-100 $\beta$  позволяет, как указывалось ранее (См. разд. 2), охарактеризовать участие нейронов и глии в репаративных процессах при послеоперационном лечении хронического ТО нижней челюсти. Установлено, что NCAM является маркером нейронов, снижение экспрессии или посттрансляционной модификации которого приводят к нарушению функционирования нейронных паттернов [249]. ГФКБ – белок промежуточных филаментов клеток астроцитарного ряда, участвующий в процессах цитоскелетной реорганизации, клеточной адгезии и поддержании стабильности миелиновой оболочки нервов [45]. Повышение содержания данного НСБ отмечается при различных острых повреждениях центральной нервной системы, астроцитарных опухолях или глиозе [288, 372]. S-100 $\beta$  – Ca<sup>+2</sup>-связывающий глиальный белок, синтезирующийся, преимущественно в астроцитах, который оказывает регуляторное влияние на нейроны, астроциты, микроглию, эндотелиальные и эпителиальные клетки, рецепторы клеточной поверхности [373]. Возрастание его биосинтеза отмечено при старении, болезни Альцгеймера, травмах мозга, нейродегенеративных и ряде воспалительных заболеваний [372].

В связи с этим, целесообразным представлялось одновременно определить изменения концентрации NCAM, ГФКБ и S-100 $\beta$  в сыворотке крови больных ХТОНЧ на разных этапах его послеоперационного лечения с использованием лимфотропной терапии.

Наблюдения показали, что в условиях проведения лимфотропной терапии при хроническом травматическом остеомиелите нижней челюсти уровень исследуемых нейроспецифических белков изменялся неодинаково (табл. 6.17).

Концентрация молекулы адгезии нервных клеток снижалась на 12,7% ( $p < 0,05$ ) на 7 сутки после проведения лимфотропной терапии, в постоперационном периоде лечения ХТОНЧ.

Другие сдвиги были установлены при определении содержания ГФКБ в сыворотке крови больных хронического ТО нижней челюсти в послеоперационном периоде. Уже на 7 сутки, после проведения лимфотропной терапии, у пациентов обнаруживалась гиперпротеинемия по данному НСБ являющемуся маркером промежуточных филаментов нейроглии, достигавшая 6,7% ( $p < 0,05$ ). Подобные изменения уровня данного нейроспецифического белка +7,7%; ( $p < 0,05$ ) сохранялись и через две недели наблюдений (рис. 6.17).

Концентрация S-100  $\beta$ , в наших условиях наблюдений, существенных изменений не имела, однако через 7 дней исследований отмечалась тенденция к росту данного параметра.

Резюме. Таким образом, в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти при проведении лимфотропной терапии было установлено: 1) снижение уровня NSAM в сыворотке крови на 7 сутки, что, возможно, обусловлено замедлением, на данном этапе нейрогенеза, образования межнейронных контактов, с последующей нормализацией показателя; 2) повышение концентрации ГФКБ как на 7, так и на 14 день наблюдений.

Таблица 6.17

Изменения концентрации нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти.

Изучаемые нейроспецифические белки (мкг/мл)	Статистические показатели	Сроки наблюдений			Примечание
		Исх. показат.	7 суток	14 суток	
1. NCAM	M	0,526	* 0,459	0,528	
	±m	0,019	0,011	0,008	
2. GFAP	M	0,778	* 0,830	* 0,838	
	±m	0,005	0,009	0,006	
3.S-100 β	M	0,665	0,685	0,644	
	±m	0,086	0,059	0,014	

Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

Данный НСБ является маркером промежуточных филаментов цитоскелета клеток нейроглии, выполняющих трофические функции в отношении нейронов [44-46], содержание которого увеличивается в условиях интенсификации активности, включая процессы пластичности, нервных клеток [287-289]. В связи с этим, можно предположить, что установленная гиперпротеинемия по ГФКБ, свидетельствует об активации нейротрофических процессов, начиная с 7 суток, проведения лимфотропной терапии в постоперационном периоде больных ХТОНЧ; 3) изменения концентрации белка S-100 β,

локализирующего, в основном в цитоплазме нервных клеток [292, 304, 305] и отражающего уровень функциональной активности нейронов [308-310], а также способного модулировать пролиферацию и дифференцировку глиальных нервных элементов [47, 48, 293, 294, 315], в наших условиях наблюдений были не существенными. Это, вероятно, означает низкое вовлечение нервных клеток и, в частности, нейронов в репаративные процессы в течении первых двух недель проведения лимфотропной терапии после оперативного лечения ХТОНЧ.

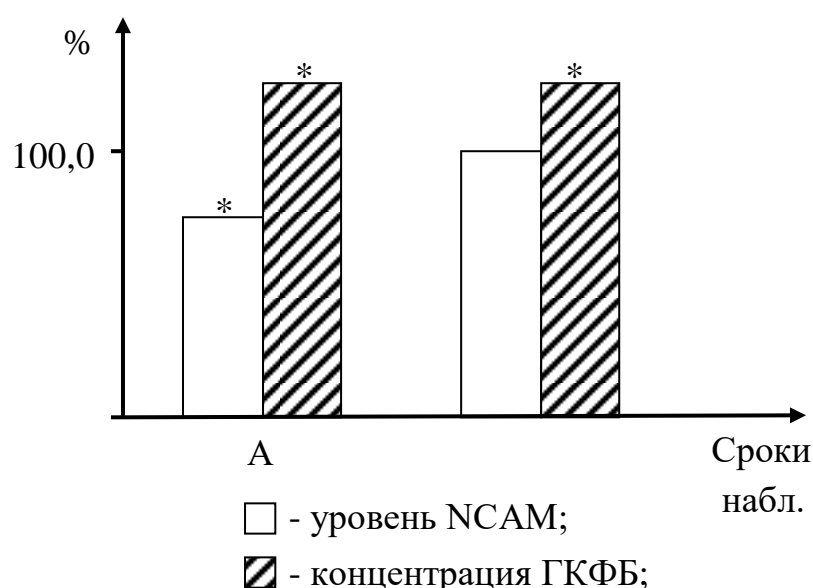


Рис. 6.17 Изменения содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови больных ХТОНЧ.

Обозначения:

по оси X представлены сроки наблюдений:

А – 7 суток; Б – 14 суток;

по оси Y – выраженность (%) изменений по сравнению с исходными показателями;

\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с исходным фоном.

Выводы. Особое внимание обращает на себя факт стабильного повышения концентрации ГКФБ в сыворотке крови данного контингента больных. Механизм его появления может объясняться либо, как указывалось выше, возрастанием его экспрессии либо накоплением низкомолекулярных, но иммунологически активных дериватов данного НСБ, которые образуются в процессе его протеолитической деградации кальпаинами [372]. Тенденция к росту уровня S-100 $\beta$  способна как стимулировать нейротрофические процессы, так и индуцировать апоптоз, возможно, отражает повреждение астроцитов, подобное наблюдающемуся при ряде нейродегенеративных и воспалительных заболеваний мозга [373, 374].

Таким образом, установленные сдвиги концентрации изучаемых НСБ, могут отражать, с одной стороны, репаративные процессы, стимулируемые лимфотропной терапией при послеоперационном лечении ХТОНЧ и, в то же время, вызывать у больных аутоиммунные реакции, проявляющиеся в признаках иммунной недостаточности, описанных в разделе 6.2.

6.4. Содержание амоксиклава в сыворотке крови больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти.

В предшествующих разделах работы встал вопрос о механизмах, лежащих в основе усиления антибактериальных эффектов амоксиклава, в условиях проведения лимфотропной терапии при ХТОНЧ, и сохранения, на 14 сутки наблюдений, в аналогичной ситуации признаков иммунной недостаточности. При этом было высказано предположение о том, что круглосуточное внутриартериальное введение амоксиклава с превышением

среднединамического давления в наружной сонной артерии на 15 мм рт. ст. (11,3 гПа), лежащее в основе ЛТрТ [36, 33], существенно изменяет фармакокинетические свойства антибиотика. В соответствии с этим, целью настоящего раздела исследований являлось определение сдвигов концентрации амоксиклава в сыворотке крови, оттекающей от нижней челюсти больного со стороны локализации очага патологии при традиционном (внутривенном) и внутриартериальном, используемом при проведении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде ХТОНЧ, путях введения.

Наблюдения показали, что эти способы применения существенно отличаются по содержанию амоксиклава в сыворотке крови больных, оттекающей из зоны остеомиелита (табл. 6.18).

Главным отличием являлось то, что инъекция изучаемого антибиотика в бассейн наружной сонной артерии приводила уже в первые 5 мин наблюдений к его появлению в оттекающей венозной крови в наибольшей концентрации. Через полчаса после начала лимфотропной терапии содержание амоксиклава снижалось на 67,6% ( $p < 0,05$ ), а спустя 24 часа – ещё на 26,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первым интервалом определения данного показателя.

Другие сдвиги уровня амоксиклава наблюдались при его инъекции в локтевую вену. Через 5 мин наблюдений содержание антибиотика было ниже порога чувствительности метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией.

Таблица 6.18

Концентрация амоксиклава (мкг/мл) в сыворотке крови  
больных хроническим травматическим остеомиелитом при  
различных путях введения

Изучаемые введения	пути	Статистические показатели	Сроки наблюдений				Примечание
			До нач. лечен.	5 мин	30 мин	24 часа	
1.Внутривенное введение	M		0	0	2,59	**	
		$\pm m$	-	-	0,08	0,06	
2.Внутриартериальное введение	M		0	*	* **	* **	
		$\pm m$	-	1,77	0,12	0,21	

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с внутривенным путем введения;  
\*\*- $p < 0,05$  по сравнению с предшествующим интервалом времени.

Спустя 30 мин концентрация амоксиклава достигала  $2,59 \pm 0,08$  мкг/мл, что являлось наибольшим значением в данной серии исследований. Через сутки после начала антибактериальной терапии содержание изучаемого фармакопрепарата достоверно снижалось на 22,0% (рис. 6.18).

Сопоставление концентрации амоксиклава при двух внутрисосудистых способах применения показывает, что внутриартериальное введение в условиях ХТОНЧ приводит к ускоренному появлению антибиотика в существенно больших дозах в сыворотке крови, оттекающей от очага поражения. Через 30 мин наблюдений уровень амоксиклава при внутривенном введении был ниже на 37,0% ( $p < 0,05$ ), а спустя 24 часа - на 33,3% ( $p < 0,05$ ).



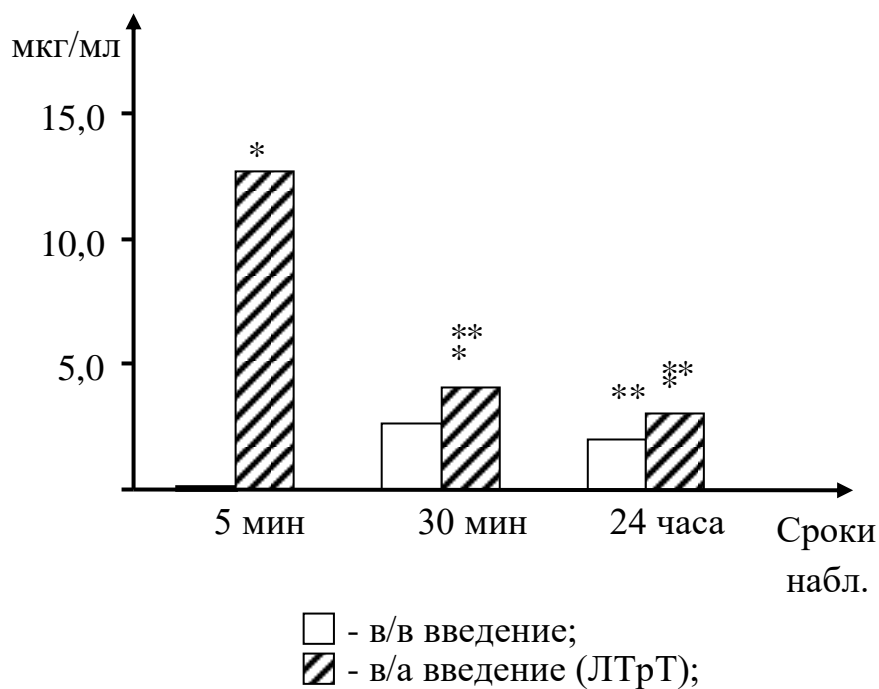


Рис. 6.18 Изменения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при проведении лимфотропной терапии.

Обозначения: по оси X представлены сроки наблюдений; по оси Y – концентрация (мкг/мл) амоксиклава в сыворотке крови;

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с в/в введением;

\*\* -  $p < 0,05$  при сопоставлении с предшествующим временным интервалом.

Таким образом, внутриартериальное введение амоксиклава при лимфотропной терапии постоперационного лечения ХТОНЧ обеспечивает более быстрое появление антибиотика в значительно больших количествах в крови, оттекающей от очага поражения. Это, очевидно, обеспечивает повышенную антибактериальную концентрацию при снижении дозы амоксиклава. Подобные изменения обусловлены, с нашей точки зрения, рядом факторов: региональным

распределением фармакопрепарата, включением его в общий кровоток и захватом клетками различных органов и тканей, в первую очередь, почек и печени.

Как и при изучении фармакокинетических свойств различных лекарственных веществ (см. главу 2) на основании приведенных данных (табл. 6.18) нами была проведена формализация фармакокинетики амоксиклава при различных путях введения. В данном случае были рассчитаны уравнения тренда, определены значения коэффициента детерминации, построены графики тренда, описывающие кинетические свойства амоксиклава, и установлены различия между двумя способами применения изучаемого антибактериального препарата. Для оценки силы связи между математической моделью и экспериментально установленной концентрацией аугментина использовали шкалу Чеддока [363, 364] (см. табл. 2.4).

Полученное методом наименьших квадратов уравнение тренда [363] выглядит, для внутривенного пути введения, следующим образом:

$$C=0,766 \cdot \ln(t)+0,41;$$

где C-концентрация аугментина (мкг/мл), t-время, прошедшее от момента введения амоксиклава до отбора пробы крови, оттекающей от нижней челюсти на стороне локализации очага патологии, ln-математическая функция, натуральный логарифм.

Математическая обработка результатов исследований показала, что, при данном способе применения, фармакокинетика амоксиклава подчиняется однокомпартментной модели с всасыванием.

Соотношения концентраций антибиотика, установленных при внутривенном введении, и расчетных величин приведены на графике 6.1.

Коэффициент детерминации ( $R^2$ ), в этих условиях, составляет 0,35, что соответствует умеренному показателю силы связи.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни № 7118 больной К. А. В., 1974 года рождения, находившейся на стационарном лечении в городском хирургическом Центре патологии головы и шеи городской многопрофильной клинической больницы №4 г. Днепропетровска с 21.04.2009 г. по 17.05.2009г. по поводу хронической стадии травматического остеомиелита правой половины нижней челюсти. Из анамнеза выяснено, что болеет с июня 2007 г., когда получила удар в нижнюю челюсть. Не лечилась. Впервые госпитализирована в июне 2007г. по поводу обострения хронического травматического остеомиелита правой половины нижней челюсти. После снятия острых воспалительных процессов проведена операция – секвестрэктомия правой половины нижней челюсти, проводилась внутривенная антибактериальная, а также дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Повторно в августе 2008 г. госпитализирована по поводу рецидива заболевания. Произведена секвестрэктомия правой половины нижней челюсти; антибактериальная, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия проводились традиционными методами. В удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное долечивание.

21 апреля 2009г. повторно госпитализирована по поводу рецидива заболевания правой половины нижней челюсти.

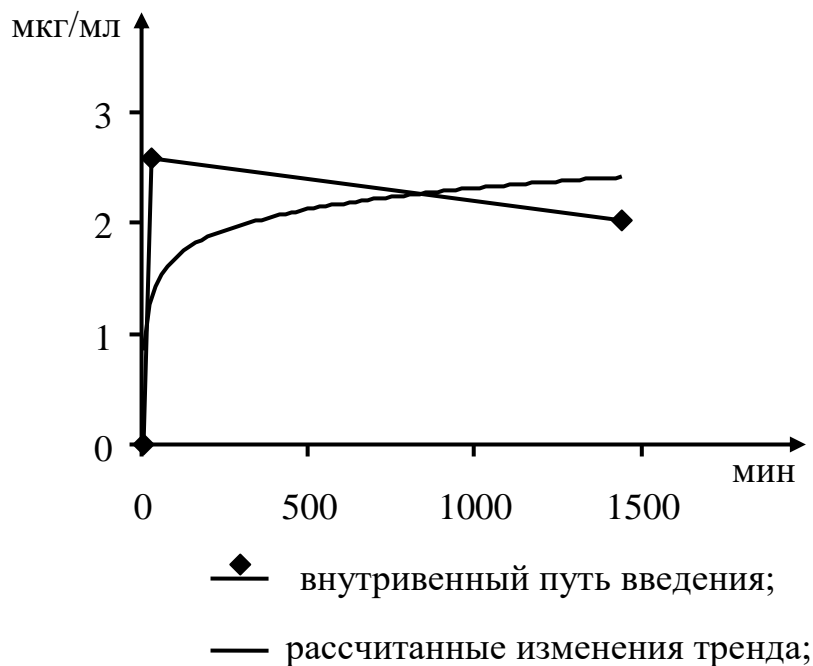


График 6.1 Изменения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутривенном введении.

Обозначения: по оси X представлено время после инъекции в мин; по оси Y-содержание аугментина в сыворотке крови (мкг/мл).

Жалобы при поступлении на гноетечение из свища в правой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общее недомогание.

Объективно до начала лечения: у больной определялся тестоватый, умеренно болезненный отек размером 3x2 см в правой подчелюстной области. Кожа над отеком умеренно гиперемирована, в складку собирается, в центре втянутый свищ со скудным гнойным отделяемым желтоватого цвета. Рот открывает до 2 см. Слизистая

переходной складки правой половины нижней челюсти отечна и гиперемирована.

На ортопантограмме в правой половине нижней челюсти на уровне угла и тела определяется перестройка структуры участка костной ткани с наличием секвестра размером 3х2 см. и расширением щели перелома.

6 мая 2009 г. под наркозом произведена секвестрэктомия правой половины нижней челюсти и стандартное медикаментозное лечение.

При наличии информированного согласия пациентки, в образцах крови, отбираемых для проведения лабораторных исследований необходимых для контроля за состоянием выздоровления больной К.А.В., было проведено определение концентрации амоксиклава. Антибактериальный препарат вводился в дозах внутривенно 1,2 г 2 раза в день на протяжении 7 суток, отбор образцов крови проводили до и через 5, 30 мин и 24 часа после первой инъекции изучаемого лекарственного средства. После получения сыворотки крови, пробы замораживали и хранили, до проведения анализа в морозильной камере фирмы «Vestfrost» марки «VT-402» при температуре – 30°С. Результаты определений представлены в протоколах 5.lcd (График 6.2) и 8.lcd (График 6.3) от 13.08. 2009 года. Наблюдения показали, что до первой инъекции и через 5 минут после введения амоксиклава в сыворотке крови, оттекающей от очага патологии, препарат не определялся. Спустя 30 минут наблюдений время удержания препарата составляло 2,12 мин, а концентрация  $1,358 \times 2 = 2,716$  мкг/мл (где 2 - коэффициент пересчета, обусловленный использованным разведением сыворотки крови). Через сутки после начала антибактериальной терапии, но перед последующей инъекцией амоксиклава, время удержания при

жидкостно-хроматографическом определении составляло 2,05 мин, а концентрация –  $0,996 \times 2 = 1,992$  мкг/мл.

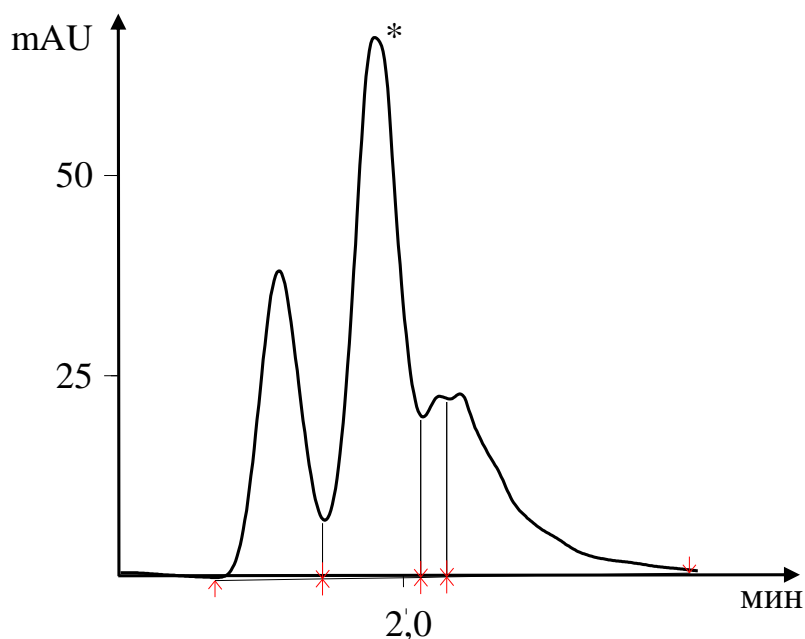


График 6.2 Графическая запись определения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутривенном введении (через 30 мин).

Обозначения: по оси X – представлена интенсивность аналитического сигнала, mAU; по оси Y – время удерживания хроматографических пиков (мин);

\* - обозначен пик, отражающий концентрацию амоксиклава.

Результат лечения: воспалительные явления долгое время не купировались, рана зажила вторичным натяжением, открывание рта в полном объеме, отек сохранялся. В послеоперационном периоде, на фоне проводимой терапии нарушенные показатели гомеостаза проявляли отчетливую тенденцию к нормализации и ко времени

выписки из стационара они практически не отличались от показателей здоровых людей, но абсолютно полной нормализации всех показателей достигнуто не было. Больная в удовлетворительном состоянии на 32 день после хирургического вмешательства выписана на амбулаторное лечение для реабилитационных мероприятий.

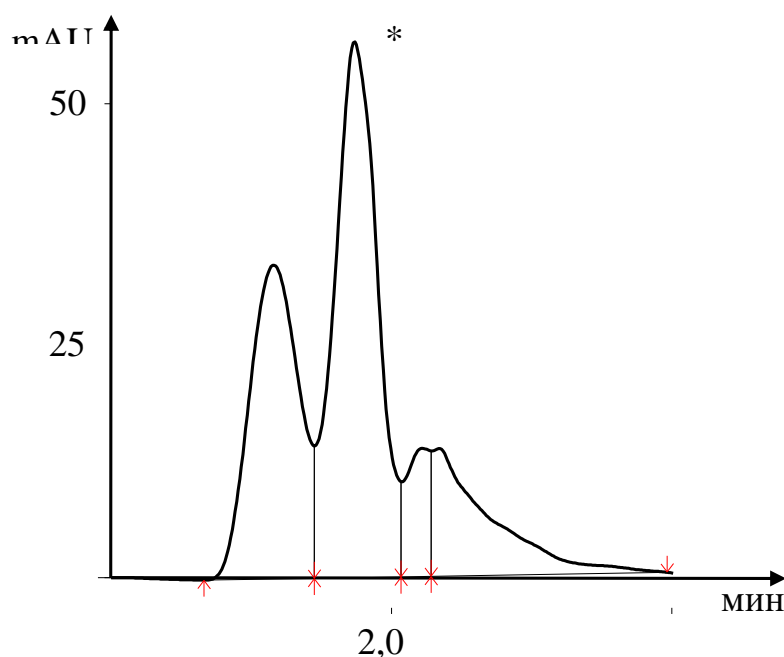


График 6.3 Графическая запись определения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутривенном введении (через 24 часа).

Обозначения: См. график 6.2.

Существенно отличались фармакокинетические свойства амоксиклава в условиях внутриартериального введения больным ХТОНЧ при проведении лимфотропной терапии.

Составленное, методом наименьших квадратов [408] уравнение тренда для внутриартериального способа применения амоксиклава имеет следующий вид:

$$C=13,574 \cdot t^{-0,23};$$

где  $C$ -концентрация антибактериального средства (мкг/мл),  $t$ -время после первой инъекции фармакопрепарата.

Математический анализ результатов исследований показал, что, при данном пути введения, как и в других сериях наших исследований, фармакокинетика амоксиклава подчиняется одночастевой модели с всасыванием.

Линии тренда как для определенных в процессе клинических наблюдений, так и для расчетных величин, характеризующих внутриартериальное использование амоксиклава, приведены на графике 6.4.

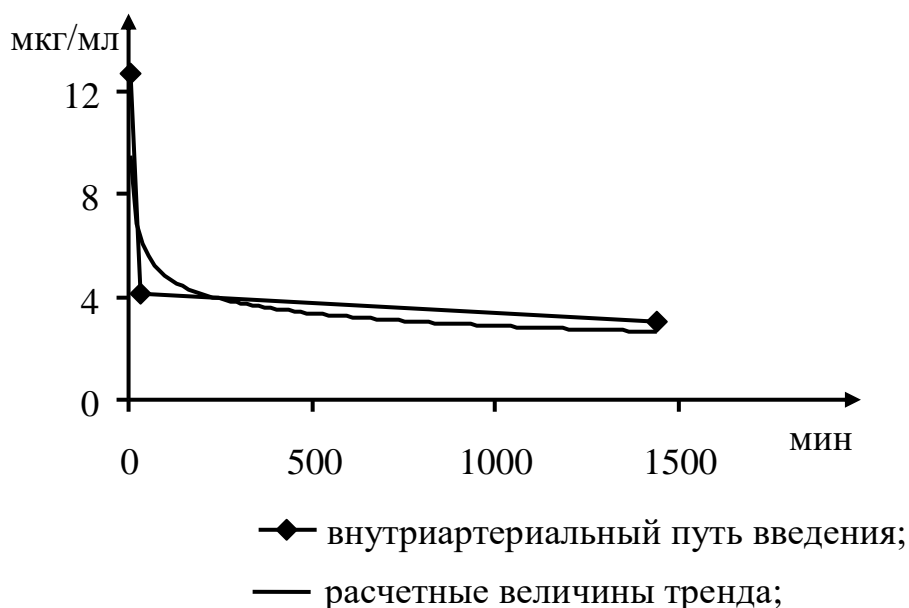


График 6.4 Сдвиги содержания амоксиклава в сыворотке крови при внутриартериальном применении в условиях ХТОНЧ.

Обозначения: см. график 6.1



Коэффициент детерминации для данной группы наблюдений составляет 0,75, что соответствует высокому показателю силы аппроксимации. В качестве иллюстрации динамики содержания амоксиклава при проведении лимфотропной терапии приводим краткую выписку из истории болезни № 5722 больного В.А.О., 1962 года рождения, находившемуся на стационарном лечении в городском хирургическом Центре патологии головы и шеи городской многопрофильной клинической больницы №4 г. Днепропетровска с 30.03.2009 г. по 23.04.2009 г. по поводу хронической стадии травматического остеомиелита правой половины нижней челюсти.

Из анамнеза выяснено, что болеет с ноября 2007 г., когда получил удар в область нижней челюсти. Не лечился. Впервые госпитализирован в январе 2008 г. по поводу обострения хронического травматического остеомиелита правой половины нижней челюсти. После снятия острых воспалительных процессов был выписан, повторно госпитализирован 30.03.2009 г.

Жалобы при поступлении на гноетечение из свища в правой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общее недомогание.

Объективно до начала лечения: у больного определялся тестоватый, умеренно болезненный отек размером 3х2 см в правой подчелюстной области. Кожа над отеком умеренно гиперемирована, в складку собирается. В центре втянутый свищ со скудным гнойным отделяемым желтоватого цвета. Рот открывается до 2 см. Слизистая переходной складки правой половины нижней челюсти отечна и гиперемирована.

На ортопантограмме в правой половине нижней челюсти на уровне угла и тела определяется перестройка структуры участка

костной ткани с наличием секвестра размером 3х2 см. и расширением щели перелома.

01.04.2009 г. под наркозом выполнена операция: секвестрэктомия правой половины нижней челюсти, катетеризация правой наружной сонной через поверхностную височную артерию, через которую в течение пяти дней непрерывно проводилась регионарная внутриартериальная лимфотропная терапия с помощью инфузора LV-10 Intermate (фирмы Baxter). Используемый суточный инфузат объемом 250 мл содержал: половину суточной дозы антибиотика амоксиклава по 1,2 г, десенсибилизирующее лекарственное средство – супрастин 2 мл (40 мг), ингибитор протеолитических ферментов контрикал-10000 ЕД. Перед началом ЛТрТ в/а был введен прямой антикоагулянт – гепарин 5000 ЕД. Основой инфузата является электролитная модель сыворотки крови – раствор Рингера-Локка.

При наличии информированного согласия больного, из крови, оттекающей от очага воспаления, были отобраны образцы, предназначенные как для проведения рутинных параклинических исследований, необходимых для контроля за выздоровлением, так и для измерения концентрации амоксиклава.

После получения сыворотки крови, пробы замораживали и хранили до проведения анализа в морозильной камере «Vestfrost» марки «VT-402» при температуре -30°C.

Результаты, определений представлены в протоколах 03.lcd, 06.lcd и 09.lcd от 17. 07. 2009 года (Графики 6.5 – 6.7). Наблюдения показали, что через 5 минут после введения в сыворотке крови, оттекающей от очага патологии, концентрация амоксиклава составляла  $2,007 \times 8,08 = 16,22$  мкг/мл (где 8,08 – коэффициент

разведения, позволяющий провести измерения в mAU) со временем удержания – 1,83 мин. Через 30 мин аналогичные показатели соответственно равнялись  $1,947 \times 2,06 = 4,01$  мкг/мл и 1,78 мин, а спустя 24 часа –  $2,047 \times 1,38 = 2,82$  мкг/мл и 1,41 мин.

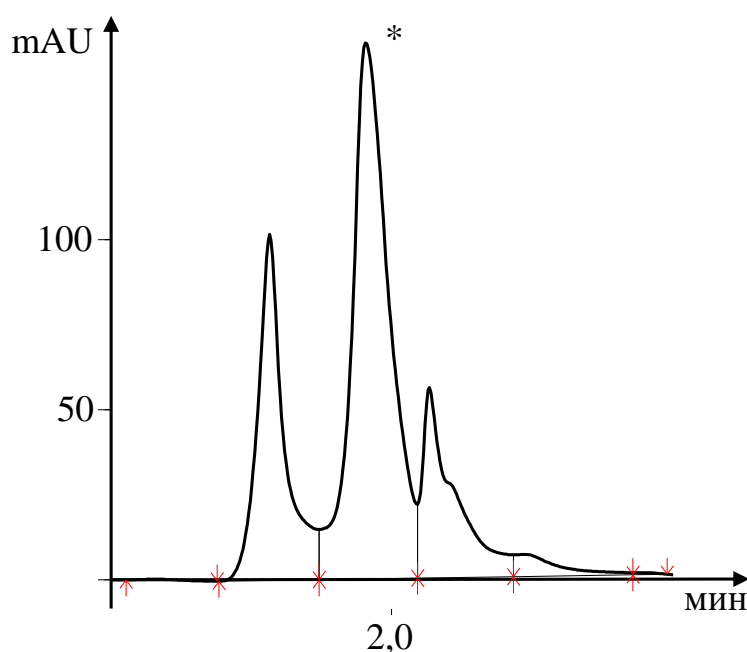


График 6.5 Графическая запись определения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутриартериальном введении (через 5 мин).  
Обозначения: См. график 6.2.

Результат лечения: воспалительные явления купированы, рана зажила первичным натяжением, открывание рта в полном объеме, отек рассосался, лабораторные анализы в пределах нормы. Больной в

удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение для окончания реабилитационных мероприятий.

Таким образом, наблюдавшиеся у больного В.А.О. уровни амоксиклава были несколько ниже среднегрупповых показателей, но превышали их значения как в группе лиц, лечившихся традиционным способом, так и установленных у больной К.А.В. в предшествующем клиническом примере.

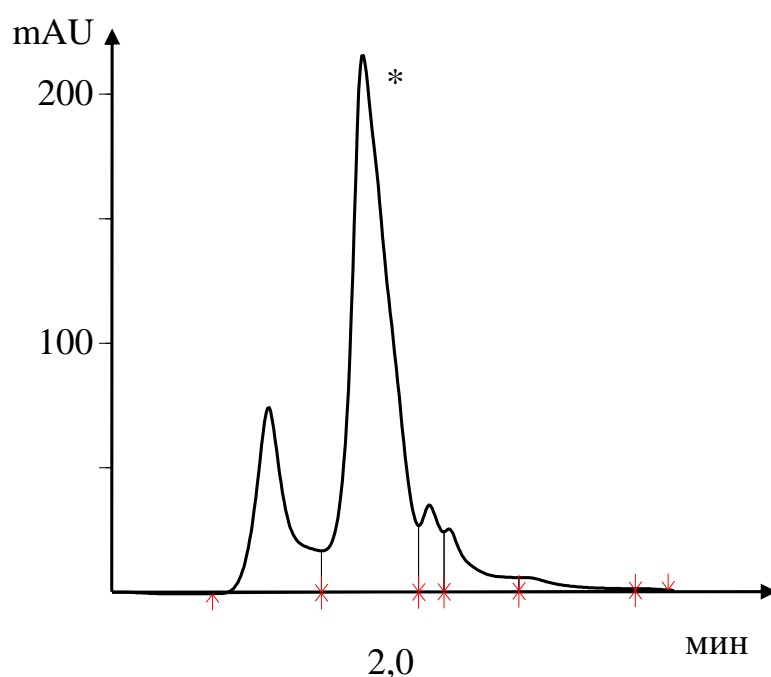


График 6.6 Графическая запись определения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутриартериальном введении (через 30 мин). Обозначения: См. график 6.2.

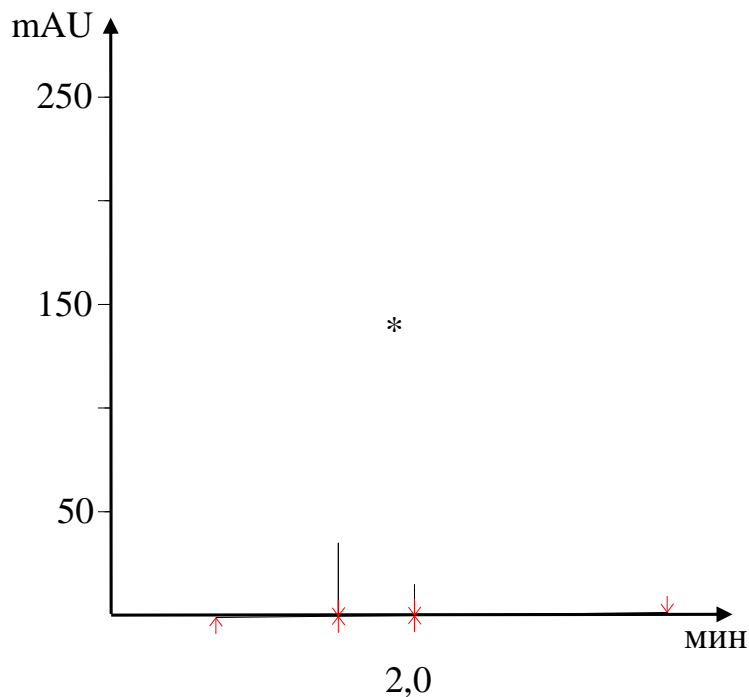


График 6.7 Графическая запись определения концентрации амоксиклава в сыворотке крови больных ХТОНЧ при внутриартериальном введении (через 24 часа).  
Обозначения: См. график 6.2.

Сопоставление результатов формализации фармакокинетики амоксиклава при внутривенном и внутриартериальном путях введения позволяет оценить аппроксимацию рассчитанных и экспериментальных значений как удовлетворительную. Кроме этого, данный способ анализа позволяет определить относительную степень биологической доступности препарата после внутриартериального использования, которая составляет 160,6%. Это означает, что в условиях проведения лимфотропной терапии содержание изучаемого фармакопрепарата в очаге воспаления в 2,6 раза превышает традиционный (внутривенный) способ его использования.

Резюме. Результаты масс-спектрометрического исследования концентрации амоксиклава позволили установить, что, при проведении лимфотропного лечения в послеоперационном периоде ХТОНЧ, антибиотик уже через 5 минут появляется в крови, оттекающей от очага поражения, в концентрации в 4-5 раз превышающей, наблюдающуюся при традиционном (в/в) использовании. Кроме этого, при снижении суточной дозы амоксиклава в 2 раза и введении по 0,8 мг/мин, ЛТрТ обеспечивает более высокий и стабильный уровень амоксиклава в сыворотке крови, а расчет параметров фармакокинетики свидетельствует о существенном повышении биодоступности данного антибиотика.

Выводы. Таким образом, полученные результаты позволяют установить тот факт, что применение лимфотропной терапии в условиях хронического травматического остеомиелита НЧ позволяет быстрее создавать и длительнее поддерживать повышенную концентрацию амоксиклава в очаге воспаления. Это способствует проявлению биологической активности данного антибиотика, в частности, усиливает как его противомикробную, так и иммунодепрессивную активность.

## РАЗДЕЛ 7

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области сохраняет свою актуальность и в настоящее время [11, 19, 52-55]. Вместе с тем, процесс деструкции костной ткани, в данной группе патологических процессов, ещё окончательно не определен. Твёрдо установленным является факт его появления в результате либо осложненного течения других стоматологических заболеваний, в первую очередь, зубов, либо травм, в основном, переломов нижней челюсти [64-68]. Однако, классификация, имеющаяся в МКБХ [381], разделяет их только по локализации, но не по механизму деструкции костной ткани. Тогда как, используемое в клинической практике разделение остеомиелита на формы [1, 3, 71], является, преимущественно, результатом эмпирического подхода. Признавая необходимость дальнейшей разработки данного аспекта проблемы, мы, вместе с тем, поставили перед собой цель – улучшить способы лечения наиболее тяжелых, по существующим сейчас классификациям, хронических форм остеомиелита, отличием которого являлось наличие свища [62, 70], развивающегося после переломов нижней челюсти. Возможности для этого представляет применение, после секвестрэктомии и вспомогательных хирургических манипуляций [343], лимфотропной терапии [8, 32, 221-224] эффекты которой изучались нами в предшествующих исследованиях [31,33].

Успех антибактериальной терапии зависит во многом не только от высокой активности применяемого препарата, чувствительности к нему микроорганизмов, но и от длительности сохранения

оптимальной терапевтической концентрации антибиотика в очаге воспаления [201].

Известно, что лимфатическая система активно вовлекается во все патологические процессы в организме. В нее из очага воспаления в первую очередь всасываются продукты распада клеток и нарушенного метаболизма, патогенные микроорганизмы, которые не только сохраняются, но и размножаются в лимфатических узлах с образованием токсических продуктов [29,376].

Применяемые антибактериальные препараты не обладают лимфотропным действием, так как являются кристаллоидами и по закону Старлинга всасываются преимущественно в кровеносное русло. Традиционные способы введения антибактериальных препаратов (внутримышечный, внутривенный, энтеральный) сопровождаются частичным связыванием их с белками крови, дезактивацией лекарственных веществ в портальной системе печени, быстрым выведением из организма и не обеспечивают достижение необходимых концентраций препаратов в лимфатической системе без дополнительного увеличения доз, что может сопровождаться гепатотоксическим, нефротоксическим и органотоксическим эффектами [219].

Таким образом, санация лимфатической системы и повышение ее барьерной функции является актуальной проблемой при гнойно-воспалительных заболеваниях. В связи с этим наиболее перспективным является разработка методов эндолимфатической терапии.

Различают следующие способы лекарственного насыщения лимфатической системы:



1. Прямая эндолимфатическая терапия с выделением и катетеризацией периферического лимфатического сосуда (антеградный способ), поверхностного лимфатического узла (интранодулярный способ), через грудной лимфатический проток (ретроградный способ).

2 . Непрямая эндолимфатическая терапия или лимфотропная, в основе которой лежит стимуляция регионарного лимфообразования (лимфодренажа) и локального лимфооттока без хирургического вмешательства. Способ был впервые предложен Ю.М.Левиным в 1984 году и получил дальнейшее развитие в работах Ю.Е.Выренкова, В.М.Буянова, К.Ю.Данилова. Следует отметить, что наибольшая концентрация препарата в лимфатических узлах и тканях патологического очага достигается при регионарном введении [201].

Использование прямой и непрямой регионарной лимфотропной терапии при лечении гнойно-воспалительных заболеваний самостоятельно ограничено в связи с тем, что регионарная лимфотропная терапия является регионарной только для соответствующего ей сектора лимфатической системы и не является таковой для органов и тканей, непосредственно вовлеченных в воспалительный процесс. Основную причину отсутствия регионарного эффекта на органы и ткани мы видим в том, что регионарная лимфотропная медикаментозная терапия основана на принципах органной и системной стимуляции тканевого лимфооттока и лимфопродукции, которые заключаются во введении лимфостимулирующих растворов в тканевые депо, ответственные за регионарный транспорт внеорганный лимфы.

Таким образом, лимфотропная терапия является регионарной только для отдельных секторов лимфатической системы, а не

пораженных патологическим процессом органов и тканей, а также внутриорганных лимфоидных структур, вовлеченных в этот процесс. Следовательно, в настоящее время отсутствуют лимфотропные методы введения лекарственных веществ, позволяющих регионарно воздействовать на первичный патологический очаг [225].

Учитывая это, мы считаем, что основой разработки новых методов лимфотропной терапии, полностью удовлетворяющих принципы регионарности, должны быть совершенствование и развитие методов регионарной лимфостимуляции.

Успех лечения больных с воспалительными заболеваниями костного скелета во многом зависит от правильного решения вопросов этиологии и патогенеза.

В настоящее время существуют две достаточно аргументированные теории патогенеза остеомиелита: аллергическая и нейротрофическая. На современном этапе развития учения об острой одонтогенной инфекции трудно определить, какова доля каждого из этих механизмов в процессе развития остеомиелита. Если сенсibilизация и нейрорефлекторное воздействие на очаг воспаления являются факторами, способствующими переходу обратимой фазы воспаления (остит) в необратимую (остеомиелит), то нарушение гемодинамики в очаге можно характеризовать как основной этап в цепи патофизиологических процессов, приводящих к этим необратимым изменениям [180].

В понимании условий возникновения и патогенеза посттравматического остеомиелита (ПТО), являющегося одним из наиболее тяжелых и нередких осложнений открытых переломов и операций на костях, на сегодняшний день остается много неясного и противоречивого. Прежде всего, это обусловлено тем, что

укоренившиеся подходы к лечению ПТО основываются на сформулированных Т. П. Краснобаевым еще в 1925 г. принципах лечения гематогенного остеомиелита, согласно которым лечебное воздействие следует направлять на:

1. возбудителей остеомиелитического процесса;
2. реактивность организма;
3. очаг поражения.

Поэтому при разработке тактики предупреждения и лечения ПТО до настоящего времени определяющим звеном патогенеза считают взаимодействие патогенных возбудителей гнойной инфекции с иммунологической реактивностью организма. Изучению же местных условий возникновения остеомиелита уделяется мало внимания. Прежде всего, это объясняется трудностями экспериментального моделирования остеомиелитического процесса, близкого по клинико-рентгенологической динамике посттравматическому и гематогенному остеомиелиту [385].

Принятая в настоящее время клиницистами тактика профилактики и лечения остеомиелита, к сожалению, не учитывает изменений, произошедших в понимании патогенеза, обусловленных разработкой методики воспроизведения гематогенного остеомиелита у собак путем создания инфицированной тромбэмболии внутрикостных артерий, что ведет к инфицированному инфаркту кости и костного мозга, возникающему в результате блокады ветвей внутрикостных артерий и микроциркулярного русла [386]. Дальнейшее использование этой высоконадежной методики способствовало выяснению различных аспектов патогенеза острого и хронического остеомиелита и оказанию возможности возникновения остеомиелита в результате

гематогенного инфицирования асептического инфаркта кости [387,388,390].

Этими исследованиями было экспериментально доказано, что острые нарушения кровоснабжения кости, сопровождающиеся стойкой блокадой микроциркулярного русла, являются основной причиной снижения высокой естественной устойчивости костного мозга и мягких тканей к гнойной инфекции. Это обусловлено тем, что блокада микроциркулярного русла приводит в зоне выключенного кровоснабжения к гибели клеточных элементов, обладающих фагоцитарной активностью, а также прекращению поступления в эту зону с кровью клеточных и гуморальных факторов противомикробной защиты. Такое понимание механизмов возникновения в костях острого гнойного воспаления позволило разработать циркулярную концепцию патогенеза остеомиелита, основанную на признании декомпенсированных нарушений кровоснабжения необходимым условием возникновения остеомиелического процесса [389].

Циркуляторная концепция патогенеза остеомиелита позволила впервые доказать естественный механизм его возникновения и установить, что определяющим условием возникновения остеомиелита является декомпенсация острых циркуляторных нарушений.

В свете этих данных становится очевидным, что недостаточная изученность механизмов срыва перераспределительной компенсации и условий декомпенсации острых циркуляторных нарушений кровоснабжения, а также отсутствие методов их клинической диагностики затрудняют разработку патогенетически обоснованных принципов предупреждения и раннего лечения

остеомиелита и создание на их основе оптимальной тактики решения этой важной проблемы [391].

Решение этих вопросов, на наш взгляд, необходимо направить на профилактику и нормализацию циркуляторных нарушений кровоснабжения пораженной регионарной зоны путем воздействия лечебными растворами на транскапиллярном уровне на систему микроциркуляции, центральные и промежуточные звенья регуляции общей и местной гемодинамики, механизмы, приводящие к движению лимфы и изменяющие систему гомеостаза.

С целью стимуляции лимфооттока наиболее широкое распространение в настоящее время получила химическая стимуляция.

Разработка регионарных лимфотропных методов введения лекарственных препаратов на основе лимфостимуляции через венозную кровеносную систему окажется безуспешной по двум причинам.

Первая заключается в особенностях фармакокинетики антибактериальных, цитостатических, иммуномодулирующих медикаментозных средств. При введении в периферическую вену лекарственный препарат регионарно накапливается лишь в отдельных органах, таких, как печень и легкие. Из центрального венозного кровотока препарат через малый круг кровообращения поступает в артериальную кровеносную систему и затем, в зависимости от степени проницаемости и повреждения гистогематического барьера, без избирательности поступает в органы и ткани.

Вторая причина, тесно связанная с фармакокинетикой лимфостимулирующих веществ, состоит в том, что внутривенная лимфостимуляция вызывает тотальный лимфостимулирующий

эффект всех без исключения гуморальных сред организма. В связи с этим применение высокоэффективных химических способов лимфостимуляции у многих больных затруднено.

Учитывая тесную взаимосвязь артериальной кровеносной сосудистой системы с лимфатической во внутритканевом транспорте лекарственных веществ и секторальное строение, позволяющее регионарно насыщать медикаментозными препаратами, наиболее перспективным представляется создание регионарных методов лимфотропной терапии на основе стимуляции лимфотока через артериальное сосудистое русло.

Внутриартериальная инфузия позволяет создавать более высокие концентрации лимфостимулирующих веществ и антибиотиков в органах и тканях зоны кровоснабжения. Это позволяет уменьшить количество вводимого активного медикаментозного препарата и значительно снизить степень воздействия на другие органы и системы. Перспективным является дальнейшее совершенствование управления скоростью регионарного лимфооттока за счет дозированного управляемого введения осмоактивных лекарственных веществ и антибиотиков внутриартериально [225].

С целью обоснования выбора безопасного предела превышения внутрисосудистого давления при введении лекарственного раствора в регионарную сосудистую зону челюстно-лицевой области и выяснения морфологических изменений в тканях регионарной зоны, на 30 собаках нами проведены гистологические исследования регионарной зоны после введения изотонического раствора натрия хлорида при различных значениях давления во время его введения. Гистологические исследования показали, что в интервале превышения

на 5-15 мм рт. ст. исходного внутриартериального давления, введение изотонического раствора натрия хлорида в подавляющем большинстве случаев никаких расстройств не вызывало, Таким образом, предлагаемые условия позволяют проводить длительную инфузию лекарственных растворов в инфузируемой зоне с сохранением гемодинамики на уровне, близким к физиологическому [31].

Нами в клинике челюстно-лицевой хирургии при тяжелых случаях хронического травматического остеомиелита нижней челюсти после хирургической санации гнойного очага проводится регионарная внутриартериальная лимфоторопная терапия по следующей схеме: через поверхностную височную или лицевую артерию ретроградно вводят катетер и продвигают его в наружную сонную артерию на глубину 8-9 см от козелка уха, после чего лекарственный инфузат подаётся через катетер в сосудистое русло с помощью инфузионного аппарата собственной конструкции [Патент N 2033811 от 1995г], который позволяет измерить исходное давление в сосуде прямым методом и провести длительную инфузию стандартным инфузатом в регионарную зону под задаваемым инфузионным давлением.

Нами установлено, что максимальное значение среднединамического давления в артерии составило 97 мм рт.ст., а время проведения каждой инфузии не превышало 4 часов при объеме вводимого раствора до 400 мл. Таким образом, подача раствора в височную артерию с объёмной скоростью, не превышающей 100 мл\час, не приводит к морфологическим изменениям на уровне микроциркуляторного русла и тромбированию сосудов, что позволяет осуществлять инфузию на протяжении длительного времени [384].

Условия реализации предлагаемой методики упрощаются при использовании новых инфузоров фирмы "Baxter", предназначенных для инфузии противовирусных препаратов, антибиотиков, фунгицидных средств, иммунодепрессантов и других лекарственных препаратов при лечении многих заболеваний. Наиболее подходящей моделью для регионарной внутриартериальной инфузии в челюстно-лицевой области является инфузор «Intermate» LV-10 для длительной инфузии, объемная скорость введения растворов у которого составляет 10 мл/час, продолжительность инфузии - 25 часов и максимальный объем вводимых растворов – 250 мл. Инфузор очень компактный, может работать при любом положении больного и при любом расположении баллона на теле больного, его можно носить под одеждой или на белье [344].

Методика проведения инфузии. У пациентов с использованием внутриартериальной прямой лимфотропной терапии (ЛТрТ) после секвестрэктомии, через поверхностную височную артерию, на стороне поражения, ретроградно вводили катетер в наружную сонную артерию. С помощью данного катетера в сосудистое русло подавался лекарственный инфузат. В первые сутки проведения инфузии он включал амоксиклав (аугментин) по 1,2г, разведенный в 20 мл стерильного изотонического раствора, затем инъецировали 5000 ЕД гепарина, после чего катетер герметизировали.

Со второго по шестой день лечения, после начальной инъекции 5000 ЕД гепарина, проводили длительное введение инфузата, содержащего амоксиклав по 1,2 г, супрастин 2 мл (40 мг) и контрикал 10000 ЕД, полученный на основе стерильного раствора Рингера-Локка в объёме 240 мл.



Манипуляцию проводили с помощью инфузора Intermate LV10 (фирмы «Baxter») с объемной скоростью 10 мл/час на протяжении 24 часов. Это позволяло поддерживать превышение по сравнению с исходными величинами среднединамического давления в системе наружной сонной артерии в среднем до 15 мм рт. ст. (11,3 гПа), обеспечивающему стимуляцию лимфообразования и лимфооттока, но не вызывающего тромбоза сосудов и морфологических изменений в прилежащих тканях [379].

Приведенные данные открывают новые перспективы в проведении медикаментозного лечения хирургических заболеваний гнойно-воспалительного характера в челюстно-лицевой области, который заключается в возможности регионарно воздействовать как на первичный патологический очаг, так и на соответствующий ему сектор лимфатической системы.

Термином внутриартериальная лимфотропная терапия обозначается круглосуточное введение в артерию, приносящую кровь к очагу поражения (в нашем случае в наружную сонную артерию), смеси лекарственных веществ с превышением среднединамического давления на 15 мм рт.ст. (11,3 гПа). Это приводит к стимуляции кровообращения, лимфообразования и лимфооттока в соответствующей половине лица без повреждения микроциркуляторного русла [33, 225, 345].

В процессе разработки и внедрения в клиническую практику нового направления в лимфотропной терапии – метода внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии при лечении больных с тяжелыми формами хронического травматического остеомиелита нижней челюсти, на первом этапе целесообразным, с нашей точки зрения, являлся отбор клинических признаков,

отражающих тяжесть течения исследуемой патологии. Уже в самом начале клинических наблюдений оказалось, что ряд симптомов определяется субъективно, тогда как другие имеют четкие метрические критерии.

Это сделало необходимым проведение более объективной оценки, в частности, таких симптомов ТО как выраженность отека, гиперемии, инфильтрации слизистой оболочки, консистенции инфильтрата, характера отделяемого из свища, состояния регионарных лимфатических узлов и данных ортопантомографии. Одновременно, встал вопрос о расширении спектра объективных, документируемых методов исследования, позволяющих как оценить тяжесть состояния и эффективность лечения больных, так и позволить прогнозировать тенденцию развития выявляемых, с его помощью, сдвигов. В качестве такого приема предлагается использование радионуклидного определения накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора (пертехната) в тканях нижней челюсти, в дозах 300-400 МБк, рекомендуемых для диагностики онкологических заболеваний костной системы [37 - 39].

В ходе сопоставления местных проявлений изучаемой патологии и показателей клеточного звена иммунитета при различных способах послеоперационного лечения основных форм остеомиелита было установлено, что, при существенной редукции первых, сохранялись, а иногда усиливались, признаки иммунной недостаточности. Этот факт, в свою очередь, потребовал углублённого изучения тонких «интимных» механизмов лечебного действия предлагаемого метода послеоперационного лечения. Для более объективного определения значения лимфотропной терапии в лечении остеомиелита нижней челюсти представлялось

целесообразным установить соотношение сдвигов тестируемых локальных признаков заболевания, показателей реактивности организма и эффективности антимикробной терапии, что было положено в основу рабочей гипотезы нашего исследования. Данные изменения устанавливались в процессе лечения острых и хронических форм ТОНЧ, как при традиционном [343], так и при использовании, в тяжелых хронических случаях, лимфотропной терапии в послеоперационном периоде лечения исследуемого гнойно-воспалительного заболевания [8, 32, 221-224].

В отличие от острой формы травматического остеомиелита, при ХТОНЧ значительно реже наблюдаются отеки, инфильтрация, гиперемия кожи и реакция лимфатических узлов области поражения. Одновременно увеличивается доля лиц с серозным отделяемым из свищевого хода, которая существенно превышала наблюдающуюся при НКРНЧ. Результаты ортопантомографии показали наличие при ХТОНЧ изменений, достоверно более выраженных, по сравнению с его острой формой. Это обусловлено тем, что повышенный отток секвестрального содержимого через свищевой ход при ХТОНЧ снижает интенсивность воспалительных проявлений остеомиелита, но практически не влияет на процессы, протекающие непосредственно в костной ткани.

Анализ приведенных результатов позволяет прийти к заключению о том, что в условиях хронического травматического остеомиелита нижней челюсти местные его проявления носят менее выраженный характер по сравнению, как с его острой формой. В процессе традиционного послеоперационного лечения наблюдается ускоренное снижение локальных симптомов заболевания, особенно, отражающих течение воспалительных процессов в очаге поражения.

Кроме этого, можно прийти к заключению о том, что предлагаемые способы рентгенологической оценки тяжести травматического остеомиелита могут использоваться в большей степени для ее определения в исходном состоянии. Это обусловлено тем, что такие их показатели как посттравматическая деформация челюсти и захождение отломков устраняются практически одновременно в процессе хирургического вмешательства.

Использование лимфотропной терапии при послеоперационном лечении ХТОНЧ также имело существенные отличия от общепринятой методики его лечения.

В отличие от контрольной группы пациентов с ХТОНЧ, на 7-14 сутки проведения ЛТрТ существенно в большем числе случаев прекращались выделения из свищевых ходов, отмечалась тенденция к снижению размеров Ин, но несколько возрастала их плотность. Можно прийти к заключению о том, что ЛТрТ, проводимая в постоперационном периоде ХТОНЧ, усиливает протовомикробный эффект амоксиклава, что проявляется в уменьшении гнойных и серозных выделений из Св и некотором снижении размеров Ин, однако, не влияет, по данным Рё-графии, на репарацию костной ткани.

Сопоставляя эффекты, отмечаемые на данном этапе лимфотропной терапии при хроническом травматическом НЧ обращает на себя внимание неодинаковый характер, вызываемых ею лечебных эффектов. При ХТОНЧ преобладает воздействие ЛТрТ на гемодинамику и лимфоотток.

Сохраняющиеся в отсроченном периоде лимфотропного лечения ХТОНЧ местные проявления обусловлены, с нашей точки зрения, как существованием костной мозоли, так и завершением

регенерационных процессов, протекающих в нижней челюсти. Завершая анализ воздействия лимфотропной терапии на локальные проявления остеомиелитов нижней челюсти можно прийти к заключению о том, что она более эффективно их купирует, чем существующие способы послеоперационного лечения. Это проявляется в ускоренном и более выраженном снижении процессов воспаления, повышении противобактериальной активности используемых антибиотиков (в частности, амоксиклава), о чем свидетельствуют как снижение местных проявлений обеих изучаемых форм остеомиелита, так и определение фармакокинетических характеристик амоксиклава в условиях ЛГрТ хронического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти.

К исходу наблюдений (на 14 день лечения), при нормализации показателей лейкоцитарного ряда крови, сохраняются признаки подавления клеточного звена иммунных процессов, которые, по таким параметрам как снижение количества Т-Лф и фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение числа «0»-клеток превышают аналогичные проявления в условиях НКРНЧ. Это объясняет более длительное пребывание этой категории больных в стационаре и указывает на необходимость разработки более эффективных способов профилактики и лечения данной формы патологии.

Показатели лейкоцитарного ряда и клеточного звена иммунитета также свидетельствуют о незавершенности воспалительного процесса и сохранении иммунодепрессии через две недели традиционного лечения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.

Применение в условиях ХТОНЧ лимфотропной терапии, в отличие от общепринятых способов лечения [343], способствует

нормализации показателей иммунитета, в первую очередь, фагоцитарной активности нейтрофилов. Свидетельствующее об этом, в частности, количество Т-лимфоцитов привлекает к себе особенное внимание. Это обусловлено тем, что в его основе лежит потеря поверхностью Т-клеток специфических рецепторов, в основе которого лежат изменения процессов обновления мембранных белков [375-378]. Это, с нашей точки зрения, может предопределяться появлением в крови ингибиторов пролиферации Т-лимфоцитов и/или аутоиммунных анти-Т-лимфоцитарных антител. Подобное предположение соответствует существующим, в настоящее время, представлениям о природе иммунной недостаточности [379, 380]. Вместе с тем, нельзя исключить, что подобный эффект также обусловлен специфической активностью или побочным действием лекарственных средств (антибиотиков, противоаллергических средств, антикоагулянтов и др.), используемых в комплексной терапии данной формы изучаемой патологии.

Одной из существенных задач, кроме разработки более эффективного способа лечения остеомиелита нижней челюсти, стоящих перед данным исследованием, являлось повышение объективности оценки тяжести состояния и эффективности терапии больных. Данная задача решалась в двух направлениях: а) внедрение «бальной» системы оценки клинических признаков, не имеющих метрического выражения; и б) предложение об использовании по новому назначению радиологического определения накопления в тканях нижней челюсти  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора (пертехната).

Применение определения степени местных проявлений, в частности, ХТОНЧ в баллах позволило четко определить их выраженность и расположить, например, на 7 день лечения, в

нарастающей последовательности по степени статистически значимого редуцирования: плотность Ин (- 43,7%) < состояния ЛУ (- 53,3%) < размеров инфильтратов (- 64,3%) < поражения СО (- 70,0%) = гиперемии кожи на стороне поражения (- 70,0%).

Предлагаемая «бальная» система оценки эффективности применения ЛТрТ послеоперационного лечения хронического ТОНЧ свидетельствует, что, в частности, на 7 день наблюдений существенно ускоряется снижение его местных проявлений, в первую очередь, за счет симптомов, отражающих эффективность противомикробного эффекта антибиотика амоксиклава. Результаты ортопантомографии, показывающие состояние репаративных процессов в нижнечелюстной кости, интенсивнее нормализуются при ЛТрТ в условиях ХТОНЧ. Учитывая данную особенность, выявленную «бальной» системой оценки клинических проявлений, было целесообразно провести определение (внутри нее) значения динамики симптомов, отражающих состояние мягких тканей и нижнечелюстной кости в процессе лечения изучаемых видов остеомиелита нижней челюсти. (таб. 7.1)

В то же время, если в условиях острых форм остеомиелита доля рентгенологических признаков их выраженности составляла в среднем 7,5% от суммарного показателя, то при длительном течении заболевания она существенно возрастала до 24,9%. Данная закономерность объясняет большую стабильность общей суммы баллов при разных видах остеомиелита НЧ.

Таблица 7.1

Серии наблюдений	Сроки наблюдений	Статистические показатели	Локальные проявления остеомиелита нижней челюсти		
			$\Sigma$ симптомов патол. очага	Rö	$\Sigma$ баллов
1. НКРНЧ (n=32)	Исх. фон	M	8,0 <sup>•</sup>	1,0	10,5 <sup>•</sup>
		$\pm m$	0,8	0,3	0,4
	14 сут	M	1,4 <sup>*</sup>	0,8	2,5 <sup>*•</sup>
		$\pm m$	0,1	0,2	0,2
1. ХТОНЧ (n=61)	Исх. фон	M	5,3 <sup>•°</sup>	2,7 <sup>•</sup>	9,0 <sup>°</sup>
		$\pm m$	0,4	0,1	0,5
	14 сут	M	1,7 <sup>*°</sup>	1,4 <sup>*°</sup>	3,2 <sup>*°</sup>
		$\pm m$	0,1	0,1	0,1
3. ХТОНЧ + + ЛТрТ (n=33)	Исх. фон	M	7,7 <sup>°</sup>	2,8	10,9 <sup>°+</sup>
		$\pm m$	0,6	0,2	0,5
	14 сут	M	0,9 <sup>*°</sup>	1,5 <sup>*</sup>	2,6 <sup>*+</sup>
		$\pm m$	0,1	0,2	0,2

Примечание: Обозначения:  $\Sigma$  (сумма) симптомов патологического очага в баллах (выраженность отека мягких тканей на стороне поражения, размер инфильтрации на стороне заболевания, консистенция инфильтрата, гиперемия кожи над инфильтратом, характер выделяемого из свища, состояние слизистой оболочки переходной складки рта); Rö – рентгенологические проявления остеомиелита НЧ;  $\Sigma$  баллов – общая сумма; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исх. фоном; • –  $p < 0,05$  при сопоставлении с острой формой соответствующего вида остеомиелита; ° –  $p < 0,05$  по сравнению с хронической формой соответствующего вида остеомиелита; + –  $p < 0,05$  по сравнению с ХТОНЧ.



Кроме этого, если при лечении НКРНЧ результаты ортопантомографии, оцениваемые данным способом остаются стабильными, то при лечении хронического травматического остеомиелита челюсти они существенно снижаются, что особенно ярко проявлялось при проведении лимфотропной терапии. Вместе с тем, к исходу лимфотропного послеоперационного лечения ХТОНЧ симптомы со стороны мягких тканей (по сумме их баллов) редуцировались на 88,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными величинами. Это предопределило сдвиги общей суммы баллов.

Проведенные наблюдения и анализ степени выраженности местных проявлений, изучаемых форм, остеомиелита нижней челюсти позволяют предположить критерий, определяющий наличие у больных его тяжелой формы (Табл. 7.2).

Таблица 7.2

Критерии наличия у больных тяжелой формы  
остеомиелита нижней челюсти (в баллах)

Формы остеомиелита нижней челюсти	Сумма баллов (от 0 до 3 по каждому симптому)
1. Нагноение костной раны	8,0 – 10,5 и больше
2. Хронический травматический остеомиелит	5,0 – 10,5 и больше
3. Остеомиелит, находящийся в процессе диагностики	Больше 5,0

Предлагаемый критерий нацеливает челюстно-лицевого хирурга и стоматолога с первых этапов диагностики на проведение адекватного и радикального хирургического вмешательства,

предотвращающего как появление, как и переход в хронические формы данного гнойно-воспалительного заболевания (Табл. 7.3).

Как уже указывалось, поиск новых современных, объективных методов диагностики остеомиелита нижней челюсти является одним из актуальных аспектов современной челюстно-лицевой хирургии [51, 107, 117, 118].

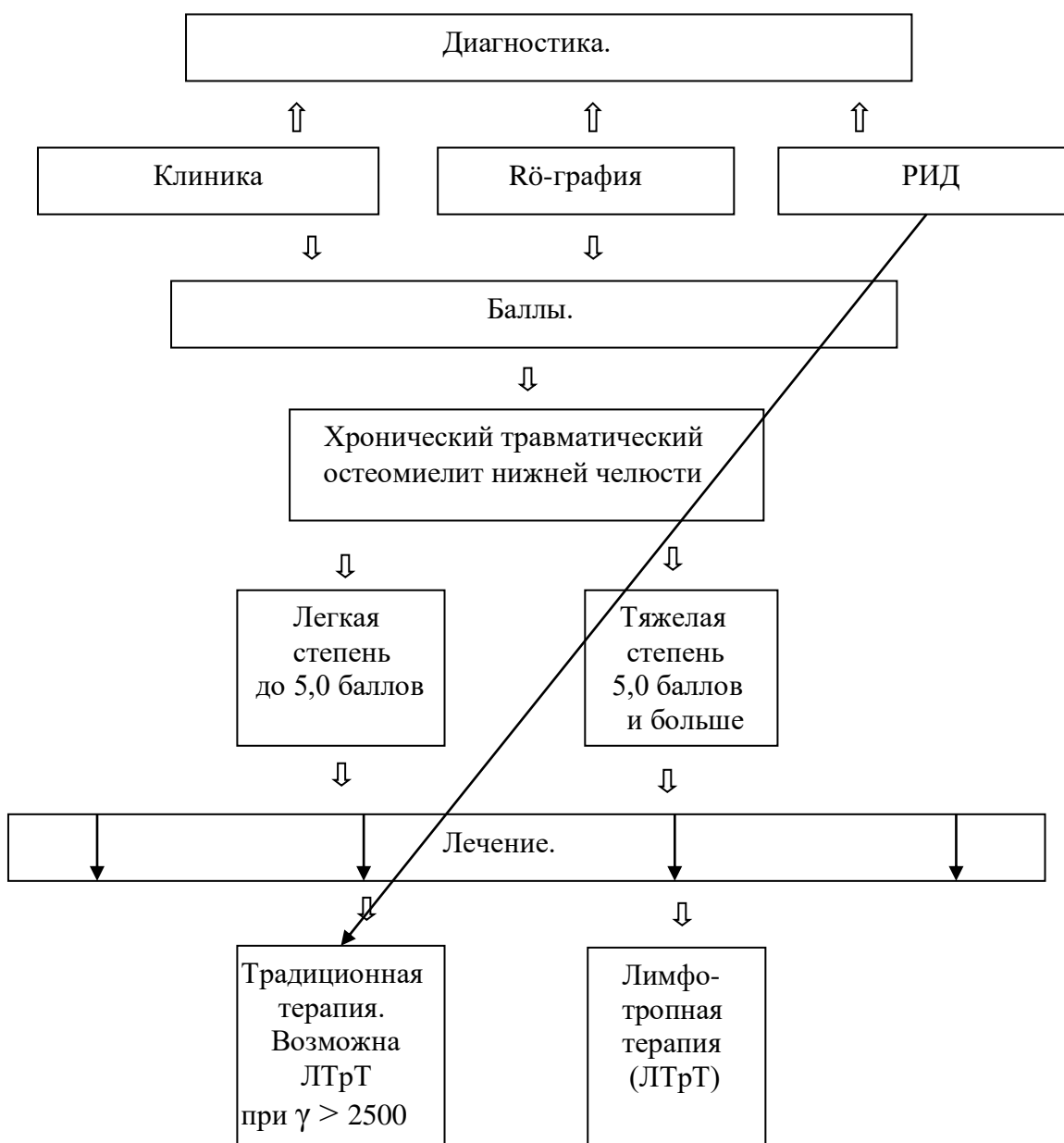
В процессе стоматологического осмотра лиц, которым в связи с онкопатологией костей туловища, было назначено радиологическое обследование с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора, наше внимание привлекло накопление радиофармпрепарата в нижней челюсти при наличии в ней воспалительных заболеваний (периостита, воспалившихся кист), пародонтита или осложненных форм кариеса. Подобное явление было описано ранее и расценивалось специалистами по радионуклидной диагностике как фактор, затрудняющий качественное проведение обследования лиц, страдающих опухолевыми заболеваниями, особенно, с локализацией процесса в костях черепа [34, 39, 346]. Указанный феномен позволил высказать предложение о возможности использования  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора для диагностики и контроля за эффективностью лечения остеомиелита челюстно-лицевой области [382, 383].

На первом этапе наблюдений была показана возможность, как диагностического применения, так и использования  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора для объективизации динамического наблюдения за эффективностью лечения остеомиелитов нижней челюсти. Вместе с тем, была установлена не эффективность применения данного вида радионуклидной диагностики, в частности, при острой и подострой стадиях воспалительных осложнений переломов нижней челюсти. Это, вместе с необходимостью снижения лучевой нагрузки на

больного, привело к заключению о целесообразности использования сцинтиграфии только при хронических формах остеомиелитов нижней челюсти.

Таблица 7.3

Алгоритм послеоперационного лечения хронического травматического остеомиелита нижней челюсти.



На следующем этапе наблюдений было изучено накопление данного радиофармпрепарата в нижней челюсти при традиционном и ЛТрТ ХТОНЧ при обычном методе радиологического обследования. Данный подход, в частности, предусматривает проведение сцинтиграфии через 3-4 часа после внутривенной инъекции  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора.

При лечении хронических форм ТО НЧ не было выявлено различий в аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора в тканях нижней челюсти, как при традиционном способе послеоперационного лечения, так и при проведении лимфотропной терапии. Отсутствие существенных различий в снижении накопления  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора, с нашей точки зрения, обусловлено тем, что оно, в большей степени, отражает протекание репаративных процессов. Это предположение косвенно подтверждается данными литературы о том, что в основе аккумуляции радиоактивных изотопов технеция в очагах поражения лежит образование комплексов с незрелыми формами коллагена [35].

Вместе с тем, было высказано предположение, что традиционный способ проведения радионуклидной диагностики не позволяет выявить существующие различия. В связи с этим, нами было проведено изучение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в очаге воспаления при различных (внутривенном и внутриартериальном) путях использования, начиная непосредственно с момента введения, в условиях традиционной и лимфотропной терапии хронического ТО НЧ.

Аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в ткани нижней челюсти как при хроническом травматическом, так и при хроническом одонтогенном остеомиелите по времени была одинакова при обоих путях введения. Однако, при одонтогенном остеомиелите, особенно при внутривенном

применении, технефор в большей степени накапливается в тканях нижней челюсти, по сравнению с ХТОНЧ.

Внутриартериальное применение данного РФП приводит к появлению его, в наибольшем количестве, в нижней челюсти больных уже через 5 сек после использования. Радиоактивный Тс, использованный в/а, перестает определяться по прошествии более 3 часов наблюдений и его уровень является более стабильным, чем при традиционном внутривенном использовании. Подобные отличия, которые улучшают диагностическое применение и снижают лучевую нагрузку, делают внутриартериальное введение технефора, не смотря на большую сложность процедуры, предпочтительней.

Завершая анализ возможностей предоставляемых для расширения методов объективной диагностики остеомиелита нижней челюсти за счет использования радиологического обследования больных с применением  $^{99m}\text{Tc}$  – технефора можно прийти к следующим заключениям:

1) повышение аккумуляции данного РФП отмечается при всех формах травматического остеомиелита НЧ. Однако, учитывая полученные в процессе изучения возможностей контроля результатов лечения и особенности радионуклидной диагностики, рекомендуется применять его только в условиях хронического течения остеомиелита нижней челюсти;

2) при проведении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде ХТОНЧ предпочтение следует отдавать внутриартериальному пути введения, проводимому после катетеризации наружной сонной артерии до начала данной процедуры. Это приводит к более высоким и стабильным показателям

накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в очаге поражения и ускорению его элиминации, что снижает лучевую нагрузку на пациента;

3) определение кинетических свойств радиоактивных изотопов позволило составить уравнения тренда, хорошо аппроксимирующие полученные экспериментальные данные, что делает возможным, в последующем, при однократном измерении количества  $\gamma$ -импульсов на стороне поражения предсказать сдвиги этого параметра в течение 24 часов после использования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании клинических, радиологических, иммунологических и фармакокинетических методов исследования разработан новый концептуальный подход, позволяющий комплексно решать проблему диагностики, прогноза течения инфекционно-деструктивного процесса в костной ткани и его патогенетического лечения, основу которого составляет регионарная внутриартериальная лимфотропная терапия у больных с тяжелыми формами хронического остеомиелита нижней челюсти.

1. На основании унифицированных клинических показателей разработана новая система «бальной» оценки симптомов исследуемой патологии, не имеющая метрического выражения, которая создает условия для объективного, дифференцированного подхода к определению характера развития заболевания и прогнозирования тяжелого течения. Введены критерии наличия тяжелого течения различных изучаемых форм остеомиелита нижней челюсти.

2. Внутриартериальное применение радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора приводит к появлению его в высокой концентрации в

тканях нижней челюсти больных уже через 5 сек после введения. Радиоактивный Tc перестает определяться по прошествии более 3 часов наблюдений, и его уровень является более стабильным, чем при традиционном внутривенном использовании. Результаты сцинтиграфии объективно отражают состояние очага воспаления, однократное измерение количества  $\gamma$ -импульсов на стороне поражения позволяет предсказать сдвиги данного параметра на протяжении 24 часов после его применения;

3. При применении лимфотропной терапии в условиях хронического травматического остеомиелита нижней челюсти к исходу 14 суток наблюдений показатели состояния лейкоцитарного ряда существенно не отличались от традиционного лечения хронического травматического остеомиелита НЧ. Установлено достоверное снижение на 10,2% числа Т-лимфоцитов и увеличение на 48,5% фагоцитарного индекса по сравнению с исходным фоном, что на 25,2% ( $p < 0,05$ ) превышал значения, установленные при общепринятом методе послеоперационного лечения. Особое внимание привлекает к себе сохранение, на данной стадии наблюдений, на исходном уровне количества «0»-клеток - 56,4%, что свидетельствует о наличии у пациентов иммунного конфликта.

4. При определении причин сохранения проявлений иммунной недостаточности при проведении лимфотропной терапии установлено повышение содержания глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) в сыворотке крови, оттекающей от очага поражения. Уже на 7 сутки, после проведения лимфотропной терапии, у пациентов обнаруживалась гиперпротеинемия по данному нейроспецифическому белку, достигавшая 6,7% ( $p < 0,05$ ). Подобные изменения +7,7% ( $p < 0,05$ ) сохранялись и через две недели наблюдений.

Эти данные отображают интенсификацию репаративных процессов, в первую очередь, астроцитарных клеток нейроглии, и, в то же время, вызывают у больных аутоиммунные реакции, в частности за счет иммунологически активных их дериватов, определяя причины сохранения проявлений иммунной недостаточности.

5. Сопоставление концентрации амоксиклава при двух внутрисосудистых способах применения показывает, что через 30 мин наблюдений уровень амоксиклава при внутриартериальном введении был выше на 37,0% ( $p < 0,05$ ), а спустя 24 часа - на 33,3% ( $p < 0,05$ ), чем при внутривенном введении, что свидетельствует о том, что применение лимфотропной терапии в условиях хронического травматического остеомиелита НЧ позволяет быстрее создавать и длительнее поддерживать повышенную концентрацию амоксиклава в очаге воспаления. Это способствует проявлению биологической активности данного антибиотика, в частности, усиливает как его противомикробную, так и иммунодепрессивную активность.

6. Анализ динамики изменений результирующих клинических проявлений позволил установить следующее.

При хроническом травматическом остеомиелите нижней челюсти, при применении лимфотропной терапии на 14 сутки суммарный показатель баллов снизился на 18,75% в сравнении с традиционным лечением за счет ускоренной нормализацией состояния ЛУ (на 84,6%), слизистой оболочки переходной складки (на 93,3%) и плотности инфильтрата (на 88,8%), в то же время рентгенологические признаки существенно не изменились, что свидетельствует о нормализации, в первую очередь, состояния мягких тканей на стороне поражения.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате впервые проведенных комплексных исследований, посвященных сравнительному анализу существующих способов внутривенного и внутриартериального лимфотропного послеоперационного лечения хронических форм одонтогенного и травматического остеомиелита нижней челюсти, рекомендуется к внедрению следующее:

1. Для повышения объективности оценки результирующих клинических симптомов, которые не имеют метрического выражения, использовать систему баллов (от 0 до 3, в зависимости от тяжести, за 1 признак). К показателям местных проявлений обеих форм хронического остеомиелита НЧ, которые наиболее точно отображают его течение, принадлежат: выраженность отека и гиперемии, размер и консистенция инфильтрата, состояние слизистой оболочки переходной складки полости рта, характер отделяемого из свищевого хода, размер и наличие перифокального воспаления регионарных лимфоузлов, а также данные ортопантомографии.

Проведенные наблюдения и анализ степеней выраженности местных проявлений изучаемых форм остеомиелита нижней челюсти предлагают критерии, которые определяют наличие у больных тяжелой формы заболевания. Предлагаемые критерии нацеливает челюстно-лицевого хирурга и стоматолога с первых этапов диагностики на проведение адекватного и радикального хирургического вмешательства, которое предупреждает переход острой формы в хроническую. А если такой переход произошел, то

при сумме баллов 5,0 и выше необходимо использовать предложенную методику лимфотропной терапии.

Процедура включает в себя ретроградную катетеризацию, в процессе хирургического вмешательства, наружной сонной артерии и присоединения к катетеру инфузора Intermate LV-10 (ф. «Baxter») или любого аналогичного устройства, которое обеспечивает круглосуточное введение стерильного инфузата с объемной скоростью 10 мл в час.

Это обеспечивает превышение среднединамического давления в бассейне наружной сонной артерии, на стороне поражения, в среднем на 15 мм рт. ст. (11,3 гПа), которое стимулирует лимфообразование и лимфоотток. В первые сутки в катетер вводится амоксиклав (1,2 г), разведенный в 20 мл стерильного изотонического раствора хлористого натрия и 5000 ЕД гепарина. Со второго по шестой день лечения, после начальной инъекции гепарина круглосуточно (по 240 мл/сутки) вводится инфузат, включающий 1,2 г амоксиклава, 40 мг супрастина, 10 тыс. ЕД контрикала, разведенного в 240 мл стерильного раствора Рингера-Локка.

После ликвидации воспалительного процесса больным проводят комплекс реабилитационных мероприятий, общепринятый при лечении неосложненных переломов нижней челюсти.

2. Использование  $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -технефора позволяет объективно диагностировать хронический остеомиелит нижней челюсти, интенсивность репаративных реакций, протекающих в костной ткани, и дает возможность прогнозировать состояние предлагаемого параметра в течение 24 часов после введения радиофармпрепарата.

3. При применении лимфотропной терапии в условиях тяжелой формы остеомиелита нижней челюсти в среднем на 7 дней

сокращается пребывание больных на стационарном лечении, с 2-3 до одного снижается число необходимых для излечения данной патологии хирургических вмешательств, повторные госпитализации, достигавшие у пациентов с традиционным лечением 2-3 раза, прекращаются. Внедрение данного метода в 2009 году позволило сэкономить в городском хирургическом Центре патологии головы и шеи Днепропетровской городской многопрофильной клинической больницы № 4 в среднем 863,5 гривень на 1 больного травматическим остеомиелитом НЧ и предоставило возможность дополнительно пролечить на базе 60-коечного отделения 40 человек в год, т.е. повысить, за счет оптимизации послеоперационного лечения этого гнойно-воспалительного заболевания, на 3,7% эффективность медицинской помощи по челюстно-лицевой хирургии в данной больнице.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / А.Г. Шаргородский.- М.: Геотар-Мед, 2002. – 352 с.
2. Робустова Т.Г. Сравнительная оценка травмы лицевого скелета за 1985 – 1989 г.г. / Т.Г. Робустова // Тез. докл. VI съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2000. – С. 337 – – 339.
3. Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Т.Г. Робустова.- М.: Медицина, 2000. – 488с.
4. Ивасенко П.И. Регионарная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с травматическим остеомиелитом нижней челюсти/ П.И. Ивасенко, А.В. Чекин, А.К. Попов // Клинич. Стоматология.- 2004. – №4. – С. 58 – 59.
5. Комплексное лечение больных прогрессирующими флегмонами челюстно-лицевой области /[А.Г. Шаргородский, А.С. Забелин, Г.Г. Федорова, В.А. Барановский] // Стоматология. – 1998. – Т.77, № 2. – С. 32 – 34.
6. Медиастинит – тяжелое осложнение острых одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области / [А.А. Никитин, М.Н. Косяков, А.Н. Невров и др.] // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО.– М., 1996. – С. 70 – 71.
7. Garatea-Crelgo J. Mediastinitis from odontogenic infection /J. Garatea-Crelgo, C. Gay-Escoda // J. Oral Maxillofacial Surg. – 1991. – Vol. 30. – P. 65.

8. Бажанов Н.Н. Некоторые пути совершенствования лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, Д.И. Щербатюк // Стоматология. – 1992. – Т.71, № 1. – С. 34 – 36.
9. Бернадский Ю.И. Основы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Ю.И. Бернадский.- Витебск: Белмедкнига, 1998. – 416 с.
10. Соловьев М.М. Неспецифические лимфадениты и аденофлегмоны // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Под. ред. А.Г. Шаргородского. – М., 1985. – С. 245 – 253.
11. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / [Н.Н. Бажанов, В.А. Козлов, Т.Г. Робустова, Ю.М. Максимовский] // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО.- М., 1996. – С. 38.
12. Flynn T. Principles of Surgical Infection Management / T. Flynn // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1997. Vol. 55, N 8, Suppl. 3. – P. 11 – 12.
13. Goldman R. Enxerto osseo associado com hidroxyapatita e placa reconstrutiva coco solucao em um caso de osteomielite de mandibula / R. Goldman, G. Amato – Fliho, M.Peres // Rev. Hosp. Clin. Fac. Mtd. Sao. Paulo. – 1994. – Vol. 49, N 3. – P. 131 – 134.
14. Heimdahl A. Oral infections in immunocompromised patients/ A.Heimdahl, C.E.Nord // J. Clin. Periodontol. – 1990. – Vol. 17. – P. 501 – 504.
15. Hudson J. Osteomyelitis of the jaws: a 50 – year perspective/ J.Hudson // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1993. – Vol. 51, N 12. – P. 1294 – 1301.

16. Irani B., Martin-Hirsh D., Lanningan E. Infection of the neck spaces: a present day complication/ B.Irani, D.Martin-Hirsh, E.Lanningan // J. Laryngol. Otol. – 1992. – Vol. 106. – P. 455.

17. Бернадский Ю.И. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у больных пожилого и старческого возраста / Ю.И. Бернадский, М.Л. Заксон, В.Г. Бургонский.– К.: Здоров'я, 1987. – 104 с.

18. Киселева Т.А. Тактика лечения больных с воспалительными процессами челюстно-лицевой области, отягощенных сопутствующими заболеваниями / Т.А.Киселева // Актуальные вопросы стоматологии: Сб. науч. тр. – Самара, 1992. – С. 93 – 96.

19. Лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / [А.А. Никитин, М.Ю. Герасименко, В.П. Лапшин, М.Н. Косяков] // Наследие А.И. Евдокимова: материалы конф., посвященной 110-летию со дня рождения А.И. Евдокимова. – М., 1993. – С. 28 – 30.

20. Практическая геронтостоматология и гериатрия / [М.Л. Заксон, Г.Д. Овруцкий, М.И. Пясецкий, А.М. Солнцев]. – К., 1993. – 268 с.

21. Робустова Т.Г. Диагностика распространенных флегмон и их осложнений, стратегия комплексного лечения / Т.Г. Робустова, М.А. Губин, В.С. Стародубцев // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996. – С. 74 – 75.

22. Синдром эндогенной интоксикации и тактика дезинтоксикационной терапии в лечении гнойных заболеваний лица и шеи / [М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, Н.Л. Елькова и др.] // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 4. – С. 23-27.

23. Биберман Я.М. Антисептики в комплексном лечении больных с околочелюстными абсцессами и флегмонами /Я.М. Биберман, В.С. Стародубцев, А.П. Шутова // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 6. – С. 25 – 27.

24. Воложин А.И. Роль реактивности организма в выборе стратегии и тактики лечения острых воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / А.И. Воложин // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996. – С. 49.

25. Лебедев К.А. Динамика и типы иммунограммы при воспалительном процессе // Иммунология в клинической практике. Медицинская электронная библиотека / Под ред. проф. К.А. Лебедева. – М., 1996.- Т. 1. – С. 172 – 189.

26. Лебедев К.А. Иммунотерапия хронических и рецидивирующих заболеваний / К.А. Лебедев, В.С. Авдеева // Иммунология в клинической практике. Медицинская электронная библиотека. / Под ред. проф. К.А. Лебедева. – М., 1996. – Т. 1. – С. 254 – 271.

27. Уртаев Б.М Лимфологическая профилактика воспалительных осложнений при протезировании зубов несъемными ортопедическими конструкциями / Б.М. Уртаев, Т.Ю. Гусов, Р.И. Ярема // Хирург.- 2007. – №6. – С. 42 – 45.

28. Янушевич О.О. Эндолимфатическая терапия в комплексе лечебных мер одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / О.О. Янушевич, Н.В. Ярыгин, Р.И. Ярема // Хирург.- 2009. – №3. – С. 8 – 17.

29. Ярема Р.И. Комплексная лимфологическая терапия воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (лимфотропно претрахеально и эндолимфатически) / Р.И. Ярема // Сб.

тр. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии». – С.-Петербург, «Человек», 2009. – С. 221 – 223.

30. Комский М.П. Оригинальная методика лечения хронической стадии травматического остеомиелита / М.П. Комский // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: тез. конф. – Днепропетровск, 1992. – С. 214 – 215.

31. Комский М. П. Экспериментально- морморфологическое обоснование нового метода внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии / М. П. Комський // Фахове видання наукових праць II Національного Конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографо-анатомів [”Актуальні питання морфології”]. – Луганськ, 1998. - С. 138-141.

32. Стадин Г.И. Регионарное внутриартериальное введение лекарственных веществ в профилактике и комплексной терапии воспалительных процессов челюстно-лицевой области / Г.И. Стадин // Стоматология. – 1985. – Т. 64, № 3. – С. 50 51.

33. Комский М.П. Внутриартериальная регионарная лимфотропная терапия травматических повреждений нижней челюсти / М.П. Комский. – Днепропетровск: ДМИ НМ, 1998. – 132 с.

34. Приходько А.Г. Радионуклидная диагностика опухолей головы и шеи / А.Г. Приходько.- К.: Здоров'я, 1987. – 149 с.

35. Радиоизотопная сцинтиграфия костей лицевого скелета при травме нижней челюсти / [Ю.Н. Касаткин, К.С. Маликов, И.И. Пурижанский С.Р. Тилляходжаев].-М., 1982. – 15 с.

36. Сиваченко Т.П. Радионуклидная диагностика заболеваний костной системы: лекция / Т.П. Сиваченко, Д.С. Мечев. - М.: ЦОЛИУВ, 1986. – 24 с.



37. Сиваченко Т.П. Клиническая радионуклидная диагностика и перспективы ее развития: лекция / Т.П. Сиваченко.- М.: ЦОЛИУВ, 1980. – 24с.
38. Радионуклидная диагностика опухолей мягких тканей конечностей и туловища с Технецием –  $^{99\text{m}}$  / [Д.С. Мечев, В.В. Шишкина, И.Т. Кныш, В.И. Королев] К., 1976. – 13 с.
39. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: СТТ, 2004. – 394 с.
40. Characterization of NCAM diversity in cultured in neurons / [G. Gegalashvili, A-M. Anderson, A. Schousboe and E. Bock] // FEBS Lett. – 1993. – N 324. – P. 337 – 340.
41. Glial cells express N-CAM/D2-CAM-like polypeptides in vitro / [M. Noble, M. Albrechtsen, C. Moller, J. Lyles, E. Bock, C. Goridis et al.] // Nature. – 1985. – N 316. – P. 225 – 278.
42. Chuong C.M. Alteration in neural cell adhesion molecule during development of different regions of nervous system / C.M. Chuong, G.M. Edelman // J.Neurosci. – 1984. – Vol. 4. – P. 4158 – 4168.
43. Bignami A. Localization of vimentin, the nonspecific intermediate filament protein, in embrional glia and in early differentiating neurons. In vivo and in vitro immunofluorescence study of the rat embryo with vimentin and neurofilament antisera / A. Bignami, T. Raju, D. Dahl // Dev. Biol. – 1982. – Vol. 91. – P. 286 – 295.
44. Regulation of the glial fibrillary acidic protein (GFAP) and of its encoding mRNA in the developing brain and in cultured astrocytes / [M. Tardy, C. Fages, G.Le Prince et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 1990. – Vol. 265. – P. 41– 52.

45. Hatten M.E. Astroglia as a scaffold for development of the CNS / M.E. Hatten, G. Fishell, T.N. Stitt // J. Neurosci. – 1990. – № 2. – P. 455 – 465.
46. Role of glia; filament in cells and tumors of glial origin: a review. / [James T. Rutka, Masaji Marakami, Peter B. Dirks et al.] // J. Neurosurg. – 1997. – Vol. 87. – P. 420 – 430.
47. Fano G. The S-100: a protine family in search of a function / G. Fano, S. Biocca, S. Fulle // Progr. Neurobiol. – 1995. – Vol. 46, N1. – P. 71 – 82.
48. Fano G. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 / G. Fano, M.A. Mariggo, P. Angelella // Neuroscience. – 1993. – Vol. 53, N4. – P. 919 – 925.
49. Костюченко Б.М. Общее лечение раневой инфекции / Б.М. Костюченко // Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М., 1990. – С. 298 – 343.
50. Костюченко Б.М. Местное лечение гнойных ран / Б.М. Костюченко, В.А. Карлов // Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 223 – 297.
51. Лепилин А.В. Выбор тактики лечения больных с гнойно-инфекционными осложнениями переломов костей лица / А.В. Лепилин // Наследие А.И. Евдокимова: Материалы конф., посвященной 110-летию со дня рождения чл.-кор. АМН А.И. Евдокимова. – М., 1993. – С. 26 – 28.
52. Афанасьев В.В. Хронический сиалоаденит (этиология и патогенез) / В.В. Афанасьев // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1997. – № 1. – С. 16 – 20.

53. Case report 834: Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible with long bone periostitis / [A. Stewart, R. Carneiro, L. Pollock, D. Shaw] // *Skeletal Radiol.* – 1994. – Vol. 23, N3. – P. 225 – 227.
54. Goldberg M. Complex Odontogenic Infection / M. Goldberg // *J. Oral Maxillofac. Surgery.* – 1997. – Vol. 55, N 8, Suppl. 3. – P. 12.
55. Laskin D. New Challenges in OMF Infection / D. Laskin // *J. Oral Maxillofac. Surgery.* – 1997. – Vol. 55, N 8, Suppl. 3. – P. 15 – 17.
56. Васильев Г.А. Одонтогенные абсцессы и флегмоны / Г.А. Васильев // *Руководство по хирургической стоматологии* / Под ред. А.И. Евдокимова. – М., 1972. – С. 162-191.
57. Груздев Н.А. Острая одонтогенная инфекция / Н.А. Груздев. – М.: Медицина, 1978. – 184 с.
58. Абдуллаев Ш.Ю. Лечение больных с флегмонами дна полости рта / Ш.Ю. Абдуллаев, В.П. Ипполитов, Н.А. Дмитриева // *Стоматологическая помощь: сб. науч. тр.* – Рига, 1988. - С.158-162.
59. Musgrove B. Mediastinitis and pericarditis caused by dental infection / B. Musgrove, N. Malden // *Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1989. – Vol. 27, N 5. – P. 423 – 428.
60. Peterson L. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery / L. Peterson // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 1990. – Vol. 48. – P. 617 – 619.
61. Нью Г.К. Химиотерапия при инфекционных болезнях / Г.К. Нью // *Внутренние болезни. Кн. 3* / Под ред. Е. Браунфальда и др.- М.: Медицина, 1993.- С. 78-115.
62. Боровский Е.В. Стоматология / Е.В. Боровский – М.: Медицина, 1987. – С. 225 – 232.

63. Васильев Г.А. Периодонтит, периостит, остеомиелит челюстей / Г.А. Васильев // Руководство по хирургической стоматологии. – М., 1972. – С. 119 – 161.
64. Васильев Г.А. Хирургия зубов с курсом челюстно-лицевой травматологии / Г.А. Васильев. – М.: Медицина, 1973. – 408с.
65. Лукьяненко В.И. Остеомиелиты челюстей, их профилактика и лечение / В.И. Лукьяненко. – Л.: Медицина, 1968. – 295 с.
66. Лукьяненко В.И. Остеомиелиты челюстей / В.И. Лукьяненко. – Л.: Медицина, 1986. – 182с.
67. Муковозов И.Н. Дифференциальная диагностика хирургических заболеваний челюстно-лицевой области / И.Н. Муковозов. – Л.: Медицина, 1982. – 262с.
68. Хирургическая стоматология / Под ред. Т.Г. Робустовой. – М.: Медицина, 1996. – 688с.
69. Уваров В.М. Одонтогенные воспалительные процессы / В.М. Уваров. – Л.: Медицина, 1971. – 215с.
70. Аснина С.А. Сравнительная характеристика показателей резистентности организма при хроническом травматическом и одонтогенном остеомиелите нижней челюсти / С.А. Аснина // Стоматология. – 1987. – № 4. – С. 28 – 29.
71. Шаргородский А.Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи / А.Г. Шаргородский. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 528с.
72. Шаргородский А.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / А.А. Шаргородский. – М.: Медицина, 1985. – С. 318 – 320.
73. Кострюченков Б.М. Компьютерно-томографическая диагностика остеомиелита / Б.М. Кострюченков // Компьютерная

томография и другие современные методы диагностики. Возможности и перспективы. – М., 1989. – С. 217-221.

74. Проханчуков А.А. Функциональная диагностика в стоматологии / А.А. Проханчуков, Н.К. Логинова, Н.К. Жижина. – М.: Медицина, 1980. – 234 с.

75. Яблонская К.И. Применение радиоизотопной диагностики в целях профилактики травматического остеомиелита нижней челюсти / К.И. Яблонская, П.А. Чернышев, С.А. Бобров // Диагностика и лечение воспалительных и дистрофических заболеваний челюстно-лицевой области. Смоленск, – 1988. – С. 87 – 89.

76. Губин М.А. Гемодинамические нарушения и их коррекция у больных с воспалительными процессами лица и шеи / М.А. Губин // Стоматология. – 1984. – № 5. - С. 28-31.

77. Козлов В.А. Одонтогенный менингит / В.А. Козлов // Наследие А.И. Евдокимова: Материалы. конф., посвященной 110-летию А.И. Евдокимова. – М., 1993. – С. 14 – 16.

78. Методы эфферентной терапии в комплексном лечении в комплексном лечении контактного одонтогенного медиастинита / [Е.И. Гирко, Б.В. Лободов, В.С. Моисеенко, С.В. Ермоленко] // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996. – С. 50.

79. Август В.К. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургическом отделении: метод. Пособие / В.К. Август, И.И. Хусаинов. – Ульяновск, 1995. – 20с.

80. Андреева И.В. Способ лечения гнойной раны / И.В. Андреева, Е.Д. Боярчук, О.А. Виноградов // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11-12. - С. 3.

81. Brook I. Microbiology and mediastinitis / I. Brook, E. Fraiser // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156, N 3. – P. 333 – 336.

82. Cervical Cellulitis with Mediastinitis From an Odontogenic Infection Complicated by Diabetes Mellitus: Report of a Case / [T. Sugata, Y. Fujita, Y. Myoken, Y. Fugioka] // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1997. – Vol. 55, N 8. – P. 864 – 869.

83. Безуглая О.П. Теория и практика лечения гнойных ран / О.П. Безуглая, С.Г. Белов, В.Г. Гунько; под ред. Б.М. Доценко. – К.: Здоров'я, 1995. - 381с.

84. Renton T. Cerebral abscess complicating dental treatment. Case report and review of the literature / T. Renton, J. Danks, J. Rosenfeld // Aust. – Dent. J. – 1996. – Vol. 41, N 1. – P. 12 – 15.

85. Tellado J. Modulacion de la respuesta inflamatoria en sepsis / J. Tellado, A. Goyanes, J. Jimenes-Ferreres // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 1995. – Vol. 13, N 1. – P. 44 – 59.

86. Temporal necrotising infections of dental origin / [I. Mizuno, H. Mizutani, M. Ueda, T. Kaneda] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1993. – Vol. 51. – P. 79.

87. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций / С.В. Яковлев. – М.: Ньюдиамед, 1996. – 308 с.

88. Микробиология и иммунология в стоматологии: учеб. пособие под ред. Л.П. Борисова и И. С. Фрейдлин. – Л., 1987.- 81 с.

89. Бажанов Н.Н. Пути совершенствования методов лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов // Вестник РАМН. – 1995. – № 10. – С. 32 – 37.

90. Бажанов Н.Н. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов. – М., 1995. – 286с.

91. Шаргородский В.М. Клинико-морфологические показатели при хроническом лимфадените челюстно-лицевой области / В.М. Шаргородский // Профилактика, лечение и реабилитация заболеваний челюстно-лицевой области. – М., 1988. – С. 52 – 54.
92. Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management / D. Greenspan // *Oncology. Huntingt.* – 1996. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. 7 – 11.
93. Sasaki J. Chronic osteomyelitis of mandible / J. Sasaki, K. Nameta // *Nippon. Rinsho.* – 1994. – Vol. 52, N 2. – P. 507 – 511.
94. Афанасьев В.В. Сиаладенит: (Этиология. Патогенез. Клиника, диагностика и лечение) / В.В. Афанасьев. – М., 1995. – 90с.
95. Лукьяненко В.И. Остеомиелиты челюстей / В.И. Лукьяненко. – Л.: Медицина, 181с.
96. Программа лечения хронических воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / [Т.Г. Робустова, Е.В. Фомичев, К.А. Лебедев и др.] // Тез. докл. науч. сессии, посвященной 50-летию РАМН. – М., 1994. – С. 44.
97. Бернадский Ю.А. Диагностика и прогнозирование степени тяжести одонтогенных флегмон с помощью иммунологических методов исследования / Ю.А. Бернадский, Я.А. Кульбашная, Г.Б. Афонина // *Стоматология.* – 1990. – № 6. – С. 32 – 33.
98. Lundeen R. Radiolucencies with indistinct or rugged borders / R. Lundeen, D. Barnett // *Dent. Clin North. Am.* – 1994. – Vol. 38, N 1. – P. 83 – 112.
99. Бернадский Ю.И. Гнойная челюстно-лицевая хирургия / Ю.И. Бернадский, Н.И. Заславский, Г.П. Бернадская. – Киев.: Здоров'я, 1983. – 248с.
100. Робустова Т.Г. Роль иммунитета при травме челюстей. Прогноз и профилактика / Т.Г. Робустова // *Вопросы травматологии и*

восстановительной хирургии челюстно-лицевой области. Лечение. Реабилитация. Профилактика осложнений: Сб. науч. тр. – М., 1990. – С. 4 – 7.

101. Andra A. Kieferchirurgie in klinik / A. Andra, W. Bathman, H. Heiner. – Leipzig, 1985. – 298р.

102. Аснина С.А. Сравнительная характеристика показателей резистентности организма при хроническом травматическом и одонтогенном остеомиелите нижней челюсти / С.А. Аснина, В.А. Жданова // Стоматология. - 1987. - №4. – С. 28-29.

103. Ганина С.С. Сравнительная оценка различных методов определения степени эндогенной интоксикации у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / С.С. Ганина, Ф. Пербокас, И.И. Габриэлян // Стоматология. – 1990. – № 2. - С.32-34.

104. Hollinger J. The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fractures healing / J. Hollinger, M. Wong // Oral Surg. Oral Med. Oral Path. Oral Rad. Endod. – 1996. – Vol. 82, N 6. – P. 594 – 606.

105. Белоцкий С.М. Иммунология раневой инфекции / С.М. Белоцкий, В.А. Карлов // Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костючёнок. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1990. – С.169-185.

106. Бактериальная диагностика неспорогенных анаэробных инфекций при острых одонтогенных воспалительных процессах: Метод. рекомендация / Сост.: И.И.Олейник, Л.И. Жданова, Б.Д.Быченко, Т.Г. Робустова. – М., 1985. - 28с.

107. Воложин А.И. Осложненное течение острого воспалительного процесса: ранняя диагностика и принципы лечения / А.И. Воложин, В.С. Агапов, Т.И. Сашкина // Стоматология. - 1995. –



Т.74, №1. – С. 34-37.

108. Betts N. Using pulsatile pressure saline/antibiotic irrigation before reduction and fixation of infected mandibular fractures: literature review and report of two cases / N. Betts, P. Cocolis, D. Beanland // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 1996. – Vol. 17, N 9. – P. 875 – 882.

109. Heit J. Comparison of ceftriaxone with penicillin for antibiotic prophylaxis for compound mandible fractures / J. Heit, M. Stevens, K. Jeffords // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* – 1997. – Vol. 83, N 4. – P. 423 – 426.

110. Биохимические сдвиги у больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти в динамике комплексного лечения / [Ю.Н. Ростокин, М.М. Персиц, Н.Я. Косорукова, Н.И. Травина] // *Вопросы травматологии и восстановительной хирургии челюстно-лицевой области. Лечение. Реабилитация. Профилактика осложнений: Сб. науч. тр.* – М., 1990. – С. 10 – 12.

111. Казимирский В.А. Клинико-иммунологическая диагностика, прогнозирование и контроль лечения одонтогенных абсцессов, флегмон, лимфаденитов / В.А. Казимирский, В.М. Шаргородский, М.И. Осокина // *Стоматология.* – Спец. вып. – 1996. – С. 64-69.

112. Григорьянц Л.А. Роль генотипа в развитии гнойно-воспалительных осложнений при травме лицевых костей / [Л.А. Григорьянц, В.П. Зуев, Л.Е. Пospelов и др.] // *Стоматология.* - 1992. - Т.71, № 2. - С. 40-42.

113. Волчихин В.И. Прогнозирование динамики гнойно-воспалительного процесса / В.И. Волчихин, С.И. Геращенко, В.И. Никольский // *Абсцессы живота.* – Пенза, 1994 - С.78-92.

114. Шаргородский А.Г. Инфекционно-воспалительные осложнения при неогнестрельных переломах костей лица / А.Г. Шаргородский // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Под ред. А.Г. Шаргородского. – М., 1985. – С. 311 – 324.

115. Киселев Н.А. Диагностика и лечение заболеваний челюстно-лицевой области и их осложнения / Н.А. Киселев, В.И. Элоза // Науч. тр. КМИ. - Краснодар, 1993. - С. 114-118.

116. Bruno J. The Rate of Infections Complication Following Open Reduction of Mandibular Fractures Associated With Teeth in the Line of the Fracture / J. Bruno // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1997. – Vol. 55, N 8, Suppl. 3. – P. 43.

117. Губин М.А. Диагностика и лечение осложненной острой одонтогенной инфекции / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, Е.И. Гирко // Стоматология. – Спец. вып. – 1996. – С.39-40.

118. Gebrino G. Rigin fixation with teeth in the line of mandibular fractures / G. Gebrino, F. Tarello, N. Fasolis // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1997. – Vol. 26, N 3. – P. 182 – 186.

119. Неотложная рентгенорадионуклидная диагностика: руководство для врачей / [М.К. Щербатенко, А.И. Ишмухаметов, Э.А. Береснева и др.] – М.:Медицина, 1997.-336с.

120. Варшавский А.И. Клинико-морфологическая характеристика регионарного кровообращения околоушных слюнных желез у больных с хроническим паренхиматозным паротитом / А.И. Варшавский, Т.А. Губерская, К.И. Панченко // Стоматология. – 1992. – Т. 71, № 2. – С. 49 – 52.

121. Дерябин Е.И. Изучение эффективности когерентного и некогерентного ИК-излучения при лечении травматического

остеомиелита нижней челюсти / Е.И. Дерябин // Наследие А.И. Евдокимова: материалы конф., посвященной 110-летию со дня рождения чл.-кор. АМН А.И. Евдокимова. – М., 1993. – С. 51 – 52.

122. Фармакокинетика линкомицина при использовании в качестве компонента лекарственной композиции с гидроксипатитом ультравысокой дисперсности / [В.П. Зуев, А.С. Панкратов, П.В., Сергеев и др.] // Стоматология. - 1998. - Т.77, № 6. - С.19-22.

123. Левенец А.А. Лечение больных с осложненными переломами нижней челюсти методом остеопериосальной декорткации / А.А. Левенец, О.В. Прахина, Г.Н. Кравцова // Метод. реком. – Красноярск, 1986. – 13 с.

124. Nagler R. Facial trauma: characteristics and therapy / R. Nagler, M. Peled, D. Laufer // Harefuah. – 1997. – Vol. 132, №.4. – P. 245 – 249.

125. Захарова Г.И. Пути снижения осложнений у больных с тяжелыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Г.И. Захарова, В.А. Булкина // Стоматология - 1992. - Т.66. - С. 37-39.

126. Захаров Ю.С. Анаэробная неклостридиальная микрофлора при некротических флегмонах лица и шеи / Ю.С. Захаров, Н.В. Орлова // Советская медицина. – 1990. – №10. - С.110-113.

127. Забелин А.С. Инфекция полости рта и челюстно-лицевой области: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / А.С. Забелин, А.П. Зузова. – М., 2002. – С.231-234.

128. Ananthanarayan R. Microbiology. – 4th ed / R. Ananthanarayan, S. Paniker. – Madras: Orient Longman LTD, 1990. – P. 229 – 260.

129. Олейник И.И. Микробиология и иммунология полости рта / И.И. Олейник // Биология полости рта / Под ред. Е.В. Боровского, В.К. Леонтьева. – М.: Медицина, 1991. – С. 226 – 261.

130. Ушаков Р.В. Этиология и этиотропная терапия неспецифических инфекций в стоматологии / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев. – Иркутск, 1997. – 110 с.

131. Чумаков А.А. Роль ассоциативной условно-патогенной флоры в развитии одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.А. Чумаков, Л.Г. Миринова, Л.А. Зотова // Стоматология. – 1991. – Т. 70, № 6. – С. 30 – 32.

132. Bacteriologie von unspezifischen Weichteilinfektionen / [S. Kohler, R. Schmelzle, R. Volker, H. Wulfen] // Dtsch. Z. Mund-Kiefer. Gesichts. Chir. – 1992. – Vol. 16. – S. 301.

133. Gill Y. Orofacial odontogenic infection: review of microbiology and current treatment / Y. Gill, C. Scully // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1990. – Vol. 70. – P. 155.

134. Infections graves cervicofacial d'origine dentaire / [P. Scheffer, A. Oussani, J. Esteban, J.-C. Lerondeau] // Rev. Stomat. Chir. Maxillofacial. – 1989. – Vol. 90, N 2. – P. 115 – 118.

135. Marciani R. Microbiology of Head and Neck Infections / R. Marciani // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1997. – Vol. 55, N 8, Suppl. 3. – P. 10 – 11.

136. Биберман Я.М. Изменение состава и свойств микрофлоры при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области / Я.М. Биберман, В.С. Стародубцев, Т.М. Литовкина // Стоматология. – 1991. – Т. 70, № 1. – С. 34 – 36.

137. Колесов А.П. Анаэробные инфекции в хирургии / А.П. Колесов, А.В. Столбовой, В.И. Кочеровец. – М.: Медицина, 1989. – 158с.

138. Принципы лечения больных воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / [Н.Н. Бажанов, Я.М. Биберман, О.И. Ефанов, Л.М. Цепов] // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Под ред. А.Г. Шаргородского. – М., 1985. – С. 66 – 98.

139. Ушаков Р.В. Применение морфометрических данных для оценки течения раневого процесса у больных с флегмонами лица и шеи / Р.В. Ушаков // Бюл. Восточно-сибирского центра СО РАМН. – Иркутск, 1993. – Вып. 3-4. – С. 41-43.

140. Киняпина И.Д. Особенности течения гнойного процесса челюстно-лицевой области при использовании озона / И.Д. Киняпина, Н.С. Тергушина, Е.А. Дурново // Тр. конф. «Патофизиология органов и систем». – М., 1996. - С. 56.

141. Bacteriology of odontogenic apical periodontitis and effect of penicilin treatment / [H. Ranta, M. Naapsalo, K. Ranta et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 20, N 2. – P. 187 – 192.

142. Feifel H. Erregerspektrum und Wirksamkeit von Antibiotika bei 22 dentogenen Logenabzessen / H. Feifel, G. Schroder, D. Riediger // Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts. Chir. – 1992. – N 14. – S. 297.

143. Romain P. Cellulites cervico-faciales d'origine dentaire. A propos de 11 cas / P. Romain, P. Schmidt, X. Xannon // Rev. Stomatol. Maxilofacial. – 1989. – Vol. 6. – P. 428 – 436.

144. The importance of black pigmented gram-negative anaerobes in human infections / [S. Finegold, C. Strong, M. McTeague, V. Marina] // FEMS-Immunol. Med. Microbiol. – 1993. – N 2. – P. 77.

145. Забелин А.С. Выраженность эндогенной интоксикации в

зависимости от микробной этиологии флегмон челюстно-лицевой области / А.С. Забелин, Л.В. Райнацелли // Рос. стоматол. журнал. – 2003. – № 2. – С. 40-41.

146. Кочеровец В.И. Анаэробные возбудители флегмон и их чувствительность к антибиотикам / В.И. Кочеровец, А.С. Гук, В.Н. Балин // Актуальные проблемы клинической микробиологии. – М., 1989. – С. 100 – 101.

147. Anglesio-Farina G. Batteri anaerobi nelle infezioni orali di origine dentale. Caratteristiche di specie e diagnosi per i bacterodes / G. Anglesio-Farina, V. Crupi, P. Fontanini // Minerva Stomatol. – 1991. – N 40. – P. 71.

148. Severe infections of the head and neck resulting from gasforming organisms: report of case / [D.C. Schroeder, E.D. Sehra, D.A. Hendrickson, X.M. Healey] // J. Amer. Dent. Ass. – 1987. – Vol. 114, N 1. – P. 65 – 68.

149. Бактериальная микрофлора при одонтогенных острых гнойных заболеваниях челюстно-лицевой области / [Н.Н. Бажанов, Е.П. Пашков, М.С. Култаев и др.] // Стоматология. – 1985. – Т. 64, № 1. – С. 31 – 32.

150. Vux P. Importanza dell'indagine microbiologica nella terapia delgi ascessi odontogeni. Descrizione di un caso clinico / P. Vux, A. Mosca, R. Del-Prete // Minerva Stomatol. – 1996. – Vol. 45, N 5. – P. 227 – 230.

151. Flynn T. Microbiology and Antibiotic Therapy of Oral and Maxillofacial Infections / T. Flynn // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1996. – Vol. 54, N 7, Suppl. 3. – P. 133 – 134.

152. Бактериальные ассоциации при челюстно-лицевом актиномикозе / [Л.П. Жданова, Т.Г. Робустова, И.И. Олейник, А.И. Ушаков] // Стоматология. – 1990. – Т. 69, № 4. – С. 35 – 38.

153. Кулешов М.И. Общие принципы лечения гнойных ран / М.И. Кулешов, Б.М. Кострюченко, И.И. Колкер // Вестник АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 45 – 49.

154. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of infections after trauma in children / I. Brook // J. Accid. Emerg. Med. – 1998. – Vol. 15, N 3. – P. 162 – 167.

155. Tabaqchali S. Anaerobic infections in the head and neck region / S. Tabaqchali // S. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. – 1988. – Vol. 57. – P. 24 – 34.

156. Дяченко Ю.В. Парадоксы стафилококковой инфекции в стоматологии / Ю.В. Дяченко // Стоматология. – 1999. – №2. - С.25-27.

157. Finegold S. Susceptibility testing of anaerobic bacteria / S. Finegold // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – P. 1253 – 1256.

158. Видовой состав ассоциаций возбудителей одонтогенной инфекции и перспективы ее антибиотикотерапии / [И.И. Олейник, В.Н. Царев, А.Г. Понамарева, А.В. Куракин] // Воен. – мед. журнал. – 1992. - №10. – С. 50-52.

159. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / [И.И. Олейник, В.Н. Покровский, В.Н. Царев и др.] // Тез. докл. 4-го Всерос. съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. – М., 1991.- С. 120-122.

160. Ушаков Р.В. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи: метод. рекомендации / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев. – М., 1991. – 29с.

161. Хазанова В.В. Микробная флора и гуморальные факторы защиты при одонтогенных воспалениях в челюстно-лицевой области / В.В. Хазанова, Е.А. Земская, Н.А. Дмитриев // Стоматология. – 1994. – Т. 73, № 1. – С. 17 – 19.

162. Елькова Н.Л. Клинико-лабораторная характеристика и

диагностика острого стоматогенного сепсиса / Н.Л. Елькова, Л.Д. Корчинова, Т.М. Кобцева // Стоматология. - 1996. - Т. 75, №2. - С. 37-39.

163. Brook I. The relationship between *Fusobacterium speseis* and other flora in mixed infection / I. Brook, R. Walker // J. Med. Microbiol. – 1986. – Vol. 21. – P. 93 – 100.

164. el-Sayed Y. Deep neck space abscesses / Y. el-Sayed, S. al-Dousary // J. OtoLaryngol. – 1996. – Vol. 25, N 4 – P. 227 – 233.

165 Lewis M. Presentation and antimicrobial treatment of acute orofacial infections in general dental practice / M. Lewis, C. Meechan, T. MacFarlane // Br. Dent. J. – 1989. – Vol. 166. – P. 41 – 45.

166. Liu R. Detection of anaerobic odontogenic infections by fluorine-18-fluoromisonidasole / R. Liu, L. Chu, S. Yen // Eur. J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 23, N 10. – P. 1384 – 1387.

167. McAndrew B. Role of Gram Stain and Culture and Sensitivity in Treatment of OMF Infections / B. McAndrew // J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1996. – Vol. 54, N 6. – P. 80 – 81.

168. Medizinisch Microbiologie: Immunologie, Bacteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie: Thieme / [F. Kayser, K. Bienz, J. Eckert, J. Lindermann]. – Struttgart, 1993.

169. Quayle A. Organisms isolated from severe odontogenic softtissue infections: their sensitivities to cefoletan and seven other antibiotics and implications for therapy and prophylaxis / A. Quayle, P. Russel, B. Hearn // Br. J. Oral Maxillofac. Surgery. – 1987. – Vol. 25. – P. 34 – 44.

170. Венцел Р.П. Внутрибольничные инфекции / Р.П. Венцел. - М., 1990. – 651 с.



171. Госпитальные инфекции: причины возникновения и профилактика: метод. рекомендации / [Н.Л. Ткаченко, А.А. Наумов, А.Б. Покатилов и др.]. – Волгоград, 1990.- 35 с.

172. Лошонцы Д. Внутрибольничные инфекции / Д. Лошонцы. – М.: Медицина, 1987. – 451с.

173. Черняховская С.В. Селективная деконтаминация пищеварительного тракта как метод профилактики нозокомиальных инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности у больных в критическом состоянии / С.В. Черняховская, В.А. Руднов // Анестезиология, реаниматология. – 1993. – № 3. – С. 59 – 62.

174. Peters E. Risk factors affecting hospital length of stay in patients with odontogenic maxillofacial infectiona / E. Peters, B. Fond, D. Wormuth // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1996. – Vol. 54, N 12. – P. 1386 – 1391.

175. Дурново Е.А. Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи: учеб. - метод. пособие / Е.А. Дурново. – Н.Новгород, 2000. – 28с.

176. Бернадский Ю.И. Способ одновременного проточного дренирования глубоких клетчаточных пространств лица при одонтогенных флегмонах / Ю.И. Бернадский, Ю.И. Шестаков, В.Н. Козлов // Стоматология.- 1989.- Т.8, №2- С. 29-30.

177. Губин М.А. Современные особенности лечения гнойных заболеваний лица и шеи / М.А. Губин, О.В. Лазутиков, Б.В. Лунев // Стоматология. – 1998. – Т. 77, №5. – С. 15-19.

178. Кузин М.И. Общие принципы лечения гнойных ран / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко, И.И. Колкер // Вестник АМН СССР.- 1993.- №8.- С. 45-49.

179. Современные принципы и методы лечения гнойных ран / [Б.М. Даценко, С. Г. Белов, В. В. Тимофеев и др.] // Теория и практика местного лечения гнойных ран. – К., 1995.- С. 90-127.

180. Тимофеев А.А. Гнойная хирургия челюстно-лицевой области и шеи: учеб. пособие / А.А. Тимофеев. – К.: Червона Рута – Турс, 1995. – 172с.

181. Щербатюк Д.И. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Д.И. Щербатюк. – Кишинев: Штиинца, 1987. – 167с.

182. Bridgeman A. Anatomical considerations in the diagnosis and management of acute maxillofacial bacterial infections / A. Bridgeman, D. Wiesenfeld, S. Newland // Aust. Dent. J. – 1996. – Vol., N 4. – P. 238 – 245.

183. Казимирский В.А. Клинико-иммунологическая диагностика, прогнозирование и контроль лечения одонтогенных абсцессов, флегмон, лимфаденитов / В.А. Казимирский, В.М. Шаргородский, М.И. Осокина // Стоматология. – Спец. вып. – 1996. – С. 64-69.

184. Жижина Н.А. Лечение воспалительных гнойно-деструктивных процессов челюстно-лицевой области и шеи воздействием лазера на каротидный синус / Н.А. Жижина, А.А. Прохорчуков, В.И. Вахтин // Стоматология. – Спец. вып. – 1996. – С.55-56.

185. Heimdahl A. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery / A. Heimdahl, C. Nord // Scand. J. Infect. Dis. – 1990. –Vol. 70, Suppl. 1. – P. 91.

186. Peterson L. Contemporary management of deep infections of the neck / L. Peterson // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1993. – Vol. 51. – P. 226.

187. Крылов Ю.Ф. Антибиотики и их использование в стоматологии / Ю.Ф. Крылов, Е.В. Зорян // Стоматология. -1997.- Т. 76, №6.- С. 70-74.

188. Lewis M. A microbiological and clinical review of the acute dentoalveolar abscesses / M. Lewis, T. MacFarlane, D. McGowan // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1990. – Vol. 28. – P. 359.

189. Навашин С.М. Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы её развития / С.М. Навашин // Терапевт. архив. – 1992.- Т. 64, №8.- С. 4-8.

190. Страчунский Л.С. Антибиотики: клиническая фармакология / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск, 1994. – 208с.

191. Baehli P. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal diseases / P. Baehli, B. Guggenheim // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1996. – Vol. 7, N 3. – P. 259 – 277.

192. Brook I. Microbiology of cervical lymphadenitis in adults / I. Brook, E. Fraizer // Acta. Otolaryngol. Stockh. – 1998. – Vol. 118, № 3. – P. 443 – 446.

193. Nord C. Newer aspects on anaerobic bacteria and infection. Clinical relevancy and antimicrobial testing: Book abstr. – 4th. Europ. Con. of Clinical Microbiology / C. Nord. – Nice, 1989. – 128 p.

194. Scutari P. Epidemiologic review of pediatric and adult maxillofacial infections in hospitalized patients / P. Scutari, T. Dodson // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 1996. – Vol. 81, N 3. – P. 270 – 274.

195. Glimore W. A prospective double-blind evaluation of Penicilin versus Clindamycin in the treatment of odontogenic infection / W.

Glimore, N. Jacobus, S. Gorbach // J. Oral Maxillofacial Surg. – 1988. – Vol. 46. – P. 1065 – 1070.

196. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis / [D. Suskind, S. Handler, L. Tom, W. Potsic] // Clin. Pediatr. Phila. – 1997. – Vol. 36, N 7. – P. 403 – 409.

197. Воспаление: (Этиология, патогенез, принципы лечения): учеб.- метод. пособие для студентов / Под. ред. А. И. Воложина, Д. Н. Маянского. – М., 1996. – 111с.

198. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis the mandible / [Y. Suei, K. Tanimoto, A. Taguchi et al.] // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 156 – 162.

199. Гнойно-септическая инфекция / [П.Н. Чуев, В.Л. Лукич, А.П. Доценко, Г.М. Коротаев] // Сов. медицина.- 1987.- №4. – С. 57-61.

200. Ерофеев В.В. Оптимизация антибактериальной терапии у больных в отделении реанимации / В.В. Ерофеев, А.В. Бутров, Б.Р. Шарма // Вестник интенсивной терапии.- 1995.- №2.- С. 37-41.

201. Терещенко А.Е. Сравнительная оценка эффективности антибиотиков при эндолимфатическом введении в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / А.Е. Терещенко, Е.А. Кузнецов // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996. – С. 82 – 83.

202. Sakaguchi M. Characterization and management of deep neck infections / M. Sakaguchi, S. Sato, T. Ishiyama // Int. J. Maxillofac. Surg. – 1997. – Vol. 26, N 2. – P. 131-134.

203. Сравнительная оценка современных антибактериальных препаратов при лечении пародонтита тяжелой степени в стадии обострения / [Л.А. Дмитриева, В.Н. Царев, А.Е. Романов и др.] // Стоматология. – 1998. – Т. 77, № 4. – С. 17 – 19.

204. Ушаков Р.В. Проблема антибактериальной терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, А.Е. Романов // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996. – С. 84-85.

205. Simo R. Microbiology and antibiotic treatment of head and neck abscess in children / R. Simo, C. Hartley, F. Rapado // Clin. Otolaryngol. – 1998. – Vol. 23, N 2. – P. 164 – 168.

206. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: ОВРЕЕ-АстраФармСервис, 2000. – 1408с.

207. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

208. Kazmierczak A.  $\beta$ -Lactamase Inhibitors / A. Kazmierczak / Antibacterial and antifungal Agents Bryskier A. (ed.). – Washington, DC. ASM-Press, 2005.-P.341-369.

209. Анализ динамики поквартального потребления антибактериальных препаратов для системного применения в амбулаторном и госпитальном секторах в РФ в 2004 году / С.А. Рачина, А.А. Фокин, А.Л. Ишмухаметов и др. // Ремедиум. – 2006. - №11. – С.24-29.

210. Клиническая фармакология препаратов для лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания / [Е.Е. Лесниковская, Е.Е. Мельникова, Е.Л. Тамм, М.Е. Дьякова и др.] // Тера Медика Нова. – 1997. - №3. – С. 68-77.

211. Efficacy of amoxicillin / clavulanate for acute otitis media: relation to Streptococcus pneumoniae susceptibility / A. Hoberman, I.L. Paradise, S. Blok et al. // Pediat. Infect. Dis. I. – 1996.- N 15. – P. 955-962.

212. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and

comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin / D. Felmigham, R.R. Reinert, Y. Hirakata et al. // I. Antimicrob. Chemother.- 2002.- Vol. 50, Suppl. S 1. – P. 25-37.

213. Решедько Г.К. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России / Г.К. Решедько, Р.С. Козлов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под. ред. А.С. Страчуского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск, 2007. – С. 32-46.

214. Neu H.C. Amoxycillin / clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38, 500 patients from 1979 to 1992 / H.C. Neu, A.P.R. Wilson, R.N. Gruneberg // I. Chemother. – 1993. – N 5. – P. 67-93.

215. Bansal A. Penicillin and gentamicin therapy vs amoxicillin / clavulanat in severe hypoxemic pneumonia / A. Bansal // Int. J. Pediatr. – 2006. – Vol. 73, N 4. – P. 305-309.

216. Жаркова Л.П. Амоксициллин/клавуланат в лечении внебольничной пневмонии у детей / Л.П. Жаркова, Н.А. Петроченкова // Фарматека. – 2009. - № 18 (192). - С. 194-205.

217. Makhani S. Atypical cervico – facial mycobacterial infections in childhood / S. Makhani, K. Postlethwaite, N. Renny // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1998. – Vol. 36, N 2. – P. 119 – 122.

218. Шалумов А.-С.З. Диализ гнойных ран в комплексном лечении околочелюстных флегмон / А.-С.З. Шалумов, Т.Г. Робустова // Стоматология. – 1979. – Т. 58, № 1. – С. 28 – 31.

219. Супиев Т.К. Эндолимфатическая интранодулярная антибиотикотерапия в комплексном лечении острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти у детей / Т.К. Супиев // Актуальные вопросы хирургической инфекции: материалы науч.-практ. конф. - Семипалатинск, 1991. – С. 121 – 122.

220. Лобода Г.П. Дослідження фармакодинаміки гентаміцину в тканинах верхнього відділу ший щурів при регіонарному лімфотропному способі введення / Г.П. Лобода // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – № 7. – С. 50 – 56.

221. Лобода Г.П. Лечение острых воспалительных процессов методом регионарной лимфотропной антибиотикотерапии / Г.П. Лобода // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 483 – 484.

222. Лобода Г.П. Сравнительные результаты лечения острых гнойных процессов челюстно-лицевой области при различных путях введения антибиотиков / Г.П. Лобода // Медицина сегодня и завтра. – 1997. – Вып. 2. – С. 15.

223. Лобода Г.П. Особенности регионарного лимфотропного введения антибиотиков при лечении больных с острыми серозными лимфаденитами челюстно-лицевой области / Г.П. Лобода // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. – № 2. – С. 146 – 147.

224. Лобода Г.П. Комбинированная антибиотикотерапия при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой локализации / Г.П. Лобода // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 3. – С. 136 – 138.

225. Лекарственное насыщение лимфатической системы / [В.М. Буянов, К.Ю. Данилов, А.П. Радзиховский и др.]. – К.: Наук. думка, 1991.–136с.

226. Baehli P. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal diseases / P. Baehli, B. Guggenheim // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1996. – Vol. 7, N 3. – P. 259 – 277.

227. Combined treatment with antibiotic, heparin and streptokinase – a new approach to the therapy of bacterial osteomyelitis / [S. Bartowski, P. Heczko, J. Lisieicz et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 1994. – Vol. 22, N 3. – P. 167 – 176.

228. Baker P. Effect of clindamycin on neutrophil killing of gram-negative periodontal bacteria / P. Baker, M.E. Wilson // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1988. – Vol. 32. – P. 1521 – 1527.

229. Воложин А.И. Иммуитет: типовые формы его нарушения и принципы коррекции: метод. пособие по патологической физиологии и иммунологии / А.И. Воложин, Т.И. Сашкина, З.И. Савченко. – М., 1993.- 100 с.

230. Дробышев А.Ю. Реабилитация больных с дефектами челюстей с применением имплантатов / А.Ю. Дробышев, В.С. Агапов, А.А. Гаджикулиев // *Материалы V Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.* - СПб., 2000. - С. 52.

231. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.:Наука, 1990.- 224с.

232. Лебедев К.А. Значение иммунограммы для прогнозирования течения одонтогенных воспалительных заболеваний и проведения иммунотерапии / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // *Стоматология. Спец. вып.: материалы III съезда САО.* – М., 1996.- С. 56.

233. Осложненное течение острого воспалительного процесса. Ранняя диагностика и принципы лечения / [А.И. Воложин, В.С. Агапов, Т.И. Сашкина, В.В. Шулаков] // *Стоматология.*- 1995. – Т. 74, №1.- С. 34-35.

234. Показания к иммунокоррекции у больных с острыми гнойными воспалительными процессами / [В.С. Агапов, А.И. Воложин, А.Ю. Дробышев, А.В. Крисько] // *Тез. докл. науч. сессии, посвященной 50-летию РАМН.* – М., 1994.- С. 34-35.

235. Робустова Т.Г. Факторы неспецифической защиты и иммунная реактивность больных воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / Т.Г. Робустова // *Воспалительные*



заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Под ред. А. Г. Шаргородского.- М., 1985.- С. 46-66.

236. Тактивин в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / [Н.Н. Бажанов, В.Б. Арион, О.П. Сысоева, Е.П. Круглякова] // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 2. – С. 31 – 33.

237. Экспериментальное обоснование применения тактивина для коррекции иммунодефицитных состояний при лечении периапикального воспаления / [А.И. Воложин, В.Я. Арион, Е.В. Зырянов и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 9 – 20.

238. Взаимосвязь показателей Т, В и А систем иммунитета у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / [Т.Г. Робустова, К.А. Лебедев, Р.В. Ушаков, И.Д. Понякина] // Стоматология. – 1985.- Т. 64, № 4. – С. 35-37.

239. Suei Y. Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis: report of four cases / Y. Suei, K. Tanimoto, M. Miyauchi // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1997. – Vol. 55, N 4. – P. 410 – 415.

240. Клинико-бактериологическая характеристика флегмон челюстно-лицевой области / [Л.И. Жданова, И.И. Олейник, Т.Г. Робустова, В.З. Ушаков] // Стоматология. - 1986 – Т.65, №5. - С.39-42.

241. Казимирский В.А. Клинико-иммунологическая диагностика, прогнозирование и контроль лечения одонтогенных абсцессов, флегмон, лимфаденитов / В.А. Казимирский, В.М. Шаргородский, М.И. Осокина // Стоматология. Спец. вып.: Материалы III съезда САО. – М., 1996.- С. 60.

242. Рогинский В.В. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей / В.В. Рогинский, Н.Н. Коринская // Стоматология.- 1996. – Т. 75, №6.- С. 48-52.

243. Козлов В.А. Одонтогенный сепсис: учеб. пособие. для врачей-слушателей / В.А. Козлов. - Л., 1990 - 18с.

244. Тимофеев А.А. Гнойная хирургия челюстно-лицевой области и шеи: Учебное пособие / А.А. Тимофеев. – К.: Червоно Рута – Туре, 1995. - 172с.

245. Куликова В.С. Динамическая оценка реактивности организма у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В.С. Куликова, А.Г. Веретинская, Н.Я. Косорукова // Стоматология. – 1985. – №2. – С.25-27.

246. Робустова Т.Г. Изучение общего и местного иммунитета у больных актиномикозом и хроническими воспалительными процессами челюстно-лицевой области / Т.Г. Робустова, И.Д. Костишин // Иммунология. – 1986.- №2. – С. 82-84.

247. Беляков Н.А. Критерии и диагностика эндогенных интоксикаций / Н.А. Беляков, М.Я. Малахова // Эндогенные интоксикации: тез. междунар. симпозиума. – СПб., 1994.- С. 60-62.

248. Забелин А.С. Новый способ оценки эндогенной интоксикации у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А.С. Забелин, Л.М. Цепов, Н.С. Левченкова // Материалы II съезда САО.- Волгоград, 1994.- С. 161-164.

249. Каршиев Х.К. Клиническая ценность определения сорбционной способности эритроцитов уровня молекул средней массы и циркулирующих иммунных комплексов при оценке эндотоксемии у больных с абцессами и флегмонами челюстно-

лицевой области / Х.К. Каршиев // Стоматология. – 1998. – Т. 77, №2. – С. 35-37.

250. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция / М.И. Кузин, В.М. Костюченко. - М.: Медицина, 1990. - 592с.

251. Способ диагностики эндогенной интоксикации / [А.А. Тогаубаев, А.А. Кургузкин, И.В. Рикун, Р.М. Карибжанова] // Лаб. дело. – 1988. - № 9. – С. 22 – 24.

252. Характеристика стадий эндогенной интоксикации / [В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, И.А. Доманская, С.Л. Гуло] // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 26 – 30.

253. Глухов А.А. Применение новых технологий при лечении раневого процесса / А.А. Глухов, И.П. Мошуров, В.П. Гленцев // Воронежская обл. больница специализированной медицинской помощи: сб. науч. ст. – Воронеж, 1996. - С.360-364.

254. Перенапряженность иммунной системы при переломах нижней челюсти и травматическом остеомиелите / [И.Д. Понякина, И.И. Каргополова, М.И. Осокина, И.А. Тваури] // Вопросы травматологии и восстановительной хирургии челюстно-лицевой области. Лечение. Реабилитация. Профилактика осложнений: сб. науч. тр. – М., 1990.- С. 8-9.

255. Леонова Л.Е. Оценка состояния защитных сил организма в клинике одонтогенных воспалительных заболеваний / Л.Е. Леонова, Н.М. Балуева, И.А. Малинина // Стоматология. – Спец. вып. – 1996. – С.65-66.

256. Осокина М.И. Иммунологические методы исследования при хронических одонтогенных воспалительных заболеваниях / М.И. Осокина // Профилактика, лечение и реабилитация воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: сб. науч. тр. - М., 1998.- С. 10-12.

257. Шаргородский В.М. Лимфаденит челюстно-лицевой области и шеи при травме и воспалительных заболеваниях / В.М. Шаргородский, Я.М. Биберман, Д.С. Попов // Вопросы травматологии и восстановительной хирургии челюстно-лицевой области. Лечение. Реабилитация. Профилактика осложнений: Сб. науч. тр. – М., 1990. – С. 49 – 52.

258. 1. Fields D. Neural cell adhesion molecules in activity-dependent development and synaptic plasticity / D. Fields, K. Itoh // Trends. Neurosci. – 1996. – Vol. 19, N 11. – P. 473 – 480.

259. Book E. Rat brain synaptic vesicles and synaptic plasma membranes compared by crossed immunoelectroforesis / E. Book, O.S. Jorgensen // Ibid. – 1975. – Vol. 52, N 1. – P. 37-39.

260. Adhesion among neural cells of the chick embryo. II. Purification and characterization of the cell adhesion retina / [J.P. Thiery, R. Brackenbury, U. Rutishauser, G.M. Edelman] // Ibid. – 1977. – Vol. 252, N 19. – P. 6841 – 6845.

261. Purification of the synaptic membrane glycoprotein D2 from rat brain / [S. Rasmussen, J. Ramlau, N.H. Axelsen, E. Bock] // Scand. J. Immunol. – 1982. – Vol. 15, N 2. – P. 179 – 185.

262. Quantification of the D2-glycoprotein in amniotic fluid and serum from pregnancies with fetal neural tube defects / [S. Ibsen, V. Berezin, B. Norgaard-Pedersen, E. Bock] // Ibid. – P. 363 – 366.

263. Edelman G.M. Cell adhesion molecules / G.M. Edelman // Science. – 1983. – Vol. 219, N 4584. – P. 450 – 457.

264. Lyles J.M. Biosynthesis of the D2-cell adhesion molecule: Post-translational modifications, intracellular transport and developmental changes / J.M. Lyles, D. Linnemann, E. Bock // J. Cell Biol. – 1984. – Vol. 99. – P. 2082 – 2091.

265. Barbet L. Phosphatidylinositol is involved in the membrane attachment of NCAM-120 the smallest component of the neural cell adhesion molecule / L. Barbet, J.C. Chaix // *EMBO J.* – 1986. – N 5. – P. 2489 – 2494.

266. D'Eustachio P. Chromosomal location of the gene encoding the neural cell adhesion molecule (NCAM) in the mouse / P.D'Eustachio, G.C. Owens, G.M. Edelman // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1985. – Vol. 82. – P. 7631 – 7635.

267. Nagata I. Conversion of embryonic to adult form of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) does not correlate with pre- and postmigratory states of mouse cerebellar granule neurons / I. Nagata, M. Schachner // *Neurosci. Lett.* – 1986. – Vol. 63. – P. 153 – 158.

268. Ngyen C. Localization of the human NCAM gene to band q23 of chromosome 11. The third gene coding for a cell interaction molecule mapped to the distal of the long arm of chromosome 11 / C. Ngyen, M.G. Mattei, J.F. Mattei // *J. Cell Biol.* – 1986. – Vol. 102. – P. 711 – 715.

269. Hemperly J.J. Sequence of a cDNA clone encoding the polysialic-rich and cytoplasmic domains of the neural cell adhesion molecule / J.J. Hemperly, B.A. Murray, G.M. Edelman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83. – P. 3037 – 3041.

270. Pollerberg G. Differentiation state-dependent surface mobilities of two forms of the neural cell adhesion molecule / G. Pollerberg, M. Schachner, J. Davoust // *Nature.* – 1986. – Vol. 324. – P. 462-465.

271. *Basic Neurochemistry* / Ed. by Siegel J., Agranoff B. et al. - Lippincott Williams & Wilkins, 1999 – 1184 p.

272. Bonfani L. Rhyzotomy induces transient expression of the highly sialylated isoform of the neural cell adhesion molecule in neurons and astrocytes of the adult rat spinal cord / L. Bonfani, A. Merighi, D. Theodosis // *Neuroscience.* – 1996. – Vol. 74. – P. 277 – 285.

273. Linnemann O.S. Polipeptide of the synaptic membrane antigens D1, D2 and polypeptides in aging rat brain / O.S. Linnemann // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1993. – Vol. 11. – P. 71 – 81.

274. Закономірність експресії нервовоспецифічних білків в структурах головного мозку тварин при формуванні енграм пам'яті / [А.Л. Дроздов, Л.А. Дзяк, В.І. Чорна, С.І. Хмель, М.П. Комский] // Сб.: *Научные открытия: Диплом № 190.- М., 2002.* – 33с.

275. Дроздов О.Л. Динаміка нейроспецифічного білка (NCAM) та цистеїнової протеази головного мозку при формуванні енграм пам'яті / О.Л. Дроздов, В.І. Чорна // *Вісник ДНУ. Серія: Медицина і охорона здоров'я.* - 2008. - С.45-49.

276. Дроздов А.Л. Активность цистеиновых катепсинов в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти. метод. пособие / А.Л. Дроздов, В.И. Чорная. – Днепропетровск, 2008. - 25с.

277. Modulation of NCAM polysialylation is associated with morpho-functional modifications in the hypothalamo-neurohypophysal system during lactation / [F. Nothias, P. Vernier, Y. Boxberg et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 9. – P. 1553 – 1565.

278. Different extracellular domains of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) are involved in different functions / [T. Frei, von Bohlen, F. Halbach et al.] // *J. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 118, N1. – P. 177 – 194.

279. Schuch U. Neural cell adhesion molecules influence second messenger systems / U. Schuch, M.J. Lohse, M. Schachner // *Neuron.* – 1989. – Vol. 3. – P. 13 – 20.

280. Morphoregulatory activities of NCAM and N-cadherin can be accounted for by G protein-dependent activation of L- and N-type  $Ca^{2+}$

channels / [P. Doherty, S.V. Ashton, S.E. Moore et al.] // Cell. – 1991. – Vol. 67. – P. 21 – 33.

281. Expression of dominant negative FGF receptor inhibits axonal growth and FGF receptor phosphorylation stimulated by CAMs / [J.L. Saffel, E.J. Williams, I.J. Mason et al.] // Neuron. – 1997. – Vol.8. – P. 231 – 242.

282. Mitchison T.J. Evolution of a dynamic cytoskeleton / T.J. Mitchison // Phil. Trans. Royal Soc. London-Series B. Biological Sci. – 1995. - Vol. 349. – P. 299 – 304.

283. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes / [L.F. Eng, J.J. Vanderhaeghen, A. Bignami et al.] // Brain Res. - 1971. – Vol. 28. – P. 351 – 354.

284. Кислый глиальный фибриллярный белок в опухолях головного мозга человека различной гистоструктуры и степени злокачественности / [В.А. Березин, Г.М. Шевченко, Е.Н. Жмарева и др.] // Нейрохимия. – 1984. - №3. – С. 327 – 328.

285. Newcombe J. Distribution of glial fibrillary acidic protein in gliosed human white matter / J. Newcombe, M.N. Noodroofe, M.L. Cuzner // J. Neurochem. – 1986. – Vol. 47. – P. 1713 – 1719.

286. Developmental expression of the glial fibrillary acidic protein mRNA in the central nervous system and in cultured astrocytes / [M. Tardy, C. Fages, H. Riou] // J. Neurochem. – 1989. – Vol. 52. – P. 162-167.

287. Chiu F.C. Synthesis and turnover of cytoskeletal proteins in cultured astrocytes / F.C. Chiu, J.E. Goldman // J. Neurochem. – 1984. – Vol. 42. – P.166 – 174.

288. GFAP turnover during astroglial proliferation and differentiation / [B. Rolland, G. Le Prince, C. Fages et al.] // Dev Brain Res. – 1990. – Vol. 56. – P. 144 – 149.

289. Kalnins V.I. Assembly of glial intermediate filament protein is initiated in the centriolar region / V.I. Kalnins, L. Subrahmanyam, S. Fedoroff // *Brain Res.* – 1985. – Vol. 345. – P. 322 – 326.

290. Moore B.W. Chromatographic electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain niver / B.W. Moore, D. McGregor // *Biol. Chem.* - 1965. – Vol. 240, N 4. – P. 1647 – 1650.

291. Назарян К.Б. Специфические белки нервной ткани / К.Б. Назарян // *Журнал невропатологии и психиатрии им. О. Корсакова.* – 1978. – Т. 78, № 2. – С. 283 –– 291.

292. Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки и функции нейрона / М.Б. Штарк. – М.: Медицина, 1985.- 31 с.

293. Donato R.S. 100: a multigenic family of calci odulated proteins of the EF-hand type with intracellular extracellular functional roles / R.S. Donato // *Biohem. Cell.* – 2001. – Vol. 33, N 7. – P. 637 – 668.

294. Donato R. Intracellular and extracellular roles of proteins / R. Donato // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – Vol. 60, N 6. – P. 551.

295. Полетаев А.Б. О гетерогенности мозгоспецифических белков группы S – 100 / А.Б. Полетаев, Т.И. Куприяненко // *Биохимия.* – 1980. – Т. 45, № 12. – С. 2153 – 2157.

296. Ridinger K. Clustered organization of S-100 genes in human and mouse / K. Ridinger, E.C. Ilg, F.K. Niggli // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1448, N 2. – P. 254 – 263.

297. Isobe T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein / T. Isobe, N. Ishioka, T. Okuyama // *Eur. J. Biochem.* – 1981. – Vol. 115, N 3. – P. 469 – 474.

298. Березин В.А. Специфические белки нервной ткани / В.А. Березин, Я.В. Белик – К.: Наук. думка, 1990. – 264с.



299. Zimmer D.B. Tissue distribution of rat S-100a and S-100b and S-100 binding proteins / D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik // *Amer. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 252, N 3, Pt 1. – P. 285 – 289.

300. S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas / R. Gaynor, R. Irie, D.M. Morton // *Nature.* – 1980. - Vol. 286, N 5771. – P. 400 – 401.

301. Никандров В.Н. Протеин S-100 - структурно-функциональные свойства и роль в нервной системе / В.Н. Никандров, Е.В. Чаплинская // *Біополімери і клітина.* – 2005. – Т.21, №1. – С. 12-27.

302. Huden H. A glial protein specific for nervous system / H. Huden, A. McEwen // *Proc. Nat. Acad. Sci. Usa.* - 1966. - Vol. 55, N 2. – P.354 – 358.

303. Sterwart J.A. The postnatal assimilations of S-100 protein in mouse central nervous system. Modulation of protein synthesis and degradation / J.A. Sterwart, M. Urban // *Develop. Biol.* – 1972. – Vol. 29, N 4. – P. 372 – 384.

304. Тюленев В.И. Роль белка S-100 в функционировании клеточных ядер мозга / В.И. Тюленев, А.А. Капралов, Я.В. Белик // *Укр. биохим. журн.* – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 3 – 13.

305. Gudos S. Immunocytochemical localization of S-100 protein in the brain of adult rat / S. Gudos, D. Cocchia // *Tissue.* – 2005. – Vol. 352, N 13. – P. 601-607.

306. Huden H. The effect of S-100 protein on the plasma membrane function of neurons / H. Huden, P.W. Lange // *Cel. Neurobiol.* – 1981. – Vol. 1, N 3. – P. 313 -317.

307. Donato R. The specific interaction of S-100 on with synaptosomal particulate fraction / R. Donato // *Neurochem.* – 1981.- Vol. 36, N 2. – P. 532 – 537.

308. Алексидзе Н.Г. К вопросу о специфичности белка S-100 в процессах обучения и памяти / Н.Г. Алексидзе, Г.А. Бережной, Я.В. Белик // Нейрохимия. – 1982. – №1. – С.43 – 50.

309. Влияние эндогенных олигопептидных лигандов нейроспецифических белков группы S-100 на поведение / [В.В. Шерстнев, Н.В. Кочетков, С.В. Беляев и др.] // Нейрохимия. - 1983. – Т.2, № 3. – С. 319-322.

310. Громов Л.А. Функциональная роль нейроспецифического белка S-100 в процессах памяти / Л.А. Громов, Л.П. Сыроватская // Журнал высшей нервной деятельности. – 1991. – Т.41, № 1. – С. 60 – 65.

311. Вязовая Е.А. Содержание нейроспецифического белка S-100 в головном мозге мышей разных инбредных линий / Е.А. Вязовая, Т.К. Малуп, С.М. Свиридов // Докл. АН СССР. – 1975. –Т. 225, №5. – С. 1194 – 1197.

312. Малуп Т.К. Динамика накопления нейроспецифического белка S-100 в головном мозге мышей линий АКР/Ј и DBA/2Ј в процессе постнатального развития / Т.К. Малуп, С.М. Свиридов // Онтогенез. – 1978. – Т.9, №2. – С. 189 – 193.

313. Иммуногистохимическое определение белка S-100 в головном мозге крыс в постнатальном онтогенезе / [Л.И., Корочкин С.М. Свиридов, В.И. Иванов и др.] // Докл. АН СССР. – 1972. –Т. 204, №2. – С. 468 – 470.

314. Park E.S. Serum immunoreactiviti to S-100 in children with cerebral palsy and delayed development and in their healthy parents / E.S. Park, C.I. Park, S.Y. Baek // Yonsei Med. – 2000. – Vol. 41, N 3. – P. 328 – 332.

315. Donato R. Functional roles of S-100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type / R. Donato // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – Vol. 1473, N 5. – P. 704 - 707.

316. Verheijen R. The nuclear matrix: Structure and composition / R. Verheijen, W. Van Venrooij, F. Ramaekers // *Cell. Sci.* – 1988. – Vol. 90, N 1. – P. 11 – 36.

317. Капралов А.А. Об участии белка S-100 в фосфорилировании белков нуклеоплазмы мозга и его наличии в рибонуклеопротеидных частицах / А.А. Капралов, В.И. Тюленев, Я.В. Белик // *Нейрохимия.* – 1988. – Т.7, № 3. – С. 382 –388.

318. Збарский И.Б. Организация клеточного ядра / И.Б. Збарский. – М.: Медицина, 1988. – 368с.

319. Marks A. S- 100 protein and Down syndrome / A. Marks, R. Allore // *Bioassay.* – 1990. – Vol. 12, N 8. – P. 381 – 383.

320. Engidawork E. Protein expression in Down syndrome brain / E. Engidawork, G. Lubec // *Amino Acids.* – 2001. – Vol. 21, N 4. – P. 331 – 361.

321. Protein development of the brain in Down syndrome / [L. Becker, T. Mito, S. Takashima, K. Onodera] // *Clin. Biol. Res.* – 1991. – Vol. 373. – P. 133 – 152.

322. Cerebrospinal fluid S-100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease / A. Petzold, R. Jenkins, H.C. Watt // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol. 336, N 3. – P. 167 – 170.

323. Park E.S. Serum immunoreactivity to S-100 in children with cerebral palsy and delayed development and in their healthy parents / E.S. Park, C.I. Park, S.Y. Baek // *Yonsei Med.* – 2000. – Vol. 41, N 3. – P. 328 – 332.

324. Ykoyama S. Clinical study S-100beta protein as marker of brain injury in surgery / S. Ykoyama // Kyobu. Geka. – 2005. – Vol. 84, N 15. – P. 1210-1215.

325. Koide M. Clinical significance of serum S-100beta protein level after pediatric cardiac surgery / M. Koide, Y. Kunii, N. Moriki // Jap. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 50, N 7. – P. 280 – 283.

326. Foglietti M. Pathophysiologic aspects of S-100beta protein / M. Foglietti // Biol. Clin. – 2003. – Vol. 69, N 7. – P. 333-337.

327. Anderson R.E. High serum S-100beta levels trauma patients without head injuries / R.E. Anderson, L.O. Hansson // Neurosurgery. – 2001. – Vol. 48, N 6. – P. 1255 – 1260.

328. Kato K. High levels of S-100  $\alpha$  - protein in tumor tissues and in sera of patients with renal cell carcinoma / K. Kato, H. Haimoto, Y. Ariyoshi // Jap. J. Cancer Res. – 1985. – Vol. 76, N 9. – P. 856 – 862.

329. Delektion of S-100 protein in laryngeal carcinoma / [S. Hu, L. Zhang, S. Wen, D. Li] // Lin Chuang Er Bi Ya. – 2001. – Vol. 15, N 3. – P. 110 – 111.

330. Cochran A.J. S-100 protein remains a practical marker for melfnotic and other tumours / A.J. Cochran, H.F. Lu, P.X. Li // Melanoma Res. – 1993. – Vol. 3, N 5. – P. 325 – 330.

331. Portela L.V. Serum S-100beta levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation / L.V. Portela, J.C. Brenol, D.O. Souza // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. – Vol. 9, N 1. – P.164 – 166.

332. Bobryshev Y.V. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesion / Y.V. Bobryshev, R.S. Lord // Cardiovasc. Res. – 1995. – Vol. 29, N 5. - P. 689 – 696.

333. Лободов Б.В. Применение плазмафереза в лечении гнойных заболеваний лица и шеи: автореф. дис. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук / Б.В. Лободов. – Воронеж, 1994. – 27с.

334. Куликова В.С. Эффективность трансфузионной терапии и клинико-биохимические обследования у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В.С. Куликова, Н.Я. Косорукова, А.А. Кулаков // Стоматология - 1984. - №5. - С.31-32.

335. Сравнительная оценка различных методов определения степени эндогенной интоксикации челюстно-лицевой области / [С.С. Ганина, Ф. Пербокас, Н.И. Габриэлян, О.И. Белозерновская] // Стоматология. – 1990. – Т. 69, № 2. – С. 32 – 35.

336. Гуревич К.Я. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации / К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко // Эндогенные интоксикации: тез. Междунар. симпозиума. – СПб., 1994.- С. 89-94.

337. Гуревич К.Я. Концепция клиники экстра-корпоральной гемокоррекции / К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко // Эфферентная терапия.- 1995. – Т.1, №1 – С. 8 – 13.

338. Левенец А.А. Дезинтоксикационная терапия в комплексном лечении одонтогенных флегмон / А.А. Левенец, Т.А. Маргутина, А.В. Поляков // Челюстно-лицевая хирургия – 1995. – №1-2. - С.25-29.

339. Лебедев К.А. Очистка организма от токсических веществ как способ нормализации функционирования иммунной системы / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, Л.Г. Саган // Иммунология в клинической практике. Медицинская библиотека / Под ред. проф. К. А. Лебедева. – М., 1996.- Т. 1.- С. 295-307.

340. Показания к применению эфферентных методов у больных / [Н.А. Беляков, К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко, В.Б. Чупрапсов] // Эфферентная терапия. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 19 – 25.

341. Чаленко В.В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев // Вестник хирургии. – 1990. – № 4. – С. 3 – 8.

342. Соловьев М.М. Одонтогенные воспалительные заболевания челюстей и прилежащих тканей / М.М. Соловьев, И.А. Худояров. – Ташкент: Медицина УзССР, 1979. – 164 с.

343. Про затвердження Тимчасових галузевих уніфакторів стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей: Міністерство охорони здоров'я України, Наказ № 226 від 27.07.98 р.

344. Комский М.П. Оптимизация лечения воспалительных процессов челюстно-лицевой области с использованием внутриартериальной лимфотропной терапии / М.П. Комский, О.Е. Малевич // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Т. 2. – С. 782 – 784.

345. Комський М.П. Технічне забезпечення довготривалої регіонарної внутрішньоартеріальної лімфотропної терапії запальних процесів щелепнолицевої ділянки / М.П. Комський // Матеріали наук. – практ. конф.: «Актуальні проблеми стоматології. Нові методики та технології».- Львів: Галдент, 1998. – С. 123-124.

346. Камышников В.С. О чем говорят иммунные аномалии. Справочное пособие / В.С. Камышников. – Минск, 1998. – 248с.

347. Кетлинский С.А. Иммунология для врача / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. – С.-Петербург, 1998. – 156 с.

348. Барышников А.Ю. Моноклональные антитела к дифференцированным антигенам лимфоцитов человека / А.Ю. Барышников // Патологическая физиология. – 1990. - № 8. – С. 4 – 7.

349. Лебедев К.А. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении / К.А.

Лебедев, И.Д. Понякина // Аллергия и иммунология. – 2002. - № 1. – С. 50-54.

350. Клиническая иммунология и аллергология / [А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов и др.]. – ВГУ, 1997. – 152 с.

351. Земсков А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: МИА, 1999. – 609 с.

352. Коррекция вторичных нарушений иммунной системы при хроническом посттравматическом остеомиелите / [Т.С. Белохвостикова, Л.Е. Кирдей, Е.Ю. Гаврилова и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4, № 2. – С. 228–229.

353. Показатели иммунологической реактивности у больных хроническим остеомиелитом в процессе активной иммунизации / [В.З. Чуднер, Р.У. Сабаншиева, Н.А. Захаров и др.] // Воен.-мед. журнал. – 1986. – № 10. – С.68.

354. Глузман Д.Ф. Современные представления о дифференцировке и фенотипических субпопуляциях лимфоцитов крови / Д.Ф. Глузман, И.В. Абраменко // Материалы V рабочего совещания по дифференцировочным антителам лейкоцитов человека. – Бостон, 1993. – 31 с.

355. Дурманов К.Д. Иммунологические показатели при хроническом остеомиелите и их изменения в процессе лечения / К.Д. Дурманов // Здравоохранение Казахстана. – 1987. – №5. – С. 39 – 41.

356. Иммунологические показатели у больных хроническим остеомиелитом при лечении с применением трансфер-фактора / [А.В. Рак, В.А. Дадали, Е.С. Столпник и др.] // Науч. -практ. конф. с междунар. участием «Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях». – Барнаул. – 2003. – С.55-60.

357. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов / [Д.Ф. Глузман, И.В. Абраменко, Л.М. Скляренко и др.]. – К.: Наук. думка, 1993. – 170 с.

358. Подосинников И.С. Метод определения хемотоксической активации лейкоцитов / И.С. Подосинников, Л.Г. Нилова, И.Б. Бабаченко // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 468-470.

359. Каркищенко Н.Н. Центральные механизмы организации боли у человека и животных / Н.Н. Каркищенко, Ю.С. Макляков // Учение о локальной и орган. церебральной функций на современном этапе: тез. докл. междунар. симпозиума. – М., 1978. – С. 71 - 72.

360. Васильевский Н.Н. Нейрофизиологические механизмы регуляции адаптивной деятельности мозга / Н.Н. Васильевский // Эволюция, экология и мозг / Под ред. Н. Н. Васильевского. – Л.: Медицина, 1972. – С. 3-29.

361. Бреже М. Электрическая активность нервной системы / М. Бреже. – М.: Мир, 1979.- 264 с.

362. Игнатов Ю.Д. Энкефалины как модуляторы антиноцицептивных и подкрепляющих систем мозга / Ю.Д. Игнатов // Фармакология нейропептидов / Под ред А. В. Вальдмана. – М., 1992.- С. 57-69.

363. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998.- С. 225-275.

364. Магнус Я.Р. Эконометрика. Начальный курс.-8-е изд., доп. и перераб. / Я.Р. Магнус, П.К. Катышев, А.А. Пересецкий. – М.: Дело, 2004.-576 с.

365. Ершов Э.Б. Распространение коэффициента детерминации на общий случай линейной регрессии, оцениваемой с помощью различных версий метода наименьших квадратов / Э.Б.



Ершов // Экономика и математические методы. – М.: ЦЕМИ РАН, 2002. – Т. 38. – С. 107 – 120.

366. Айвазян С.А. Прикладная статистика. Основы эконометрики. В 2-х т. / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – М.: Юнити-Дана (проект TESIS), 2001. – Т. 1, 2. – 1088 с.

367. Ершов Э.Б. Выбор регрессии максимизирующий несмещённую оценку коэффициента детерминации / Э.Б. Ершов // Прикладная эконометрика. – М.: Маркет ДС, 2008. – Т. 12. – С. 71 – 83.

368. Антитела. Методы / Под ред. Кетти Д. – М.: Мир, 1991. – 384 с.

369. Плохинский Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1978. – 368 с.

370. Колодяжный В.И. Быстрая оценка эффекта в долях при медико-биологических экспериментах / В.И. Колодяжный, А.К. Белоус // Фармакология и токсикология – К., 1980. – Вып. 15. – С. 103 - 113.

371. Рачинский Ф.Ю. Техника лабораторных работ / Ф.Ю. Рачинский, М.Ф. Рачинская. – Л.: Химия, 1982. – 432 с.

372. Дука Т.І. Характеристика фібрилярного кислого білка – компонента астрогліальних проміжних філаментів центральної нервової системи / Т.І. Дука, І.О. Лещинська, В.І. Чорна // Біополімери і клітина. – 2002. – Т. 18, №. 3. – С. 179 – 185.

373. Marshak P.S. S-100 $\beta$  as a neurotropic factor / P.S. Marshak // Brain. Res. – 1996. – Vol. 86. – P. 169 – 181.

374. Rothermundt M. S-100 in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters // Microscopy Res. Technique. – 2003. – Vol. 60. – P. 614 – 632.

375. Петров, Р.В. Методология оценки иммунного статуса человека при массовых обследованиях / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. - М., 1989. - 47 с.

376. Проблемы нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / [И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Штефель и др.]; под ред. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 104 с.

377. Беклемишев, Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция / Н.Д. Беклемишев. - М.: Медицина, 1986. - 256 с.

378. Чередеев А.Н. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу / А.Н. Чередеев, Л.В. Ковальчук // Клинич. лабораторная диагностика. – 1997. – № 7. – С. 31-35.

379. Робустова Т.Г. Оценка иммунологического статуса при переломах нижней челюсти / Т.Г. Робустова, К.А. Лебедев, И.И. Каргаполова // Стоматология. - 1989. -Т. 68, № 1. – С. 58-60.

380. Белохвостикова, Ю.С. Иммунокоррекция хронических форм раневой инфекции / Ю.С. Белохвостикова, Н. Леонова, Ю.С. Винник // Медицинская иммунология. – 2006. - Т. 8, № 2-3. – С. 429-430.

381. Международная классификация болезней (10 пересмотр) / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – К.: Факт, 1999. – 270с.

382. Радіонуклідна діагностика перебігу запальних ускладнень переломів нижньої щелепи / [М.П. Комський, О.Е. Малевич, А.Л. Горбенко и др.] // Укр. стома тол. альманах. –2006. – № 3. – С. 11 – 14.

383. Комський М.П. Радіонуклідна діагностика плинусь одонтогенних запальних процесів нижньої щелепи / М.П. Комський, О.Е. Малевич, К.О. Чебанов // Нові технології в стоматології і щелепно-лицьовій хірургії. – Харків, 2006. – С. 63 – 66.

384. Комський М. П. Технічне забезпечення метода довгочасної внутрішньоартеріальної інфузії / М. П. Комський // Матеріали I (VIII) З'їзду Асоціації стоматологів України, (Київ, 30 листопада - 2 грудня 1999 р.). – Київ, 1999.

385. Крамер Г.М. Методика получения травматического остеомиелита /Г.М.Крамер // Вопр. травматол.ортопед. / Материалы 1 областной конференции травматологов-ортопедов.- 1972.- Вып.1.- С. 72-74.

386. Стецула В.И. Новый метод получения экспериментального остеомиелита /В.И.Стецула, А.Б.Мельничук, А.В.Трутнева // Экспер. хир.- 1962.-№3- С. 55-57.

387. Стецула В.И. О роли нарушений внутрикостного кровообращения в патогенезе остеомиелита / В.И.Стецула, В.П.Штин //Ортопед.травматол.- 1966.-№12.- С. 22-27.

388. Григорьевский В.В. Изменение зон роста бедренной кости при остеомиелите (экспериментальное исследование) / В.В.Григорьевский //Ортопед.травматол.-1979.- №8.- С. 12-14.

389. Стецула В.И. Актуальные проблемы травматологии и ортопедии / В.И.Стецула // Тез. докл. республиканской научн. конф. (Харьков, 22-24 сент. 1982)- Харьков, 1982- С. 143-144.

390. Штин В.П. Значение нарушений внутрикостного кровообращения в патогенезе гематогенного остеомиелита: Автореф. дис... канд. мед. наук.-Свердловск, 1967.- 19с.

391. Стецула В.И. Циркуляторная компенсация патогенеза посттравматологического остеомиелита / В.И.Стецула, Ю.Г.Гулько // Ортопедия, травматология и протезирование. 1990.- №1.- С. 3-6.

392. Павлидис Т. Алгоритмы машинной графики и обработки изображений. / Т.Павлидис // М.: Радио и связь, 1986. - 399 с.

393. Прэтт У. Цифровая обработка изображений. Кн.2. / У.Прэтт // М.:Мир, 1982. -784с.
394. Хорн Б.К. Зрение роботов. / Б.К.Хорн //М.:Мир, 1989. - 484с.
395. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. /В.Е.Гмурман // М.: Высшая школа, 2003.— 479 с.
396. Комський М. П. Визначення можливості проведення сцинтиграфії при різних формах остемієліту нижній щелепі / М. П. Комський // Медичні перспективи. - Дніпропетровськ, 2010. - Т.XV, № 4. - С. 92-96.
397. Комський М. П., Дроздов А.Л. Аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$  в условиях лимфотропной терапии хронических форм травматического остеомиелита нижней челюсти / М. П. Комський, А. Л. Дроздов // Вісник стоматології. - Одеса, 2011. - №1. - С.40 - 45.
398. Комський М. П. Влияние лимфотропной терапии, проводимой в послеоперационном периоде хронического травматического остеомиелита нижней челюсти, на очаг поражения / М. П. Комський // Український стоматологічний альманах, 2011. - №1.- С.53-57.
399. Комський М. П. Зрушення при оцінці в балах місцевих ознак гострого травматичного і одонтогенного остеомиєлітів нижньої щелепи / М. П. Комський // Медичні перспективи. - Дніпропетровськ, 2011. - Т.XVI, № 1.- С.71 - 74.
400. Комський М. П., Дроздов А.Л. Новые технологии в комплексном лечении тяжелых форм хронической стадии травматического остеомиелита нижней челюсти / М. П. Комський, А. Л. Дроздов // Матеріали III з'їзду черепно-щелепно-лицевих хірургів. - Київ, 17-18 травня 2013. - С. 108-110.

401. Комський М. П., Скаковська О.І., Коханенко Е.И. Регионарная внутриаертериальная инфузия при тяжелых воспалительных процессах в области головы и шеи / М. П. Комський, О. І. Скаковська, Е. И. Коханенко // Актуальня питання медицини: Матеріали міжнародної науково-методичної конференції, 27 травня 2013 р.- Дніпропетровськ, 2013. – С.148-150.

402. Комський М. П., Дроздов А.Л., Скаковская О.И. Иммуные нарушения у больных с острыми воспалительными осложнениями в зоне перелома / М. П. Комський, А. Л. Дроздов, О. І. Скаковська // Матеріали VI Українського міжнародного конгреса «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» - Київ, 15-16 травня 2014. - С. 112-114.

403. Комський М. П. Эндоэкологическая реабилитация при лечении тяжелых форм гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / М. П. Комський // Матеріали VI Українського міжнародного конгреса «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» - Київ, 15-16 травня 2014. - С. 108-110.

404. Комський М. П. Возможности сцинтиграфии при различных формах остеомиелита нижней челюсти / М. П. Комський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» присвячена 100-літтю з дня народження професора БЕРНАДСЬКОГО ЮРІЯ ЙОСИПОВИЧА. Київ, 21 січня 2015.- С 94-98.

405. Комський М. П., Дроздов А.Л. Микроциркуляторные аспекты при внутриаертериальном регионарном введении лекарственных веществ / М. П. Комський, А. Л. Дроздов // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини» 27 березня 2015р. – Дніпропетровськ, 2015.- С 119-121.

406. Комський М. П., Дроздов А.Л., Чебанов К.О. Техника проведения внутриартериальной лекарственной терапии остеомиелита нижней челюсти / М. П. Комський, А. Л. Дроздов, К. О. Чебанов // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини» 27 березня 2015р. – Дніпропетровськ, 2015.- С 121-124.

407. Комський М. П. Регионарная внутриартери-альная стимуляция органного лимфооттока при лечении тяжелых форм воспалительных процессов нижней челюсти / М. П. Комський // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні технології хірургічної стоматології і щелепно-лицевої хірургії» 24-25 вересня 2015р. Івано-Франківськ, 2015.- С 27-28.

408. Комський М. П. Лимфодепонирование лекарственных веществ при внутриартериальном регионарном их введении / М. П. Комський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» присвяченої 175-літтю НМУ імені О.О.Богомольця., 120-літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90-літтю професора Бердюка І.В., 20-літтю УАЧЛХ Київ, 13 травня 2016.- С 145-148.

409. Комський М. П. Новая бальная оценка иммунной дисфункции организма / М. П. Комський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» присвяченої 175-літтю НМУ імені О.О.Богомольця., 120-літтю з дня народження професора Фетісова М.В., 90-літтю професора Бердюка І.В., 20-літтю УАЧЛХ Київ, 13 травня 2016.- С 148-152.

410. Комський М. П., Дроздов А.Л. Радионуклидная диагностика концентрации и зоны накопления лекарственных

препаратов при воспалительных процессах в области нижней челюсти / М. П. Комський, А. Л. Дроздов // Матеріали V З'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів. - Київ, 12 травня 2017. - С. 38-43.

411. Комський М. П., Дроздов А.Л., Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Зубковская А.Г., Козлов В.А., Мизякина Е.В., Хмель С.И., Черная В.И. ЗАКОНОМЕРНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭНГРАММ ПАМЯТИ / М. П. Комський, А. Л. Дроздов, Л. А. Дзяк, Н. А. Зорин, А. Г. Зубковская, В. А. Козлов, Е. В. Мизякина, С. И. Хмель, В. И. Черная В // г. Москва, регистрационный №222 от 26 января 2002 г

412. Комський М. П., Дроздов А. Л., Скаковська О.І., Кошелев О.С. Изменения местных проявлений гнойно-воспалительных заболеваний нижней челюсти в процессе послеоперационного лечения. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №36376. Дата реєстрації. 04.01.2011.

413. Комський М. П., Дзяк Г.В., Вяткін О.К., Турчін О.Л., Дроздов О.Л., Кошелев О.С. Застосування маркера пухлин <sup>99m</sup>Tc-технефора як показника ділянки запалення при діагностуванні остеомієліту нижньої щелепи. Патент України на винахід №64913 U201104359 заявл. 11.04.2011, опубл. 25.06.2011, Бюл. № 22, 2011р.

414. Комський М. П., Дзяк Г.В., Тимчук С.М., Мариєвський В.Ф., Дроздов О.Л., Скаковська О.І., Рудько А.М. Применение биоцида в послеоперационном периоде тотальной ларингоэктомии. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 45095. Дата реєстрації 08.08.2012.

