

На правах рукописи



Муравьев Николай Витальевич

**Применение композиции коллагена с линкомицином при лечении пациентов с
альвеолитом**

3.1.7. Стоматология

1.5.11. Микробиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Тарасенко Светлана Викторовна
Ипполитов Евгений Валерьевич

Официальные оппоненты:

Дурново Евгения Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой; директор Института Стоматологии

Червинец Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится «15» декабря 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы не теряет своей актуальности в стоматологии проблема лечения пациентов с альвеолитом. Альвеолит является одним из наиболее распространенных и часто встречающихся осложнений после операции удаления зуба (Богатов В.В. и соавт., 2019; Дикопова Н.Ж. и соавт., 2019; Ansari A. et al., 2019; Puidokas T. et al., 2019). По данным статистики частота встречаемости альвеолита составляет от 5 до 43% от всех осложнений, возникающих после удаления зуба (Богатов В.В. и соавт., 2019; Abu-Mostafa N. et al., 2019).

Альвеолит является полиэтиологическим заболеванием. Потеря кровяного сгустка из лунки в течение первых трех суток после проведения оперативного вмешательства представляет собой наиболее частую причину развития данного заболевания (Blum I.R., 2002; Isik B.K. et al., 2018; Rastogi S. et al., 2018). В этиологии развития альвеолита также выделяют инфекционный и травматический факторы (Бородулина И.И., Ланцова Е.С., 2010; Puidokas T. et al., 2019). Развитие инфекционного альвеолита может быть вызвано проникновением микроорганизмов в постэкстракционную рану из очагов инфицирования, которые располагаются в несанированных зубах, на слизистой оболочке рта и носа (Chow O. et al., 2020).

По данным авторов важную роль в развитии альвеолита играет неудовлетворительное состояние полости рта пациента и отсутствие у него правильных навыков индивидуальной гигиены полости рта (Дикопова Н.Ж. и соавт., 2019; Chow O. et al., 2020). Развитию альвеолита способствует также высокая фибринолитическая активность ткани лунки, слюны, иммунологические сдвиги при сопутствующих заболеваниях (Puidokas T. et al., 2019).

Предложено огромное количество методов лечения, которые можно разделить на три основные группы: хирургические, медикаментозные и физиотерапевтические. Как правило, они направлены на быструю ликвидацию воспаления и купирование боли (Костина И.Н. и соавт., 2018; Saghiri M.A. et al., 2018; Puidokas T. et al., 2019). Эти методы следует применять с учетом клинических проявлений и тяжести течения воспалительного процесса.

На сегодняшний день самый распространенный метод лечения альвеолита заключается в ревизии лунки с ее последующим ведением под йодоформным тампоном, который обеспечивает механическую защиту лунки и антибактериальный эффект. Однако в процессе лечения лунка удаленного зуба подвергается дополнительному инфицированию микрофлорой со стороны полости рта, процессы гранулирования, регенерации лунки и эпителизации ее существенно замедляются (Костина И.Н. и соавт., 2018; Царев В.Н. и соавт., 2017), что впоследствии может приводить к дефициту костной ткани в этой области, ухудшает условия проведения дентальной имплантации и протезирования (Дурново Е.А. и соавт., 2020).

В настоящее время широкое распространение для заполнения постэкстракционных

лунок получили препараты на основе коллагена, поскольку он оказывает обширное влияние на местный гемостаз и последующие процессы заживления костной ткани. Коллаген I типа представляет собой основной компонент экстрацеллюлярного матрикса и играет роль каркаса для осаждения на нем остеобластов. Также авторы отмечают ускорение репаративных процессов, подавление роста патогенной микрофлоры и скорейшую эпителизацию раневой поверхности при использовании данного препарата с коллагеном (Chow O. et al., 2020). Заслуживает внимания препарат «Альванес» на основе коллагена и линкомицина, обладающий способностью консолидироваться с кровяным сгустком, обеспечивать механическую и антибактериальную защиту лунки, создавать благоприятные условия для ее заживления.

Представляет интерес оценить эффективность применения препарата «Альванес» на основе коллагена и линкомицина у данной категории пациентов ввиду его способности обеспечивать надежную консолидацию с кровяным сгустком, механическую и антибактериальную защиту лунки, создавать благоприятные условия для репарации костного дефекта. Критериями эффективности могут быть результаты клинических, микробиологических и биохимических методов исследования.

Степень разработанности темы исследования

Профилактика развития альвеолита является актуальной проблемой современной стоматологии: снижается общая заболеваемость, сокращаются сроки реабилитации пациента и количество посещений врача, а также снижается стоимость лечения (Дикопова Н.Ж. и соавт., 2019; Мирзакулова У.Р., Агибаева Г.А., 2019; Rashid H. et al., 2018; Yüce E., Kömerik N., 2019). Однако, по меньшей мере 45% пациентов (т.е. почти половине) требуется от четырех и более посещений стоматолога для полной ликвидации симптомов этого заболевания (Rodrigues M.T. et al., 2011). Согласно литературным данным, предлагались различные профилактические и терапевтические методы, основанные на многофакторной и комплексной этиологии синдрома сухой лунки (Haghighat A. et al., 2012). Однако, наиболее эффективный метод профилактики так и не был определен (Костина И.Н. и соавт., 2018; Rastogi S. et al., 2018; Ansari A. et al., 2019).

Таким образом, поиск новых, более эффективных методов лечения и профилактики альвеолита является актуальным и требует дальнейшего изучения. В то же время остаются неизученными вопросы о роли резистентности организма и местных защитных реакций ткани в полости рта в развитии альвеолита. Актуально изучение эффективности применения современных препаратов для профилактики развития и лечения альвеолита.

Цель исследования

Повышение эффективности профилактики и лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов за счет использования антибактериальных лекарственных форм на коллагеновой основе для местного применения.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ лечения и профилактики альвеолита лунок удаленных зубов с использованием коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, и йодоформного тампона по данным клинических методов исследования.
2. Изучить видовой состав микрофлоры полости рта в динамике у пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов при использовании коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, и йодоформного тампона для сравнения антимикробной эффективности.
3. Изучить цитокиновый профиль смешанной слюны в динамике у пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов и после сложного удаления в зависимости от метода местного лечения.
4. Разработать метод хирургического лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов и после сложного удаления зубов с применением коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, способствующий повышению эффективности лечения.

Научная новизна исследования

В работе по данным лабораторного исследования впервые обосновано и проведено сравнение эффективности лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов с применением препарата для местного лечения в виде коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, и с применением йодоформного тампона.

Впервые в сравнительном аспекте были проанализированы данные клинических и микробиологических исследований, в частности, сроки заживления лунок удаленных зубов, скорость регенерации лунок, освобождение от избыточного количества микробиоты, включая пародонтопатогенную, у пациентов с альвеолитами челюстей, получавших местное лечение с использованием губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата.

Впервые были получены и проанализированы в сравнительном аспекте данные иммунологических исследований, установлены закономерности цитокинового ответа, корреляционные связи между клинической картиной и содержанием отдельных видов интерлейкинов у пациентов при лечении альвеолитов лунок удаленных зубов с применением губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата.

Впервые доказана клиническая эффективность профилактики альвеолита у пациентов после сложного удаления зубов при закрытии лунок коллагеновой губкой, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, в сравнении с

применением йодоформного тампона.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе полученных результатов исследования выявлены особенности стоматологического статуса пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов, динамики процессов регенерации, клинических и лабораторных данных в зависимости от варианта местного лечения, что определяет возможность индивидуального научно-обоснованного подхода к профилактике и лечению воспалительных осложнений у пациентов при удалении зубов.

Пациентам со сложным удалением зубов и риском развития альвеолита рекомендовано проводить комплексную клиничко-лабораторную диагностику, включающую выявление пародонтопатогенной микробиоты и цитокинового профиля, что позволяет своевременно обосновать выбор антибактериальных и иммуностропных препаратов.

Обосновано применение для местного лечения альвеолита лунок удаленных зубов коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, как эффективного антибактериального и иммуностропного лекарственного средства.

Результаты исследования позволяют сформулировать альтернативный подход и новый протокол к профилактике осложнений сложного удаления зубов и комплексному лечению альвеолита, уменьшить степень микробной контаминации, нормализовать интерлейкиновый профиль и свести к минимуму риск послеоперационных «сухих лунок» и, тем самым, достигнуть оптимальных результатов в сохранении объема костной ткани в зоне удаленных зубов.

Методология и методы исследования

Для диссертационного исследования проведен рандомизированный подбор пациентов и получено разрешение межвузовского этического комитета. Все пациенты заполняли и подписывали информированное согласие на проведение исследования и знакомились с методами клинического и лабораторного обследования.

В работе использованы стандартные клинические методы обследования, а также специальные методы обследования: рентгенологическое (лучевое) обследование, микробиологические методы исследования, включая количественное бактериологическое исследование с использованием анаэробного культивирования, а также определение цитокинов (интерлейкинов) и иммуноглобулинов смешанной слюны.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По данным клинических исследований коллагеновая губка, содержащая комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, эффективна в применении у пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов и с целью профилактики альвеолита у пациентов после сложного удаления зубов, т.к. в большей степени, чем применение йодоформного тампона, способствует купированию воспаления, боли, отека и сокращению сроков заживления.
2. По данным микробиологического исследования после удаления зуба в динамике установлен спектр доминирующей микробиоты в зоне воспаленной лунки зуба и определены количественные параметры, характеризующие наличие альвеолита. Применение коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, способствует более эффективной эрадикации патогенной микрофлоры, чем применение йодоформного тампона.
3. Основным иммунологическим признаком острого альвеолита служит нейтрофильное воспаление, сопровождающееся подавлением клеточного ответа, причем установлена прямая корреляция между отеком тканей в зоне удаления зуба и уровнем ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН γ , но обратная – с уровнем содержания ИЛ-10.
4. Линкомицин является антибиотиком, способным к внутриклеточному накоплению и обладает свойством стимулировать цитотоксические реакции клеток иммунной системы, что определяет его стимулирующий эффект в очаге воспаления опосредованно реализующийся через цитокины, обеспечивающие стимуляцию клеточных иммунных реакций.

Степень достоверности результатов исследования

О достоверности результатов и обосновании выводов диссертационного исследования свидетельствует репрезентативность выборки пациентов, аргументированный выбор цели и постановка задач. Статистическую обработку результатов исследования производили при помощи компьютерных программ Excel, SPSS Statistics на основе созданной базы данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены на научно-практической конференции для аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы стоматологии», Москва, 24.11.2020 г.; II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные достижения хирургической стоматологии» (15.10.2021 года, Москва); Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета (Республика Беларусь, г. Минск, 1-5 ноября 2021 г.); VI Всероссийском открытом конкурсе молодых ученых и студентов на лучший научный доклад в области стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (30.03.2022 года, Москва).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, 14.06.2022, протокол № 17).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику отделения хирургической стоматологии Центра стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделения хирургической стоматологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №23 Департамента здравоохранения города Москвы», а также включены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в разработке дизайна исследования, планировании, постановке целей и задач исследования, обследовал пациентов, самостоятельно проводил все виды стоматологического обследования, проводил операцию удаления зубов и операцию ревизии лунок у пациентов с альвеолитом. Освоил методику взятия материала для микробиологических и иммунологических исследований, принимал участие в проведении соответствующих исследований. Самостоятельно проводил анализ и систематизацию, а также статистическую обработку полученных данных. Готовил публикации по теме диссертации.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4; статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 5.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 «Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстей и полости рта» паспорта специальности 3.1.7. Стоматология и пункту 10 «Патогенные микроорганизмы. Инфекции и иммунитет, антигенная структура микроорганизмов, роль

микроорганизмов в эпидемическом процессе. Факторы вирулентности и токсикогенности» паспорта специальности 1.5.11. Микробиология.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 209 машинописных страниц, 27 таблиц, 110 рисунков. Список литературы включает 235 наименований работ, из них 86 отечественных и 149 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГАУЗ «СП№23 ДЗМ» всего было обследовано и проведено лечение 75 пациентов с диагнозом альвеолит челюстей (K10.3) и пациентов с нарушениями прорезывания зуба, аномалиями положения зубов, ретенированными и импактными зубами (диагнозы нарушение прорезывания зуба (K00.6), синдром прорезывания зуба (K00.7), ретенированные зубы (K01.0), импактные зубы (K01.1), хронический периодонтит (K04.5) и хронический пародонтит вне стадии обострения (K05.3), у которых планировали проведение операции удаления зуба. Для достижения поставленной цели и решения задач был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).

После проведения маркетинговой оценки современных препаратов для местного применения с целью профилактики/лечения альвеолита челюстей, была выбрана кровоостанавливающая антисептическая коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином и хлоргексидином, т.к. препарат состоит из лиофилизированного коллагена, в который введены кровоостанавливающие компоненты, влияющие на отдельные стадии свертывания крови, в частности на остановку капиллярного кровотечения, а также анестетические компоненты (лидокаин). Входящий в состав губки «Альванес» (с линкомицином) линкомицин, ингибирует синтез белков в микроорганизмах, оказывая бактериостатическое и бактерицидное действие. Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов и микоплазм, стимулирует регенерацию ткани. В качестве препарата сравнения мы выбрали йодоформный тампон, который широко применяется для профилактики и лечения альвеолита удаленных зубов. Йодоформный бинт обладает мягким анестезирующим, антисептическим действием и эффективной адсорбцией. Взаимодействуя с раневым экссудатом, йодоформ выделяет свободный йод, что обеспечивает выраженное бактерицидное действие, но раздражает слизистую оболочку. Однако он обладает резким неприятным запахом и травмирует

грануляции при его замене.

Для проведения исследования пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от диагноза и планируемого вида оперативного вмешательства. Внутри групп пациенты были распределены методом случайной выборки и имели равную возможность получить лечение любым из исследуемых методов. В 1 группе было 37 пациентов, которым проводили ревизию лунки удаленного зуба, лечение альвеолита. Данная группа была распределена на две подгруппы: у 19 пациентов 1А подгруппы (10 мужчин, 9 женщин) применяли гемостатическую коллагеновую губку «Альванес» с линкомицином, у 18 пациентов 1В подгруппы (9 мужчин, 9 женщин) – йодоформный тампон. Во 2 группе было 38 пациентов, которым проводили операцию сложного удаления зуба. Данная группа также была распределена на две подгруппы в зависимости от применяемого материала: у 20 пациентов 2А подгруппы (8 мужчин, 12 женщин) в лунку удаленного зуба вносили коллагеновую губку «Альванес» с линкомицином, у 18 пациентов 2В подгруппы (11 мужчин, 7 женщин) – йодоформный тампон (Таблица 1).

Клинический осмотр пациентов проводили до проведения оперативного вмешательства, на 1, 3, 7 и 30 сутки после проведения вмешательства.

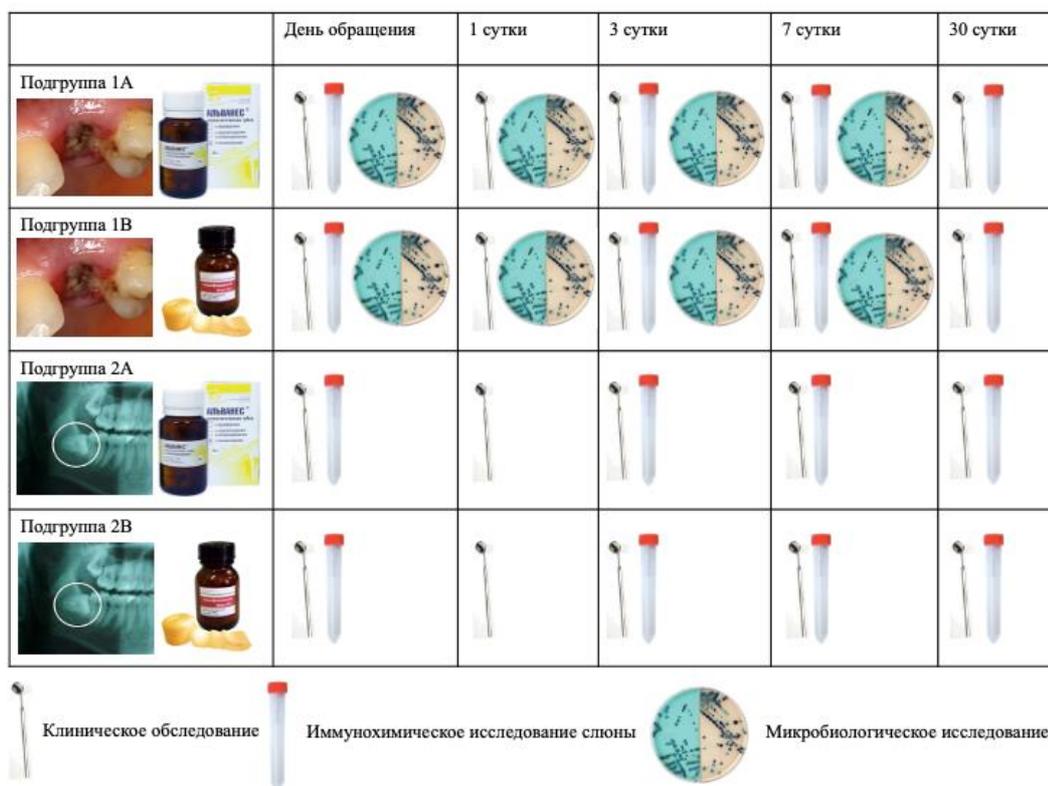


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценку болевого синдрома проводили по цифровой рейтинговой шкале (Numerical Rating Scale, NRS). Данная шкала предназначена для определения субъективного ощущения пациентом боли в момент исследования. Шкала NRS состоит из 11 пунктов: от 0 до 10, где 0

обозначает «нет боли», 5 соответствует «умеренной боли», а 10 – «наихудшая боль, которую можно представить». Интенсивность болевого синдрома определяли на 1, 3 и 7 сутки после хирургического вмешательства.

Оценку степени выраженности коллатерального отека проводили по визуальной оценке на 1, 3 и 7 сутки после операции. Для определения динамики степени выраженности коллатерального отека также была использована балльная система, где 0 баллов – отек отсутствует, 3 балла – сильно выражен.

Аналогичным образом и в те же сроки мы оценивали и степень гиперемии слизистой оболочки в области проведенного хирургического вмешательства.

Оценку эпителизации лунок удаленных зубов проводили по данным измерения площади раневой поверхности и объема лунки удаленного зуба, регистрировали сроки появления грануляционной ткани и завершения процесса эпителизации лунки. Срок эпителизации раны оценивали по методике Поповой Л.Н. (1942 г.).

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам исследования (абс., %)

Группы исследования	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Подгруппа 1А Ревизия лунки зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином	10	13,3%	9	12%	19	25,3%
Подгруппа 1В Ревизия лунки зуба с применением йодоформного тампона	9	12%	9	12%	18	24%
Подгруппа 2А Операция удаления зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином	8	10,7%	12	16%	20	26,7%
Подгруппа 2В Операция удаления зуба с применением йодоформного тампона	11	14,7%	7	9,3%	18	24%

Показатели клинических методов исследования в динамике лечения (длительность и интенсивность болевого синдрома, коллатерального отека и гиперемии слизистой оболочки, сроки эпителизации) вносили в амбулаторную карту пациента, в регистрационную карту пациента и учитывали при проведении статистической обработки данных. Затем вносили в итоговую таблицу.

Для определения видового состава микрофлоры, присутствующей в лунке удаленного зуба при развитии альвеолита, выполняли микробиологическое исследование и ПЦР-диагностику. Для проведения микробиологического исследования забор материала

осуществляли до проведения оперативного вмешательства, на 1, 3 и 7 сутки после оперативного вмешательства. Для этого стерильным бумажным штифтом (№35) проводили по краям лунки удаленного зуба и помещали его в транспортную среду M306 Stuart Transport Medium (Himedia, Индия). Бактериологическое исследование проводили в соответствии с общепринятыми алгоритмами клинической анаэробной микробиологии. Результаты количественного исследования с помощью секторального посева на кровяной гемин-агар M144. выражены в колониеобразующих единицах - КОЕ/мл. Для видовой идентификации исследуемых чистых культур микробов, полученных бактериологическим методом, по биохимическим свойствам нами использовали экспресс-тесты Api70E, ApiStaph-, ApiStrept- и Api50An (Франция). Видовая принадлежность чистых культур микроорганизмов определялась по совокупности морфологических, культуральных и биохимических свойств. При работе с трудно культивируемыми бактериями пародонтопатогенной группы проводили методику ПЦР с помощью набора реагентов “Пробоподготовка Универсальная” (ООО НПФ “Генлаб”, Россия). Амплификацию генетических маркеров пародонтопатогенных бактерий проводили в термоциклере “Терцик МС-2” (“ДНК-технология”, Россия) с помощью мультипраймерного ПЦР набора “Мультиидент-5” (ООО НПФ “Генлаб”, Россия). Детекция амплифицированной смеси проводили методом горизонтального гель-электрофореза в 1,6% агарозном геле после окрашивания бромистым этидием.

Иммунохимический метод исследования цитокинового профиля. Исследуемый профиль цитокинов включал группу провоспалительных цитокинов разного механизма действия (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон γ (ИФН γ)) и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10). Для оценки цитокинового профиля использовали традиционную методику проведения иммуноферментного исследования в твердой фазе. С этой целью проводили взятие проб смешанной слюны у пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов до хирургического вмешательства, а также на 1, 3, 7 и 30 сутки после операции без стимуляции путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку. В лаборатории были использованы коммерческие наборы «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку материала проводили на ПЭВМ с применением пакета программ профессионального статистического анализа данных «SPSS Statistics 21» и с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Осуществляли контроль собранного материала, его группировку, сведение данных в статистические таблицы, вычисление статистических показателей и их оценку. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному

распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Для проверки значимости воздействия более двух факторов на группы в случае, если исход выражался дихотомической переменной, использовался критерий Q Кохрена. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты собственного исследования

В день обращения пациентов группы 1 средние значения интенсивности *болевого синдрома* имели схожие максимальные значения ($6,42 \pm 1,02$ балла у пациентов подгруппы 1А и $6,17 \pm 1,2$ баллов у пациентов подгруппы 1В), которые значительно снижались уже на следующий день после проведенного лечения и достигали своих минимальных значений к 7 суткам (Таблица 2). При применении коллагеновой губки с линкомицином у пациентов с альвеолитом наблюдали более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома, что было отражено как при анализе средних значений, так и при оценке долевой структуры. Наиболее значимые изменения отмечены на 1 ($3,74 \pm 0,65$ баллов против $4,39 \pm 0,92$) и 3 сутки ($2,05 \pm 1,03$ баллов и $2,83 \pm 0,92$ баллов соответственно) послеоперационного наблюдения, когда полученные в подгруппах средние значения ли достоверные различия ($p < 0,05$). К 7 суткам половина пациентов подгруппы 1В отмечала сохранение болевого синдрома, что повлияло на средний показатель в этой подгруппе ($0,5 \pm 0,52$ балла), тогда как при применении коллагеновой губки показатель выраженности болевого синдрома был несколько ниже ($0,32 \pm 0,48$ балла). Средний срок полного купирования болевого синдрома при лечении альвеолита и использовании коллагеновой губки составил $7,37 \pm 0,6$ суток, при применении йодоформного тампона - $7,83 \pm 0,99$ суток.

Максимальные показатели выраженности *коллатерального отека* у пациентов с альвеолитом были определены до начала лечения и также имели достаточно схожие значения ($2,47 \pm 0,7$ баллов у пациентов подгруппы 1А и $2,5 \pm 0,71$ баллов у пациентов подгруппы 1В). Последующее послеоперационное наблюдение продемонстрировало некоторое снижение его выраженности на следующий день после начала лечения, значительным снижением отека к 3 суткам ($0,74 \pm 0,65$ баллов и $1,28 \pm 0,7$ баллов соответственно) и его исчезновению к 7 суткам наблюдения ($0,05 \pm 0,23$ баллов и $0,11 \pm 0,32$ баллов соответственно). При этом стоит отметить, что средние показатели коллатерального отека и динамика его снижения у пациентов обеих

исследуемых подгрупп имеют достаточно схожие показатели и не имеют достоверных различий между собой за исключением 3 суток послеоперационного наблюдения ($p < 0,05$), на которые при использовании коллагеновой губки с линкомицином более чем у половины пациентов коллатеральный отек был слабо выраженным, а у трети пациентов отсутствовал вовсе. Наиболее благоприятная динамика исчезновения коллатерального отека отмечена при применении коллагеновой губки с линкомицином: средний срок его исчезновения составил $5,63 \pm 2,11$ суток, тогда как при применении йодоформного тампона – $6,78 \pm 1,56$ суток (Таблица 2).

Таблица 2 — Выраженность клинических симптомов у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в баллах)

	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Выраженность болевого синдрома (M±SD)				
Подгруппа 1А	6,42±1,02	3,74±0,65*	2,05±1,03*	0,32±0,48
Подгруппа 1В	6,17±1,2	4,39±0,92*	2,83±0,92*	0,5±0,52
Достоверность различия результатов		Uэмп.=101,5 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=98,5 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=139,5 Uкр.=106 $p > 0,05$
Выраженность коллатерального отека (M±SD)				
Подгруппа 1А	2,47±0,7	1,95±0,71	0,74±0,65*	0,05±0,23
Подгруппа 1В	2,5±0,71	2±0,49	1,28±0,7*	0,11±0,32
Достоверность различия результатов		Uэмп.=179 Uкр.=106 $p > 0,05$	Uэмп.=101 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=161 Uкр.=106 $p > 0,05$
Выраженность гиперемии слизистой оболочки (M±SD)				
Подгруппа 1А	2,05±0,71	1,37±0,5*	0,84±0,6	0,11±0,32
Подгруппа 1В	2,11±0,68	1,83±0,62*	1,06±0,64	0,28±0,46
Достоверность различия результатов		Uэмп.=103,5 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=141,5 Uкр.=106 $p > 0,05$	Uэмп.=141,5 Uкр.=106 $p > 0,05$

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Наиболее интенсивной *гиперемия слизистой оболочки* у пациентов с альвеолитом была зафиксирована до начала лечения и соответствовала умеренной гиперемии ($2,05 \pm 0,71$ балла у пациентов подгруппы 1А и $2,11 \pm 0,68$ балла у пациентов подгруппы 1В). После проведенной ревизии лунки на следующий день было отмечено достоверное снижение выраженности гиперемии ($p < 0,05$) при применении коллагеновой губки с линкомицином по сравнению с йодоформным тампоном ($1,37 \pm 0,5$ балла и $1,83 \pm 0,62$ балла соответственно). Последующее послеоперационное наблюдение пациентов продемонстрировало значительное сокращение интенсивности окраски слизистой оболочки вблизи лунки удаленного зуба к 3 суткам ($0,84 \pm 0,6$ балла при использовании губки с линкомицином и $1,06 \pm 0,64$ балла при использовании йодоформного тампона) и нормализацию окраски слизистой оболочки к 7 суткам наблюдения

(0,11±0,32 балла и 0,28±0,46 балла соответственно). При этом стоит отметить, что скорейшая нормализация цвета слизистой оболочки наступала у пациентов подгруппы 1А: средний срок составил 6,05±1,9 суток, тогда как у пациентов подгруппы 1В данный показатель сохранялся на протяжении 6,67±1,78 суток (Таблица 2).

Применение коллагеновой губки с линкомицином при лечении альвеолита по сравнению с йодоформным тампоном демонстрирует ускорение процесса заживления лунок удаленных зубов, что подтверждается достоверными результатами статистического анализа исследуемых параметров ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 — Средние значения сроков заживления лунок удаленных зубов у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки

	Появление грануляционной ткани (M±SD, в сутках)	Скорость эпителизации лунки (M±SD, в процентах)	Завершение эпителизации (M±SD, в сутках)
Подгруппа 1А	2,95±0,71*	19,23±1,21*	10,95±0,91*
Подгруппа 1В	3,61±0,85*	17,68±1,11*	12,44±1,2*
Достоверность различия результатов	Uэмп.=100,5 Uкр.=106 p<0,05	Uэмп.=50 Uкр.=106 p<0,05	Uэмп.=58,5 Uкр.=106 p<0,05

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

У пациентов обеих подгрупп группы 2, у которых проводили операцию сложного удаления зуба, наибольшие средние значения послеоперационного болевого синдрома были зафиксированы на первые сутки после проведения оперативного вмешательства (5±1,34 балла у пациентов подгруппы 2А и 6,06±1,55 балла у пациентов подгруппы 2В), а к концу послеоперационного периода наблюдения достигали наименьших средних значений (0,2±0,41 балла и 0,56±0,71 балла соответственно). При применении коллагеновой губки с линкомицином сокращение интенсивности послеоперационного болевого синдрома носило более выраженный характер, что было отражено как при анализе средних значений, так и при оценке долевой структуры. Наиболее значимые изменения отмечены на 1 и 3 сутки (1,55±1 баллов и 2,67±1,75 баллов соответственно), когда полученные в подгруппах средние значения имели достоверные различия ($p < 0,05$). Средний срок полного купирования боли после сложного удаления зуба и использовании коллагеновой губки составил 6,6±1,6 суток, при применении йодоформного тампона – 7,22±1,73 суток (Таблица 4).

Послеоперационный период у пациентов группы 2 сопровождался развитием коллатерального отека, который на первые сутки после операции у пациентов обеих подгрупп был умеренным или слабо выраженным, а средние значения интенсивности имели достаточно схожие значения (1,6±0,75 баллов у пациентов подгруппы 2А и 1,78±0,81 баллов у пациентов подгруппы 2В). Значительное увеличение коллатерального отека было отмечено на 3-и сутки

после удаления зуба. При использовании коллагеновой губки с линкомицином средние показатели коллатерального отека составили $1,95 \pm 0,83$ баллов, при анализе долевой структуры у трети пациентов отмечали развитие слабо выраженного отека. При использовании йодоформного тампона в эти же сроки среднее значение выраженности коллатерального отека равнялось $2,28 \pm 0,67$ баллов, а анализ долевой структуры показал, что более чем у 85% пациентов отмечали формирование умеренно выраженного и выраженного отека. Последующее послеоперационное наблюдение показало продолжение сокращения выраженности отека до полного исчезновения к 7 суткам наблюдения ($0,2 \pm 0,41$ баллов у пациентов подгруппы 2А и $0,44 \pm 0,51$ баллов у пациентов подгруппы 2В), при этом у 55,56% пациентов подгруппы 2В к 7-м суткам наблюдения отмечали сохранение слабо выраженного коллатерального отека. Средние показатели коллатерального отека и динамика его снижения у пациентов обеих исследуемых подгрупп не имеют достоверных различий между собой ($p > 0,05$) (Таблица 4). Средний срок исчезновения коллатерального отека при применении коллагеновой губки с линкомицином ($7,2 \pm 0,41$ суток) был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при использовании йодоформного тампона ($7,67 \pm 0,69$ суток).

Таблица 4 — Выраженность клинических симптомов у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в баллах)

	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Выраженность болевого синдрома (M±SD)			
Подгруппа 2А	$5 \pm 1,34^*$	$1,55 \pm 1^*$	$0,2 \pm 0,41$
Подгруппа 2В	$6,06 \pm 1,55^*$	$2,67 \pm 1,75^*$	$0,56 \pm 0,71$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=110 Uкр.=112 $p < 0,05$	Uэмп.=111 Uкр.=112 $p < 0,05$	Uэмп.=132 Uкр.=112 $p > 0,05$
Выраженность коллатерального отека (M±SD)			
Подгруппа 2А	$1,6 \pm 0,75$	$1,95 \pm 0,83$	$0,2 \pm 0,41$
Подгруппа 2В	$1,78 \pm 0,81$	$2,28 \pm 0,67$	$0,44 \pm 0,51$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=158 Uкр.=112 $p > 0,05$	Uэмп.=139,5 Uкр.=112 $p > 0,05$	Uэмп.=136 Uкр.=112 $p > 0,05$
Выраженность гиперемии слизистой оболочки (M±SD)			
Подгруппа 2А	$1,7 \pm 0,66$	$1,45 \pm 0,61$	$0,2 \pm 0,41$
Подгруппа 2В	$1,89 \pm 0,76$	$1,78 \pm 0,55$	$0,44 \pm 0,51$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=156 Uкр.=112 $p > 0,05$	Uэмп.=124,5 Uкр.=112 $p > 0,05$	Uэмп.=136 Uкр.=112 $p > 0,05$

Примечание: * различия статистически значимы при $p \leq 0,05$

Наиболее интенсивной гиперемия слизистой оболочки у пациентов группы 2 была зарегистрирована на следующий день после оперативного вмешательства и соответствовала умеренной гиперемии ($1,7 \pm 0,66$ балла у пациентов подгруппы 2А и $1,89 \pm 0,76$ балла у пациентов

подгруппы 2В). Незначительное снижение выраженности гиперемии отмечали у пациентов обеих подгрупп к 3-м суткам наблюдения. Нормализация окраски слизистой оболочки вблизи лунки удаленного зуба была отмечена у большинства пациентов обеих подгрупп к 7-м суткам ($0,2\pm 0,41$ балла и $0,44\pm 0,51$ балла соответственно). При этом стоит отметить, что более благоприятное течение послеоперационного периода и скорейшая нормализация цвета слизистой оболочки были зафиксированы у пациентов подгруппы 2А: средний срок сохранения гиперемии составил $7,25\pm 0,55$ суток, тогда как у пациентов подгруппы 2В данный показатель сохранялся несколько дольше – $7,83\pm 1,04$ суток (Таблица 4).

Применение коллагеновой губки с линкомицином после операции сложного удаления зуба по сравнению с йодоформным тампоном демонстрирует ускорение процессов *заживления лунок* удаленных зубов, что подтверждается достоверными результатами статистического анализа исследуемых параметров ($p<0,05$): средний период завершения эпителизации раны составил $10,05\pm 1,1$ суток против $11,44\pm 1,04$ суток (Таблица 5).

Таблица 5 – Средние значения сроков заживления лунок удаленных зубов у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

	Появление грануляционной ткани (M±SD, в сутках)	Скорость эпителизации лунки (M±SD, в процентах)	Завершение эпителизации (M±SD, в сутках)
Подгруппа 2А	$2,75\pm 0,55^*$	$20,56\pm 0,96^*$	$10,05\pm 1,1^*$
Подгруппа 2В	$3,28\pm 0,75^*$	$18,55\pm 1,1^*$	$11,44\pm 1,04^*$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=107,5 Uкр.=112 $p<0,05$	Uэмп.=35 Uкр.=112 $p<0,05$	Uэмп.=70 Uкр.=112 $p<0,05$

Примечание: * различия статистически значимы при $p\leq 0,05$

Впервые нами установлены закономерности изменения *цитокинового профиля* пациентов с альвеолитом и после операции сложного удаления зуба в динамике. Причем установлена определяющая роль провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН γ , которые находились в прямой корреляционной связи с динамикой клинических параметров регенерации и ИЛ-10 – в обратной корреляции, причем лабораторными данными подтверждена благоприятная картина развития воспаления и ускорение процессов регенерации при использовании лекарственной формы в виде губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата.

Установлены достоверные взаимосвязи между функциональной ролью отдельных цитокинов в формировании клинических проявлений острого альвеолита, для чего был применен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмана. На Рисунке 2 представлены результаты определения указанной взаимосвязи при достоверных величинах коэффициента корреляции на примере исходных значений показателей. Все

корреляционные связи носили отрицательный характер, значит, есть основание полагать, что лечебное воздействие, действительно, было направлено на изменение цитокинового фона, участвующего в формировании клинических проявлений острого альвеолита. Корреляции между исследуемыми параметрами в разных группах исследования довольно значительно отличались друг от друга. При этом исходные данные характеризовались наличием корреляций между такими признаками как отек тканей и уровнями двух основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Так, у пациентов подгруппы 1А, у которых проводили ревизию лунки удаленного зуба и была использована коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином, в отличие от исходных данных была установлена только одна корреляция – между отеком тканей и уровнем ИЛ-1 β .

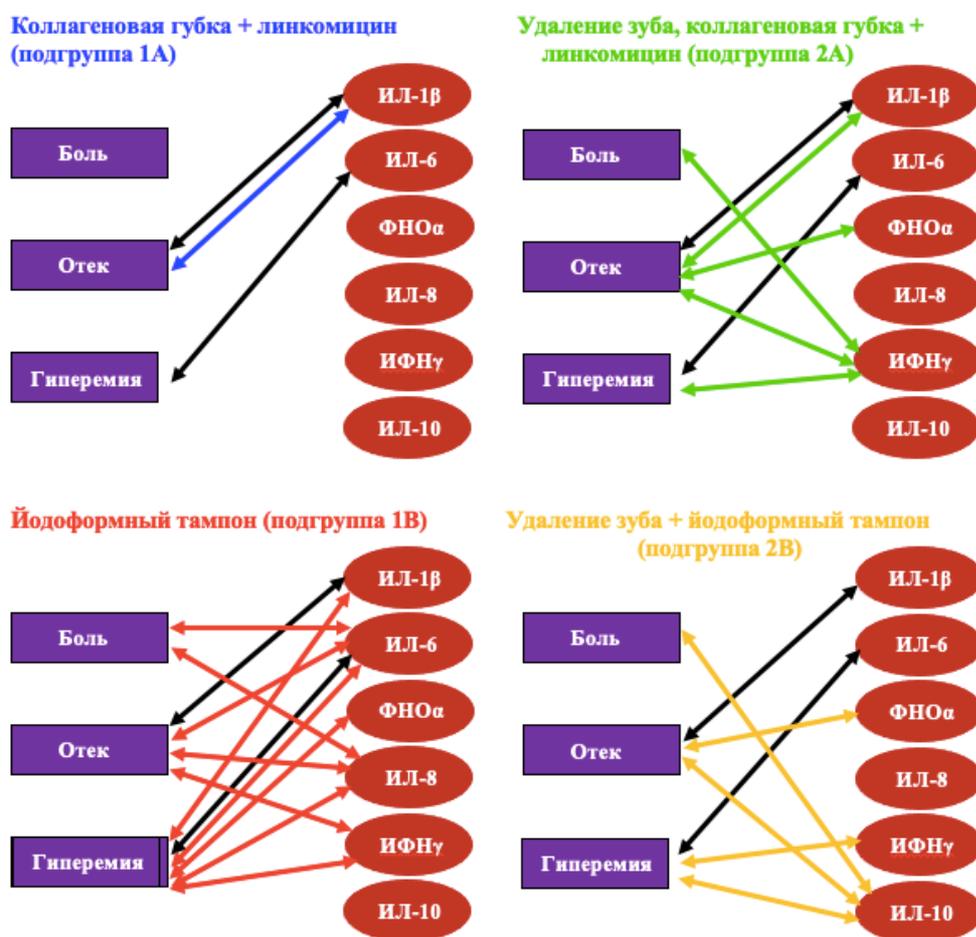


Рисунок 2 – Достоверные корреляционные взаимосвязи между клиническими признаками и цитокиновым профилем пациентов исследуемых групп при лечении и профилактике развития альвеолита (\blackleftrightarrow исходные данные, \blueleftrightarrow подгруппа 1А, \redleftrightarrow подгруппа 1В, \greenleftrightarrow подгруппа 2А, \yellowleftrightarrow подгруппа 2В)

У пациентов подгруппы 2А после проведения операции удаления зуба, все клинические признаки были связаны с уровнями 3-х цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН γ . Если предположить, что высокий уровень ИЛ-1 β в этой группе отчасти обусловлен внутриклеточным нахождением

патогена, стимулирующего образование в клетке инфламмасом и выделение этого цитокина, то одним из компонентов воспаления будет служить цитотоксическая реакция на пораженные клетки с участием ФНО α и ИФН γ . Поскольку линкомицин является антибиотиком, способным к внутриклеточному накоплению, и обладает свойством стимулировать цитотоксические реакции клеток иммунной системы, то вполне вероятен его стимулирующий эффект в отношении цитокинов, способствующих развитию клеточных иммунных реакций в противовес нейтрофильному воспалению.

Воздействие йодоформа на ткани при развитии альвеолита в подгруппе 1В показало участие в корреляциях с клиническими признаками этого патологического состояния практически всех тестированных цитокинов, кроме ИЛ-10, обладающего иммуносупрессорным эффектом, что можно объяснить выраженным раздражающим действием йодоформа на ткани, являющихся следствием его антимикробных эффектов.

В случае проведения операции удаления зуба число корреляционных связей при применении йодоформа значительно уменьшается, приобретает характер, похожий на таковой при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, но отличается отсутствием в составе корреляционных пар с ИЛ-1 β , но зато появление в их составе иммуносупрессорного ИЛ-10, содержание которого, как было показано выше, вначале резко возрастает, а затем падает практически до нулевых значений.

Таким образом, проведенные исследования показали, что, на первый взгляд, использование обоих препаратов для местного применения (коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином и йодоформного тампона) приводит к примерно одинаковому эффекту – полному купированию симптомов заболевания в большинстве случаев к 7-му дню от начала лечения.

Поскольку у некоторых пациентов после удаления зуба с последующим применением йодоформа в ряде случаев удавалось фиксировать в этот срок остаточные отек и гиперемия тканей, было высказано предположение, что коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином действует более «мягко» на воспаленные ткани, при анализе цитокинового профиля.

В случае применения йодоформа создается впечатление, что у большинства пациентов эффект наступает гораздо раньше – уже на 3-й день, хотя полного отсутствия признаков заболевания в ряде случаев не приходится наблюдать через неделю. В то же время анализ корреляционных связей показал, что у этих пациентов в отсутствие оперативного вмешательства возникает состояние, напоминающее «цитокиновый шторм», но на местном уровне, по всей вероятности, из-за раздражающего эффекта этого препарата в отношении воспаленных тканей.

По результатам проведенного *клинико-микробиологического исследования* отмечалось многообразие выделенных представителей грамположительной и грамотрицательной группы, а также грибов рода *Candida spp.* Видовая идентификация проводилась с определением параметров биохимической активности, а также, в ряду случаев, для более точного отождествления проводилась ПЦР-идентификация.

В результате фонового анализа определялось 23 представителя различных таксономических групп, с подавляющим преобладанием стрептококковой (55,6 и 57,9%) и облигатно-анаэробной группы (от 31,6 до 36,8% в зависимости от группы сравнения). При этом частота определения представителей *Staphylococcus spp.* была в 2 раза ниже (около 30%), однако, совершенно точно прослеживалось синергидное взаимодействие представителя *S. aureus* с представителями зеленеющих стрептококков видов *S. sanguis* и *S. intermedius*. Данная взаимосвязь является типичной при одонтогенных воспалительных процессах, где ведущая роль отводится смешанной инфекции, сочетающая наличие представителей неклостридиальной анаэробной группы в постоянном взаимодействии с консорциумом стафилококков и стрептококков. Грамотрицательные, неспорообразующие представители пародонтопатогенной группы (*F. nucleatum*, *F. necroforum*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. gingivalis*, *W. recta*) отмечались примерно 35% всех случаев, также с четкой корреляционной связью микробного взаимодействия в соответствии с правилами формирования поливидовой микробной биопленки. Частота встречаемости других таксонов была ниже, из этиологически значимых бактерий следует отметить *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *P. micra*.

Спустя 24 часа после проведенного лечения, явных достоверных изменений частоты выделения микробных групп не выявлено. Колебания отдельных микробных представителей носило локальный характер, без существенного влияния на общую картину выявляемого микробиоценоза.

Спустя трое суток отмечалось сокращение частоты выделения приоритетных патогенов в 2–2,5 раза: стрептококков и облигатных анаэробов до 26,3% и 15,8% соответственно, и стафилококков – до 21,1%, в группе с применением губки с линкомицином; до 22,2, 16,7% и 16,7% соответственно – при использовании йодоформной турунды. В данном периоде наблюдения отмечалось существенно сниженная частота выявления поздних микробных колонизаторов (*P. intermedia*, *P. gingivalis*), вероятно, за счет локального снижения и отсутствия представителей промежуточных колонизаторов рода *Fusobacterium spp.*

Через 7 суток в группах сравнения отмечена выраженная деконтаминация: в случае с применением губки с линкомицином, и в ране выявлены лишь отдельные представители стрептококковой группы (5,3-10,5%), стафилококковой группы (частота составила до 15,8%), а также грибы рода *Candida spp.* (10,5%), а в группе с йодоформом, помимо микроаэрофильных

стрептококков (5,6-11,1%), определены облигатно-анаэробные виды с частотой в два раза большей до 11,1%, а так же стафилококки (11,1%), кандиды (11,1%) и отдельные представители других микробных таксонов в виде единичных находок. Примечательно, что частота выделения грибов через 7 суток лечения не отличалась в группах пациентов, применявших губки с линкомицином и йодоформной турундой.

При применении йодоформной турунды статистических изменений совокупностей по всем временным периодам наблюдения не отмечалось в отношении ряда представителей: грамположительная группа – *S. epidermidis*, *S. warneri*; грамотрицательная группа – *F. necroforum*, *F. periodonticum*, *P. nigrescens*, *T. forsythia*, *W. recta*. Это отмечено либо незначительной первоначальной частотой выделения данных представителей, либо локальным наличием данных микробов на более поздних периодах наблюдения (3 или 7 сутки). При этом, отмечались статистически значимые изменения показателей при анализе временного промежутка «фон – 7 сутки», где для ряда представителей отмечалось как снижение частоты выявления патогена, так и полное его отсутствие:

Аналогичная фоновая картина отмечалась также и в группе пациентов, получавших в дальнейшем линкомицин (19 человек). Из 23 представителей различных таксономических групп, отмечено преобладание стрептококковой (57,9%) и облигатно-анаэробной группы (36,8%). При этом частота определения представителей *Staphylococcus spp.* была в 1,8 раза ниже (31,6%).

При применении губки с линкомицином отмечалось более выраженное изменение качественного состава выявляемых патогенов. Почти в каждом случае отмечалось отсутствие преобладания поздних колонизаторов при нарушении иерархии формирования микробного консорциума. Анализируя по периодам изменения частоты встречаемости микробных культур, статистическая разница снижения показателя просматривалась на промежутках «1 сутки – 3 сутки» и «1 сутки – 7 сутки». При этом, также отмечалось стабильно-низкая тенденция изменения частот выявления микробных клеток для ряда штаммов: грамположительная группа – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*; грамотрицательная группа – *F. periodonticum*, *P. nigrescens*, *P. melaninogenica*; грибы вида *C. albicans*.

Таким образом, результаты клинического и лабораторного исследований применения местного антимикробного препарата на основе коллагеновой губки для профилактики развития и лечения альвеолита в сравнении с традиционным способом лечения данной нозологии – йодоформным тампоном, – продемонстрировали его преимущества и более благоприятное течение послеоперационного периода, быстрое купирование воспалительного процесса. Коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином может быть рекомендована к широкому практическому применению для профилактики развития и лечения альвеолита, особенно у

пациентов с аллергической реакцией на соединения йода и у пациентов, которым йод противопоказан.

ВЫВОДЫ

1. По данным клинических методов исследования при лечении пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов и после сложного удаления зубов выявлена достоверно более высокая эффективность применения коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, по сравнению с йодоформным тампоном. Отмечено статистически достоверное сокращение клинических параметров: длительность болевого синдрома $7,37 \pm 0,6$ и $7,83 \pm 0,99$ суток соответственно; коллатерального отека $5,63 \pm 2,11$ и $6,78 \pm 1,56$ суток соответственно; гиперемии слизистой оболочки $6,05 \pm 1,9$ и $6,67 \pm 1,78$ суток соответственно, эпителизация – на $10,95 \pm 0,91$ и на $12,44 \pm 1,2$ сутки соответственно.

Аналогичные значимые различия клинических показателей были у пациентов после операции сложного удаления зуба. Средняя длительность болевого синдрома при использовании коллагеновой губки составила $6,6 \pm 1,6$ суток, при использовании йодоформного тампона – $7,22 \pm 1,73$ суток; коллатерального отека – $7,2 \pm 0,41$ и $7,67 \pm 0,69$ суток соответственно; гиперемии слизистой оболочки – $7,25 \pm 0,55$ и $7,83 \pm 1,04$ суток соответственно, эпителизация – на $10,05 \pm 1,1$ и на $11,44 \pm 1,04$ суток соответственно.

2. При альвеолите в лунках удаленных зубов выявлена доминирующая микрофлора, которая включала стрептококковую группу с частотой выделения $55,6—57,9\%$, облигатно-анаэробную – $31,6—36,8\%$ и стафилококковую – $27,8—31,6\%$ у пациентов, получавших в дальнейшем местное лечение с йодоформными тампонами или губками с линкомицином гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата соответственно. Сравнение изменений состава микрофлоры в динамике послеоперационного периода (после удаления зуба) у пациентов с альвеолитом позволило обосновать преимущества использования для местного лечения губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата в связи с большей антимикробной эффективностью данной лекарственной формы по сравнению с йодоформным тампоном (диапазон достоверности в пределах $p=0,008—0,049$ для разных видов в динамике исследования).

3. В результате исследования состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с альвеолитом в динамике лечения установлена определяющая роль провоспалительных интерлейкинов ИЛ- 1β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН γ , которые находились в прямой корреляционной связи с динамикой клинических параметров регенерации и ИЛ-10 – в обратной корреляции, причем лабораторными данными подтверждена благоприятная картина развития воспаления и ускорение процессов регенерации при использовании лекарственной формы в виде губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, по

сравнению с традиционным использованием йодоформного тампона.

4. Разработан метод хирургического лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов и после сложного удаления зубов с применением губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата, который способствует повышению эффективности лечения и профилактики воспалительных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации профилактики и лечения воспалительных осложнений после операции удаления зубов (альвеолита) рекомендуется использовать метод хирургического лечения с применением коллагеновой губки, содержащей комбинацию линкомицина гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата.

2. У пациентов с альвеолитом после проведения ревизии следует вводить коллагеновую губку с хлоргексидином биглюконатом и линкомицином, рыхло тампонируя лунку. Следует убедиться в отсутствии луночкового кровотечения и назначить пациента на повторные осмотры через сутки после ревизии для контроля положения губки в лунке и определения состояния пациента на третьи сутки. Рекомендуется наблюдать пациента до наступления полной эпителизации лунки. При необходимости рекомендовано направить пациента к врачу стоматологу-ортопеду для планирования и проведения ортопедического лечения.

3. При обследовании пациентов на этапе подготовки к операциям сложного удаления зубов целесообразно проведение бактериологического исследования с использованием анаэробного культивирования и ПЦР для выявления доминирующих патогенов, в частности, возможного присутствия пародонтопатогенных видов.

4. Для оценки течения воспалительного процесса и прогноза заболевания в случае возникновения осложнений в послеоперационном периоде рекомендуется использовать иммунохимические показатели цитокинового профиля пациентов, включающие выявление провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН γ , а также противовоспалительных ИЛ-10.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Муравьев Н.В.** Обоснование выбора комбинированного лечения у пациентов с альвеолитами после удаления зубов / **Н.В. Муравьев**, С.В. Тарасенко, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев // Актуальные вопросы стоматологии: сборник тезисов межвузовской конференции. – Москва, 24 ноября 2020 г. – Москва: РУДН, 2020. – С. 128—132.
2. Тарасенко С.В. Современные методы профилактики и лечения альвеолита челюстей / С.В. Тарасенко, Е.В. Ипполитов, **Н.В. Муравьев**, Е.Ю. Дьячкова // **Российский стоматологический журнал**. – 2020. – № 24 (5). – С. 333—339.
3. **Muravev N.V.** Medicinal Methods For Prevention And Treatment Of Alveolar Osteitis / **N.V.**

Muravev, E.Y. Diachkova, E.V. Larionova, S.V. Tarasenko // Annals of Dental Specialty. – 2021. – 9(1). – P. 16-19. (**Scopus**)

4. **Муравьев Н.В.** Применение гемостатической губки «Альванес» с линкомицином для лечения альвеолита челюстей / **Н.В. Муравьев, А.В. Селунина // Всероссийская межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии».** Тезисы докладов. – Москва, 2021. – С. 98—99.

5. Тарасенко С.В. Эффективность применения препарата на основе коллагена и линкомицина для профилактики развития и лечения альвеолита / С.В. Тарасенко, **Н.В. Муравьев // Современные технологии в медицинском образовании [Электронный ресурс]: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета.** – Республика Беларусь, г. Минск, 1—5 ноября 2021 г. – С. 1425—1428.

6. **Муравьев Н.В.** Анализ эффективности применения препарата на основе коллагена и линкомицина для профилактики развития альвеолита по данным клинического и иммунологического исследования / **Н.В. Муравьев, А.В. Селунина // Современные достижения хирургической стоматологии: сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых.** – Москва, 15 октября 2021 г. – С. 50—52.

7. Тарасенко С.В. Оценка клинических, микробиологических и иммунологических показателей эффективности применения коллагеновой губки с антимикробными и иммуностропными свойствами / С.В. Тарасенко, **Н.В. Муравьев, А.А. Арутюнян, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев // Пародонтология.** – 2021. – Т. 26. – №4. – С. 335—342.

8. Тарасенко С.В. Клиническая эффективность применения нового препарата на основе коллагена и линкомицина для профилактики и лечения альвеолита челюстей / С.В. Тарасенко, **Н.В. Муравьев, Б.Р. Хурхуров, А.М. Ершова, Е.В. Ипполитов // Российский стоматологический журнал.** – 2021. – Т. 25. – № 6. – С. 555—561.

9. **Муравьев Н.В.** Анализ эффективности применения коллагеновой губки с линкомицином для профилактики развития и лечения альвеолита по данным клинического, микробиологического и иммунологического исследования / **Н.В. Муравьев, Е.В. Ипполитов // Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи: сб. тр. Нац. конгресса с межд. участием «Паринские чтения 2022» (Минск, 5-6 мая 2022 г.).** – Минск: Изд. центр БГУ, 2022. – С. 177—183.

10. Тарасенко С.В. Микробиоценоз лунок удаленных зубов у пациентов с альвеолитом / С.В. Тарасенко, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев, **Н.В. Муравьев, С.И. Репина // Голова и шея.** – 2022. – Т. 10. – № 1, прил. № 2. – С. 14—16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BoTP – богатая тромбоцитами плазма

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН γ – интерферон γ

ФНО α – фактор некроза опухоли α

ПЦР – полимеразная цепная реакция

EDF – эпидермальный фактор роста

IDF-1 – интерстициальный фактор роста

PDAF – тромбоцитарный фактор ангиогенеза

PDEGF – тромбоцитарный фактор роста эндотелия

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PF-4 – фактор тромбоцитов

PRGF – плазма, обогащенная факторами роста

PRF – обогащенная фибрином плазма

PRP – богатая тромбоцитами плазма

RUNX2 – транскрипционный фактор, связанный с дифференцировкой
остеобластов

TGF – трансформирующий фактор роста

TNF α – фактор некроза опухоли α

VAS – Visual Analogue Scale

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов