

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Муравьев Николай Витальевич

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

3.1.7. Стоматология

1.5.11. Микробиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Тарасенко Светлана Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Ипполитов Евгений Валерьевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЬВЕОЛИТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Этиология, патогенез, эпидемиология альвеолита.....	15
1.2. Методы профилактики и лечения альвеолита	22
1.3. Препараты на основе коллагена, применяемые для лечения пациентов с альвеолитом.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Клинические методы исследования.....	43
2.1.1. Распределение пациентов по группам исследования.....	46
2.1.2. Методы стоматологического обследования.....	48
2.2. Лучевые методы исследования.....	52
2.3. Характеристика используемых материалов	53
2.3.1. Характеристика материала «Альванес» (ООО «ТД «ВладМиВа», Россия)	53
2.3.2. Характеристика материала «Бинт йодоформный марлевый для стоматологии» (ООО «ТД «ВладМиВа», Россия).....	55
2.4. Методы проведения хирургических вмешательств.....	56
2.4.1. Методы лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов.....	57
2.4.2. Операция удаления зуба.....	62
2.5. Методы микробиологических исследований.....	71
2.6. Иммунохимический метод исследования цитокинового профиля.....	75
2.7. Статистическая обработка материала.....	78
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	81
3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	81
3.2. Результаты клинических исследований	84
3.2.1. Результаты клинических исследований при проведении ревизии лунки удаленного зуба.....	85

3.2.2. Результаты клинических исследований при проведении операции удаления зуба	103
3.3. Оценка цитокинового профиля слюны для контроля эффективности лечения и профилактики развития острого альвеолита препаратом коллагена с линкомицином.....	119
3.3.1. Профиль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с альвеолитом по данным сравнительных исследований	119
3.3.2. Особенности профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с острым альвеолитом, протекающим с выраженным компонентом клеточного иммунного ответа	131
3.4. Результаты клинико-микробиологических исследований у пациентов с острым альвеолитом	133
3.5. Клинические примеры.....	144
3.5.1. Клинический пример применения препарата «Альванес» для лечения альвеолита (пациент подгруппы 1А)	144
3.5.2. Клинический пример применения препарата «Альванес» для профилактики развития альвеолита (пациент подгруппы 2А).....	150
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	183
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	184

ВВЕДЕНИЕ

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 [9;10;17;85;96;149;198;200;215]. По данным статистики частота встречаемости альвеолита составляет от 5 до 43% от всех осложнений, возникающих после удаления зуба [3;9;10;58;59;88;169;224].

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 [11;12;110;117;146;160;200;201;224]. В этиологии развития альвеолита также выделяют инфекционный и травматический факторы [12; 53; 78; 79; 146; 198; 225]. 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 [66;169;197].

По данным авторов важную роль в развитии альвеолита играет неудовлетворительное состояние полости рта пациента и отсутствие у него правильных навыков индивидуальной гигиены полости рта [6;17;197]. Развитию альвеолита способствует также высокая фибринолитическая активность ткани лунки, слюны, иммунологические сдвиги при сопутствующих заболеваниях [16;60;108;109;169;198].

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 [3;28;31;36;58;59;60;64;165;176;198;205;212;224].

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 [28;29;30;36;60;66;77], что впоследствии может приводить к дефициту костной ткани в этой области, ухудшает условия проведения дентальной имплантации и протезирования [18;43].

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 нем остеобластов. Также авторы отмечают ускорение репаративных процессов, подавление роста патогенной микрофлоры и скорейшую эпителизацию раневой поверхности при использовании данного препарата с коллагеном [35;64;120;121;186].

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 [66]. 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 [17;42;138;148;194;200;224;233]. Однако, по меньшей мере 45% пациентов (т. е. почти половине) требуется от четырех и более посещений стоматолога для полной ликвидации симптомов этого заболевания [64;173;205]. Согласно литературным данным, предлагались различные профилактические и терапевтические методы, основанные на многофакторной и комплексной этиологии синдрома сухой лунки [148]. Однако, наиболее эффективный метод профилактики так и не был определен [11; 36; 58; 59; 63; 96; 110; 117; 118; 169; 176; 201; 224].

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 [66]. 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 клинико-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 диссертационного 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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.

Степень достоверности и апробация результатов

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.

Основные положения диссертации были доложены на научно-практической конференции для аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы стоматологии», Москва, 24 ноября 2020 г.; II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные достижения хирургической стоматологии» (15 октября 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 марта 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; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 5.

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЬВЕОЛИТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиология, патогенез, эпидемиология альвеолита

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений после удаления зуба является альвеолит [7; 9; 10; 17; 20; 22; 51; 52; 58; 59; 63; 74; 85; 90; 96; 110; 115; 117; 149; 178; 182; 198; 200; 202; 215; 221]. Альвеолит (альвеолярный остеит) впервые был описан J.Y. Crawford в 1896 году [155;160;169;196;201;215;219]. С тех пор для обозначения этого постэкстракционного осложнения использовали различные термины, такие как «альвеолярный остеит», «локализованный остеит», «локализованный альвеолярный остеит», «фибринолитический альвеолит», «некротическая лунка» и другие [37;63;169;212;225]. В зарубежной и отечественной литературе этим терминам дается различное описание, что может приводить к расхождению в диагностических критериях [85;169]. Одно из последних определений альвеолита дал Blum I.R. (2002): он описывает альвеолит как постоперационную боль внутри и вокруг места экстракции, которая усиливается в течение первых трех суток после удаления зуба, сопровождающуюся частичным или полным распадом кровяного сгустка в лунке, а также галитозом [110].

Этот воспалительный процесс в костной ткани развивается через 1–3 дня после удаления зуба [87;88;117;144;166;169;229]. Основными симптомами альвеолита являются боль различной интенсивности в области лунки удаленного зуба, боль, иррадиирующая в соседние зубы, ухо и височную область, в некоторых случаях – в область шеи, иррадиация боли в область глаза и лобную область, выпадение кровяного сгустка, галитоз, незначительное повышение температуры, воспаление маргинального края десны, обнажение фрагмента альвеолярной кости, увеличение регионарных лимфатических узлов, сероватый налет на стенках лунки [17; 36; 64; 67; 85; 88; 90; 96; 108; 109; 155; 157; 166; 169; 176; 195; 196; 198; 202; 212; 216; 219; 227; 229].

Альвеолит можно по праву назвать одним из наиболее изученных осложнений стоматологического лечения, при этом число работ, посвященных данной тематике, постоянно увеличивается вместе с поиском наиболее эффективного метода профилактики развития и лечения данной нозологии [64; 117;215;221].

Частота развития альвеолита тоже является темой значительного числа научных публикаций: отсутствие объективных клинических критериев приводит к значительной вариабельности сообщений о возникновении альвеолита [87;169]. Согласно зарубежным литературным данным, частота возникновения альвеолита варьирует от 1 до 4%, а также встречается в 10 раз чаще при удалении моляров нижней челюсти, чем моляров верхней челюсти [110;160;194;202;215;224]. В ряде других исследований указывают значение в диапазоне от 0,5 до 5% при простом удалении зуба [90;140;169;198;201]. При удалении нижних третьих моляров частота возникновения альвеолита варьирует от 1 до 37,5% [88; 90; 121; 146; 150; 163; 169; 202], при удалении импактных зубов – возрастает до 45% [110;113;224]. В российской литературе встречаются данные о частоте возникновения данного осложнения в пределах от 2,38 до 25% [3;9;10], от 3,4 до 42,8% [8;20;32;58;59;64;74]. Иорданишвили А.К. и соавт. (2017) сообщают о том, что более чем в половине клинических наблюдений послеоперационный период у пациентов после удаления нижних третьих моляров осложняется развитием воспалительных процессов, в частности альвеолита [28]. Более часто возникновение альвеолитов на нижней челюсти связано с особенностями анатомического строения нижней челюсти: нижняя челюсть, в сравнении с верхней, более плотная и имеет меньшую степень кровоснабжения. Повышенная плотность костной ткани может в свою очередь влиять на длительность оперативного вмешательства и его травматичность [52;64;110;160].

Несмотря на все проводимые профилактические мероприятия, соблюдение правил асептики и антисептики, отмечается неуклонный рост числа альвеолитов [3;15;16;64]. Частота развития альвеолита всегда считалась одним из показателей эффективности стоматологического лечения. Воспалительный процесс,

развившийся в лунке удаленного зуба, может приводить к развитию серьезных осложнений, угрожающих жизни пациента: абсцессов, флегмон, остеомиелита челюстей [4;35;55;63].

Альвеолит представляет собой полиэтиологическое заболевание. Наиболее частой причиной развития является частичная или полная утрата кровяного сгустка из лунки в течение первых трех дней после удаления зуба [11;12;67;110;117;146;160;200;201;224]. К факторам, способствующим развитию альвеолита, можно отнести значительную плотность костной ткани и как следствие сниженное кровообращение в данной области, использование анестетиков с вазоконстрикторами, сопутствующие системные заболевания и не санированная полость рта у пациента, низкий уровень гигиены полости рта, курение, возраст пациента, прием оральных контрацептивов, травматическое удаление. Все эти факторы могут способствовать усилению местного фибринолиза, который приводит к распаду кровяного сгустка [5; 9; 10; 12; 13; 20; 22; 35; 36; 58; 59; 63; 74; 88; 89; 119; 127; 138; 149; 155; 169; 176; 188; 194; 199; 212; 215; 221; 224].

В ряде экспериментальных и клинических исследований местная фибринолитическая активность указывается как основной этиологический фактор развития альвеолярного остеоита [16;49;87;108;109;119;194;198;215]. Birn Н. (1973) предположил, что основной причиной развития альвеолита является усиленный локальный фибринолиз: медиаторы воспаления, присутствующие в постэкстракционной области, приводят к частичному или полному разрушению кровяного сгустка, что в свою очередь приводит к активации плазминогена, который превращается в плазмин. В результате кровяной сгусток разрушается путем распада фибрина [109]. Также Birn Н. (1973) в своих работах рассмотрел локальные различия в фибринолитической активности между тканями тела и обнаружил более высокую фибринолитическую активность в костной ткани по сравнению со скелетными мышцами, почками, сердцем, мозгом и другими тканями [109;169].

Хирургическая травма и сложность оперативного вмешательства играют значительную роль в развитии альвеолита [92;109;126;138;146;169;198]. Это может

быть связано с более сильным высвобождением тканевых активаторов в процессе травматических экстракций зубов [189]. Torres-Lagares D. et al. (2005) сообщают, что при травматичных удалениях в 10 раз чаще возникают альвеолиты по сравнению с рутинными операциями [225]. При проведении хирургического вмешательства начальной реакцией организма является спазм сосудов, который сменяется их последующим расширением, повышением проницаемости сосудистой стенки и быстрым нарастанием травматического отека. Отек способствует сдавлению сосудов, затруднению оттока крови, несмотря на артериальную гиперемия, существующую в зоне повреждения. В результате развивается стаз венозной крови, замедляется ток артериальной крови, дегенерация и распад клеточных элементов, а впоследствии гибель тканей [12;53].

Бородулина И.И., Ланцова Е.С. (2010) [12] проводили оценку показателей микрогемодинамики в области десны у пациентов с альвеолитом до и после операции удаления зуба. В исследование были включены 40 пациентов, которым с целью санации полости рта было проведено удаление зуба по причине хронического периодонтита в стадии ремиссии; воспалительных процессов в тканях альвеолярной и маргинальной десны не было. Пациенты были разделены на две группы: в первой у пациентов заживление лунки протекало без осложнений, во второй – развился альвеолит. Гемомикроциркуляцию оценивали методом ультразвуковой доплеровской флуометрии на уровне альвеолярной и маргинальной десны до операции, через 20 минут после удаления, через 2 часа и через сутки – на уровне альвеолярной десны. При оценке полученных результатов до операции удаления зуба было отмечено, что у пациентов с развившимся впоследствии осложнением скоростные показатели (Vas, Vam, Vakd) были выше в маргинальной десне, чем в альвеолярной. Показатели гемомикроциркуляции (Vas, Vam, Vakd, Qas, Qam, PI) в тканях альвеолярной десны при проведении удаления зуба подвергаются изменениям: через 20 минут значения этих показателей увеличиваются, через 2 часа снижаются, а ко вторым суткам стабилизируются или увеличиваются. В группе пациентов с развившимся альвеолитом фиксировали

более низкие значения скоростных характеристик локального кровотока, чем при неосложненном заживлении лунки [12].

Одним из факторов риска развития альвеолита некоторые авторы считают удаление зубов с острым или обострившимся хроническим воспалительным процессом. На протяжении многих лет в литературе можно встретить значительное количество публикаций с диаметрально противоположными мнениями о тактике лечения таких зубов: некоторые врачи предлагают вначале купировать острый воспалительный процесс при помощи антибактериальной терапии, а уже после его стихания удалять зуб в плановом порядке; другие же, напротив, рекомендуют проводить удаление незамедлительно. Свое мнение обе стороны обосновывают попыткой предотвратить распространение инфекции как в местных тканях, так и генерализованно [143;160;164;169;171;180]. При этом было отмечено, что частота развития альвеолита увеличивается у пациентов с не санированной полостью рта, перикоронитами и прогрессирующими заболеваниями пародонта [169;197]. Было показано и отдельное влияние микроорганизмов на постэкстракционные лунки: ассоциация *Actinomyces viscosus* и *Streptococcus mutans* в эксперименте на животных замедляли заживление лунок; в культурах *Treponema denticola*, присутствующего у пациентов с заболеваниями пародонта, наблюдали высокую плазмин-подобную фибринолитическую активность [169].

Одной из причин развития постэкстракционных воспалительных осложнений является повышение вирулентности патогенной микрофлоры на фоне снижения резистентности тканей ротовой полости [6;17;50]. Ведущая роль среди микроорганизмов, вызывающих развитие альвеолита, принадлежит факультативно-анаэробной микрофлоре полости рта: стрептококкам, золотистому и эпидермальному стафилококку, нейссериям и др. [2,3]. Рассматривая гипотезу повышенной фибринолитической активности в лунке удаленного зуба, необходимо отметить, что ряд бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, трепонемы способствуют фибринолизу сгустка [12;106;116;145;177;198].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* встречаются почти у 50% пациентов, образуя микробные ассоциации со стафилококками (30%), стрептококками (35%), протеом и стафилококками (20%), нейсерией (10%), нейсерией и стафилококком (5%) [6;57]. В случае возникновения гранулематозного периодонтита *Candida albicans* выделяется в 77% случаев, а после удаления зуба – в 66% случаев [39]. В литературе встречаются данные о том, что грибы рода *Candida* и продукты их метаболизма могут поддерживать и усиливать воспалительные процессы в мягких тканях, а также оказывают супрессивное действие на Т-зависимые иммунные реакции [6;41]. На состояние микрофлоры полости рта существенное влияние оказывает общее состояние организма: у 89% пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, осложненных кандидозом, выявляли хроническую сопутствующую патологию органов ЖКТ, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, также нельзя забывать и про пациентов с различными иммунодефицитными состояниями [6;39]. Данные особенности состава микрофлоры полости рта существенно могут влиять на частоту возникновения и течение постэкстракционных осложнений, в частности альвеолита [6].

Безруков С.Г. и соавт. (2012) проводили микробиологическую оценку постэкстракционных лунок и сопоставляли полученные данные с уровнем гигиены полости рта пациента: качественный и количественный показатели микробиологического содержимого раны находятся в прямой зависимости от уровня гигиены полости рта. У пациентов с неудовлетворительной гигиеной полости рта и заболеваниях пародонта в лунках зубов помимо большого количества аэробных и факультативно-анаэробных бактерий определяли и грибы рода *Candida* [6].

В литературных источниках прослеживается мнение, что на вероятность развития альвеолита влияет и возраст пациента: чем старше пациент, тем выше риски развития постоперационных осложнений [92;111;138;169].

Также фактором риска развития альвеолита считают и наличие у пациента сопутствующих системных заболеваний [38;109;169]. В статье Torres-Lagares D. et

al. (2005) указывали, что пациенты с ослабленным иммунитетом и диабетом склонны к развитию альвеолярного остейта вследствие изменения процессов заживления [225]. Поражение сердечно-сосудистой системы, патология внутренних органов, нарушения обмена веществ, питания тканей при сахарном диабете могут прямо и косвенно влиять на состав слюны, местный иммунитет и состав микрофлоры полости рта [29]. Робустова Т.Г. и соавт. (2018) отмечают, что альвеолиты у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа, развиваются более чем в 50% случаев, а также сопровождаются выраженным болевым синдромом и медленным процессом регенерации тканей [54].

Среди всех лекарственных средств оральные контрацептивы являются единственной группой препаратов, которые способствуют развитию альвеолита: в ряде исследований было показано, что прием контрацептивов положительно коррелирует с частотой возникновения альвеолярного остейта [12;125;169;218]. Существует предположение, что эстроген играет значительную роль в фибринолитическом процессе. Он косвенно активизирует фибринолитическую систему, увеличивая количество факторов II, VII, VIII, X и плазминогена, следовательно, усиливает лизис тромба [139;169;231].

Таким образом, в литературе стали появляться работы, в которых предполагалось, что для уменьшения риска возникновения альвеолита следует учитывать гормональные циклы при планировании хирургического стоматологического лечения и удаления зубов [12;48;125;136;138]. Oginni F.O. (2008) отметил, что проведение хирургического вмешательства у женщин без менопаузы в период с 1 по 22 день менструального цикла позволяет значительно снизить частоту возникновения синдрома сухой лунки [190].

Многочисленные исследования продемонстрировали прямую связь между курением и развитием альвеолита [110;146;169;189;220]. Еще в исследовании Sweet J.V., Butler D.P. (1979) было отмечено, что заболеваемость альвеолярным остейтом увеличивалась более чем на 20% среди пациентов, которые выкуривали пачку сигарет в день, и до 40% у пациентов, которые курили в день операции [220]. Неясно, является ли системное влияние курения или непосредственное воздействие

на область оперативного вмешательства (воздействие тепла, продуктов сгорания) факторами, ответственными за увеличение показателей заболеваемости [37;169;189]. Blum I.R. (2002) предположил, что продукты сгорания попадают в рану в качестве инородного тела, которое загрязняет лунку удаленного зуба [110].

Спорным остается и вопрос: влияет ли использование местных анестетиков с вазоконстриктором на частоту возникновения альвеолита. В работе Lehner T. (1953) автор сообщает о влиянии временной ишемии тканей при проведении инфильтрационной анестезии на развитие альвеолита [175]. Однако последующие исследования не выявили существенных различий и в настоящее время принято считать, что местная ишемия тканей, обусловленная применением вазоконстрикторов в составе местных анестетиков, не играет никакой роли в развитии альвеолита [12;169;189].

1.2. Методы профилактики и лечения альвеолита

Целью лечения альвеолита являются уменьшение болевого синдрома во время заживления лунки, предотвращение роста числа бактерий, контроль кровотечения, ликвидация воспалительных явлений и улучшение качества жизни пациента [9;20;32;36;74;224]. Варианты лечения альвеолита достаточно ограничены, однако есть большое число препаратов для медикаментозного лечения: использование препаратов на основе эвгенола, хлоргексидина, антибактериальных препаратов, анальгетиков и местных анестетиков, ферментов, гемостатиков, гормонов, биоактивных препаратов, которыми пропитывают коллагеновые губки, пасты, гели, турунды из марли [3;28;29;30;31;36;58;59;60;64;69;138;165;176;194;198;205;212;224].

Препараты, которые используют в терапии альвеолита, не всегда могут обеспечить длительное и эффективное воздействие на ткани лунки удаленного зуба, поскольку они вымываются слюной или выпадают из нее при приеме пищи, разговоре. Все это приводит к замедлению процесса образования грануляционной ткани, эпителизации и регенерации тканей лунки [3;36;74]. Незащищенная

кровяным сгустком и воспаленная лунка зуба может подвергаться дополнительному инфицированию представителями нормофлоры полости рта, а также возможно попадание в нее пищевых остатков [2;74].

Лечение альвеолита может быть проведено посредством ирригации лунки, ревизии лунки и повторного хирургического вмешательства, а также за счет применения различных лечебных повязок, обладающих антибактериальными, местноанестезирующими свойствами и препятствующими попаданию в область лунки ротовой жидкости и пищевых остатков, таких как например «AlvogyI» или тампоны, пропитанные цинк-оксид-эвгеноловой пастой [58; 59; 64; 69; 84; 91; 119; 176; 218; 219; 229]. Все препараты для местного лечения можно разделить по принципу их действия на антибактериальные, противовоспалительные или повязки с местными анестетиками [91;225].

Широкое применение в качестве повязки для лечения альвеолита получила цинк-оксид-эвгеноловая паста [91;187]. Впервые данный препарат был описан в 1873 году Chisholm, который смешал гвоздичное масло с оксидом цинка для придания массе пластичности. Эвгенол обладает противовоспалительным и антибактериальным действием. Данная смесь эвгенола и оксида цинка основана на реакции между ними, которая приводит к образования эвгенолата цинка. Эвгенолат не стабилен в присутствии воды, легко подвергается гидролизу с выделением свободного эвгенола. В высоких концентрациях эвгенол оказывает цитотоксическое действие, неблагоприятное воздействие на фибробласты и остеобластоподобные клетки, следовательно, может снижать скорость заживления. Эвгенол оказывает нейротоксическое действие, способен вызывать прерывание нервной передачи [91;92].

Для профилактики развития и лечения альвеолита было разработано большое число фармакологических препаратов, в том числе различные повязки, антибактериальные, антисептические, антифибринолитические, противовоспалительные средства, а также обогащенная тромбоцитами плазма [31;148;152;198;201;215;229]. В качестве препаратов для профилактического использования рассматривали использование таких антифибринолитических

агентов как парагидроксibenзойной кислоты [108], транексамовой кислоты [88;94;204], однако данные препараты не оказали существенного влияния на процесс заживления лунки. В качестве поддержки кровяного сгустка и в дальнейшем грануляционной ткани предлагалось использовать полимолочную кислоту [114].

Богатая тромбоцитами плазма (БоТП, PRP) и обогащенная фибрином плазма (PRF) являются аутогенными источниками факторов роста, которые получают в результате деления цельной крови по градиенту плотности [64]. При таком методе деления цельной крови удастся получить БоТП с концентрацией тромбоцитов на 338% больше, чем в периферической крови. В БоТП содержатся высокие концентрации факторов роста, которые стимулируют различные биологические процессы, такие как хемотаксис, ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток, что в свою очередь способствует процессам регенерации тканей [19;64;95;105;130;147;213]. Факторы роста – это биологически активные молекулы полипептидного происхождения, которые стимулируют репаративные процессы, тем самым сокращая сроки заживления раны. В БоТП смогли определить тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста b1 (TGF-b1) и трансформирующий фактор роста b2 (TGF-b2) [47;56;62;64]. Cieřlik-Bielecka A. et al. (2018) опубликовали данные о положительной активности PRP в отношении *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [124].

PRF представляет собой следующее поколение тромбоцитарных концентратов [119;228]. В отличие от БоТП PRF характеризуется медленной полимеризацией во время приготовления, что способствует образованию волокнистой белковой сети, которая способствует усилению миграции и пролиферации клеток. Являясь резервуаром тромбоцитов, цитокинов, лейкоцитов и иммунных клеток, PRF обеспечивает длительное высвобождение таких цитокинов как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), PDGF, TGF, эпидермальный фактор роста (EGF), которые играют ключевую роль в заживлении сосудов и тканей, формировании грубой волокнистой фиброзной ткани. PRF усиливает ангиогенез, ускоряет заживление поврежденных тканей за счет

положительного воздействия на эпителиальные клетки и фибробласты [101;122;131;132;133;228].

PRF используется в целях профилактики развития и лечения постэкстракционных осложнений, связанных с потерей кровяного сгустка: при введении в лунку удаленного зуба PRF выполняет роль стабильного сгустка для неоваскуляризации и ускоренной регенерации тканей [64; 83; 93; 101; 168; 198; 201; 226; 228; 233]. Такой метод ведения лунок был предложен для пациентов с ослабленным иммунитетом и сопутствующей соматической патологией [64;112;129;137;172;201]. Kour P. et al. (2018) также отметили, что благодаря наличию лейкоцитов в своем составе PRF проявляет антибактериальное действие в отношении *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [170].

Rastogi S. et al. (2018) [201] использовали PRF в лечении пациентов с альвеолитом и показали эффективность применения данной методики: в исследование были включены пациенты без соматической патологии, которым ранее была проведена операция удаления моляра верхней/нижней челюсти и которые не получали никакого лечения по причине присоединившегося воспалительного процесса. Осмотр пациентов был проведен на 1, 3, 7 и 14 сутки после введения PRF в лунку с подтвержденным альвеолитом. Эффективность проводимого лечения оценивали по таким параметрам как боль (по шкале VAS – Visual Analogue Scale), гиперемия и отек мягких тканей вблизи лунки зуба, а также формирование грануляционной ткани внутри лунки. Согласно опубликованным результатам, пациенты отмечали сильную боль в день обращения, но на 3 и 7 сутки после операции наблюдали значительное снижение болевого синдрома. К 7 суткам после внесения фибрина снижалась и степень воспалительных явлений вокруг лунки зуба, к 14 суткам завершалось формирование грануляционной ткани по всему объему лунки [201].

Распространение получило также применение плазмы, обогащенной факторами роста (PRGF): она состоит из тромбоцитов, факторов роста и фибриногена, не содержит в себе лейкоцитов. Альфа-гранулы тромбоцитов

содержат высокую концентрацию факторов роста, таких как PDGF, фактор роста ткани, тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PDEGF), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), интерстициальный фактор роста (IDF-1), фактор тромбоцитов (PF-4). Эти факторы увеличивают сосудистую сеть в тканях за счет усиления ангиогенеза, хемотаксиса макрофагов и фибробластов, увеличения производства грануляционной ткани и эпителизации, усиления остеогенеза [64;194;198;217;229].

Pal U.S. et al. (2013) [194] сравнивали эффект плазмы, обогащенной факторами роста, с традиционным способом лечения альвеолита – применением цинк-оксид-эвгеноловой пасты. В качестве носителя для PRGF была использована желатиновая губка. В целом авторы исследования отметили клиническую эффективность применения факторов роста на лунку удаленного зуба: отмечали скорейшее заживление и эпителизацию, однако в группе сравнения болевые ощущения исчезали значительно раньше, что связано с применением эвгенола [194]. Аналогичные результаты использования PRGF были получены Mozzati M. et al. (2010) [184], Rutkowski J.L. et al. (2010) [209].

Стабильность кровяного сгустка в раннем постоперационном периоде является одним из факторов профилактики развития воспалительных постэкстракционных осложнений [20;36]. Кровяной сгусток является каркасом для процесса ангиогенеза и формирования грануляционной ткани в лунке удаленного зуба не только в здоровых лунках, но и в лунках с уже развившимся альвеолитом на этапах лечения. Наличие гемостатических компонентов в препаратах для лечения альвеолита является профилактикой лизиса и атрофии кровяного сгустка, а также возможных нарушений в организации сгустка [61;64]. В качестве таких препаратов используют различные гемостатические губки, например препарат «Тахокомб» («Nusomed», Австрия), содержащий в своем составе фибриноген и тромбин, а в качестве вспомогательных веществ альбумин, коллаген, L-аргинина гидрохлорид, натрия хлорид, натрия цитрат, рибофлавин [61;64].

Дыгов Э.А. и соавт. (2013) [20] для лечения альвеолита использовали препарат «β-гемостопан-2» (ООО НТЦ РИА «Полиферм», Россия). В состав этого препарата входят диальдегидцеллюлоза, содержащая гемостатический комплекс,

бактериолитический фермент лизоцим в разрыхленной форме и анестезин. В основной группе исследования у пациентов с альвеолитом после проведения местной анестезии удаляли остатки кровяного сгустка, выполняли кюретаж и промывали лунку комбинацией 30% раствора линкомицина гидрохлорида и 1% раствора диоксидина в соотношении 3:1, лунку заполняли препаратом «β-гемостопан-2». В контрольной группе лечение пациентов с альвеолитом проводили по традиционной методике – после ревизии лунки и ее антисептической обработки вводили йодоформный тампон. Авторы работы сообщают об основном преимуществе исследуемого препарата – «β-гемостопан-2» быстро обеспечивал консолидацию кровяного сгустка, препятствовал попаданию в лунку микроорганизмов и остатков пищи. У 90,5% пациентов основной группы уже к концу первых суток болевой синдром был полностью купирован, значительно снизились воспалительные явления с коллатеральных тканей. У пациентов контрольной группы признаки воспаления сохранялись в среднем на $2,3 \pm 1,05$ суток дольше, чем у пациентов основной группы. Среднее число посещений у пациентов основной группы составило $2,1 \pm 0,4$, у пациентов контрольной группы – $5,4 \pm 0,3$ [20].

Значимую роль в патогенезе альвеолита играет инфицирование лунки зуба. В связи с этим одним из направлений профилактики развития и лечения альвеолита является изучение действия антибактериальных препаратов и повышение эффективности антибактериальной терапии [9;10].

Одним из методов профилактики развития альвеолита является назначение системных антибактериальных препаратов, таких как пенициллины, клиндамицин, эритромицин, метронидазол [26;52;64;77;96;100;107;135;148;150;169;206;211;234]. Однако данное назначение в профилактических целях оспаривается из-за возможности развития устойчивых штаммов бактерий, развития гиперчувствительности и нарушения микрофлоры пациента [76; 97; 102; 111; 155; 169; 203].

Систематические обзоры литературы и мета-анализы продемонстрировали противоречивые результаты успешности применения системных

антибактериальных препаратов в профилактике развития воспалительных процессов при удалении нижнего третьего моляра: авторы не отмечали существенного достоверного различия между сравниваемыми группами пациентов и эффективности использования этих препаратов [64;99;161;162;179;191;222]. По мнению некоторых авторов использование системных антибиотиков для лечения альвеолита также является необоснованным, поскольку воспалительный процесс затрагивает лишь тонкую кортикальную пластинку, выстилающую лунку удаленного зуба, поэтому для лечения данного заболевания достаточно препаратов местного действия [64;96;183].

Богатов В.В. и соавт. (2019) [10] в эксперименте продемонстрировали значимость инфицирования лунки как одного из факторов развития альвеолита, а также оценивали эффективность двух методов лечения, традиционного с применением йодоформного тампона и авторского метода с использованием низковолнового лазера и лекарственного средства на основе антибактериального препарата «Грамицидин С». Оценку эффективности лечения проводили на основании данных осмотра и гистологического исследования. В лунки удаленных зубов у крыс вносили гранулы остеопластического материала, пропитанные гнойным экссудатом.

У животных обеих групп на 3 сутки в лунках определяли картину умеренного воспалительного процесса: в костной ткани отмечали наличие участков остеолита, по их периферии – участки кровоизлияния. К 5 суткам в обеих исследуемых группах отмечали значительное снижение признаков воспаления. Однако в контрольной группе выраженность воспалительного процесса в тканях была несколько выше. К 7 суткам в исследуемых группах по результатам гистологического исследования определяются различия в течение процессов: у животных, которым проводили обработку лунок по авторской методике, определяли очаги остеонеогенеза и умеренные склеротические изменения подэпителиальной стромы, единичные скопления лимфоцитов, а в лунках, которые вели по традиционному протоколу с применением йодоформной турунды, – характерная картина стихания воспалительного процесса. На 9 сутки от начала

эксперимента в группе исследования фиксировали картину умеренных процессов регенерации и остеогенеза, а в контрольной группе – стихание воспалительных процессов и формирование грубоволокнистой соединительной ткани. По результатам гистологического исследования авторы пришли к выводу, что применение лекарственного средства на основе антибактериального препарата «Грамицидин С» и курса низковольтного лазера оказалось более эффективным в лечении альвеолитов в сравнении с традиционной методикой с применением йодоформного тампона [10].

Rodrigues M.T. et al (2011) [205] в схожем экспериментальном исследовании на крысах также проводили сравнительную гистоморфометрическую оценку кинетики заживления, определяли концентрацию С-реактивного белка и проводили микробиологическое исследование содержимого лунок. У всех инфицированных животных отмечали значительную задержку заживления ран, формирование стойкого полиморфно-ядерного инфильтрата и низкую плотность новообразованной костной ткани. Наибольшее значение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови наблюдали на 3 сутки после инфицирования лунок; данный показатель постепенно снижался, однако в сравнительном аспекте показатели данного маркера воспалительного процесса были значительно выше у инфицированных животных, чем у животных с нормальным заживлением лунки. В инокуляционном материале присутствовали *Carpocytophaga ochracea*, *Fusobacterium nucleatum* ss *nucleatum*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus anginosus*, *Treponema socranskii*, *Streptococcus sanguis* [205].

Значительное число исследований посвящено местному применению антибактериальных препаратов для профилактики развития альвеолита. Наиболее многообещающие результаты были отмечены при использовании тетрациклина [169].

Хлоргексидин является наиболее широко используемым антисептиком в стоматологической практике [52;87;149;192;208]. Хлоргексидин влияет на цитоплазматическую проницаемость бактериальных клеток, вызывает осаждение белков и нуклеиновых кислот. При значениях pH 5-8 хлоргексидин обладает

бактерицидным действием против грамположительных бактерий (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*), а также против большого числа грамотрицательных микроорганизмов [181]. Такие свойства хлоргексидина как широкий спектр действия препарата, воздействие на анаэробную флору и отсутствие резистентности микроорганизмов делают его одним из препаратов выбора для профилактики развития альвеолита [64;88;149;174;202;207;224].

Хлоргексидин, представленный в виде геля, может быть использован непосредственно в лунке удаленного зуба: форма геля позволяет препарату длительно воздействовать на лунку по сравнению с раствором хлоргексидина [154;158;202;207]. Haraji A. et al. (2013) изучали влияние 0,2% биоадгезивного геля хлоргексидина на снижение частоты возникновения альвеолита и по результатам своей работы сообщили о положительных результатах при снижении частоты возникновения на 60-70% [153]. В других исследованиях, напротив, эффективность геля на основе хлоргексидина не была доказана [118;202;230;235].

Requena-Calla S., Funes-Rumiche I. (2016) [202] после удаления нижнего третьего моляра вносили в лунку удаленного зуба 1 мл 0,12% гель хлоргексидина, у пациентов другой группы – гель плацебо. У пациентов экспериментальной группы не было отмечено случаев развития альвеолита, в контрольной группе – только у одного пациента. При этом болевые ощущения в области удаленного зуба на пятые сутки после операции были значительно ниже у пациентов экспериментальной группы по сравнению с пациентами контрольной группы. Авторы исследования предположили, что хлоргексидиновый гель снижает микробную популяцию в месте хирургического вмешательства, и, таким образом, снижает выделение медиаторов воспаления, которые образуются в результате бактериальной активности, что в свою очередь снижает болевые ощущения [202].

Shad S. et al. (2018) [215] оценивали эффективность применения 0,2% биоадгезивного геля хлоргексидина для профилактики развития альвеолита. В исследование были включены 180 пациентов, которым проводили удаление ретинированных нижних третьих моляров. Все пациенты были разделены на две группы: в группе исследования после удаления нижнего третьего моляра в лунку

вводили 0,2% гель на основе хлоргексидина, а в группе сравнения – плацебо. В исследование включили пациентов в возрасте от 21 до 35 лет без тяжелой соматической патологии, также в исследование не включали курящих пациентов, принимающих оральные контрацептивы, а также пациентов, у которых во время операции было использовано более 2 карпул анестетика (2% лидокаин с эпинефрином 1:100000). Таким образом, авторы исследования постарались исключить пациентов с повышенной вероятностью развития альвеолита. В результате у 7,7% пациентов из группы исследования было зафиксировано возникновение альвеолита, при этом в группе сравнения данное осложнение возникло у 17,7% пациентов. Авторы пришли к выводу, что вероятность развития альвеолита при удалении ретинированных нижних третьих моляров в 2,3 раза ниже при использовании геля на основе хлоргексидина [215]. Аналогичные данные в своих исследованиях получили Hita-Iglesias P. et al (2008) [158], Babar A. et al (2012) [104].

В некоторых исследованиях авторы отмечали, что применение 0,12% раствора хлоргексидина до операции и во время вмешательства снижает частоту развития альвеолита [148;156;169].

Halabi D. et al. (2018) [149] оценивали эффективность применения 0,12% раствора хлоргексидина у пациентов с повышенными рисками развития постэкстракционных осложнений. В исследование включали курящих пациентов (более 5 сигарет в день), с перенесенной инфекцией в области проводимого хирургического вмешательства (пациенты с клиническими диагнозами хронический периодонтит и в стадии обострения, острые/обострения хронических состояния пародонта, перикорониты и пр.), а также пациентов с травматической экстракцией (с отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, применением вращающихся инструментов, длительными экстракциями). В исследование были включены 744 пациента: в группе исследования, начиная со следующего дня после операции, пациенты должны были использовать 15 мл 0,12% раствора хлоргексидина для ополаскивания полости рта дважды в день на протяжении 7 дней; в группе сравнения была использована стерильная вода. Частота

возникновения альвеолита составила 4,97%, в группе исследования была зафиксирована частота 2,69% (10 пациентов), в группе сравнения – 7,26% (27 пациентов). По мнению авторов, использование антисептика в виде полоскания после экстракции оказывается эффективным методом профилактики развития альвеолита, в сравнении с плацебо, особенно у пациентов группы риска [149].

Широкое применение в стоматологической практике получили препараты для местного применения на основе йодоформа. Лекарственные средства на основе этого вещества изготавливаются в виде растворов, порошков, паст, губок, жгутиков и пр., оказывают антисептическое, дезинфицирующее, бактерицидное, противогрибковое, противопротозойное и противовирусное действие [28;29;30;36;60]. При гидролизе йодоформа выделяется йод, образующий с белками бактериальной клетки иодамины и коагулирующий их, что приводит к гибели бактерий. При этом взаимодействии образуется и побочный продукт – муравьиная кислота, которая оказывает раздражающее действие на ткани пациента [36;98].

Костина И.Н. и соавт. (2018) [36] проводили экспериментальное исследование с наиболее распространенными на российском рынке препаратами для местного лечения и профилактики развития альвеолита, содержащими йодоформ. Целью работы было оценить физико-химические свойства распространенных препаратов на основе йодоформа и, в частности, процесс и скорость десорбции йода. В исследование были включены йодоформный бинт (5% содержание йодоформа), «Альвостаз-жгутик» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) (вискозный жгутик-тампон из нетканного материала, который пропитан раствором трикальция фосфата, эвгенола, оливкового масла, йодоформа), «Альвостаз-губка» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) (коллагеновые блоки, которые пропитаны аналогичным раствором, что и жгутики), губка «Альванес» (ОЭЗ «ВладМиВа», Россия) (лиофилизированная коллагеновая губка, в состав которой введены лидокаин, йодоформ, гемостатики), порошок «Альванес» (ОЭЗ «ВладМиВа», Россия) (в состав входят пищевой полисахарид, образующий с кровью гель, альгинат натрия, 0,01% йодоформа), антисептическая паста «Альванес» (ОЭЗ

«ВладМиВа», Россия) (в состав входят прополис, йодоформ 5%, пчелиный воск, пастообразователь). Концентрацию йодоформа, выделяющегося из препаратов, оценивали спектрофотометрическим методом сразу после помещения в модельный раствор, каждые 15 минут в течение первых 2 часов, на 1 и 2 сутки. Несмотря на то, что все препараты отличались как по количеству йодоформа, так и по десорбции йода в водную среду, содержание йодоформа в препаратах не превышало предельно допустимой концентрации (2000 мкг в сутки). Десорбция йода из турунды через 15 минут была существенно ниже, чем из нетканного жгутика; из коллагеновой губки остается постоянной в течение первых суток, постепенно увеличивается через 48 часов; из порошка снижается через 45 минут; из пасты постепенно увеличивается, достигая своего максимума ко второму часу от введения и сохраняя концентрацию в течение 48 часов. Авторы эксперимента говорят о том, что степень и пролонгированность выхода йодоформа из препаратов разной лекарственной формы необходимо учитывать при лечении необходимо учитывать в практике при лечении пациентов с альвеолитом [36].

Достаточно распространенным препаратом для лечения альвеолита является «Alvogyl» (Septodont). Он представляет собой волокнистую пасту коричневого цвета. В состав препарата входят такие активные ингредиенты как бутилпараминобензоат (25,7 г/ 100 г), йодоформ (15,8 г/ 100 г), эвгенол (13,7 г / 100 г). В состав данного препарата также входят масло перечной мяты, лаурилсульфат натрия, карбонат кальция, оливковое масло [64;219].

Supre N.B. et al. (2018) [219] проводили оценку клинической эффективности применения препарата «Alvogyl» в сравнении с приготовленной цинк-оксид-эвгеноловой пастой. Пасту изготавливали самостоятельно, смешивая порошок и жидкость. В состав порошка входили 80% оксида цинка, 20% полиметилметакрилата, следы стеарата цинка, ацетата цинка, тимола; в состав жидкости входили 85% эвгенола и 15% оливкового масла. В исследование включили 50 пациентов с альвеолитом, которые были разделены на две группы: у пациентов первой группы после антисептической обработки лунки раствором бетадина и стерильным физиологическим раствором использовали «Alvogyl», у

пациентов второй группы – обтурирующую повязку, пропитанную цинк-оксид-эвгеноловой пастой. Пациентов повторно вызывали на перевязку раны на 3, 5, 7 и 10 сутки и оценивали болевой синдром, скорость заживления и возможность развития осложнений. Оценку болевого синдрома проводили по распространенной шкале VAS. Согласно полученным данным, интенсивность боли снижалась быстрее в группе пациентов, у которых применяли «Alvogyl»: среднее время, необходимое для полного исчезновения боли, составило 6,52 дня в сравнении с другой группой, где в среднем данный показатель составил 9,06 дня. Среднее время, необходимое для заживления лунки, составило 7,47 дня у пациентов первой группы и 9 дней у пациентов второй группы. При этом стоит отметить, что среднее количество необходимых перевязок составило 2,72 и 3,88 дня для первой и второй группы соответственно. Авторы исследования пришли к выводу, что препарат «Alvogyl» является достаточно успешным комбинированным препаратом для лечения постэкстракционных осложнений [219].

Также для профилактики развития альвеолита используют и йод-содержащие растворы, например раствор для полоскания рта «Повисеп» (Повидон-йод, бетадин). Данный препарат представляет собой водорастворимое комплексное соединение йода с поливинилпироллидоном. Раствор бетадина медленно выделяет йод, он несколько слабее других препаратов, но также менее токсичен. При контакте со слизистой оболочкой из комплекса выделяется ионизированный йод, который оказывает антисептическое действие благодаря высокой окислительной способности. Также данный препарат оказывает бактерицидный, фунгицидный, спороцидный, избирательно противовирусный эффекты, также описаны его кровоостанавливающее и противовоспалительное действие [52;155].

Cardoso C.L. et al. (2011) [117] в экспериментальном исследовании на крысах линии Вистар проводили сравнительный анализ заживления лунок зубов с альвеолитом на основании полимеразной цепной реакции (ПЦР) экспрессии генов факторов роста и других цитокинов, участвующих в метаболизме костной ткани и заживлении ран: коллагена I типа, VEGF, остеокальцина, щелочной фосфатазы, транскрипционного фактора, связанного с дифференцировкой остеобластов

(RUNX2), фактора некроза опухолей альфа (TNF- α). Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 1 группа (контрольная) была представлена незараженными лунками, 2 группа не получала никакого лечения, 3 группа – лунку орошали 2% раствором йодида натрия и 3% раствором перекиси водорода, 4 группа – проводили кюретаж, промывали лунку физиологическим раствором и заполняли пастой на основе метронидазола. Животных выводили из эксперимента на 6, 15 и 28 сутки после проведенного удаления [117].

Результаты биохимических исследований сопоставляли с гистологической картиной заживления лунок: в контрольной группе отмечали значительное новообразование костной ткани к 28 суткам; в 3 и 4 группах фиксировали схожее течение процесса заживления, а костеобразование, по сравнению с контрольной группой, было ниже; во 2 группе без проводимого лечения отмечали наименьшее образование костной ткани. Авторы получили положительную корреляцию между образованием костной ткани в лунке и экспрессией остеокальцина и транскрипционного фактора, связанного с дифференцировкой остеобластов. В отличие от остеокальцина, корреляции между значениями щелочной фосфатазы и степенью минерализации лунки, однако во 2 группе, где не проводили никакого лечения, экспрессия гена щелочной фосфатазы также была низкой [117].

Фактор некроза опухоли альфа является цитокином, который оказывает значительное влияние на течение воспалительного процесса, на степень миграции клеток и на эндотелий сосудов. Этот цитокин присутствует на начальных фазах воспаления. Наибольшая экспрессия TNF- α (в два раза выше, чем в других группах) была отмечена в группе без лечения альвеолита, а наименьшая экспрессия – у животных контрольной группы. Микробные антигены способствуют выработке медиаторов воспаления, среди которых есть и TNF- α . Значительное выделение провоспалительного цитокина способствует миграции воспалительных клеток в лунку, увеличению объема воспалительного инфильтрата. В группах 3 и 4 авторы отметили снижение значения выделения TNF- α после начала лечения, что соответствовало снижению объема воспалительного инфильтрата [117].

Согласно полученным результатам ПЦР экспрессии генов факторов роста авторы пришли к выводу, что нет существенной разницы между вариантами обработки лунки с присоединившимся воспалительным процессом, а также рекомендовали использовать маркеры RUNX2, остеокальцин и TNF- α в качестве индикаторов заживления костной ткани в лунке и оценки воспалительного инфильтрата [117].

Среди методов лечения альвеолита распространение получили и физиотерапевтические методы. Для воздействия на патогенную микрофлору активно применяется озонотерапия [17;34;64;80;81;82]. Лечебное действие озонотерапии связано с высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обеспечивает дезинфицирующее действие в отношении микроорганизмов, а также активизирует метаболические процессы в тканях организма, обладает дезинтоксикационным и иммуномодулирующими действиями [17;103;214].

Светодиодное излучение красного и инфракрасного диапазонов также активно применяют в хирургической стоматологии: они стимулируют эпителизацию, активизируют микроциркуляцию и обладают противовоспалительным действием [17;34;40;80;81;82].

Дикопова Н.Ж. и соавт. (2019) [17] изучали антибактериальную и клиническую эффективность применения озонотерапии и светодиодного излучения различных длин волн при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюстей. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы: в первую группу вошли пациенты, которым в комплекс терапии альвеолита включали курс озонотерапии и светодиодного облучения красным светом (630 нм); во второй группе озонотерапию сочетали со светодиодным облучением зеленым светом (530 нм); в третьей группе использовали комбинацию озонотерапии и облучения синим светом (470 нм); четвертая группа была контрольной и лечение пациентов проводили по традиционной методике [17].

При воздействии озонотерапии и светодиодного воздействия красного света на третий день лечения отмечали значительное снижение числа микроорганизмов

по сравнению с контрольной группой: выраженное снижение числа стрептококков, коринебактерий, энтеробактерий, пептострептококков и актиномицет. К 5 дню исследования сохранялась положительная динамика снижения микробной контаминации: уменьшение стрептококковой флоры достигло 51%, а *Enterobacter spp.* и *Staphylococcus aureus* в лунках не определяли. Аналогичные результаты были получены и при использовании облучения зеленым светом, однако несколько выше была обсемененность дрожжеподобными грибами рода *Candida* (на 12% выше, чем в других исследуемых группах). При использовании озонотерапии и синего света к третьим суткам фиксировали значительное снижение числа стрептококков, коринебактерий, энтеробактерий, пептострептококков и актиномицет – на 61%. К 5 суткам уменьшение стрептококковой флоры достигло 46%, а *Enterobacter spp.* и *Staphylococcus aureus* в лунках не определяли, как и у пациентов 1 группы [17].

При клинической оценке сочетанного действия озонотерапии и светодиодного излучения на лунки удаленных зубов авторы отметили положительное воздействие красного света (630 нм): боли исчезали после первых 2—3 процедур к 4 суткам от начала лечения, в то время как при использовании зеленого и синего света болевой синдром полностью проходил только к 8 дню. В контрольной группе боли сохранялись вплоть до 10—12 дня от начала лечения и характеризовались как выраженные, резкие, постоянные, с иррадиацией по ходу ветвей тройничного нерва. При сравнении степени выраженности воспалительных явлений также наилучшие результаты были получены у пациентов первой группы: к третьему дню исчезали явления перифокального воспаления, гиперемия и отек, начиналось гранулирование раны, а эпителизация наступала к 10 суткам. При использовании синего и зеленого света локальные признаки воспаления сохранялись до 5—7 суток, а при традиционном методе лечения – до 10—12 дня. Авторы исследования наглядно показали эффективность проводимой терапии, сокращение сроков реабилитации пациентов и снижение болевого синдрома, что соответствует основным современным направлениям в лечении воспалительных осложнений удаления зуба [17].

Результаты проведенного исследования также были подтверждены изучением биохимических показателей смешанной слюны: в полученном супернатанте иммуноферментным методом определяли количество провоспалительного интерлейкина 1β (пг/мл) и С-реактивного белка (мг/л), а спектрофотометрическим методом – количество альбумина (г/л). Наилучший терапевтический эффект наблюдали при комплексном лечении альвеолита с применением озонотерапии и светодиодного излучения красного света: через 5 дней после начала лечения в слюне не выявляли С-реактивный белок, снижалось количество альбумина и интерлейкина 1β . К 10 суткам эти показатели становились еще ниже, что соответствует стиханию воспалительного процесса. При традиционном методе лечения альвеолита С-реактивный белок присутствовал в слюне во все сроки исследования, что свидетельствует об острой фазе воспалительного процесса. Подтверждало течение воспаления и наличие интерлейкинов 1β и альбумина, которые выделялись до 10 дня исследования [80].

1.3. Препараты на основе коллагена, применяемые для лечения пациентов с альвеолитом

При разработке новых лекарственных препаратов, в частности для профилактики развития и лечения альвеолита челюстей, большое внимание исследователи уделяют не только самому действующему веществу, но и непосредственному воздействию носителя на раневой процесс. В качестве такого фиксирующего материала часто используют коллаген [22].

Коллаген является одним из наиболее распространенных препаратов для заполнения постэкстракционных лунок, поскольку он оказывает благоприятное воздействие на местный гемостаз и стимулирует процессы заживления костной ткани [120]. Коллаген I типа представляет собой основной компонент экстрацеллюлярного матрикса и играет роль каркаса для осаждения нем остеобластов. Данный вид коллагена используется при проведении реконструктивных вмешательств мягких тканей и костной ткани [120;186].

Распространенным препаратом для профилактики и лечения альвеолитов является губка «Альвостаз» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия). Это лекарственное средство представляет собой кровоостанавливающий и антисептический компресс, представленных в виде гемостатических коллагеновых кубиков. В состав также введены эвгенол, тимол, кальция фосфат, бутилпарааминобензоат, йодоформ, лидокаин, прополис [35;64].

Коваленко Я.О. и соавт. (2015) [35] сообщают, что в случае профилактического использования губки «Альвостаз» при удалении зубов по причине обострения хронических одонтогенных процессов, сложном удалении зубов, удалении ретенированных зубов и пр. альвеолит возникал лишь у 3% пациентов. Также авторы отмечают ускорение репаративных процессов, подавление роста патогенной микрофлоры и скорейшую эпителизацию раневой поверхности при использовании данного препарата с коллагеном [35].

Ешиев А.М., Абдышев Т.К. (2016) [22] для лечения пациентов с альвеолитом проводили антисептическую обработку лунок 0,02% раствором «Декасан» и заполняли лунку гемостатической губкой с коллагеном «Тахокомб». В группе сравнения лечение пациентов проводили по традиционной методике: промывание лунки раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% и рыхлая тампонада йодоформной турундой. Эффективность проводимого лечения оценивали не только по данным клинического обследования, но и по результатам морфологического исследования.

В день обращения в лунке зуба определяли отечную ткань, выраженную инфильтрацию лейкоцитами, преимущественно нейтрофилами, и наличие микроорганизмов. В лунках отмечали расстройства микроциркуляции, такие как гемо- и лимфостаз, набухание эндотелиоцитов. В исследуемой группе на четвертые сутки фиксировали снижение количества лейкоцитов в окружающих тканях, увеличение количества макрофагов, увеличивается число фибробластов. По сравнению с контрольной группой отмечали менее выраженные явления отека, лейкоцитарной инфильтрации и повышенной сосудистой проницаемости. В поле зрения встречали островки грануляционной ткани с фибробластами. К восьмым

суткам грануляционная ткань созревала, увеличивалось количество фибробластов и нормализовалась работа сосудов микроциркуляторного русла [22].

В группе сравнения на четвертые сутки отмечали сохраняющееся расстройство микроциркуляции, разрыхление базальных мембран, формирование микротромбов. Преобладают юные формы фибробластов. Грануляционная ткань начинали определять только на восьмые сутки, а на 12 сутки сохранялись явления воспалительной реакции [22].

Cho H. et al. (2015) [120] оценивали частоту возникновения постэкстракционных осложнений, в частности развитие альвеолита, после удаления нижнего третьего моляра. В исследование были включены 2697 пациентов, которым были удалены 3869 зубов. Лунки удаленных моляров были заполнены препаратом «Ateloplug» (Bioland), состоящим из коллагена I типа. Общая частота постоперационных осложнений составила 4,52%, а альвеолит развился лишь в 1,14% случаев. По мнению авторов исследования, препараты на основе коллагена за счет их гемостатического эффекта и стабилизации кровяного сгустка могут быть рекомендованы для профилактики развития таких осложнений как альвеолит, постоперационная гематома, нагноение операционной раны [120].

Коллаген может быть применен и в форме геля. Иорданишвили А.К. и соавт. (2017) [29] для профилактики развития альвеолита у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, применяли ранозаживляющий препарат «Агракол». Это биodeградируемый гидрогель, образующий на поверхности раны эластичную водо- и воздухопроницаемую пленку. В состав данного препарата входят гидролизат коллагена, натриевая соль альгиновой кислоты, антисептики (катапол, диоксидин, повидон), а также гипохлорит натрия, глицерин. В контрольную группу были включены 25 пациентов, у которых заживление раны проходило под кровяным сгустком. В основной группе (37 пациентов) поверх кровяного сгустка наносили тонкий слой исследуемого препарата (до 1 мм). В контрольной группе частота возникновения альвеолита составила 68,0%, а у пациентов основной группы – 29,73%, при этом авторы отмечают, что течение воспалительного процесса в основной группе было менее выраженным [29].

Итак, одним из наиболее актуальных вопросов современной хирургической стоматологии по-прежнему является профилактика развития и лечения постэкстракционных осложнений, в частности альвеолита челюстей. Для лечения воспалительных осложнений удаления зуба существует большое число фармакологических средств и методов лечения, однако наиболее оптимальный метод так и не был найден [64]. Несмотря на значительное число лекарственных средств для лечения и профилактики развития альвеолитов и способов их применения, поиск и разработка препаратов для лечения данной нозологии остается крайне актуальным направлением стоматологии в связи с постоянно изменяющимся микробиоценозом лунок удаленных зубов, появлением новых антисептических и антибактериальных препаратов.

Интересной отечественной разработкой является коллагеновая губка «Альванес» (с линкомицином) (ООО «ТД «ВладМиВа», Россия), которая может быть использована в хирургической стоматологической практике после операции сложного удаления зуба и в терапии альвеолита. Данный препарат состоит из лиофилизированного коллагена, в который введены хлоргексидина биглюконат и линкомицина гидрохлорид. Линкомицин является распространенным антибактериальным препаратом, который оказывает бактериостатическое действие в терапевтических дозах и бактерицидное действие при более высоких концентрациях. Показано, что данный препарат подавляет белковый синтез бактерий и нарушает образование пептидных связей, ингибирует синтез белков в микроорганизмах, оказывая бактериостатическое и бактерицидное действие, активен в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans group*, *Corynebacterium diphtheria*, *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину. В проведенных ранее исследованиях было показано, что линкомицин, входящий в состав комбинированных лекарственных форм обладает не только антибактериальным, но и иммуномодулирующим действием, которое выражается в дозозависимой регуляции респираторного метаболизма лейкоцитов и макрофагов в очаге воспаления, стимуляции их фагоцитарной активности без альтерации тканей [66;75].

Таким образом, представляет интерес провести сравнительный анализ применения коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином и классическим методом ведения лунок под йодоформным тампоном при сложных удалениях зуба и при лечении альвеолита.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургическое лечение пациентов было проведено на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника №23 Департамента здравоохранения города Москвы». Микробиологическое и иммунологическое исследования были выполнены на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.1. Клинические 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 126 пациентов, из них с альвеолитом 54 пациента (43%), а также 72 пациента (57%) с аномалиями положения зубов, хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом вне стадии обострения, которым было показано проведение операции удаления зуба. Для достижения поставленной цели и решения задач был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).

В исследование включали 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 планировалось проведение операции удаления зуба.

По критериям включения из 126 пациентов в исследование вошли 75 пациентов с альвеолитом челюстей, а также пациенты с нарушениями прорезывания зуба, хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом вне стадии обострения, которым было рекомендовано проведение операции удаления зуба в плановом порядке.

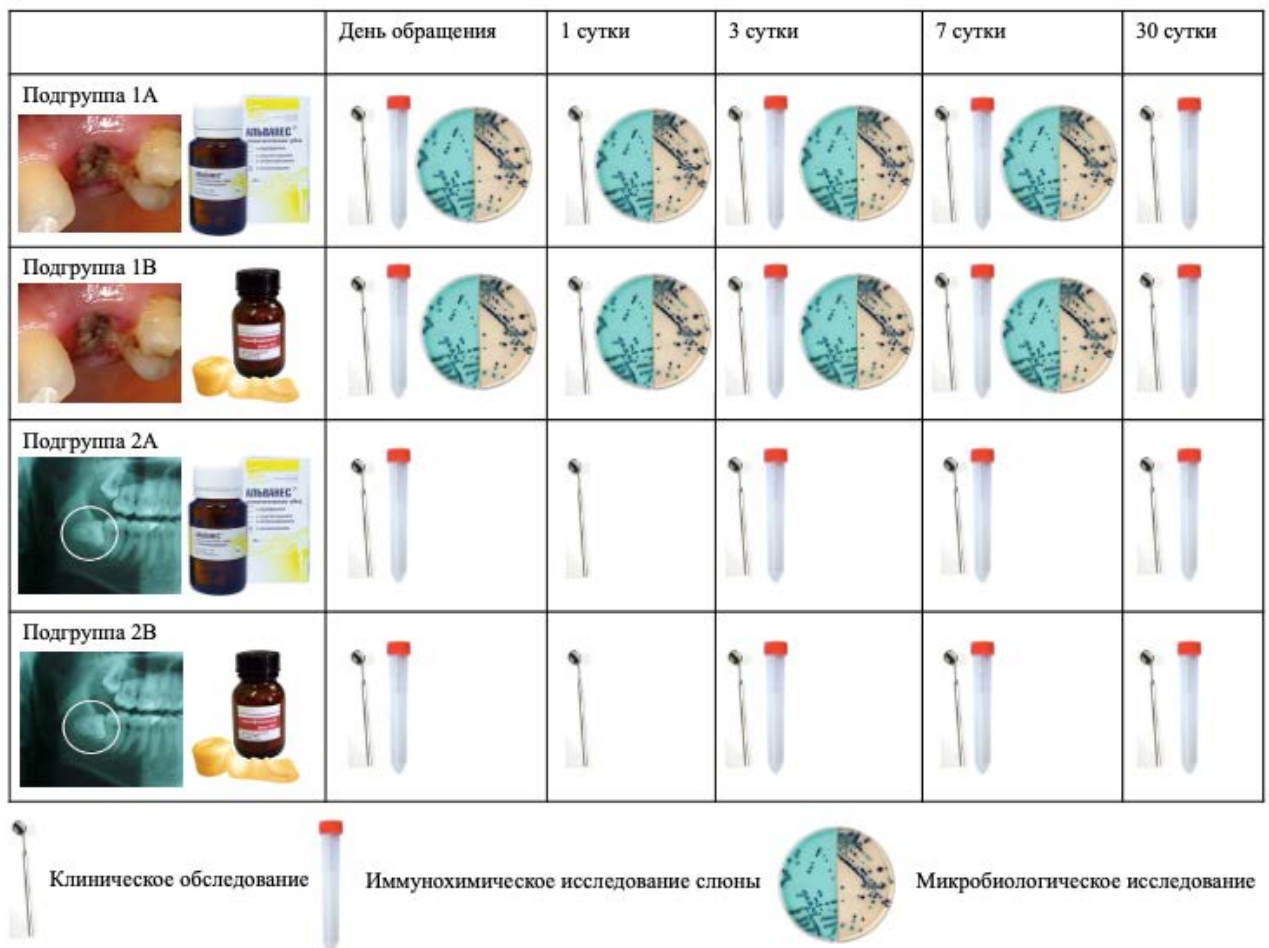


Рисунок 1 – Дизайн проведенного исследования

Из 75 пациентов было 38 мужчин и 37 женщин в возрасте от 18 до 65 лет без тяжелой соматической патологии.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст 18–65 лет;
3. Отсутствие выраженной сопутствующей патологии или сопутствующая патология в стадии компенсации;
4. Пациенты с диагнозом альвеолит челюстей (K10.3);
5. Пациенты с нарушениями прорезывания зуба, ретенированными и импактными зубами (диагнозы нарушение прорезывания зуба (K00.6), синдром прорезывания зуба (K00.7), ретенированные зубы (K01.0), импактные зубы (K01.1), хроническим периодонтитом (K04.5) и хроническим пародонтитом вне стадии обострения (K05.3), у которых планируется проведение удаления зуба.

Критериями невключения являлись:

1. несоответствующая возрастная группа;
2. наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации или обострения;
3. злокачественные новообразования любой локализации;
4. ВИЧ-инфекция;
5. психические заболевания, злоупотребление алкоголем или наркотиками в анамнезе, табакокурение (более 20 сигарет в день);
6. беременность, кормление грудью;
7. новообразования челюстей;
8. наличие аллергической реакции на лекарственное средство, входящее в состав исследуемого препарата.

Критериями исключения являлись:

1. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. беременность;
3. перенесенное суб- и декомпенсированное сопутствующее заболевание во время исследования;
4. нарушение рекомендаций врача, этапов диспансерного наблюдения.

2.1.1. Распределение пациентов по группам исследования

Для проведения данного 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 (Рисунок 2, Таблица 1).

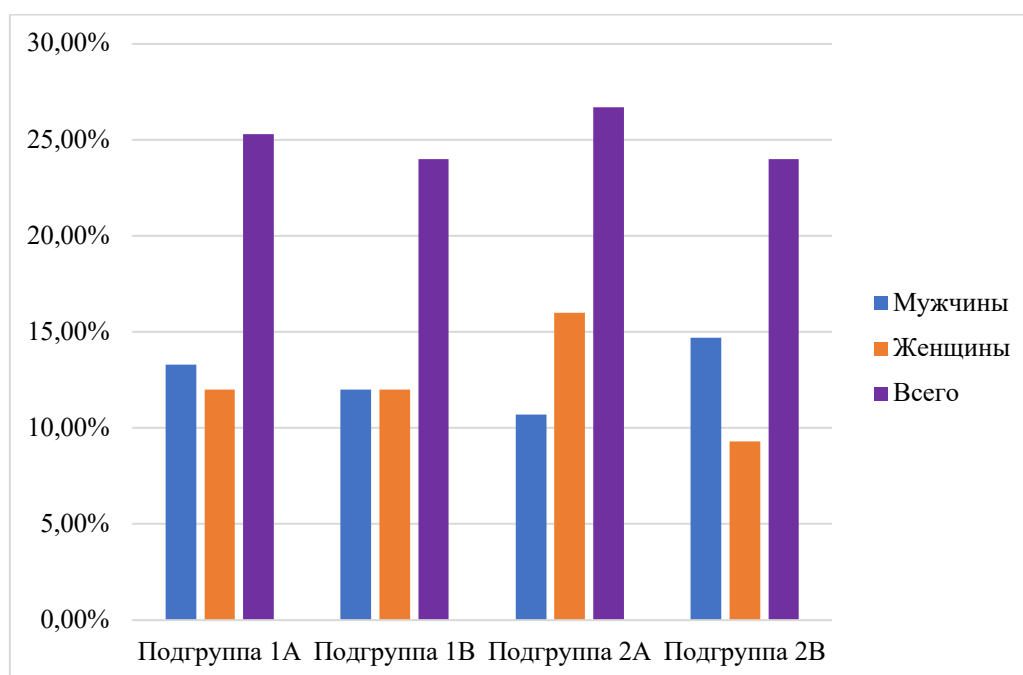


Рисунок 2 – Распределение пациентов по группам исследования (%)

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%

Продолжение Таблицы 1

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%

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, который является традиционным материалом для лечения данного постоперационного осложнения удаления зуба (Таблица 1).

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).

Все пациенты были распределены на 4 возрастные группы, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (Рисунок 3, Таблица 2). Было определено, что наибольшее количество пациентов, которым проводили хирургическое стоматологическое вмешательство, было в возрасте от 25 до 59 лет.

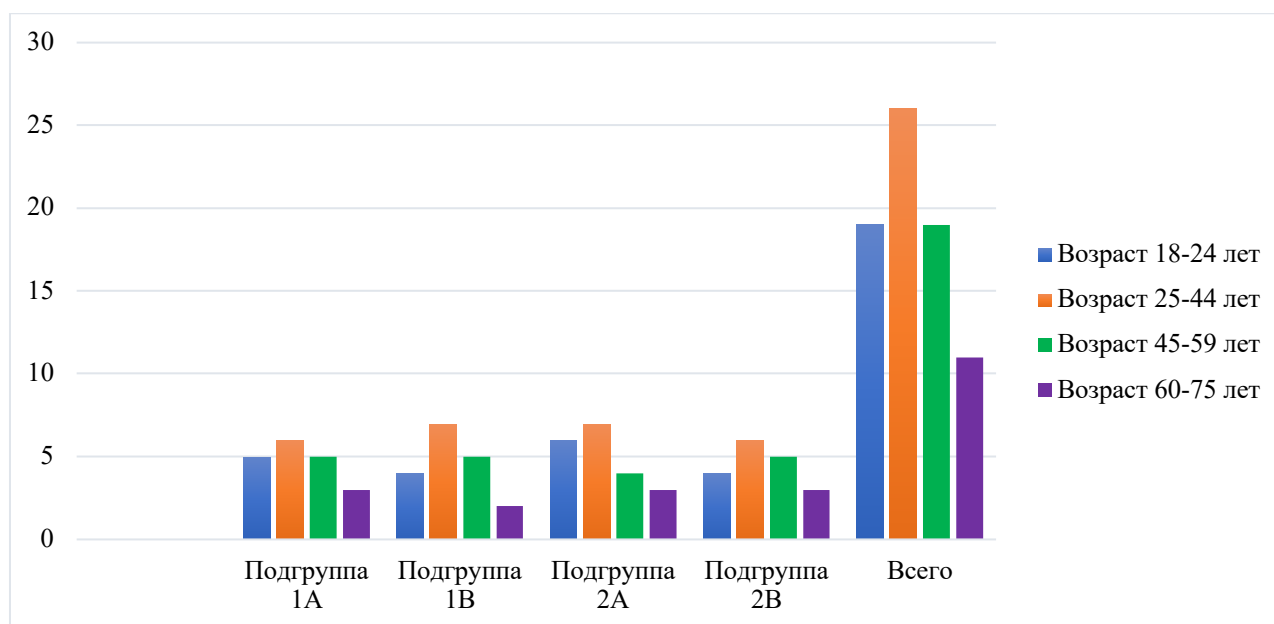


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрастным группам (абс.)

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту (абс., %)

Группы исследования	Возраст			
	18–24 лет Абс., %	25–44 лет Абс., %	45–59 лет Абс., %	60–75 лет Абс., %
Подгруппа 1А	5 (6,7%)	6 (8%)	5 (6,7%)	3 (4%)
Подгруппа 1В	4 (5,3%)	7 (9,3%)	5 (6,7%)	2 (2,7%)
Подгруппа 2А	6 (8%)	7 (9,3%)	4 (5,3%)	3 (4%)
Подгруппа 2В	4 (5,3%)	6 (8%)	5 (6,7%)	3 (4%)
Всего	19 (25,3%)	26 (34,6%)	19 (25,3%)	11 (14,7%)

Количество пациентов по гендерному и возрастному признаку во всех группах было сопоставимо.

2.1.2. Методы стоматологического обследования

В день обращения пациента оформляли амбулаторную карту стоматологического больного (форма 043/У), которая включает такие разделы как паспортные данные, жалобы пациента, развитие настоящего заболевания, анкета о состоянии здоровья (в том числе аллергологический анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания), зубную формулу, данные стандартного стоматологического обследования, пародонтологическую карту, карту

онкоскрининга, данные дополнительных методов обследования, диагноз. Пациентов с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, беременных, курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем и/или лекарственными препаратами, в исследование не включали.

При проведении внешнего осмотра оценивали общее состояние пациента, конституцию тела, поведение, речь, осматривали цвет кожных покровов и красной каймы губ, пальпировали мягкие ткани лица и шеи, регионарные лимфатические узлы. При помощи стоматологического зеркала и зонда проводили осмотр собственно полости рта: определяли вид окклюзии и соотношение зубных рядов, цвет и увлажненность слизистой оболочки губ, щек, языка, наличие отпечатков зубов, прикрепление уздечек и слизистых тяжей, состояние зубов и тканей пародонта. Во время осмотра зубов отмечали наличие кариозных полостей, некариозных поражений твердых тканей, подвижность зубов, качество реставраций и ортопедических конструкций, установленных ранее. Для диагностики осложнений кариеса проводили перкуссию зубов и проводили холодовую пробу. При необходимости пациентов направляли к врачу стоматологу-терапевту и/или врачу стоматологу-ортопеду.

Перед проведением оперативного вмешательства пациентам проводили оценку гигиенического состояния полости рта и пародонтологического статуса по данным клинического обследования и данных лучевых методов исследования. Плановые оперативные вмешательства проводили после выполнения профессиональной гигиены полости рта.

Все пациенты были проинформированы о диагнозе, плане и ходе лечения, развитии возможных осложнений. Оперативное вмешательство проводили только после подписания пациентом и лечащим врачом информированного добровольного согласия в двух экземплярах. На руки пациенту выдавали памятку о проводимом исследовании. На проведение исследования было получено разрешение Локального этического Комитета (выписка из протокола заседания №10-20 от 13.05.2020).

Клинический осмотр пациентов проводили до проведения оперативного вмешательства, на 1, 3, 7 и 30 сутки после проведения оперативного вмешательства. Контрольные осмотры пациентов также назначали через 3 и 6 месяцев после проведения оперативного вмешательства с целью оценки заживления лунок удаленных зубов и планирования дальнейшей стоматологической реабилитации пациентов.

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»:

0 баллов – боли нет;

1, 2, 3 балла – слабая боль;

4, 5, 6 баллов – умеренная боль;

7, 8, 9, 10 – выраженная боль [21].

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:

0 баллов – отсутствует;

1 балл – слабо выражен;

2 балла – умеренно выражен;

3 балла – сильно выражен [21].

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

0 баллов – бледно-розовый цвет слизистой оболочки;

1 балл – легкая гиперемия;

2 балла – умеренная гиперемия;

3 балла – яркая гиперемия;

4 балла – цианоз;

5 баллов – ишемия [21].

У пациентов группы 1, которым проводили операцию ревизии лунки удаленного зуба, результаты клинического обследования (интенсивность болевого синдрома, степень выраженности коллатерального отека и степень гиперемии слизистой оболочки), полученные в день обращения в клинику, на 1, 3 и 7 сутки после проведения оперативного вмешательства, вносили в регистрационную карту пациента и учитывали при проведении статистической обработки данных.

У пациентов группы 2, которым проводили операцию сложного удаления зуба, учитывали клинические данные послеоперационного периода на 1, 3 и 7 сутки.

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.) и проводили во время контрольных осмотров на 1, 3, 5, 7, 10 и 12 сутки после проведения оперативного вмешательства. Среднюю скорость заживления раны определяли по формуле:

$$\frac{(S-S_n)*100}{St},$$

где

S – площадь раны при предыдущем измерении,

S_n – площадь раны при данном измерении,

t – число дней между измерениями [25].

Под эпителизацией лунки удаленного зуба подразумевали такое состояние слизистой оболочки в области ранее удаленного зуба, при котором она визуально не отличалась от интактной слизистой оболочки [25].

Для определения скорости эпителизации лунки использовали предложенную Шинкевичем Д.С. (2019) модификацию метода Поповой Л.Н.

(1942). Лунку зуба принимали за суженый цилиндр, площадь лунки измеряли при помощи микрометра, глубину – пародонтологическим зондом. Объем лунки удаленного зуба рассчитывали по формуле:

$$V = S * h,$$

где

V – объем лунки,

S – площадь эллипса (лунки),

h – высота цилиндра (лунки).

Среднюю скорость заживления лунки проводили по формуле:

$$\frac{(V - V_n) * 100}{Vt},$$

где

V – объем лунки при предыдущем измерении,

V_n – объем лунки при данном измерении,

t – число дней между измерениями [25].

Во время проведения контрольных осмотров фиксировали показатели общего состояния пациентов, наличие лихорадки, увеличение регионарных лимфатических узлов, формирование гематом мягких тканей в проекции проведенного хирургического вмешательства, несостоятельность швов и развитие воспалительных осложнений.

Полученные данные клинического обследования пациентов вносили в амбулаторную карту стоматологического больного, а также в общую итоговую таблицу.

2.2. Лучевые методы исследования

Лучевые исследования (ортопантомография, конусно-лучевая компьютерная томография) проводили на этапах планирования хирургического стоматологического лечения для оценки состояния костных структур, выявления фрагментов корней зуба в лунке при лечении альвеолита, определения состояния

периапикальных тканей, лунки зуба и взаимоотношения их с анатомическими структурами челюсти. По завершении хирургического вмешательства проводили контрольную внутриротовую визиографию.

Во время контрольных осмотров через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного вмешательства при помощи внутриротовой визиографии и ортопантомографии проводили оценку регенерации костной ткани в области удаленного зуба.

Лучевые исследования были выполнены на дентальном томографе с функцией ортопантомографии Galileos, Sirona Dental Systems (Германия). Внутриротовую визиографию выполняли на аппарате HELIODENT^{PLUS}, Sirona Dental Systems (Германия). Обработка полученных данных проходила при помощи программного обеспечения Sidexis, Sirona Dental Systems (Германия).

2.3. Характеристика используемых материалов

После проведения маркетинговой оценки современных материалов, используемых для профилактики/лечения альвеолита челюстей, мы выбрали кровоостанавливающую антисептическую коллагеновую губку «Альванес» с линкомицином. В качестве препарата сравнения мы выбрали йодоформный тампон, который является традиционным материалом для профилактики развития и лечения данного постоперационного осложнения удаления зуба.

2.3.1. Характеристика материала «Альванес» (ООО «ТД «ВладМиВа», Россия)

Согласно данным производителя, кровоостанавливающая антисептическая коллагеновая губка «Альванес» предназначена для лечения и профилактики воспалительных осложнений в хирургической стоматологии и пародонтологии: после удаления зубов, в частности для лечения альвеолита челюстей [159] (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Упаковка препарата «Альванес»

Данный препарат выпускается в виде кубиков размером 1x1 см, упакованных по 30 штук в стеклянной баночке (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Внешний вид коллагеновых губок «Альванес»

Губка «Альванес» 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 [159].

После проведения операции удаления зуба/ревизии лунки удаленного зуба и формирования кровяного сгустка губку с линкомицином помещают в лунку. При травматичном вмешательстве поверх губки могут быть наложены швы. Согласно инструкции по применению, губка «Альванес» не обладает местным раздражающим и биотоксическим действием, стимулирует регенерацию ткани в стадии заживления, а также не требует вмешательства врача для ее извлечения, поскольку резорбируется полностью в течение нескольких дней [159].

2.3.2. Характеристика материала «Бинт йодоформный марлевый для стоматологии» (ООО «ТД «ВладМиВа», Россия)

Йодоформный тампон широко применяется в стоматологической практике для тампонады постэкстракционных лунок и для лечения постэкстракционных осложнений. В качестве основы йодоформного тампона используется тампонадный бинт из 100% хлопка в 24 нити с ткаными кромками. 100 г бинта содержит 5 г йодоформа.

По данным производителя, йодоформный бинт обладает мягким анестезирующим, антисептическим действием и эффективной адсорбцией. Взаимодействуя с раневым экссудатом, йодоформ выделяет свободный йод, что обеспечивает выраженное бактерицидное действие [159].

Выпускается данный материал в виде бинта шириной 1 см, длиной 2,5 м и упакован в стерильный стеклянный флакон (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Упаковка препарата «Бинт йодоформный марлевый для стоматологии»

При использовании данного препарата стерильными ножницами необходимо отрезать полоску бинта требуемой длины для закрытия постэкстракционной лунки и аккуратно поместить этот фрагмент внутрь лунки. Бинт не резорбируется и может находиться в лунке зуба от 2 до 8 суток.

2.4. Методы проведения хирургических вмешательств

Пациентам, включенным в исследование, проводили операции, направленные на лечение/профилактику развития постэкстракционных воспалительных осложнений, 2 различными методами, в зависимости от распределения пациентов по группам исследования. Перед проведением оперативного вмешательства проводили антисептическую обработку полости рта пациента водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% в течение 1 минуты. Далее проводили местную анестезию раствором Sol. Ultracaini DS 1:200000.

В послеоперационный период пациентам, которыми проводили операцию удаления зуба, назначали антибактериальную терапию («Амоксиклав» 625 мг по 1 таблетке 2 раза 5 дней); антигистаминные препараты («Супрастин» 25 мг по 1

таблетке 5 дней); нестероидные противовоспалительные препараты («Нимесил» 100 мг по 1 пакету 2 раза 5 дней); противогрибковую терапию («Флюкостат» 150 мг 1 капсула на третий день приема антибактериальной терапии); эубиотики («Бифиформ» по 1 капсуле 3 раза 10 дней).

Всем пациентам, включенным в исследование, со следующего дня после операции назначали использование растворов антисептиков в виде ротовых ванночек (хлоргексидина биглюконат 0,05%, «Оки», «Тантум Верде» и прочие) 3-4 раза в день в течение недели.

В первые сутки после оперативного вмешательства для профилактики развития отека было показано местное применение холода.

Всем пациентам, включенным в исследование, в постоперационный период были рекомендованы щадящий режим (ограничение физических нагрузок, исключение тепловых и разогревающих процедур, таких как посещение саун, соляриев, массажа, ограничение водных процедур), щадящая диета и тщательный уход за раневой поверхностью.

Контроль за состоянием пациентов проводился путем клинического осмотра на 1, 3, 7 сутки после оперативного вмешательства.

2.4.1. Методы лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов

Ревизия лунки зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином

После проведения анестезии Sol. Ultracaini DS 1:200000 шприцем с ирригационной иглой выполняли антисептическую обработку лунки удаленного зуба раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с целью удаления из нее детрита и пищевых остатков (Рисунок 7). Если ранее были наложены швы, их снимали при помощи стерильных ножниц.



Рисунок 7 – Проведение антисептической обработки лунки удаленного зуба

В лунку удаленного зуба вводили кюретажную ложку и проводили повторную механическую обработку лунки: удаляли остатки разложившегося кровяного сгустка, фрагменты костной ткани, а также фрагменты зуба, если их предварительно определяли на ортопантограмме/компьютерной томограмме (Рисунок 8).

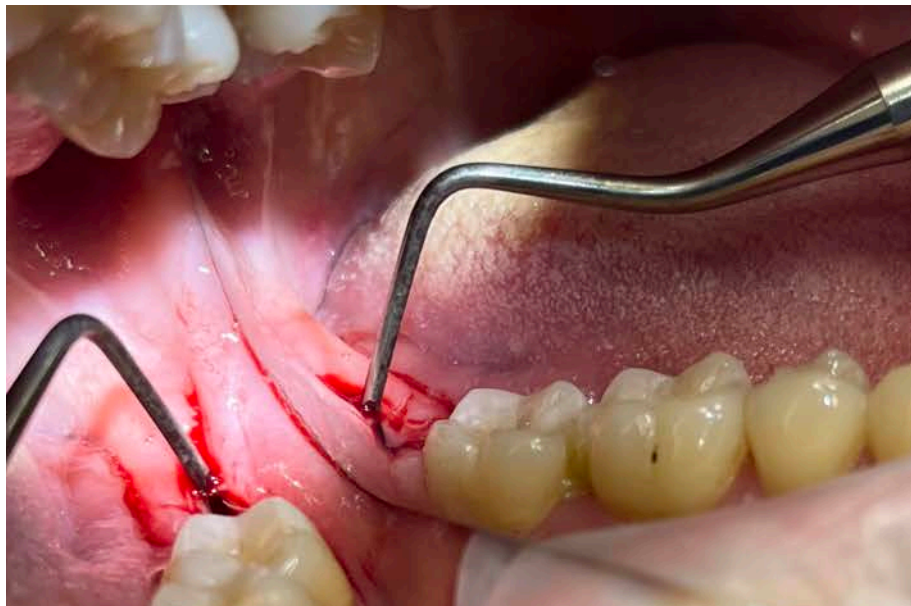


Рисунок 8 – Проведение повторной механической обработки лунки удаленного зуба

Далее проводили повторную антисептическую обработку лунки растворами антисептиков. В лунку рыхло укладывали гемостатическую губку «Альванес» с линкомицином (Рисунок 9).

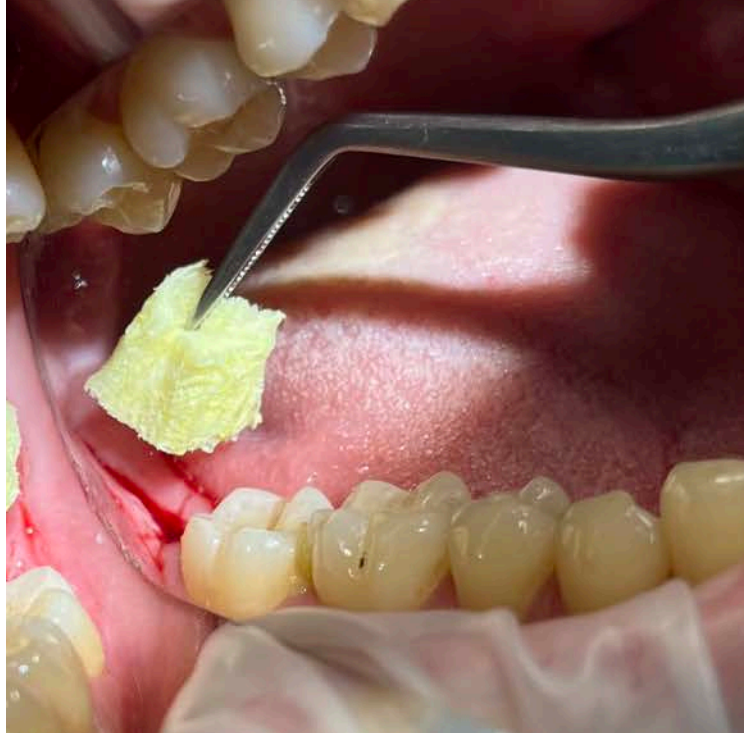


Рисунок 9 – В лунку удаленного зуба введена гемостатическая губка «Альванес» с линкомицином

Ревизия лунки зуба с применением йодоформного тампона

После проведения анестезии Sol. Ultracaini DS 1:200000 шприцем с ирригационной иглой выполняли антисептическую обработку лунки удаленного зуба раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с целью удаления из нее детрита и пищевых остатков. Если ранее были наложены швы, их снимали при помощи стерильных ножниц (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Внешний вид лунки удаленного зуба после проведения антисептической обработки

В лунку удаленного зуба вводили кюретажную ложку и проводили повторную механическую обработку лунки: удаляли остатки разложившегося кровяного сгустка, фрагменты костной ткани, а также фрагменты зуба, если их предварительно определяли на ортопантограмме/компьютерной томограмме (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Проведение повторной механической обработки лунки удаленного зуба

Далее проводили повторную антисептическую обработку лунки растворами антисептиков. При помощи стерильных ножниц отрезали полоску йодоформного бинта, необходимую для закрытия лунки удаленного зуба (около 1–1,5 см), которую рыхло вводили в лунку (Рисунок 12, Рисунок 13).



Рисунок 12 – В лунку зуба рыхло введена полоска йодоформного тампона

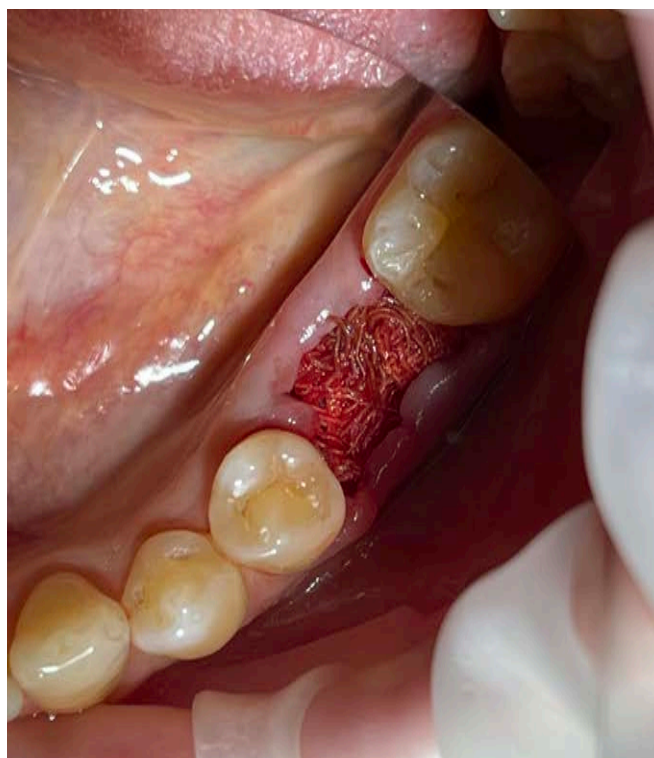


Рисунок 13 – Внешний вид лунки удаленного зуба с введенным йодоформным тампоном

2.4.2. Операция удаления зуба

Операция удаления зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином

После проведения местной анестезии при помощи скальпеля и лезвия 12D выполняли внутрибороздковый разрез в области удаляемого зуба.

При удалении ретенрованного зуба при помощи скальпеля и лезвия 15С выполняли разрез по вершине альвеолярной кости в проекции зуба (Рисунок 14), который продлевали внутрибороздково у соседнего зуба и формировали вертикальный послабляющий разрез до переходной складки.

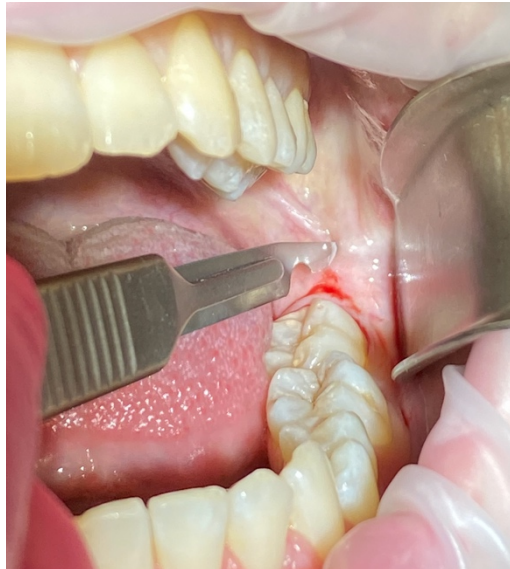


Рисунок 14 – Выполнение разреза по вершине альвеолярной кости в проекции ретенрованного зуба

Распатором проводили отслаивание слизисто-надкостничного лоскута и скелетирование альвеолярной кости (Рисунок 15).

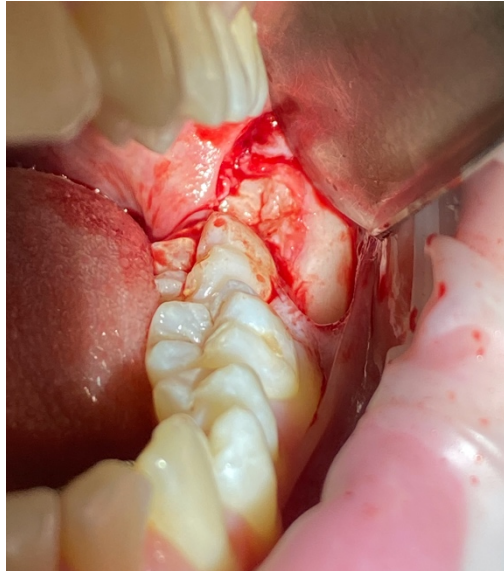


Рисунок 15 – Произведен разрез слизистой оболочки, отслоен слизисто-надкостничный лоскут

При необходимости создания доступа к коронковой части ретенрованного зуба проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки керамическими борами для углового наконечника (со скоростью не более 40000 об/мин) (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Создание доступа к коронковой части ретенрованного зуба при помощи керамического бора

Далее при помощи твердосплавного бора и турбинного наконечника (скорость вращения бора не более 160000 об/мин) проводили фрагментирование

зуба (Рисунок 17) и удаление фрагментов коронки/корня прямым элеватором и щипцами (Рисунок 18, Рисунок 19).



Рисунок 17 – Фрагментирование зуба твердосплавным бором



Рисунок 18 – Удаление фрагмента коронковой части зуба элеватором



Рисунок 19 – Удаление зуба щипцами

После экстракции корней зуба кюретажной ложкой выполняли очистку лунки от грануляционной ткани, фрагментов костной ткани и создавали кровоточащую поверхность (Рисунок 20).

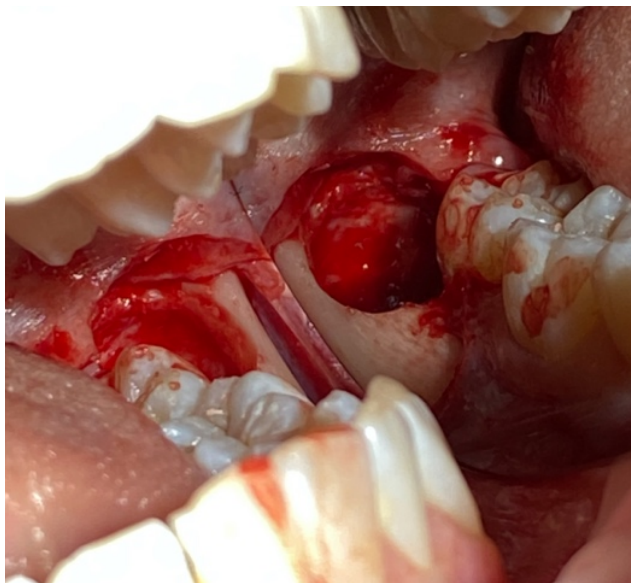


Рисунок 20 – Лунка удаленного зуба

После формирования кровяного сгустка поверх него в лунку удаленного зуба вносили гемостатическую губку «Альванес» с линкомицином (Рисунок 21).



Рисунок 21 – В лунку удаленного зуба внесена гемостатическая губка «Альванес» с линкомицином

При необходимости на лунку удаленного зуба накладывали сближающие края раны швы из нерезорбируемой монофиламентной нити (размер нити 5-0).

При удалении ретенированных зубов отслоенный слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали, лоскут укладывали на место и ушивали рану узловыми швами из нерезорбируемой монофиламентной нити (размер нити 5-0) (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Лоскут уложен на место, рана ушита шовным материалом «Monosyn» 5-0

Операция удаления зуба с применением йодоформной турунды

После проведения местной анестезии при помощи скальпеля и лезвия 12D выполняли внутрибороздковый разрез в области удаляемого зуба (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Выполнение внутрибороздкового разреза

При удалении ретенрованного зуба при помощи скальпеля и лезвия 15С выполняли разрез по вершине альвеолярной кости в проекции зуба, который продлевали внутрибороздково у соседнего зуба и формировали вертикальный послабляющий разрез до переходной складки.

Распатором проводили отслаивание слизисто-надкостничного лоскута и скелетирование альвеолярной кости.

При необходимости создания доступа к коронковой части ретенрованного зуба проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки керамическими борами для углового наконечника (со скоростью не более 40000 об/мин).

Далее при помощи твердосплавного бора и турбинного наконечника (скорость вращения бора не более 160000 об/мин) проводили фрагментирование зуба (Рисунок 24, Рисунок 25) и удаление фрагментов коронки/корня прямым элеватором и щипцами (Рисунок 26).



Рисунок 24 – Фрагментирование зуба твердосплавным бором



Рисунок 25 – Зуб фрагментирован по области фуркации



Рисунок 26 – Удаление корней зуба элеватором

После экстракции корней зуба кюретажной ложкой выполняли очистку лунки от грануляционной ткани, фрагментов костной ткани и создавали кровоточащую поверхность (Рисунок 27).



Рисунок 27 – Кюретаж лунки удаленного зуба

При помощи стерильных ножниц отрезали полоску йодоформного бинта, необходимую для закрытия лунки удаленного зуба (около 1-1,5 см). После формирования кровяного сгустка поверх него в лунку удаленного зуба вносили полоску йодоформного тампона (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Внесение полоски йодоформного тампона поверх сформированного кровяного сгустка

При необходимости на лунку удаленного зуба накладывали сближающие края раны швы из нерезорбируемой монофиламентной нити (размер нити 5-0) (Рисунок 29).

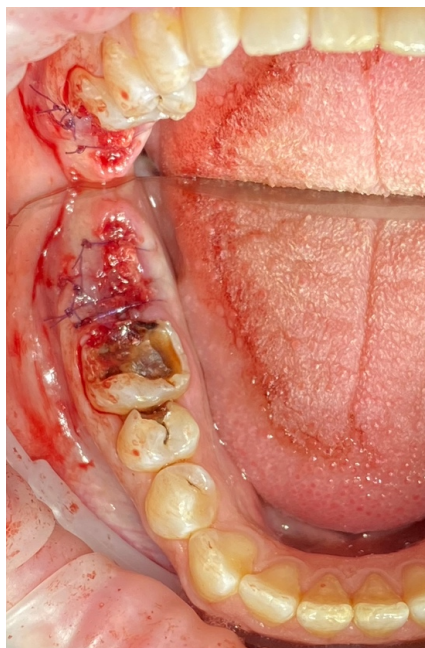


Рисунок 29 – Рана ушита шовным материалом «Monosyn» 5-0

При удалении ретенированных зубов отслоенный слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали, лоскут укладывали на место и ушивали рану узловыми швами из нерезорбируемой монофиламентной нити (размер нити 5-0).

2.5. Методы микробиологических исследований

Для определения видового состава микрофлоры, присутствующего 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 (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Получение образцов биологического материала для проведения микробиологического исследования

После проведения манипуляций по забору материала по краям лунки удаленного зуба стерильный тампон помещался в транспортную среду M306 Stuart Transport Medium (Himedia, Индия), которая способствует сохранению жизнедеятельности микроорганизмов при транспортировке материала в

лабораторию (Рисунок 31). Срок хранения материала с соблюдением температурного оптимума не превышал 2 суток.



Рисунок 31 – Пробирка с транспортной средой для проведения микробиологического исследования

С помощью бактериологического метода исследования мы выделяли чистую культуру возбудителя с последующей видовой идентификацией. Бактериологическое исследование проводилось нами в соответствии с общепринятыми алгоритмами клинической анаэробной микробиологии.

Первичный посев исследуемого материала проводили с применением техники секторального количественного культивирования на кровяной гемин-агар М144 (Himedia, 63 Индия) (Рисунок 32). После этого чашки Петри были помещены в аэробные (до 5 суток) и анаэробные условия (до 9 суток) (Рисунок 33). При использовании анаэростата необходимые условия для данного способа культивирования достигались путем замещения атмосферного воздуха адаптивной газовой смесью с использованием вакуумного нагнетателя. Состав используемой смеси: $H_2(10\%)$; $CO_2(10\%)$; $NO_2(80\%)$. Для редукции остаточного кислорода «прокачивание» анаэростата бескислородной газовой смесью проводилось не менее 3-х раз. В дальнейшем чашки Петри помещали в термостат для создания оптимального температурного режима роста колоний микроорганизмов. По окончании культивирования подсчет колоний проводился с помощью бинокулярного стереомикроскопа (Nicon, Япония), с последующей микроскопической характеристикой изолированных колоний с использованием

техники световой микроскопии. Результаты количественного исследования выражены в колониобразующих единицах - КОЕ/мл.

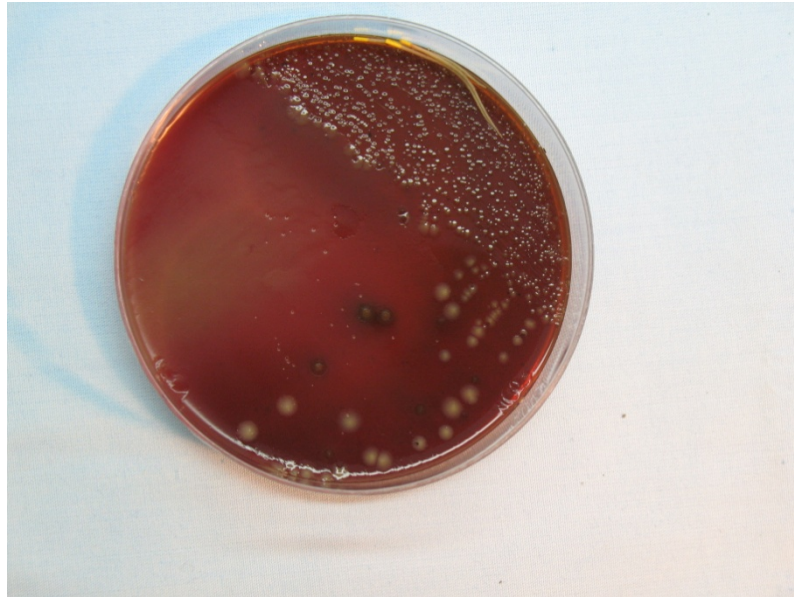


Рисунок 32 – Посев на 5% кровяной агар с гемином. Микрофлора при альвеолите. Ассоциация *S. sanguis* (альфа-зеленящие) и *P. anaerobius*



Рисунок 33 – Укладка тест-системы APIAn (слева) для анаэроstats (справа)

Для видовой идентификации исследуемых чистых культур микробов, полученных бактериологическим методом, по биохимическим свойствам нами использовались экспресс-тесты Api70E, ApiStaph-, ApiStrept- и Api50An (Франция). Видовая принадлежность чистых культур микроорганизмов определялась по совокупности морфологических, культуральных и биохимических свойств.

Определение чувствительности к антибиотикам, в частности к линкомицину проводили стандартным диско-диффузионным методом. Диски наносили с помощью автоматического диспенсера (Рисунок 34). Учет результатов осуществляли путем замера диаметра зон торможения роста микробных культур вокруг дисков.



Рисунок 34 – Автодиспенсер для нанесения дисков с антибиотиками

При работе с трудно культивируемыми бактериями пародонтопатогенной группы для обоснования видового и родового микробного состава с помощью обнаружения генетических маркеров возбудителей нами использовалась методика полимеразной цепной реакции. Для этого сорбция исследуемого материала проводилась стерильным микробрашем (Рисунок 35), который в дальнейшем помещался в 0,5 мл стерильного физиологического раствора,

содержащемся в пробирке по типу Eppendorff. Исследуемые образцы в охлажденном состоянии доставлялись в лабораторию в течение нескольких часов.

В ПЦР-лаборатории ДНК выделяли с помощью набора реагентов “Пробоподготовка Универсальная” (ООО НПФ “Генлаб”, Россия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Амплификацию генетических маркеров пародонтопатогенных бактерий проводили в термоциклере “Терцик МС-2” (“ДНК-технология”, Россия) с помощью мультпраймерного ПЦР набора “Мультидент-5” (ООО НПФ “Генлаб”, Россия). Детекция амплифицированной смеси проводили методом горизонтального гель-электрофореза в 1,6% агарозном геле после окрашивания бромистым этидием. В случае необходимости выделенную ДНК хранили при температуре -20°C .



Рисунок 35 – Получение образцов биологического материала для проведения ПЦР-диагностики

2.6. Иммунохимический метод исследования цитокинового профиля

Исследуемый профиль цитокинов включал группу провоспалительных цитокинов разного механизма действия (интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), 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), который по литературным данным дает наиболее стабильные и статистически сопоставимые результаты. Для оценки цитокинового профиля использовали традиционную методику проведения иммуноферментного исследования в твердой фазе. С этой целью проводили взятие проб смешанной слюны.

Взятие образцов смешанной слюны проводили 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 (Рисунок 36).



Рисунок 36 – Пробирка для забора образца смешанной слюны

Объем собранной слюны составлял 3-3,5 мл. Образцы хранились при оптимальной температуре (+4⁰ С) и в течение 6-12 часов транспортировались в лабораторию. В лаборатории для проведения иммуноферментного анализа были использованы коммерческие наборы «Вектор-Бест» (Россия). Иммуноферментный анализ (ИФА) выполняли в соответствии с прилагаемыми инструкциями фирмы-производителя данных наборов.

Используемый в данной работе метод иммуноферментного анализа основан на протекающем в 3 этапа «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА с

использованием моно- и поликлональных антител. Первоначально в лунки 96-луночного планшета, содержащие иммобилизированные моноклональные антитела к соответствующему цитокину, вносилось по 100 мкл раствора для разведения образцов. Далее, в лунки, предназначенные для калибровки, помещалось по 100 мкл калибровочных и контрольного образцов. В остальные лунки мы вносили по 100 мкл исследуемых образцов смешанной слюны. После этого заклеенный пленкой планшет, выдерживался в шейкере при 700 об/мин на протяжении 120 минут при температуре 37 ± 1 °C. Затем пленка удалялась, а планшет промывался пятикратно специальным раствором.

Далее во все лунки добавлялся конъюгат №1 (поликлональные антитела к цитокину с биотином) в количестве 100 мкл. Планшет опять заклеивался пленкой и инкубировался в шейкере при тех же условиях на протяжении 60 минут. После окончания инкубации планшет промывался и во все лунки вносилось по 100 мкл конъюгата №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Планшет снова инкубировали в шейкере в течение 30 минут. После третьей пятикратной промывки в лунки вносили по 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс для развития цветной реакции с дальнейшей инкубацией на протяжении 25 минут в защищенном от света месте.

По истечении времени в лунки вносили по 100 мкл стоп-реагента, что приводило к остановке цветной реакции и окрашиванию лунок в желтый цвет. При этом содержимое лунок окрашивалось в желтый цвет разной степени интенсивности, которая пропорциональна концентрации соответствующего цитокина в образце. Оптическую плотность раствора в лунках на основании калибровочного графика регистрировали с помощью спектрофотометра «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, Inc, USA) при $\lambda 450$ нм. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл.

2.7. Статистическая обработка материала

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 описания количественных показателей полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) [70]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U -критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U -критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где

n_1 – количество элементов в первой выборке,

n_2 – количество элементов во второй выборке,

n_x – количество элементов в большей выборке,

T_x – сумма рангов в большей выборке [70].

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивали с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий [70].

Для проверки значимости воздействия более двух факторов на группы в случае, если исход выражался дихотомической переменной, использовался критерий Q Кохрена, рассчитываемый по следующей формуле:

$$Q = k(k - 1) \frac{\sum_{j=1}^k (X_j - \frac{N}{k})^2}{\sum_{i=1}^m X_i(k - X_i)}$$

где

k – число факторов,

X_i – сумма положительных исходов для i -группы,

X_j – сумма положительных исходов для j -фактора,

m – число групп,

N – общее число наблюдений.

Нулевая гипотеза отклоняется, если статистика критерия Кохрена попадает в критическую область.

Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара. При этом для двух зависимых переменных выясняется, происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений. Критерий рассчитывался по следующей формуле:

$$Q = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

где

Q – критерий МакНемара,

b – число исследуемых с отрицательным результатом при первом наблюдении и положительным – при втором,

c – число исследуемых с положительным результатом при первом наблюдении и отрицательным – при втором [70].

Значения критерия МакНемара Q интерпретировались путем сравнения с критическими значениями.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена [70].

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывали по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}.$$

Оценку статистической значимости корреляционной связи осуществляли с помощью t -критерия, который рассчитывали по формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}.$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делали вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше, то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока [70].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое исследование было проведено на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на базе ГАУЗ «СП №23 ДЗМ». Микробиологическое и иммунологическое исследования были выполнены на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза и оперативного вмешательства и на 2 подгруппы по использованному материалу: у пациентов подгруппы 1А проводили ревизию лунки удаленного зуба и лечение альвеолита с применением гемостатической коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином (n=19); у пациентов подгруппы 1В – ревизию лунки и лечение альвеолита с применением йодоформного тампона (n=18); пациентам подгруппы 2А была проведена операция сложного удаления зуба с применением гемостатической коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином (n=20); пациентам подгруппы 2В – операция удаления зуба с применением йодоформного тампона (n= 18).

3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В соответствии с критериями включения в данное исследование вошли 75 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с альвеолитом челюстей, а также пациенты с нарушениями прорезывания зуба, хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом вне стадии обострения, которым было рекомендовано проведение операции удаления зуба в плановом порядке, из них было 38 мужчин (50,67%) и 37 женщин (49,33%) (Рисунок 37).

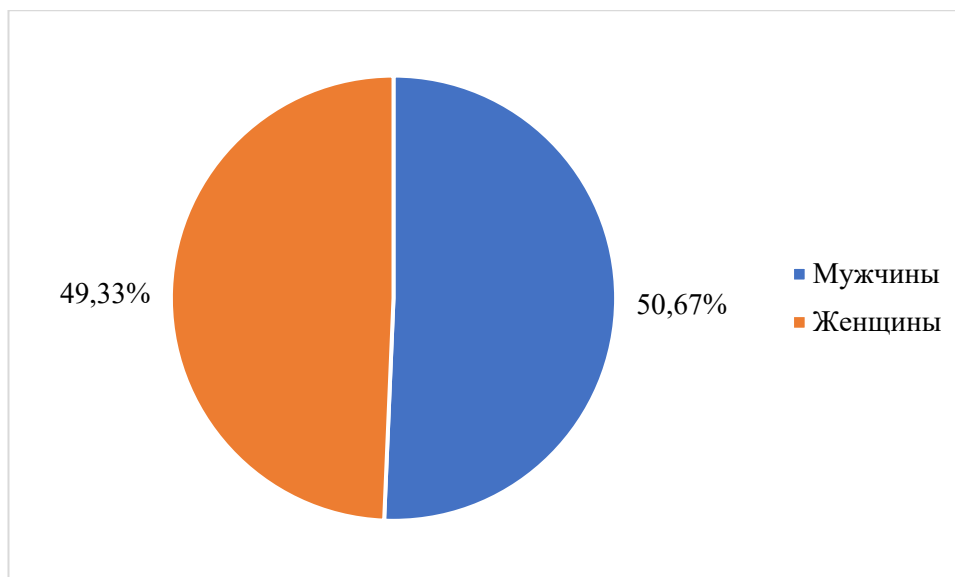


Рисунок 37 – Распределение включенных в исследование пациентов по полу

По данным собранного анамнеза у 64% обследованных пациентов были выявлены сопутствующие соматические заболевания в стадии компенсации, в том числе: 25,33% имели патологию желудочно-кишечного тракта, 17,33% пациентов – патологию сердечно-сосудистой системы, у 9,33% пациентов отмечали заболевания эндокринной системы, 6,67% – заболевания органов дыхания, у 5,33% пациентов – умеренные неврологические расстройства (Рисунок 38).

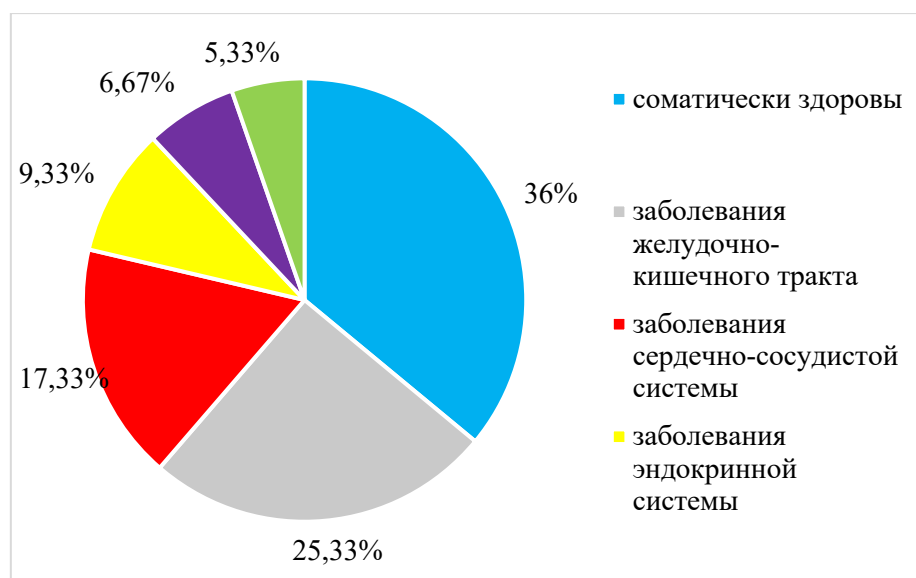


Рисунок 38 – Распределение пациентов по наличию и виду сопутствующей патологии

Перед проведением хирургического лечения пациентам проводили стандартное стоматологическое обследование, определяли гигиеническое состояние полости рта и пародонтологического статуса, при необходимости проводили профессиональную гигиену полости рта. У 23 обследованных пациентов (30,67%) признаков воспалительных заболеваний тканей пародонта не определяли. У 19 обследованных пациентов (25,33%) выявили воспаление в тканях пародонта, которое не сопровождалось нарушением зубодесневого соединения, а также рентгенологическими признаками резорбции костной ткани, что позволило диагностировать данный процесс как гингивит (K05.1). У 33 обследованных пациентов (44%) воспалительный процесс в тканях пародонта сопровождался нарушением зубодесневого соединения и рентгенологической картиной резорбции межзубных перегородок. Данный процесс был диагностирован как хронический пародонтит (K05.3). Пациентов, включенных в исследование, обучали навыкам самостоятельной гигиены или проводили их коррекцию, назначали противовоспалительную терапию и назначали для диспансерного пародонтологического наблюдения.

По данным проведенного клинического обследования у 37 пациентов, вошедших в 1 группу исследования, был диагностирован альвеолит челюсти (K10.3), при этом у 15 пациентов (40,54%) воспалительный процесс был отмечен после удаления зуба на верхней челюсти, у 22 пациентов (59,46%) – после удаления зуба на нижней челюсти.

При проведении клинического обследования пациентов, включенных во 2 группу исследования, у 7 пациентов определяли полный дефект коронковой части зуба, размягчение твердых тканей ниже цементно-эмалевого соединения и/или области фуркации. У 17 пациентов отмечали нарушения прорезывания зуба. У 14 пациентов удаление зуба было показано по причине хронического периодонтита вне стадии обострения (K04.5) и хронического пародонтита средне-тяжелой степени тяжести вне стадии обострения.

Лучевые исследования (ортопантомография, конусно-лучевая компьютерная томография) выполняли перед проведением оперативного вмешательства. По

данным лучевой диагностики при лечении альвеолита челюстей оценивали состояние костных структур (целостность кортикальных пластинок, межкорневых перегородок, наличие фрагментов остаточного пломбировочного материала в костных трабекулах), а также выявления фрагментов корней зуба и/или других инородных тел в лунке зуба. Рентгенологически было подтверждено наличие не удаленных фрагментов корней зубов у 16 пациентов (43,24%), включенных в 1 группу исследования. У пациентов, включенных во 2 группу исследования, лучевая диагностика была направлена на определение состояния периапикальных тканей и костной ткани в области фуркации, определение взаимоотношения тканей зуба с окружающими анатомическими структурами и соседними зубами. После проведения оперативного вмешательства всем пациентам проводили прицельную визиографию для подтверждения отсутствия в лунке зуба остаточных фрагментов.

По данным проведенного клинико-рентгенологического обследования пациентам был составлен план лечения, который включал в себя пародонтологическую (проведение профессиональной гигиены, обучение и контроль навыков самостоятельной гигиены и использования дополнительных средств гигиены), терапевтическую (устранение очагов хронической одонтогенной инфекции, лечение кариеса зубов и его осложнений, замена реставраций по показаниям), ортопедическую подготовку (восстановление целостности зубных рядов).

3.2. Результаты клинических исследований

Эффективность проведенного хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде в данном исследовании была определена по результатам клинического осмотра пациентов и оценке степени выраженности послеоперационного болевого синдрома, степени выраженности коллатерального отека и гиперемии слизистой оболочки.

3.2.1. Результаты клинических исследований при проведении ревизии лунки удаленного зуба

Оценка болевого синдрома

При развитии такого послеоперационного осложнения как альвеолит челюстей одним из признаков воспалительного процесса является болевой синдром, интенсивность которого мы оценивали по бальной шкале NRS. Наиболее интенсивным болевой синдром был отмечен до начала лечения, в день обращения пациентов ($6,42 \pm 1,02$ балла у пациентов подгруппы 1А и $6,17 \pm 1,2$ балла у пациентов подгруппы 1В). У всех пациентов группы 1 после проведения хирургического вмешательства и начала лечения было отмечено постепенное снижение интенсивности болевого синдрома вплоть до минимальных значений на 7 сутки после обращения ($0,32 \pm 0,48$ балла у пациентов подгруппы 1А и $0,5 \pm 0,52$ балла у пациентов подгруппы 1В). Средние показатели выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В в динамике представлены в Таблице 3 и на Рисунке 39.

Таблица 3 — Выраженность болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в баллах)

	Выраженность болевого синдрома (M±SD)			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 1А	$6,42 \pm 1,02$	$3,74 \pm 0,65^*$	$2,05 \pm 1,03^*$	$0,32 \pm 0,48$
Подгруппа 1В	$6,17 \pm 1,2$	$4,39 \pm 0,92^*$	$2,83 \pm 0,92^*$	$0,5 \pm 0,52$
Достоверность различия результатов		Uэмп.=101,5 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=98,5 Uкр.=106 $p < 0,05$	Uэмп.=139,5 Uкр.=106 $p > 0,05$

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

По данным Таблицы 3 видно, что на 1 и 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба определяется достоверное снижение интенсивности болевого синдрома при использовании губки «Альванес» с линкомицином по сравнению с йодоформным тампоном ($p < 0,05$). Средние значения интенсивности боли в баллах на 7 сутки демонстрируют схожие показатели и отсутствие достоверности различий.

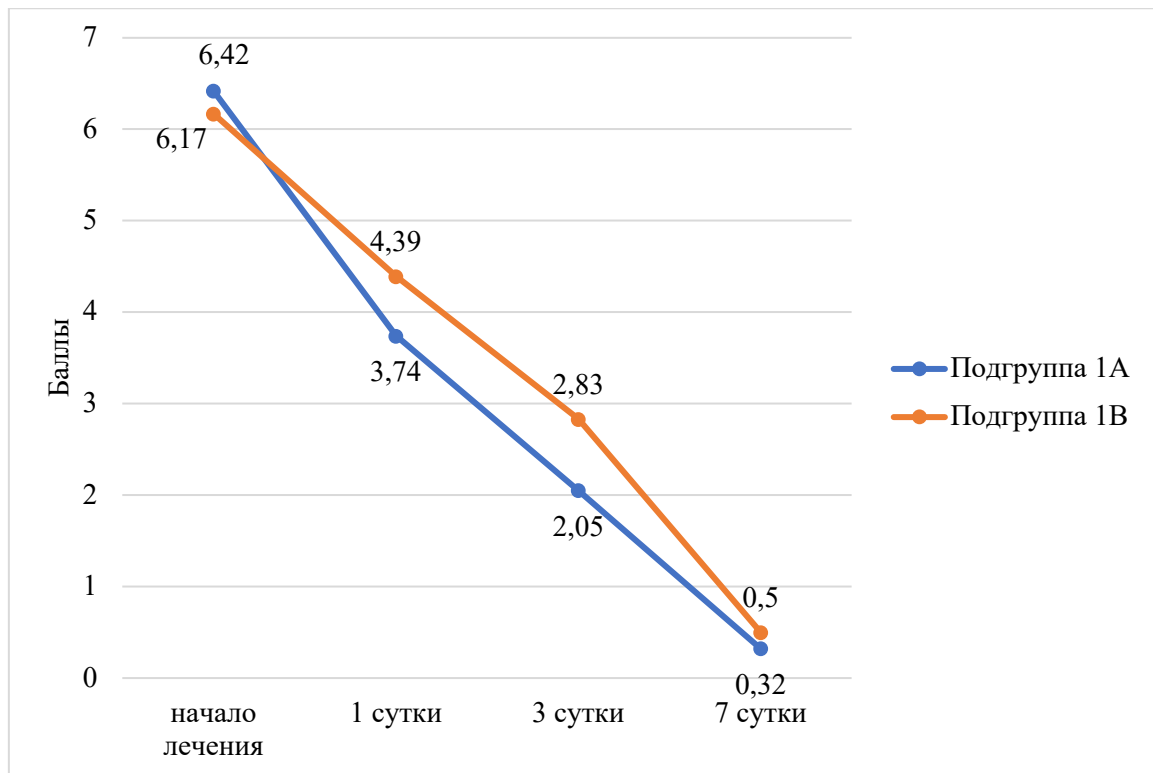


Рисунок 39 – Динамика выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Для всестороннего изучения болевого синдрома у пациентов подгрупп 1А и 1В был проведен анализ долевой структуры разной выраженности боли внутри каждой из исследуемой подгруппы и подгрупп между собой. Данные представлены в Таблице 4 и на Рисунках 40-43.

Таблица 4 – Выраженность болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью болевого синдрома			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 1А				
отсутствует	0	0	0	68,42
слабая	0	36,84	89,47	31,58
умеренная	57,9	63,16	10,53	0
выраженная	42,1	0	0	0
Подгруппа 1В				
отсутствует	0	0	0	50
слабая	0	16,67	72,22	50
умеренная	55,56	83,33	27,78	0
выраженная	44,44	0	0	0

В день обращения у пациентов обеих исследуемых подгрупп были зарегистрированы наибольшие показатели интенсивности болевого синдрома:

более половины пациентов характеризовали боль как умеренную (57,9% пациентов в подгруппе 1А и 55,56% в подгруппе 1В), оставшиеся пациенты отмечали выраженную боль (42,1% в подгруппе 1А и 44,44% в подгруппе 1В). Стоит отметить, что ни один пациент в исследуемых подгруппах не охарактеризовал боль как слабую или отметил ее отсутствие.

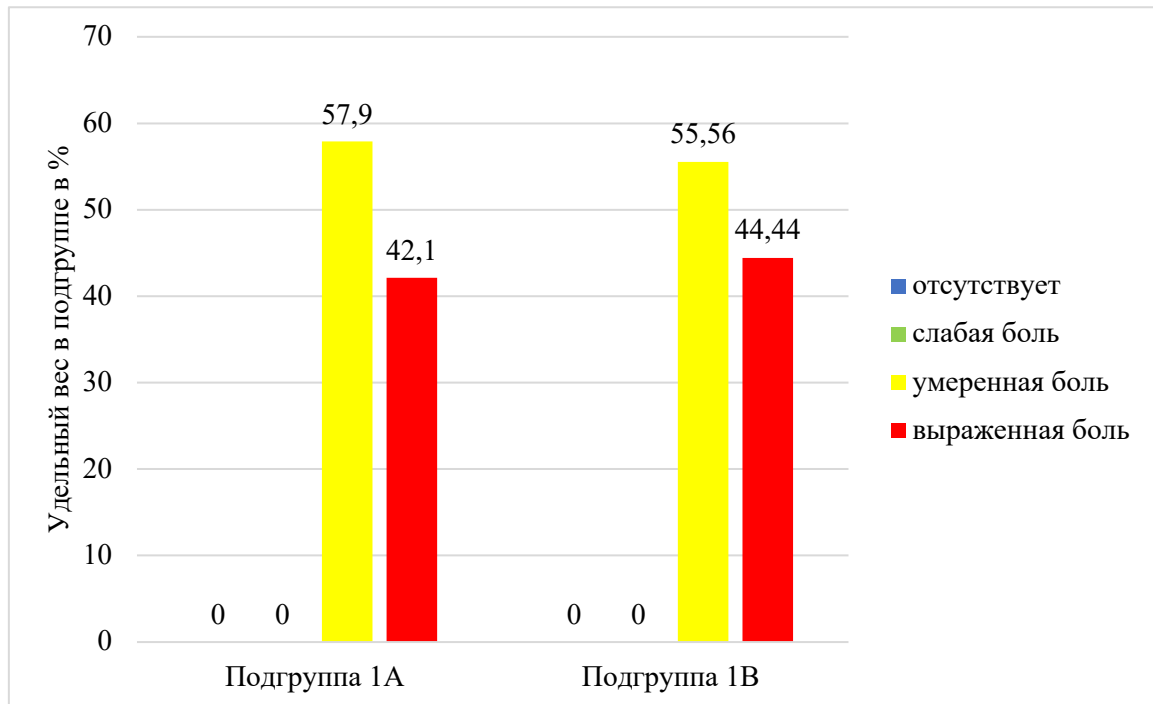


Рисунок 40 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В до проведения ревизии лунки удаленного зуба

При осмотре пациентов на следующий день после начала лечения в обеих исследуемых подгруппах отмечено значительное достоверное снижение интенсивности болевого синдрома. Ни один из пациентов не отмечал выраженного болевого синдрома. При использовании губки «Альванес» с линкомицином около трети пациентов (36,84%) стали определять боль как слабую, а 63,16% пациентов как умеренную. В то же время при использовании йодоформного тампона при лечении альвеолита только 16,67% пациентов охарактеризовали сохраняющийся болевой синдром как слабый, оставшиеся 83,33% пациентов продолжали отмечать его как умеренный.

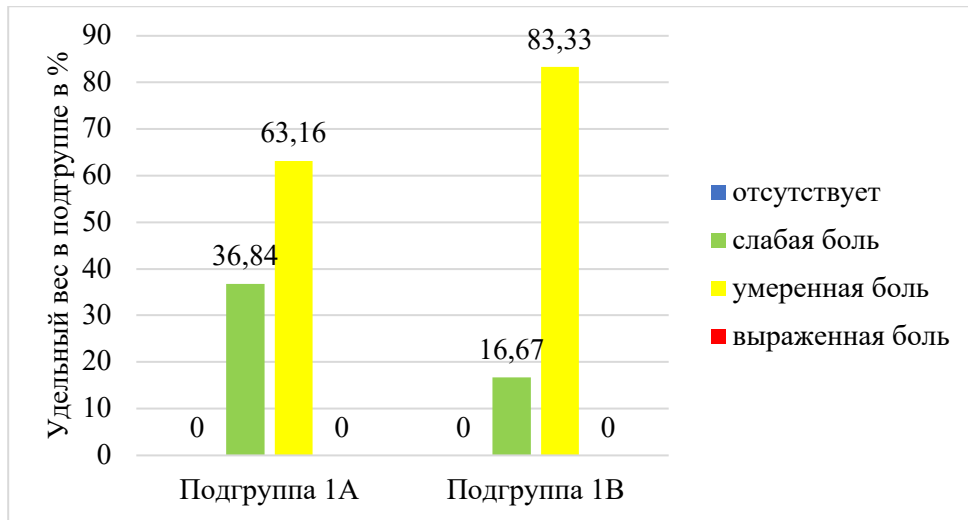


Рисунок 41 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 1 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

При сопоставлении структуры распределения пациентов по степени выраженности болевого синдрома на 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба было так же отмечено достоверное снижение его интенсивности. Более благоприятное течение послеоперационного периода отмечено среди пациентов подгруппы 1А, где 89,47% пациентов характеризовали боль как слабую и 10,53% как умеренную. При использовании йодоформного тампона слабую боль отметили у 72,22% пациентов, умеренную боль – у 27,78%.

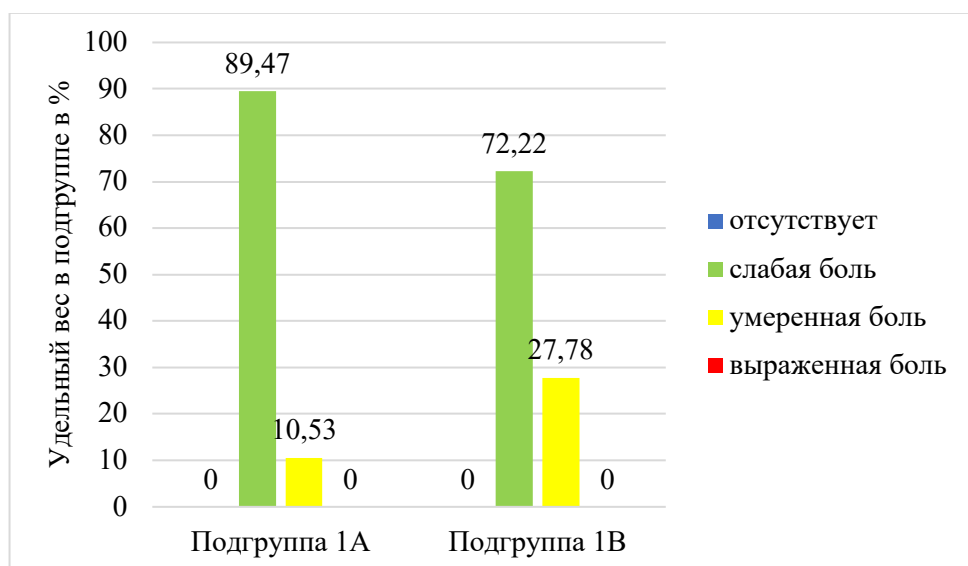


Рисунок 42 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

На 7 сутки после проведения оперативного вмешательства при использовании йодоформного тампона половина пациентов отмечали отсутствие боли в области лунки удаленного зуба, а вторая половина охарактеризовала боль как слабую. При этом среди пациентов подгруппы 1А ситуация несколько отличалась: менее трети пациентов отмечали сохранение боли слабой интенсивности (31,58%), а 68,42% пациентов не отмечали наличие болевого синдрома.

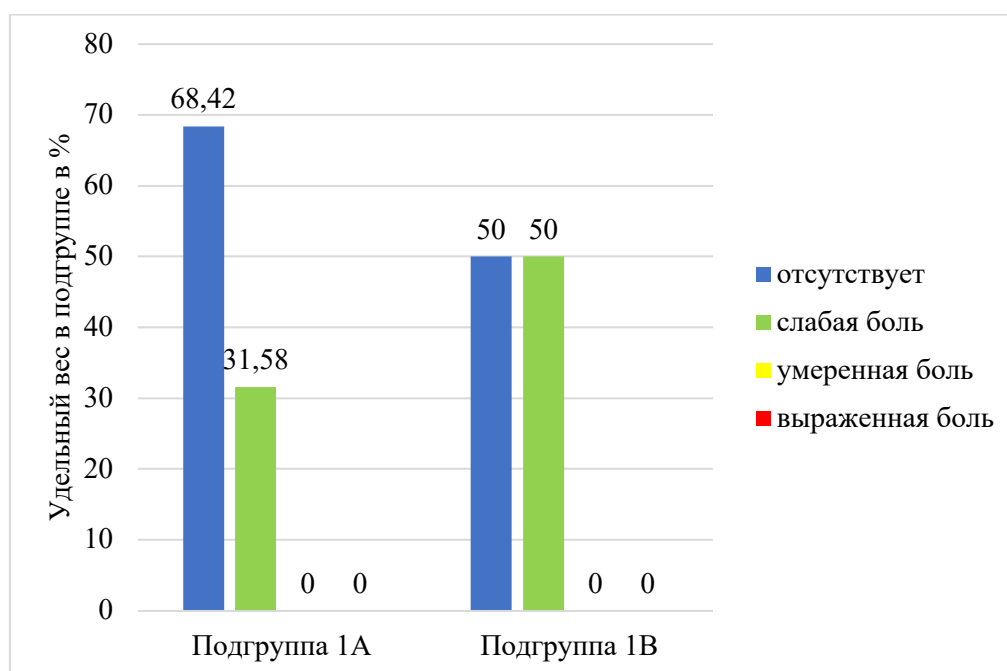


Рисунок 43 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 7 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Пациентов, у которых отмечали сохранение болевого синдрома, продолжали наблюдать и отмечали сроки полного исчезновения боли. Средний срок купирования болевого синдрома при применении губки «Альванес» с линкомицином составил $7,37 \pm 0,6$ суток, при применении йодоформного тампона $7,83 \pm 0,99$ суток (Таблица 5). Полученные средние значения являются весьма близкими и не имеют достоверных различий между собой ($p > 0,05$).

Таблица 5 — Средние значения длительности сохранения болевого синдрома у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения болевого синдрома после ревизии лунки удаленного зуба (M±SD)
Подгруппа 1А	7,37±0,6
Подгруппа 1В	7,83±0,99
Достоверность различия результатов	Uэмп.=128,5 Uкр.=106 p>0,05

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

Оценка степени выраженности коллатерального отека

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивали степень выраженности коллатерального отека. Данный показатель течения воспалительного процесса оценивали в баллах по 4-х бальной шкале. Максимальные средние значения выраженности коллатерального отека были отмечены в день обращения пациентов: 2,47±0,7 балла у пациентов подгруппы 1А и 2,5±0,71 балла у пациентов подгруппы 1В. На следующий день после проведенной ревизии лунки отмечали незначительное снижение степени выраженности отека мягких тканей (1,95±0,71 балла и 2±0,49 балла соответственно). К 3 суткам средние показатели выраженности отека значительно снизились у пациентов обеих подгрупп (0,74±0,65 балла и 1,28±0,7 балла соответственно) и достигли своих минимальных значений к 7 суткам послеоперационного наблюдения (0,05±0,23 балла при использовании губки «Альванес» с линкомицином и 0,11±0,32 балла при использовании йодоформного тампона). Полученные данные представлены в Таблице 6 и на Рисунке 44.

Представленные в Таблице 6 и на Рисунке 44 показатели являются весьма близкими между собой во все сроки наблюдения, однако статистическая значимость определяется только лишь на 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба: при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином выраженность коллатерального отека ниже по сравнению с йодоформным тампоном ($p < 0,05$).

Таблица 6 — Выраженность коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в баллах)

	Выраженность коллатерального отека (M±SD)			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
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

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

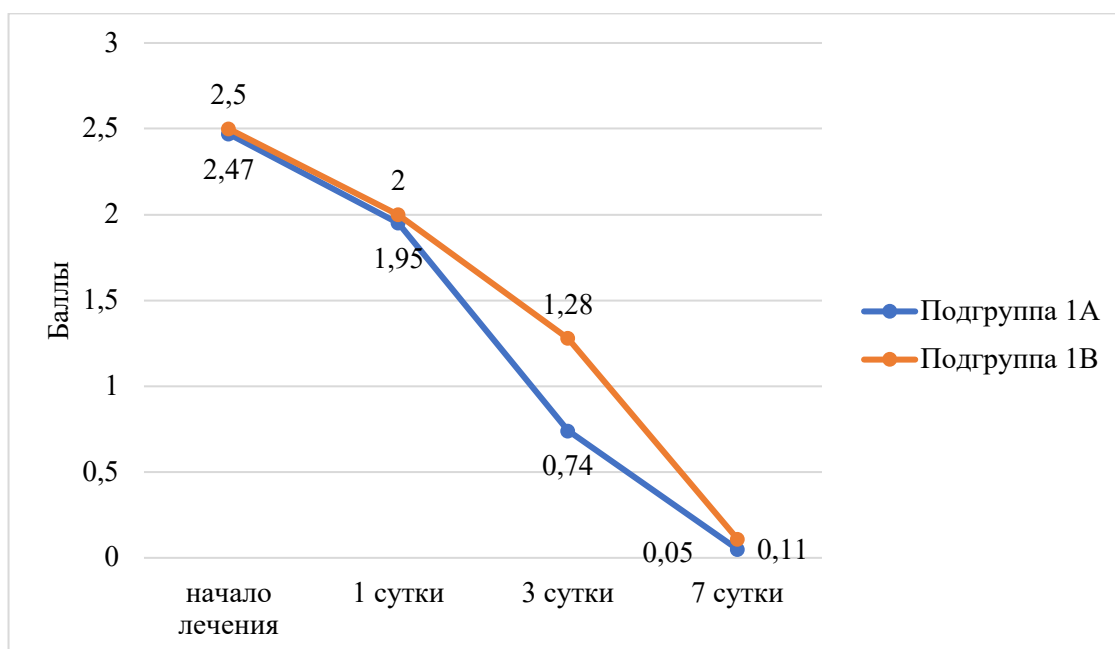


Рисунок 44 – Динамика выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Для подробного изучения динамики выраженности коллатерального отека у пациентов подгрупп 1А и 1В был проведен анализ структуры его внутри каждой из исследуемых подгрупп и подгрупп между собой. Для этого в каждой из подгрупп определяли долю пациентов, у которых развивался отек разной степени. Данные представлены в Таблице 7 и на Рисунках 45-48.

Таблица 7 – Выраженность коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью выраженности коллатерального отека			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 1А				
отсутствует	0	0	36,84	94,74
слабо выражен	10,53	26,32	52,63	5,26
умеренно выраженный	31,58	52,63	10,53	0
выраженный	57,89	21,05	0	0
Подгруппа 1В				
отсутствует	0	0	11,11	88,89
слабо выражен	11,11	11,11	50	11,11
умеренно выраженный	27,78	77,78	38,89	0
выраженный	61,11	11,11	0	0

Сравнение долевой структуры выраженности коллатерального отека показало, что в день оперативного вмешательства у большинства пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В определяли выраженный отек (57,89% и 61,11% соответственно). Отсутствие коллатерального отека не было зафиксировано ни у одного из пациентов. В то же время показатели слабо выраженного и умеренно выраженного отека демонстрировали достаточно близкие значения: слабо выраженный отек определили у 10,53% пациентов подгруппы 1А и у 11,11% пациентов подгруппы 1В, умеренно выраженный отек – у 31,58% и 27,78% пациентов соответственно.

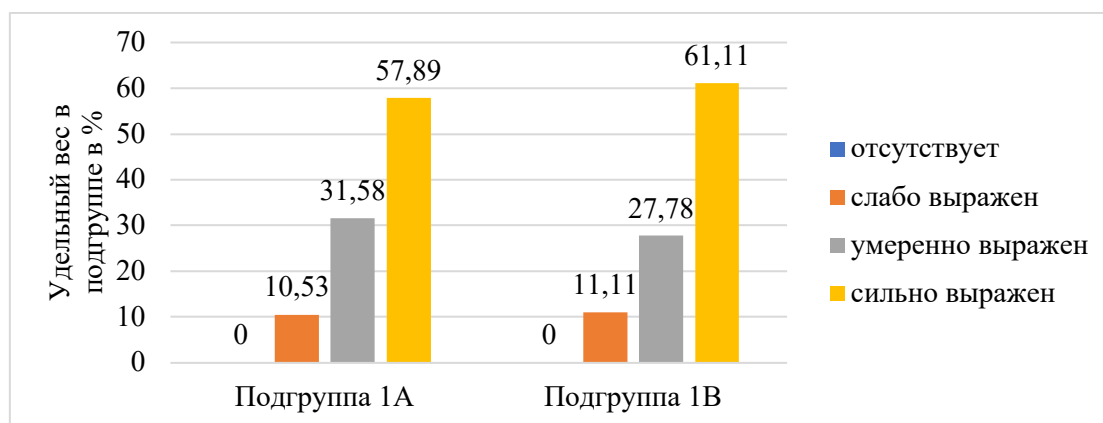


Рисунок 45 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В до проведения ревизии лунки удаленного зуба

При проведении контрольного осмотра на следующий день после обращения пациентов группы 1 отмечена положительная динамика течения воспалительного процесса: в обеих подгруппах сократилась доля пациентов, у которых регистрировали сильно выраженный отек (21,05% при использовании губки «Альванес» с линкомицином и 11,11% при использовании йодоформного тампона), и возросла доля пациентов с умеренно выраженным отеком (52,63% и 77,78% соответственно). Также в обеих подгруппах увеличилось число пациентов со слабо выраженным отеком (26,32% пациентов в подгруппе 1А и 11,11% пациентов в подгруппе 1В).

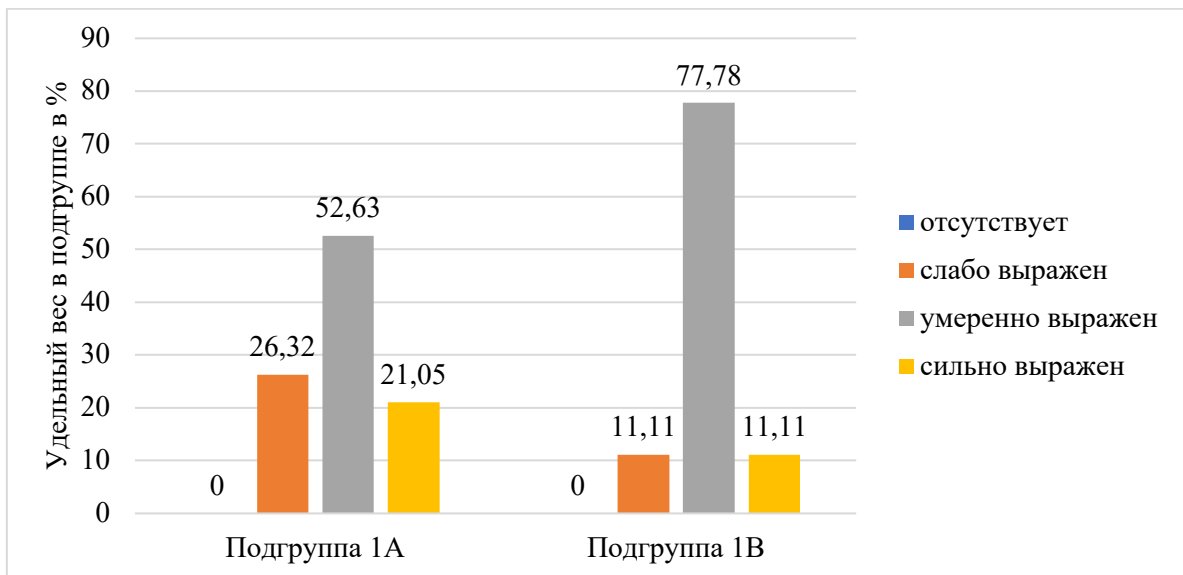


Рисунок 46 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 1 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

К 3 суткам после проведения ревизии лунки в обеих исследуемых подгруппах продолжилось снижение выраженности воспалительных явлений: у 36,84% пациентов подгруппы 1А и 11,11% пациентов подгруппы 1В не отметили наличия коллатерального отека, а слабо выраженный отек был более чем у половины пациентов подгруппы 1А (52,63%) и у 50% пациентов подгруппы 1В. При этом стоит отметить, что при использовании йодоформного тампона к 3 суткам у 38,89% пациентов показатели отека сохранились в пределах умеренно выраженных значений, тогда как при использовании губки «Альванес» с линкомицином доля таких пациентов была минимальной (10,53%).

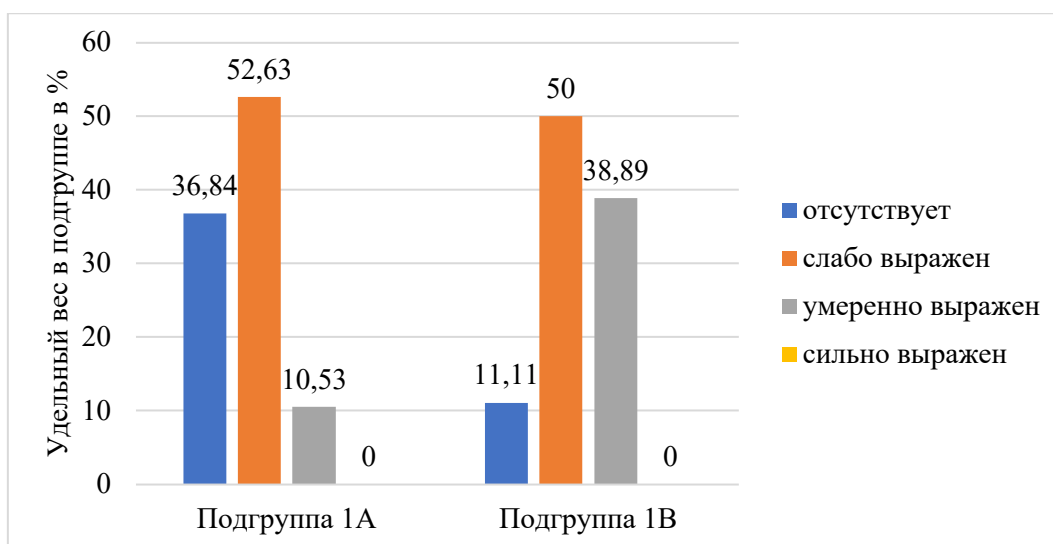


Рисунок 47 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

7 сутки послеоперационного наблюдения характеризовались практически полным исчезновением коллатерального отека у пациентов обеих исследуемых подгрупп (94,74% у пациентов подгруппы 1А и 88,89% у пациентов подгруппы 1В). При использовании йодоформного тампона слабо выраженный отек сохранился у 11,11% пациентов, при использовании губки «Альванес» с линкомицином – у 5,26% пациентов.

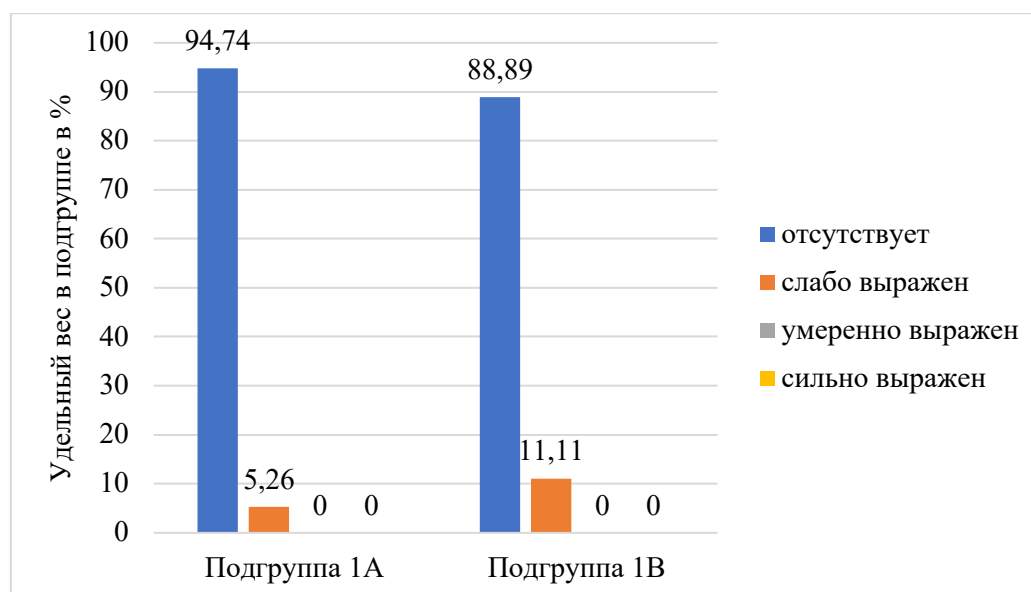


Рисунок 48 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 7 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Средний срок исчезновения коллатерального отека у пациентов подгруппы 1А составил $5,63 \pm 2,11$ суток, у пациентов подгруппы 1В $6,78 \pm 1,56$ суток (Таблица 8). Полученные средние значения являются схожими, статистический анализ не подтвердил наличия достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 8 — Средние значения длительности сохранения коллатерального отека у пациентов подгрупп 1А и 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения коллатерального отека после ревизии лунки удаленного зуба ($M \pm SD$)
Подгруппа 1А	$5,63 \pm 2,11$
Подгруппа 1В	$6,78 \pm 1,56$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=123 Uкр.=106 $p > 0,05$

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

Оценка степени выраженности гиперемии слизистой оболочки

Еще одним критерием оценки течения воспалительного процесса, который мы оценивали у пациентов после проведения ревизии лунки удаленного зуба, была степень выраженности гиперемии слизистой оболочки. Данный параметр оценивали в баллах по 6-и бальной шкале, при этом сразу стоит отметить, что такие степени гиперемии как цианоз и ишемия у пациентов не наблюдали. Показатели выраженности гиперемии у пациентов подгрупп 1А и 1В имели наибольшие значения в день обращения ($2,05 \pm 0,71$ балла и $2,11 \pm 0,68$ балла соответственно). На 1 сутки послеоперационного периода было отмечено снижение интенсивности воспалительной реакции гиперемии ($1,37 \pm 0,5$ балла у пациентов подгруппы 1А и $1,83 \pm 0,62$ балла у пациентов подгруппы 1В). Существенное снижение интенсивности гиперемии наблюдали к 3 суткам наблюдения ($0,84 \pm 0,6$ балла при использовании губки «Альванес» с линкомицином и $1,06 \pm 0,64$ балла при использовании йодоформного тампона). К 7 суткам послеоперационного наблюдения средние значения цвета слизистой оболочки постепенно приходили к нормальным показателям ($0,11 \pm 0,32$ балла и $0,28 \pm 0,46$ балла). Средние показатели

выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов группы 1 в динамике представлены в Таблице 9 и на Рисунке 49.

Таблица 9 — Выраженность гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в баллах)

	Выраженность гиперемии слизистой оболочки (M±SD)			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
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 $p \leq 0,05$

Данные Таблицы 9 и Рисунка 49 демонстрируют достоверное снижение выраженности гиперемии слизистой оболочки при использовании губки «Альванес» с линкомицином по сравнению с йодоформным тампоном на 1 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба ($p < 0,05$). Средние значения выраженности гиперемии слизистой оболочки в баллах в обеих исследуемых подгруппах на 3 и 7 сутки являются весьма близкими и не имеют достоверных различий между собой.

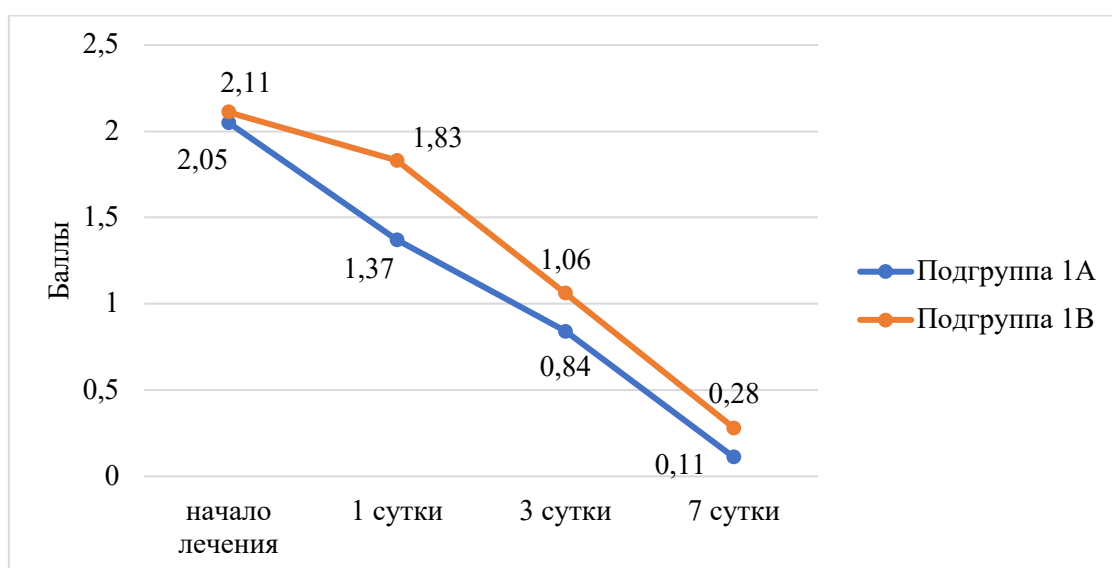


Рисунок 49 – Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Для проведения оценки реакции слизистой оболочки на проведение ревизии лунки удаленного зуба была проанализирована выраженность гиперемии слизистой оболочки внутри каждой подгруппы и подгрупп между собой. Для этого в каждой из подгрупп определяли долю пациентов, у которых регистрировали разную степень гиперемии. Данные представлены в Таблице 10 и на Рисунках 50-53.

Таблица 10 – Выраженность гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью выраженности гиперемии слизистой оболочки			
	Начало лечения	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 1А				
бледно-розовый цвет	0	0	26,32	89,47
легкая гиперемия	21,05	63,16	63,16	10,53
умеренная гиперемия	52,63	36,8	10,53	0
яркая гиперемия	26,32	0	0	0
цианоз	0	0	0	0
ишемия	0	0	0	0
Подгруппа 1В				
бледно-розовый цвет	0	0	16,67	72,22
легкая гиперемия	16,67	27,78	61,11	27,78
умеренная гиперемия	55,56	61,11	22,22	0
яркая гиперемия	27,78	11,11	0	0
цианоз	0	0	0	0
ишемия	0	0	0	0

При сравнении структуры пациентов с разной степенью гиперемии в день проведения оперативного вмешательства более чем у половины всех обследованных пациентов отмечали умеренную гиперемию (52,63% у пациентов подгруппы 1 А и 55,56% у пациентов подгруппы 1В). Яркую гиперемию слизистой оболочки регистрировали менее чем у трети пациентов в каждой подгруппе – в 26,32% и 27,78% соответственно. Легкую гиперемию определяли у 21,05% пациентов подгруппы 1А и 16,67% пациентов подгруппы 1В.

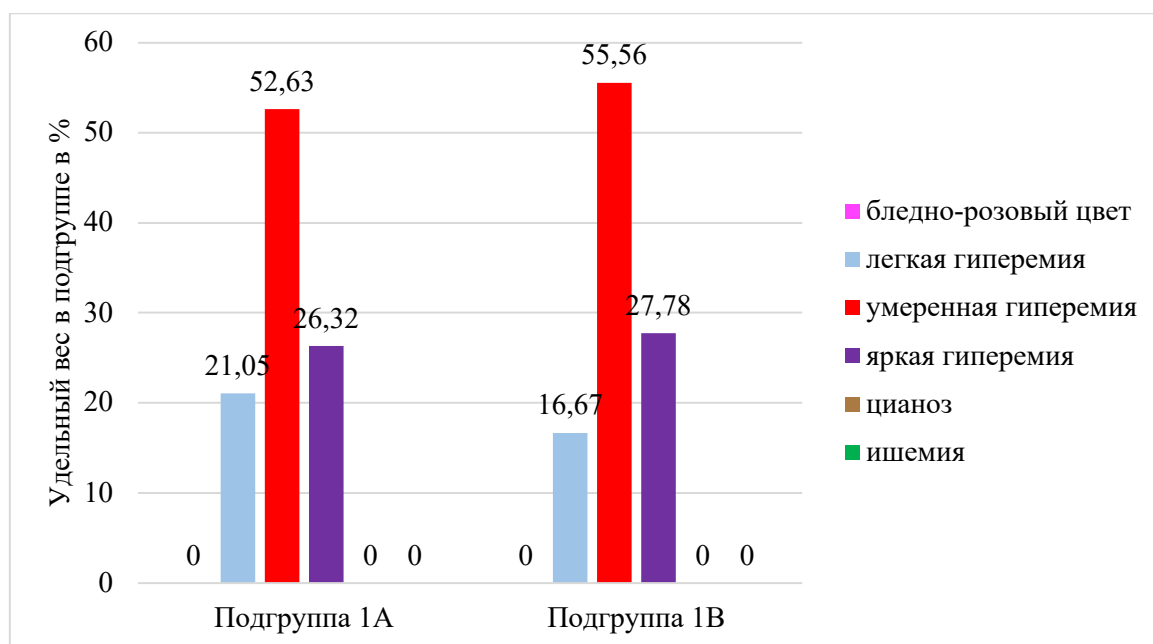


Рисунок 50 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В до проведения ревизии лунки удаленного зуба

На следующий день после проведения ревизии лунки удаленного зуба отмечена положительная тенденция снижения интенсивности гиперемии слизистой оболочки. Более значимое изменение гиперемии было определено у пациентов подгруппы 1А, где отсутствовали пациенты с яркой гиперемией, а доля пациентов с яркой гиперемией сократилась до 36,8%. У 63,16% пациентов подгруппы 1А отмечали легкую гиперемию. У пациентов подгруппы 1В тенденция изменения гиперемии носила несколько иной характер: так же, как и в случае применения губки «Альванес» с линкомицином, отмечено значительное снижение доли пациентов с яркой гиперемией (11,11%). Однако при использовании йодоформного тампона чаще регистрировали умеренную гиперемию (61,11%), чем легкую гиперемию (27,78%).

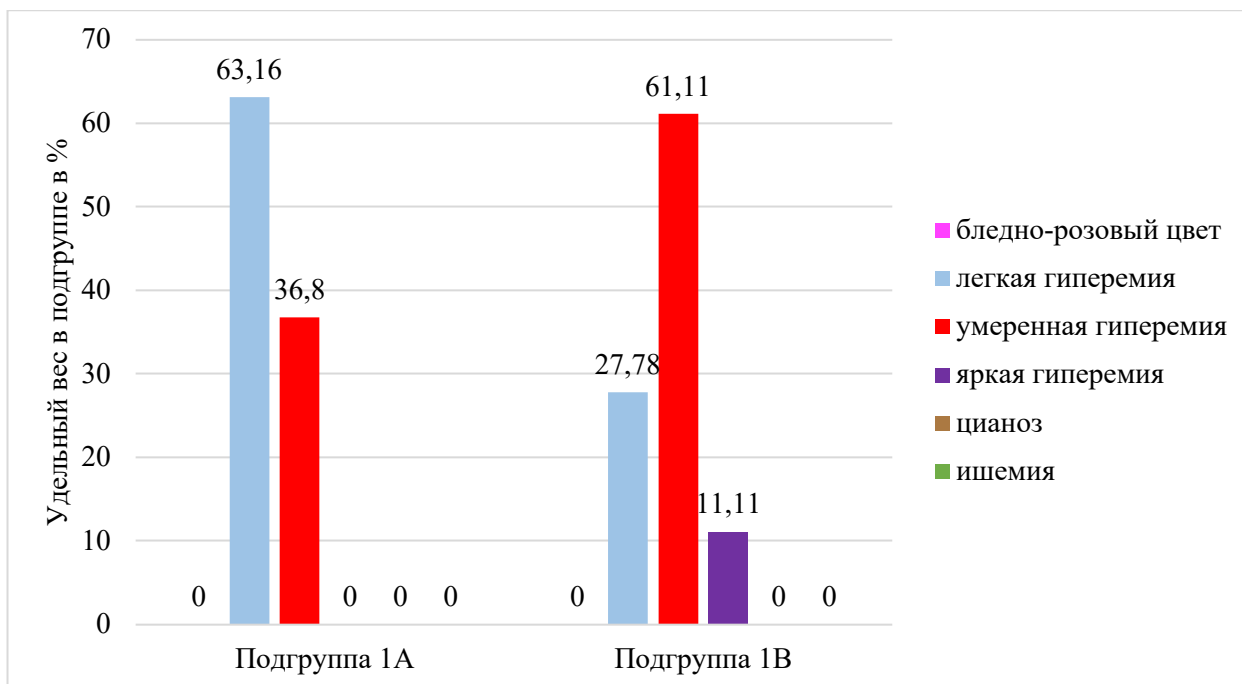


Рисунок 51 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 1 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

На 3 сутки послеоперационного наблюдения в обеих исследуемых подгруппах средние значения показателей интенсивности гиперемии слизистой оболочки достигли схожих показателей: более чем у половины пациентов была отмечена легкая гиперемия слизистой оболочки (63,16% и 61,11% соответственно). Умеренную гиперемию определяли у 10,53% пациентов подгруппы 1А и 22,22% пациентов подгруппы 1В. Необходимо отметить, что при применении коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином слизистая оболочка приобретала нормальную окраску у 26,32% пациентов, а при использовании йодоформного тампона – лишь у 16,67% пациентов.

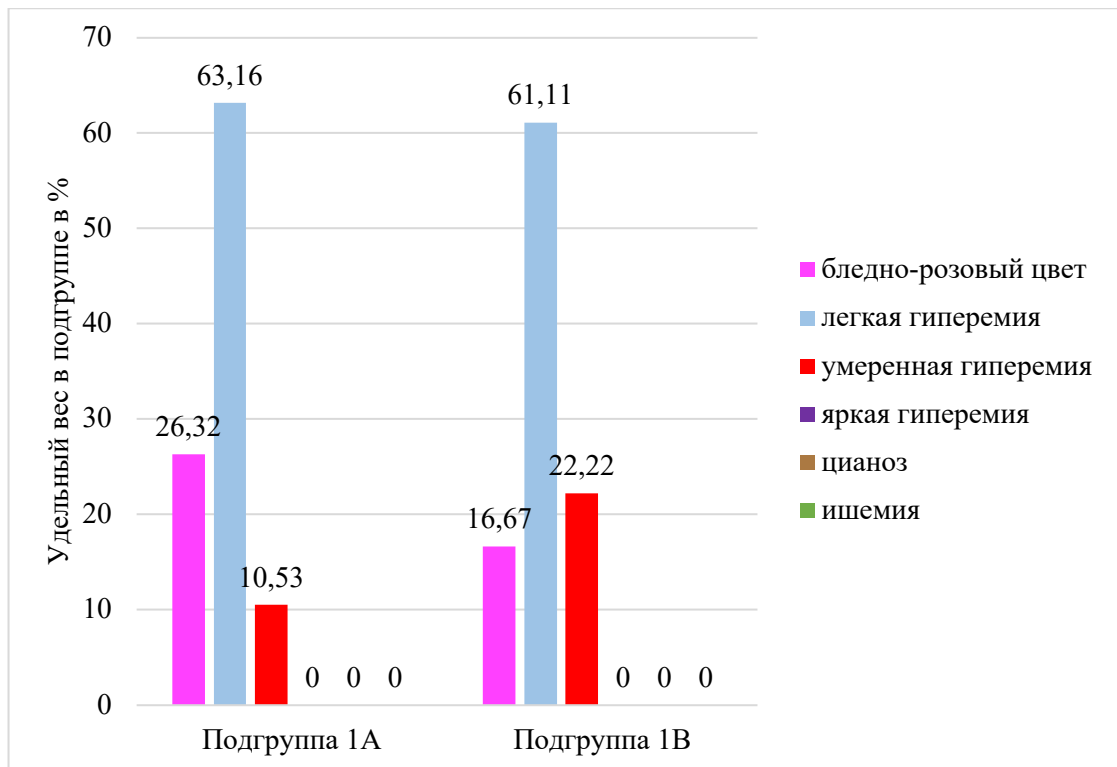


Рисунок 52 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 3 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

На 7 сутки в большинстве случаев было зафиксировано исчезновение гиперемии слизистой оболочки, однако более выраженное снижение интенсивности гиперемии было отмечено в подгруппе 1А: у 89,47% пациентов цвет слизистой оболочки достигал бледно-розового цвета и у 10,53% пациентов сохранялась легкая гиперемия. При использовании йодоформного тампона бледно-розовый цвет слизистой наблюдали у 72,22% пациентов, легкую гиперемию – у 27,78% пациентов.

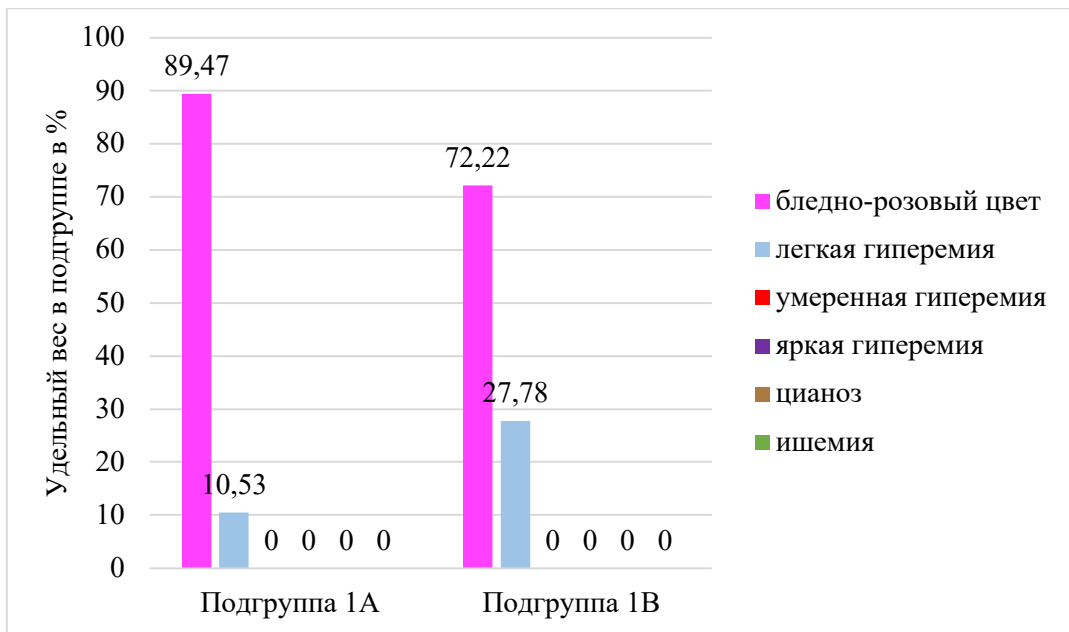


Рисунок 53 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В на 7 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба

Средний срок сохранения гиперемии слизистой оболочки при лечении альвеолита с применением губки «Альванес» с линкомицином составил $6,05 \pm 1,9$ суток, йодоформного тампона – $6,67 \pm 1,78$ суток (Таблица 11). По результатам проведенного статистического анализа полученные средние не имеют достоверных различий между собой ($p > 0,05$).

Таблица 11 — Средние значения длительности сохранения гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки удаленного зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения гиперемии слизистой оболочки после ревизии лунки удаленного зуба ($M \pm SD$)
Подгруппа 1А	$6,05 \pm 1,9$
Подгруппа 1В	$6,67 \pm 1,78$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=133,5 Uкр.=106 $p > 0,05$

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

Оценка эпителизации лунки

Важным параметром течения раневого процесса в области лунки удаленного зуба является появление грануляционной ткани и эпителизация раневой

поверхности. Сроки первичного формирования грануляционной ткани на стенках и в области дна лунки, средняя скорость эпителизации лунок удаленных зубов и сроки завершения эпителизации представлены в Таблице 12 и на Рисунке 54.

Таблица 12 — 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 $p \leq 0,05$

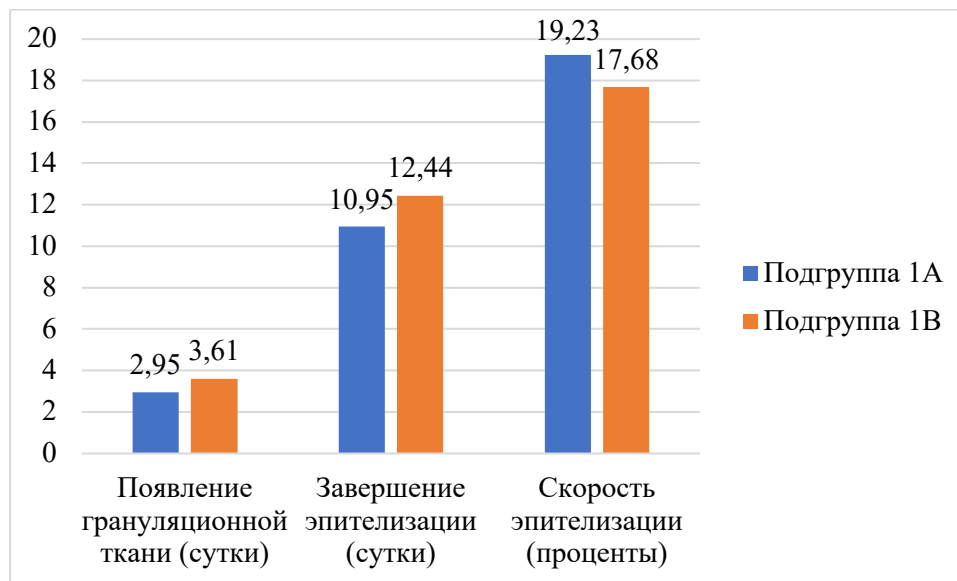


Рисунок 54 – Средние значения показателей заживления лунок удаленных зубов у пациентов подгруппы 1А и подгруппы 1В после проведения ревизии лунки

У пациентов подгруппы 1А при проведении контрольных осмотров после проведения ревизии лунки удаленного зуба появление грануляционной ткани отмечено в среднем на $2,95 \pm 0,71$ сутки, а у пациентов подгруппы 1В – на $3,61 \pm 0,85$ сутки. Также отличалась и скорость эпителизации лунок: среднее значение сокращения объема лунки при применении губки «Альванес» с линкомицином составило $19,23 \pm 1,21$ процент в сутки, а при лечении альвеолита традиционным

способом с использованием йодоформного тампона – $17,68 \pm 1,11$ процент в сутки. Окончательная эпителизация лунок удаленных зубов происходила несколько быстрее у пациентов подгруппы 1А (на $10,95 \pm 0,91$ сутки) по сравнению с пациентами подгруппы 1В (на $12,44 \pm 1,2$ сутки).

Все полученные значения параметров, характеризующих процесс заживления лунки удаленного зуба, являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

3.2.2. Результаты клинических исследований при проведении операции удаления зуба

Оценка болевого синдрома

По шкале NRS мы также оценивали развитие послеоперационного болевого синдрома у пациентов группы 2, которым проводили операцию сложного удаления зуба. Анализируя полученные данные, можно отметить общую закономерность: наибольшие значения болевого синдрома были отмечены на 1 сутки после проведения хирургического вмешательства ($5 \pm 1,34$ балла у пациентов подгруппы 2А и $6,06 \pm 1,55$ балла у пациентов подгруппы 2В), снижение интенсивности болевого синдрома к 3 суткам послеоперационного наблюдения ($1,55 \pm 1$ балла и $2,67 \pm 1,74$ балла соответственно) и сокращение до минимальных значений к 7 суткам ($0,2 \pm 0,41$ балла и $0,56 \pm 0,71$ балла соответственно). Средние показатели выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В в динамике представлены в Таблице 13 и на Рисунке 55.

Таблица 13 — Выраженность болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в баллах)

	Выраженность послеоперационного болевого синдрома (M±SD)		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
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 $p > 0,05$

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

Данные Таблицы 13 и Рисунка 55 показывают, что средние значения интенсивности боли в баллах во время всего периода наблюдения были несколько ниже у пациентов подгруппы 2А по сравнению с подгруппой 2В; средние показатели выраженности болевого синдрома на 1 и 3 сутки послеоперационного наблюдения достоверно различаются между собой на основании проведенного статистического подсчета ($p < 0,05$). Средние значения боли, рассчитанные на 7 сутки послеоперационного периода, не показали статистической достоверности различий ($p > 0,05$).

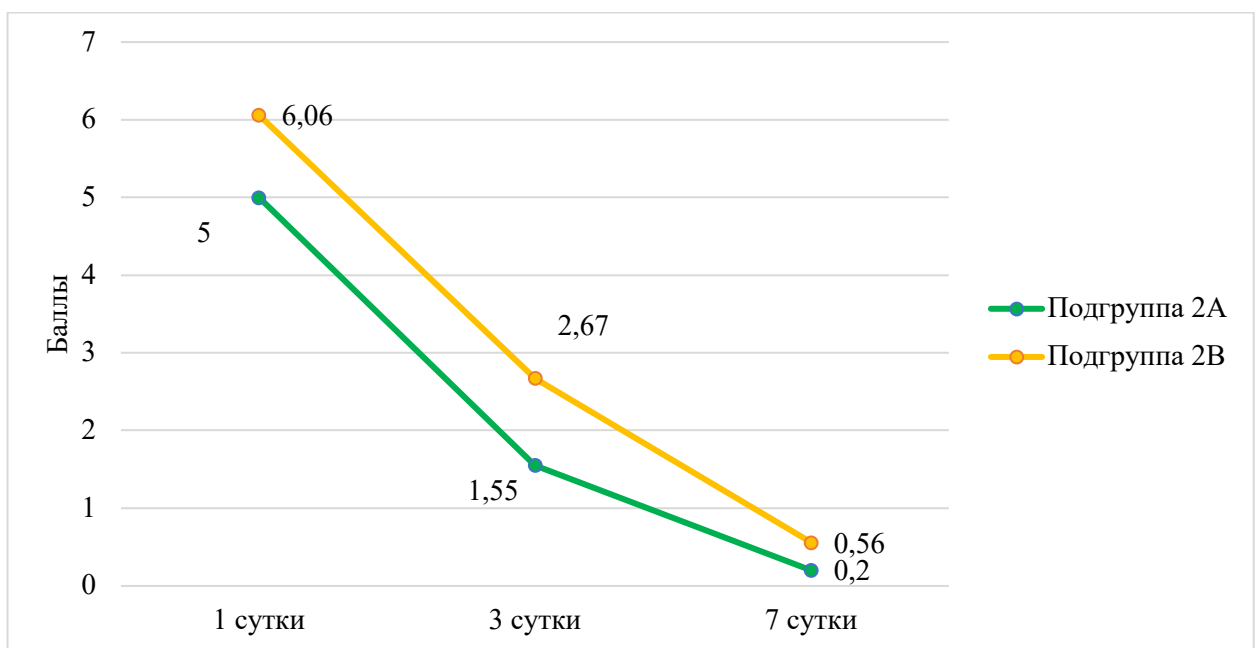


Рисунок 55 – Динамика выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

Для детального изучения развития болевого синдрома у пациентов подгрупп 2А и 2В был проведен анализ структуры разной выраженности боли внутри каждой подгруппы и подгрупп между собой. Для этого в каждой подгруппе определяли долю пациентов, отмечавших боль различной интенсивности. Полученные данные представлены в Таблице 14 и на Рисунках 56-58.

Таблица 14 – Выраженность болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью болевого синдрома		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 2А			
отсутствует	0	15	80
слабая	15	85	20
умеренная	70	0	0
выраженная	15	0	0
Подгруппа 2В			
отсутствует	0	11,11	55,56
слабая	11,11	66,67	44,44
умеренная	55,56	22,22	0
выраженная	33,33	0	0

Сравнение долевой структуры интенсивности болевого синдрома в день проведения оперативного вмешательства показало, что при применении губки «Альванес» с линкомицином большая часть пациентов охарактеризовала боль как слабую или умеренно выраженную (15% и 70% соответственно). При использовании йодоформного тампона слабую боль отмечали 11,11% пациентов, умеренную – 55,56% пациентов. Существенное различие можно отметить по пациентам, которые определяли боль как выраженную: среди пациентов подгруппы 2А таких пациентов было лишь 15%, тогда как среди пациентов подгруппы 2В – треть (33,33%).

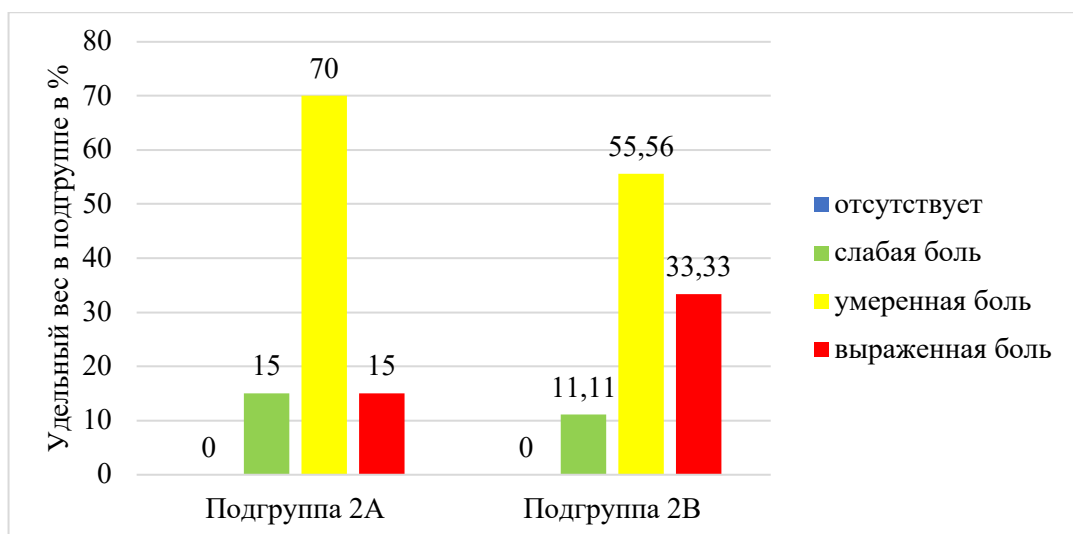


Рисунок 56 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 1 сутки после проведения операции удаления зуба

Анализируя распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома на 3 сутки после проведения операции удаления зуба, благоприятная тенденция снижения выраженности отмечена в обеих подгруппах: ни у одного из пациентов не было отмечено выраженной боли. Однако среди пациентов подгруппы 2А боль как слабую характеризовали 85% пациентов, об отсутствии болевого синдрома сообщили 15% пациентов. В то же время среди пациентов подгруппы 2В доля пациентов, отметивших боль как слабую, ниже (66,67%) по сравнению с подгруппой 2А, а также 22,22% пациентов отмечали сохранение умеренной боли. 11,11% пациентов подгруппы 2В не отмечали развития болевого синдрома на 3 сутки послеоперационного наблюдения.

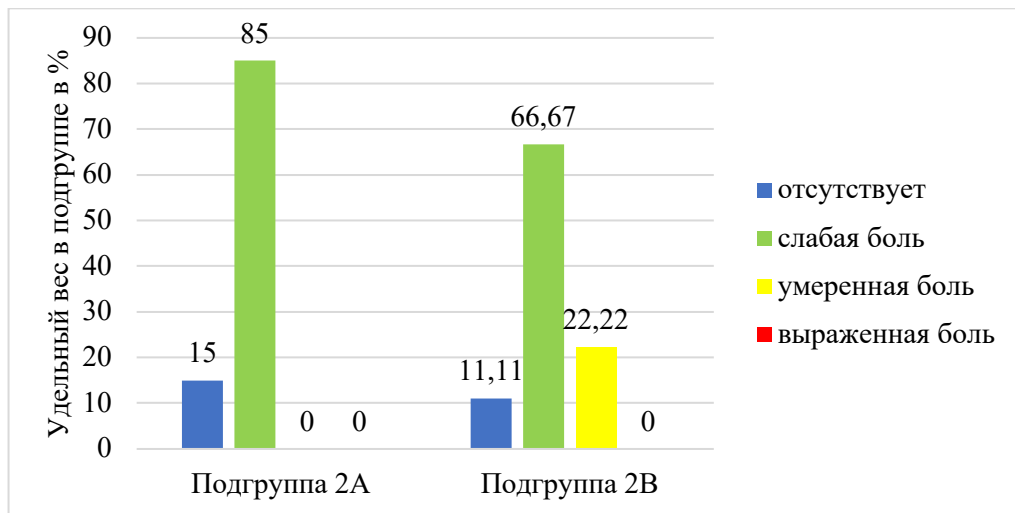


Рисунок 57 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 3 сутки после проведения операции удаления зуба

К 7 суткам после проведения оперативного вмешательства более благоприятное течение послеоперационного периода было зафиксировано среди пациентов, у которых использовали губку «Альванес» с линкомицином: доля пациентов с отсутствием болевого синдрома очевидно выше, чем у пациентов, у которых был использован йодоформный тампон (80% против 55,56%), а доля пациентов со слабо выраженным болевым синдромом ниже (20% против 44,44%).

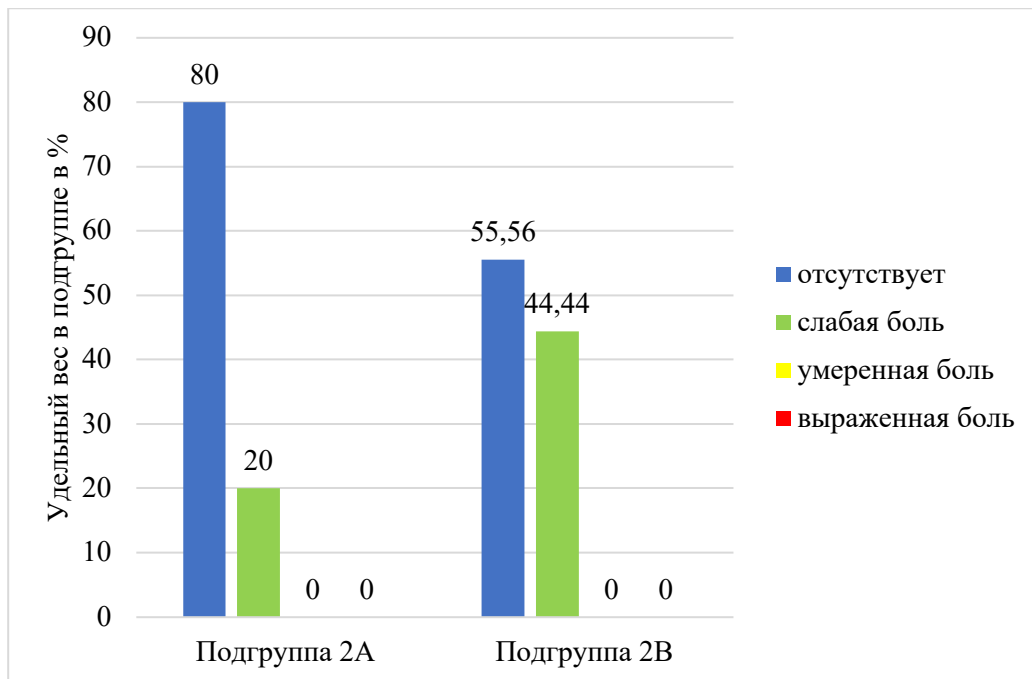


Рисунок 58 – Сравнительная частота выраженности болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 7 сутки после проведения операции удаления зуба

Пациентов, у которых отмечали сохранение послеоперационного болевого синдрома, продолжали наблюдать и отмечали сроки полного исчезновения боли. Средний срок купирования болевого синдрома при применении губки «Альванес» с линкомицином после операции удаления зуба составил $6,6 \pm 1,6$ суток, при применении йодоформного тампона $7,22 \pm 1,73$ суток (Таблица 15). Полученные средние значения являются весьма близкими и не имеют достоверных различий между собой ($p > 0,05$).

Таблица 15 — Средние значения длительности сохранения болевого синдрома у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения болевого синдрома после проведения операции удаления зуба ($M \pm SD$)
Подгруппа 2А	$6,6 \pm 1,6$
Подгруппа 2В	$7,22 \pm 1,73$
Достоверность различия результатов	Уэмп.=129 Укр.=112 $p > 0,05$

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

Оценка степени выраженности коллатерального отека

Значимым критерием течения послеоперационного воспалительного процесса является степень выраженности коллатерального отека. Данный показатель оценивали в баллах по 4-х бальной шкале. На 1 сутки после проведения оперативного вмешательства были показатели коллатерального отека, которые соответствовали слабо выраженным и умеренным значениям: $1,6 \pm 0,75$ балла при использовании губки «Альванес» с линкомицином и $1,78 \pm 0,81$ балла при использовании йодоформного тампона. К 3 суткам послеоперационного периода были определены максимальные показатели коллатерального отека: у пациентов подгруппы 2А среднее значение выраженности отека было несколько ниже, чем у пациентов подгруппы 2В ($1,95 \pm 0,83$ балла и $2,28 \pm 0,67$ баллов соответственно). К 7 суткам отмечено снижение средних значений коллатерального отека, а показатели практически достигли нулевых значений: $0,2 \pm 0,41$ балла при использовании губки «Альванес» с линкомицином и $0,44 \pm 0,51$ балла при использовании йодоформного тампона. Полученные данные представлены в Таблице 16 и на Рисунке 59.

Таблица 16 — Выраженность коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в баллах)

	Выраженность коллатерального отека (M±SD)		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
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

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

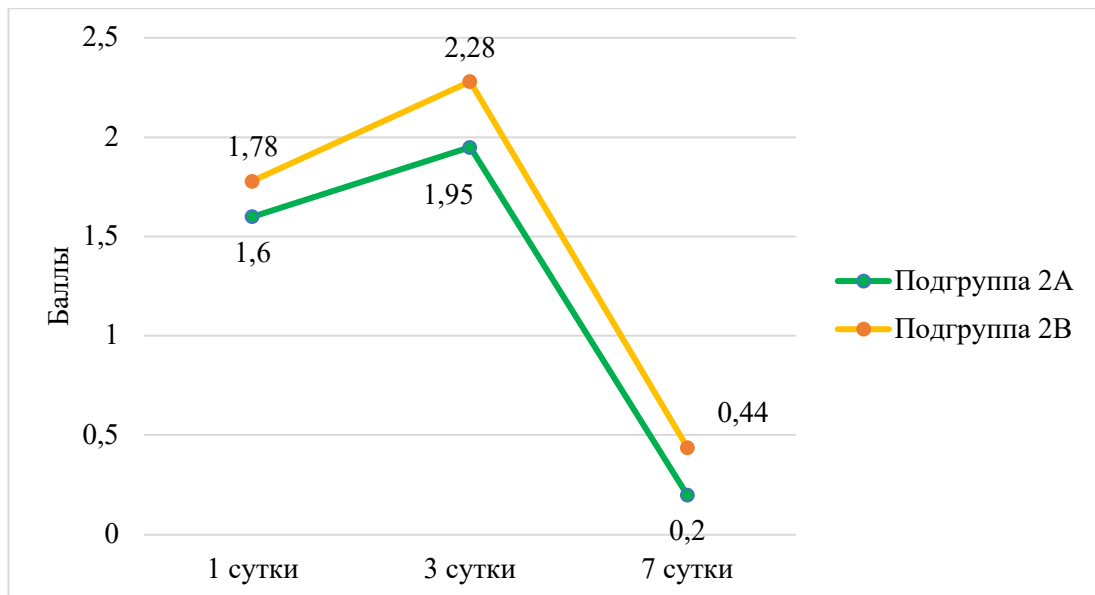


Рисунок 59 – Динамика выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

Представленные в Таблице 16 и на Рисунке 59 показатели указывают на то, что средние значения интенсивности коллатерального отека в баллах в обеих исследуемых подгруппах на 1, 3 и 7 сутки являются весьма близкими и не имеют достоверных различий между собой ($p > 0,05$).

Для изучения динамики изменения показателей выраженности коллатерального отека у пациентов подгрупп 2А и 2В был проведен долевым анализ его структуры внутри каждой из исследуемых подгрупп и подгрупп между собой. Данные представлены в Таблице 17 и на Рисунках 60-62.

Таблица 17 – Выраженность коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью выраженности коллатерального отека		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 2А			
отсутствует	0	0	80
слабо выражен	55	35	20
умеренно выраженный	30	35	0
выраженный	15	30	0
Подгруппа 2В			
отсутствует	0	0	44,44
слабо выражен	44,44	11,11	55,56
умеренно выраженный	33,33	50	0
выраженный	22,22	38,89	0

Сравнение долевой структуры выраженности коллатерального отека показало, что на первые сутки после проведения операции сложного удаления зуба более чем у половины пациентов подгруппы 2А и почти у половины подгруппы 2В определяли слабо выраженный отек (55% и 44,44% соответственно). При использовании губки «Альванес» с линкомицином были определены несколько более низкие доли пациентов с умеренно выраженным и сильно выраженным отеком, чем при использовании йодоформного тампона: умеренно выраженный отек отметили у 30% пациентов подгруппы 2А и 33,33% пациентов подгруппы 2В, сильно выраженный – у 15% и 22,22% пациентов соответственно. Отсутствие коллатерального отека не было зафиксировано ни у одного из пациентов.

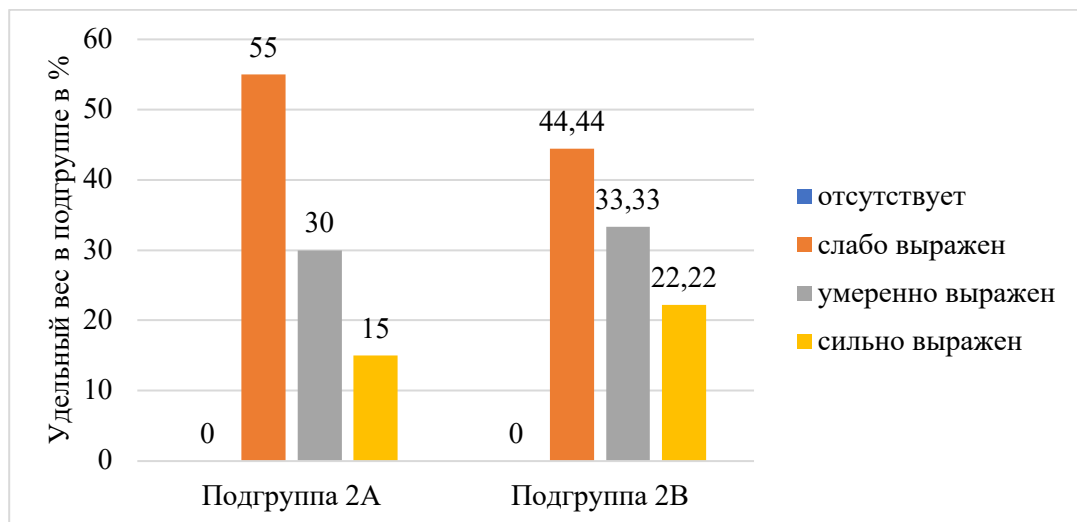


Рисунок 60 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 1 сутки после проведения операции удаления зуба

К 3 суткам послеоперационного наблюдения в обеих подгруппах было отмечено увеличение степени выраженности коллатерального отека, что соответствует патоморфологическому течению воспалительного процесса. Сильно выраженный отек зафиксировали у 30% пациентов подгруппы 2А и 38,89% пациентов подгруппы 2В. Значительно отличаются и доли пациентов, у которых регистрировали слабо выраженный и умеренно выраженный отек: при использовании губки «Альванес» с линкомицином развитие коллатерального отека не было таким интенсивным. У 50% пациентов подгруппы 2В при проведении

контрольного осмотра отметили развитие умеренно выраженного отека и у 11,11% пациентов отек был слабо выраженным. У пациентов подгруппы 2А слабо выраженный и умеренно выраженный отек отмечали у 35% пациентов соответственно.

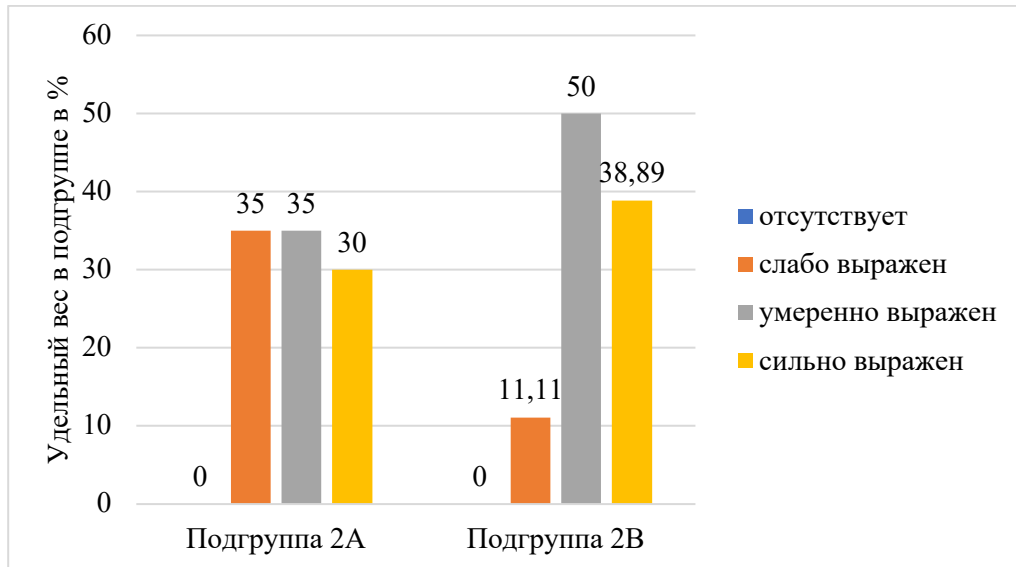


Рисунок 61 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 3 сутки после проведения операции удаления зуба

На 7 сутки значения показателей коллатерального отека обеих подгрупп сильно различаются по структуре: при использовании губки «Альванес» с линкомицином у 80% пациентов не отметили сохранения отека тканей, а слабо выраженный отек был лишь у 20% пациентов. При этом в подгруппе, где был использован йодоформный тампон, коллатеральный отек отсутствовал у 44,44% пациентов, а слабо выраженный отек сохранился более чем у половины пациентов (55,56%).

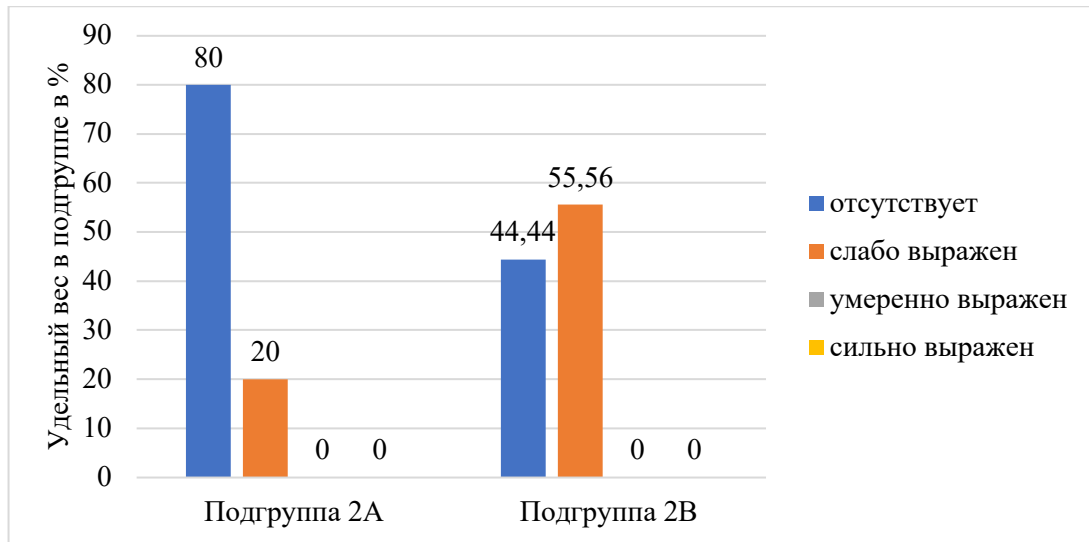


Рисунок 62 – Сравнительная частота выраженности коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 7 сутки после проведения операции удаления зуба

Средний срок сохранения коллатерального отека у пациентов подгруппы 2А составил $7,2 \pm 0,41$ суток, у пациентов подгруппы 2В $7,67 \pm 0,69$ суток (Таблица 18). Полученные результаты являются достоверными ($p \leq 0,05$).

Таблица 18 — Средние значения длительности сохранения коллатерального отека у пациентов подгрупп 2А и 2В после проведения операции удаления зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения коллатерального отека после проведения операции удаления зуба ($M \pm SD$)
Подгруппа 2А	$7,2 \pm 0,41^*$
Подгруппа 2В	$7,67 \pm 0,69^*$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=112 Uкр.=112 $p \leq 0,05$

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

Оценка степени выраженности гиперемии слизистой оболочки

Проведение операции удаления зуба сопровождалось развитием гиперемии слизистой оболочки. Данный параметр оценивали в баллах по 6-и бальной шкале; как и в случае пациентов группы 1, такие степени гиперемии как цианоз и ишемия после удаления зуба мы не наблюдали. У всех пациентов подгрупп 2А и 2В средние показатели выраженности гиперемии имели максимальные почти одинаковые значения на 1 сутки послеоперационного наблюдения ($1,7 \pm 0,66$ балла и $1,89 \pm 0,76$

балла соответственно). Незначительное снижение средних значений было отмечено к 3 суткам наблюдения ($1,45 \pm 0,61$ балла при использовании губки «Альванес» с линкомицином и $1,78 \pm 0,55$ балла при использовании йодоформного тампона). К 7 суткам послеоперационного наблюдения средние значения цвета слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А почти у всех достигали нормальных показателей ($0,2 \pm 0,41$ балла), тогда как у пациентов подгруппы 2В сохранялись на уровне $0,44 \pm 0,51$ балла. Средние показатели выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов группы 2 в динамике представлены в Таблице 19 и на Рисунке 63.

Таблица 19 — Выраженность гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в баллах)

	Выраженность гиперемии слизистой оболочки (M±SD)		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
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	Уэмп.=156 Укр.=112 $p > 0,05$	Уэмп.=124,5 Укр.=112 $p > 0,05$	Уэмп.=136 Укр.=112 $p > 0,05$

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

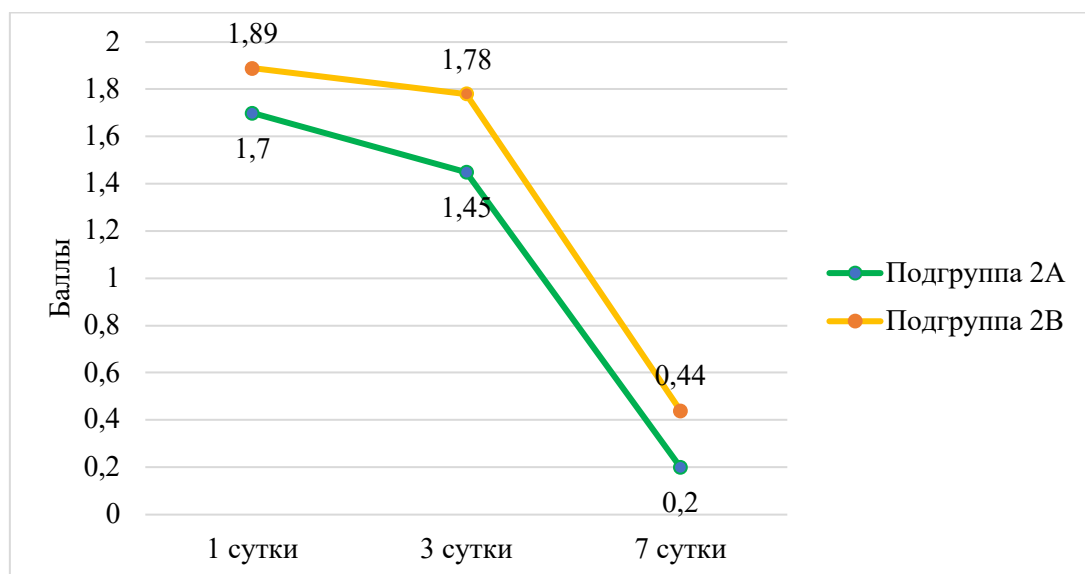


Рисунок 63 – Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

Данные Таблицы 19 и Рисунка 63 демонстрируют, что средние значения выраженности гиперемии слизистой оболочки в баллах в обеих исследуемых подгруппах в течение всего послеоперационного периода наблюдения являются весьма близкими и не имеют достоверных различий между собой ($p>0,05$).

С целью изучения особенностей развития реакций слизистой оболочки на проведенное оперативное вмешательство был проведен анализ выраженности гиперемии слизистой оболочки внутри каждой подгруппы и подгрупп между собой. Для этого в каждой из подгрупп определяли долю пациентов, у которых регистрировали разную степень гиперемии. Данные представлены в Таблице 20 и на Рисунках 64-66.

Таблица 20 – Выраженность гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба (в процентах %)

	Удельный вес лиц с разной степенью выраженности гиперемии слизистой оболочки		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Подгруппа 2А			
бледно-розовый цвет	0	0	80
легкая гиперемия	40	60	20
умеренная гиперемия	50	35	0
яркая гиперемия	10	5	0
цианоз	0	0	0
ишемия	0	0	0
Подгруппа 2В			
бледно-розовый цвет	0	0	55,56
легкая гиперемия	33,33	27,78	44,44
умеренная гиперемия	44,44	66,67	0
яркая гиперемия	22,22	5,56	0
цианоз	0	0	0
ишемия	0	0	0

Сравнение структуры распределения пациентов по интенсивности гиперемии слизистой оболочки на первые сутки после проведения операции удаления зуба продемонстрировало некоторые отличия в исследуемых подгруппах: при использовании губки «Альванес» с линкомицином яркую гиперемию отмечали у 10% пациентов, тогда как при использовании йодоформного тампона такой же показатель окраски слизистой оболочки встречали у 22,22% пациентов. Частота

регистрации легкой гиперемии слизистой оболочки была отмечена у 40% пациентов подгруппы 2А и 33,33% пациентов подгруппы 2В. Умеренные показатели гиперемии при этом отметили у 50% пациентов, у которых использовали коллагеновую губку «Альванес» с линкомицином, и 44,44% пациентов, у которых был использован йодоформный тампон.

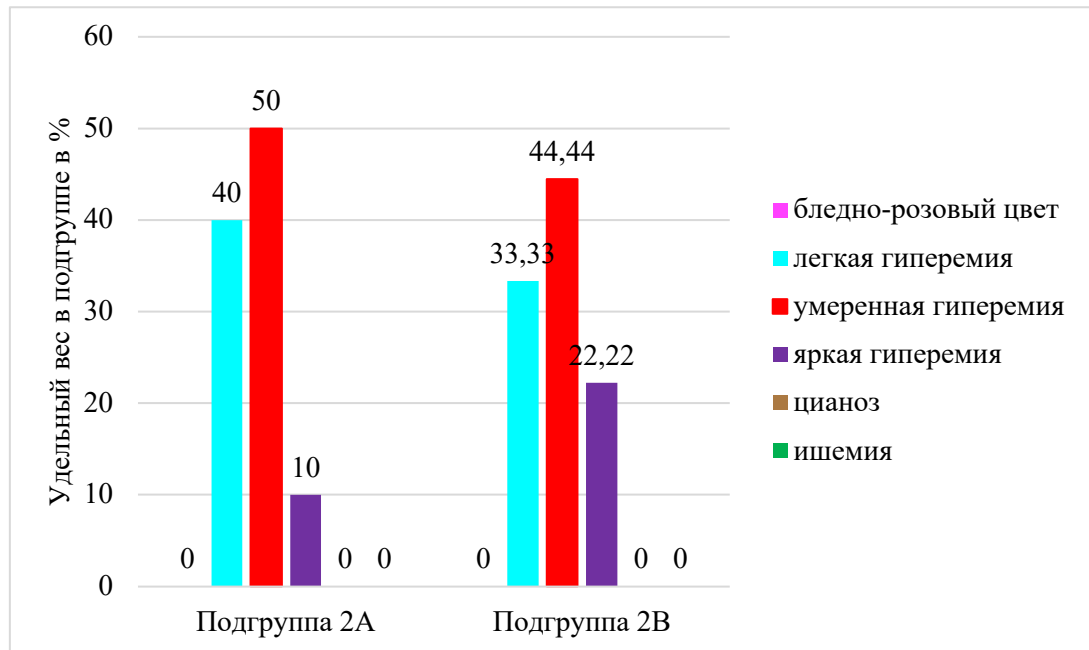


Рисунок 64 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 1 сутки после проведения операции удаления зуба

На 3 сутки послеоперационного наблюдения в обеих исследуемых подгруппах структура показателей выраженности гиперемии также сохранила различия, и была отмечена разнородность распределения показателей между исследуемыми подгруппами. Более чем у половины пациентов подгруппы 2А (60%) гиперемия слизистой оболочки была в пределах легкой интенсивности окраски, а у 35% пациентов определяли умеренные значения гиперемии. В подгруппе 2В существенно преобладала доля пациентов с умеренной гиперемией по сравнению с легкой гиперемией (66,67% и 27,78%). В обеих исследуемых подгруппах практически у одинаковой доли пациентов сохранилась яркая гиперемия слизистой оболочки (у 5% пациентов подгруппы 2А и 5,56% пациентов подгруппы 2В).

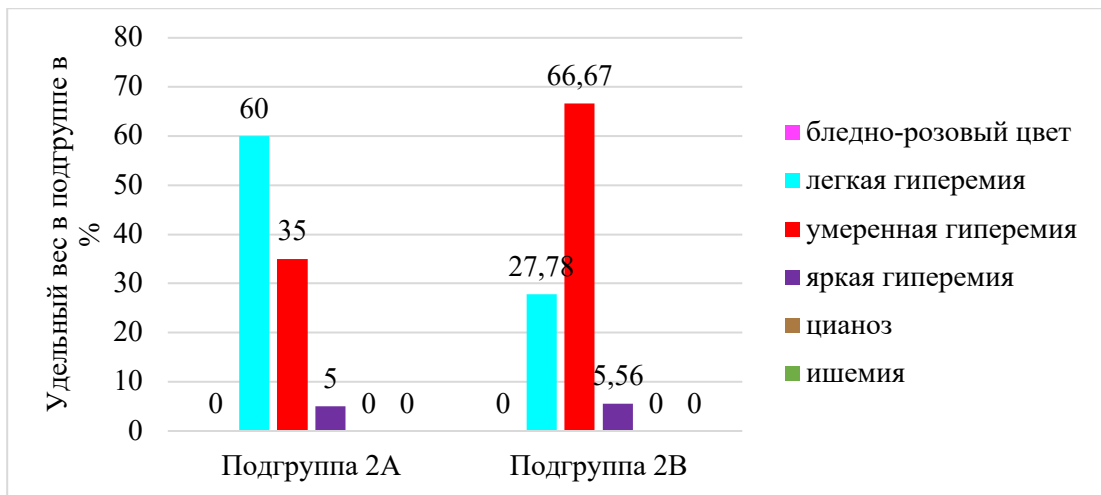


Рисунок 65 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 3 сутки после проведения операции удаления зуба

7 сутки послеоперационного наблюдения характеризовались существенным снижением интенсивности гиперемии слизистой оболочки среди пациентов подгруппы 2А: у 80% пациентов при использовании губки «Альванес» с линкомицином цвет слизистой оболочки приобретал нормальную окраску и лишь у 20% пациентов отмечали сохранение легкой гиперемии. При использовании йодоформного тампона бледно-розовый цвет слизистой оболочки отмечали в 55,56% случаев, а у 44,44% пациентов сохранялась легкая гиперемия.

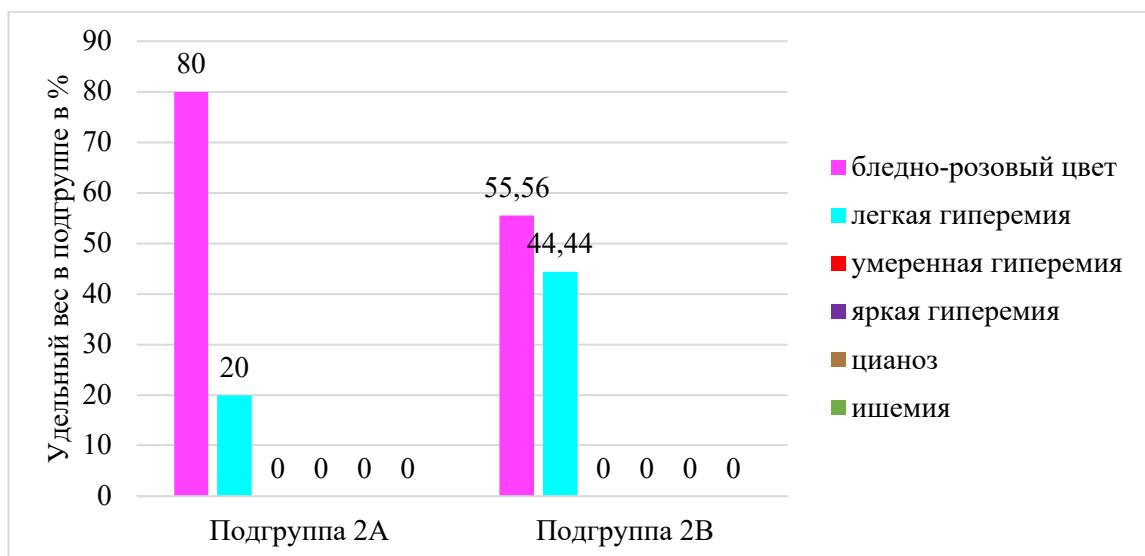


Рисунок 66 – Сравнительная частота выраженности гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В на 7 сутки после проведения операции удаления зуба

Средний срок сохранения гиперемии слизистой оболочки после операции удаления зуба с применением губки «Альванес» с линкомицином составил $7,25 \pm 0,55$ суток, йодоформного тампона – $7,83 \pm 1,04$ суток (Таблица 21). Проведенный статистический анализ не показал достоверности полученных различий ($p > 0,05$).

Таблица 21 — Средние значения длительности сохранения гиперемии слизистой оболочки у пациентов подгрупп 2А и 2В после проведения операции удаления зуба (в сутках)

	Средняя длительность сохранения гиперемии слизистой оболочки после операции удаления зуба ($M \pm SD$)
Подгруппа 2А	$7,25 \pm 0,55$
Подгруппа 2В	$7,83 \pm 1,04$
Достоверность различия результатов	Uэмп.=127,5 Uкр.=112 $p > 0,05$

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

Оценка эпителизации лунки

Как и при лечении пациентов с альвеолитом, при проведении операции удаления зуба мы так же оценивали сроки появления грануляционной ткани и эпителизации раневой поверхности. Сроки первичного формирования грануляционной ткани на стенках и в области дна лунки, средняя скорость эпителизации лунок удаленных зубов и сроки завершения эпителизации представлены в Таблице 22 и на Рисунке 67.

Таблица 22 — Средние значения сроков заживления лунок удаленных зубов у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

	Появление грануляционной ткани ($M \pm SD$, в сутках)	Скорость эпителизации лунки ($M \pm SD$, в процентах)	Завершение эпителизации ($M \pm SD$, 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 $p \leq 0,05$

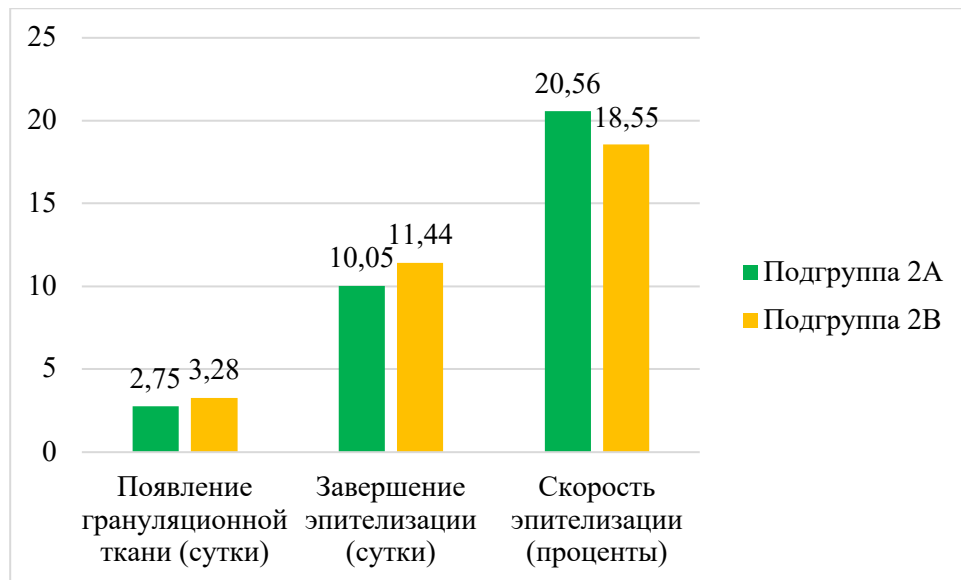


Рисунок 67 – Средние значения показателей заживления лунок удаленных зубов у пациентов подгруппы 2А и подгруппы 2В после проведения операции удаления зуба

У пациентов подгруппы 2А, при лечении которых применяли коллагеновую губку «Альванес» с линкомицином, формирование грануляционной ткани отмечено в среднем на $2,75 \pm 0,55$ сутки. При использовании йодоформного тампона после операции сложного удаления зуба у пациентов подгруппы 2В формирование грануляционной ткани происходило несколько медленнее, появление грануляций регистрировали на $3,28 \pm 0,75$ сутки. Более интенсивной была и скорость эпителизации раневой поверхности среди пациентов подгруппы 2А по сравнению с пациентами подгруппы 2В ($20,56 \pm 0,96$ процент в сутки и $18,55 \pm 1,1$ процент в сутки соответственно). Завершение эпителизации после проведения операции удаления зуба также наступало несколько быстрее при применении губки «Альванес» с линкомицином – на $10,05 \pm 1,1$ сутки; при применении йодоформного тампона эпителизация раневой поверхности завершалась в среднем на $11,44 \pm 1,04$ сутки.

Все полученные значения параметров, характеризующих процесс заживления лунки удаленного зуба, являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

3.3. Оценка цитокинового профиля слюны для контроля эффективности лечения и профилактики развития острого альвеолита препаратом коллагена с линкомицином

3.3.1. Профиль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с альвеолитом по данным сравнительных исследований

Задачей данного раздела исследований послужила оценка цитокинового профиля слюны пациентов с острым альвеолитом как способа контроля эффективности местного лечения этого заболевания с использованием коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином или традиционным способом с использованием йодоформного тампона в условиях отсутствия или применения оперативного вмешательства по поводу удаления зуба [66].

Избранный цитокиновый профиль включал группу провоспалительных цитокинов разного механизма действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИФН γ) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Исследование проводилось до начала лечения, на третьи, седьмые и тридцатые сутки от начала лечения [66].

Соответственно, забор проб слюны для исследования осуществлялся до начала лечения, а также на 3-и, 7-е и 30-е сутки от начала лечения, в том числе оперативного. Контролем служило исследование слюны 9 условно здоровых людей с санированной полостью рта, у которых не отмечено воспалительных явлений со стороны пародонта или какой-либо другой локализации [66].

Определение уровней всех цитокинов до начала лечения проводилось у всех пациентов с острым альвеолитом без разделения их на группы, что позволило повысить статистическую достоверность проведенного исследования за счет использования достаточного массива данных в группах сравнения (Таблица 23).

Результаты исследования уровней цитокинов при местном лечении с использованием коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, а также йодоформного тампона без оперативного вмешательства или сразу после операции

удаления зуба в динамике процесса заживления в лунке по сравнению с данными контрольной группы здоровых лиц представлен в Таблице 24 и на Рисунках 68-73.

Таблица 23 – База данных по цитокиновому профилю для групп сравнения (контрольные цифры по здоровым и суммарно до лечения)

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне (M±SD)		
	Контрольная группа - здоровые (n=9)	Фоновые показатели до лечения (n=75)	p
ИЛ-1β	6,9 ± 1,6	170,2 ± 93,3	p<0,001
ИЛ-6	8,4 ± 3,9	30,8 ± 11,1	p<0,001
ФНОα	5,3 ± 2,1	2,9 ± 1,3	p<0,05
ИЛ-8	107 ± 29	215,8 ± 102,1	p<0,001
ИФНγ	7,2 ± 2,4	21,0 ± 7,7	p<0,001
ИЛ-10	4,4 ± 1,8	2,4 ± 1,3	p<0,05

Таблица 24 – Динамика цитокинового профиля слюны пациентов групп 1 и 2 в процессе лечения (пг/мл)

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне (M±SD)		
	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Подгруппа 1А, ревизия лунки зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином (n=19)			
ИЛ-1β	186 ± 83,0 p ₁ >0,05 p₂<0,001	191,6 ± 104,9 p ₁ >0,05 p₂<0,001	35,6 ± 15,8 p₁=0,001 p₂<0,05
ИЛ-6	93,2 ± 57,3 p₁<0,001 p₂<0,001	116,0 ± 88,1 p₁<0,001 p₂<0,001	44,6 ± 26,0 p ₁ >0,05 p₂<0,05
ФНОα	2,2 ± 1,8 p ₁ >0,05 p₂=0,001	3,3 ± 1,1 p ₁ >0,05 p₂<0,05	4,1 ± 2,6 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ИЛ-8	312,8 ± 170,9 p ₁ >0,05 p₂<0,05	194,3 ± 112,3 p ₁ >0,05 p₂<0,05	66,6 ± 42,4 p₁<0,001 p ₂ >0,05
ИФНγ	6,7 ± 4,2 p₁<0,001 p ₂ >0,05	3,7 ± 2,4 p ₁ >0,05 p₂<0,05	1,5 ± 1,1 p ₁ >0,05 p₂=0,001
ИЛ-10	0,8 ± 0,4 p ₁ >0,05 p₂<0,001	0,5 ± 0,2 p ₁ >0,05 p₂<0,001	0,2 ± 0,1 p ₁ >0,05 p₂<0,001

Продолжение Таблицы 24

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне (M±SD)		
	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Подгруппа 1В, ревизия лунки зуба с применением йодоформного тампона (n=18)			
ИЛ-1β	171,9 ± 88,8 p ₁ >0,05 p₂<0,001 p ₃ >0,05	162,6 ± 96,0 p ₁ >0,05 p₂<0,001 p ₃ >0,05	7,2 ± 3,7 p₁<0,001 p ₂ >0,05 p₃<0,05
ИЛ-6	20,1 ± 11,0 p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001	72,5 ± 37,9 p₁<0,001 p₂=0,001 p ₃ >0,05	3,4 ± 1,6 p₁<0,05 p₂<0,05 p₃<0,05
ФНОα	4,2 ± 2,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	1,6 ± 0,5 p ₁ >0,05 p₂<0,001 p₃=0,001	2,3 ± 1,4 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05
ИЛ-8	225,5 ± 105,1 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	172,5 ± 69,2 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	33,7 ± 19,9 p₁<0,001 p ₂ >0,05 p₃<0,05
ИФНγ	3,8 ± 1,7 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p₃=0,001	6,0 ± 3,2 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	0,2 ± 0,1 p₁=0,008 p₂<0,001 p ₃ >0,05
ИЛ-10	0,2 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,001 p ₃ >0,05	2,3 ± 1,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p₃<0,001	0,2 ± 0,2 p ₁ >0,05 p₂<0,001 p ₃ >0,05
Подгруппа 2А, операция удаления зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином (n=20)			
ИЛ-1β	156,2 ± 87,5 p ₁ >0,05 p₂=0,001	166,7 ± 72,1 p ₁ >0,05 p₂<0,05	25,8 ± 16,7 p₁<0,05 p₂<0,05
ИЛ-6	32,4 ± 17,4 p ₁ >0,05 p₂<0,05	32,6 ± 17,4 p ₁ >0,05 p₂<0,05	17,6 ± 9,6 p₁<0,05 p₂<0,05
ФНОα	0,2 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,001	1,3 ± 0,7 p ₁ >0,05 p₂=0,001	1,6 ± 0,7 p ₁ >0,05 p₂<0,05
ИЛ-8	108,9 ± 64,3 p₁<0,05 p ₂ >0,05	101,2 ± 61,2 p₁<0,05 p ₂ >0,05	109,0 ± 74,2 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ИФНγ	1,2 ± 0,5 p₁=0,001 p₂<0,001	3,2 ± 1,5 p ₁ >0,05 p₂<0,05	1,6 ± 1,4 p₁<0,05 p₂<0,05
ИЛ-10	0,1 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,001	0,1 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,001	0,1 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,05

Продолжение Таблицы 24

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне (M±SD)		
	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Подгруппа 2В, операция удаления зуба с применением йодоформного тампона (n=18)			
ИЛ-1β	116,6 ± 48,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p₃<0,05	108,4 ± 6,9 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	5,9 ± 3,5 p₁<0,05 p ₂ >0,05 p₃<0,05
ИЛ-6	32,4 ± 19,6 p₁<0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	11,4 ± 3,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	1,8 ± 0,4 p₁<0,05 p₂<0,05 p₃<0,05
ФНОα	1,4 ± 0,2 p₁=0,001 p₂<0,05 p ₃ >0,05	0,9 ± 0,2 p₁<0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	1,3 ± 0,5 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05
ИЛ-8	110,7 ± 75,5 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	168,3 ± 25,6 p₁<0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05	32,4 ± 16,7 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p₃<0,05
ИФНγ	4,1 ± 2,3 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p₃<0,05	4,3 ± 0,9 p ₁ >0,05 p₂<0,05 p₃<0,05	0,1 ± 0,1 p₁<0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05
ИЛ-10	0,2 ± 0,2 p₁<0,001 p₂<0,05 p ₃ >0,05	2,6 ± 1,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p₃<0,001	0,1 ± 0,08 p₁<0,05 p₂<0,05 p ₃ >0,05

Примечание: n – число наблюдений в группе; p₁ – вероятность различий между исходными данными и данными пациентов в динамике лечения; p₂ – вероятность различий между контролем и данными пациентов; p₃ – вероятность различий между данными в группах лечения линкомицином и йодоформом; красным цветом обозначена достоверность различий при p<0,05

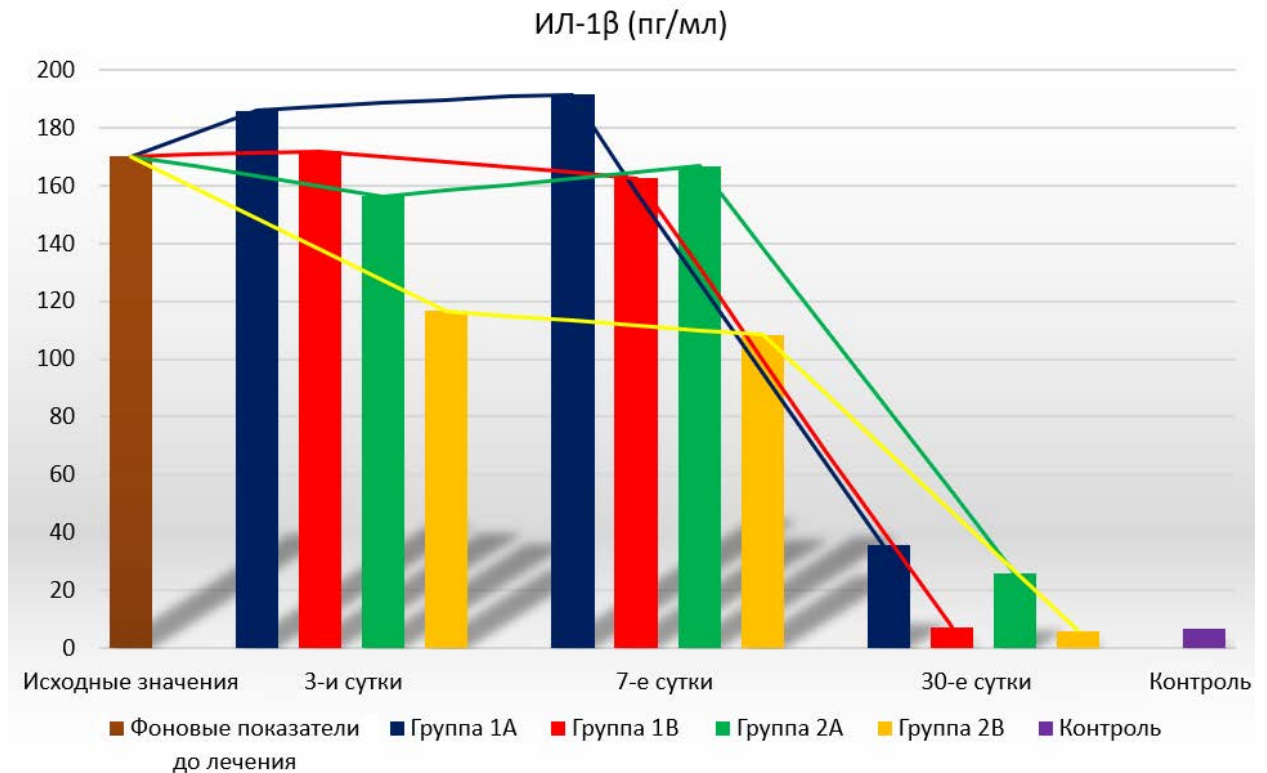


Рисунок 68 – Динамика ИЛ-1 β в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

ИЛ-1 β относится к категории провоспалительных цитокинов, выделяемых клетками в случае образования инфламмасом, что нередко происходит при внутриклеточном инфицировании клеток, в частности, пародонтопатогенными бактериями [128].

В подгруппах 1А и 1В, где пациентам проводили ревизию лунки удаленного зуба, уровень ИЛ-1 β оставался на довольно высоком уровне на протяжении 7 суток от начала лечения и не зависел от способа локальной терапии (Рисунок 68). Примерно такая же динамика этого цитокина наблюдалась и в случае оперативного вмешательства с последующим использованием коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином. При удалении зуба с последующим применением йодоформного тампона наблюдалось достоверное снижение уровня ИЛ-1 β , которое на 7-е сутки было примерно в 1,5 раза более выраженным, чем при альтернативном лечении. На 30-е сутки уровень ИЛ-1 β во всех случаях значительно падал, но при применении йодоформного тампона в подгруппах 1В и 2В он достоверно не отличался от контрольных значений, а при использовании коллагеновой губки «Альванес» с

линкомицином независимо от оперативного вмешательства оставался примерно в 3,7-5 раз выше, чем в контроле [66].

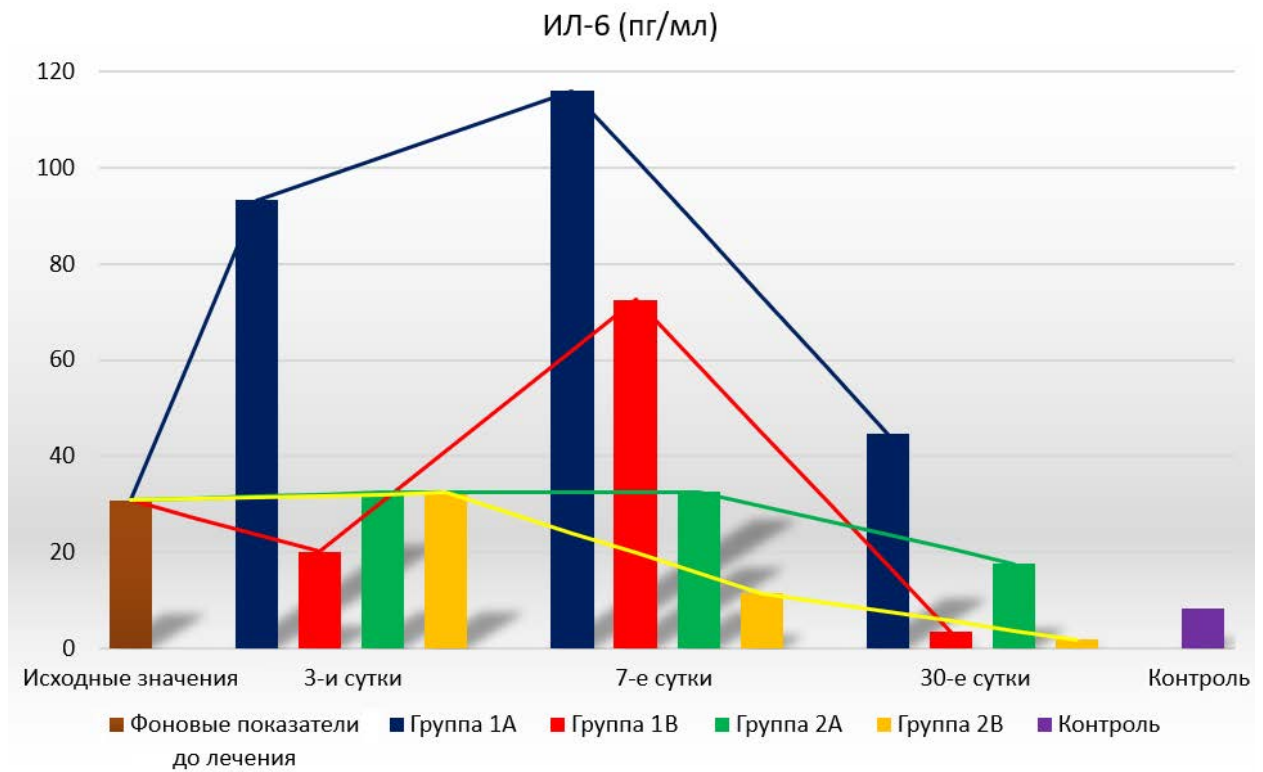


Рисунок 69 – Динамика ИЛ-6 в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

ИЛ-6 относится к ранним цитокинам, продуцируемым в тканях десны клетками моноцитарно-макрофагального ряда, фибробластами. Этот цитокин обладает многочисленными функциями, позволяющими ему влиять на воспаление, иммунный ответ и кроветворение. Он стимулирует гуморальные иммунные реакции, способствует продукции в печени белков острой фазы, влияет на остеокластогенез [223;232]. ИЛ-6 может также вызывать избыточную продукцию фактора роста эндотелия сосудов, что проявляется как усилением ангиогенеза, так и повышенной проницаемостью сосудов, что приводит к гиперемии и отеку тканей [223]. По нашему мнению, это один из наиболее значимых цитокинов при развитии острого альвеолита.

Динамика ИЛ-6 в слюне больных исследуемых групп, представленная на Рисунке 69, свидетельствует о ее довольно выраженной зависимости от способа

лечения. У пациентов подгруппы 1А, которым проводили ревизию лунки удаленного зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, относительно высокий исходный уровень ИЛ-6 повышается еще больше, достигая пика к 7-ому дню, а затем начинает медленно снижаться, тем не менее, не достигая уровня в контрольной группе. Этот же препарат, использованный после операции по удалению зуба, не вызывает роста ИЛ-6 вплоть до 7-го дня, а затем снижается до контрольных значений [66].

Использование йодоформного тампона при лечении альвеолита также дает пик роста к 7-ому дню от начала лечения, но он в 1,6 раза меньше, чем в случае применения коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином. После удаления зуба снижение уровня ИЛ-6 до контрольных значений и даже ниже под влиянием йодоформа начинается через неделю. Можно даже предположить, что столь интенсивное снижение ИЛ-6 под влиянием йодоформа может негативно сказаться на остеокластогенезе как основе репаративных процессов после удаления зуба [66].

ФНО α также входит в категорию цитокинов провоспалительного действия, но при альвеолите можно предполагать его протективное воздействие, которое может быть связано с его способностью подавлять фибринолиз [14], играющий столь значительную роль в этиопатогенезе данного заболевания [109;198;215]. Судя по результатам его определения, представленным на Рисунке 70, этот цитокин существенного участия в развитии местных воспалительных реакций при остром альвеолите не принимал. Его уровень в слюне падал в процессе лечения даже ниже контрольных значений. Наиболее интенсивно этот эффект проявлялся при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, особенно на 3-й день от начала лечения при оперативном вмешательстве по поводу удаления зуба [66].

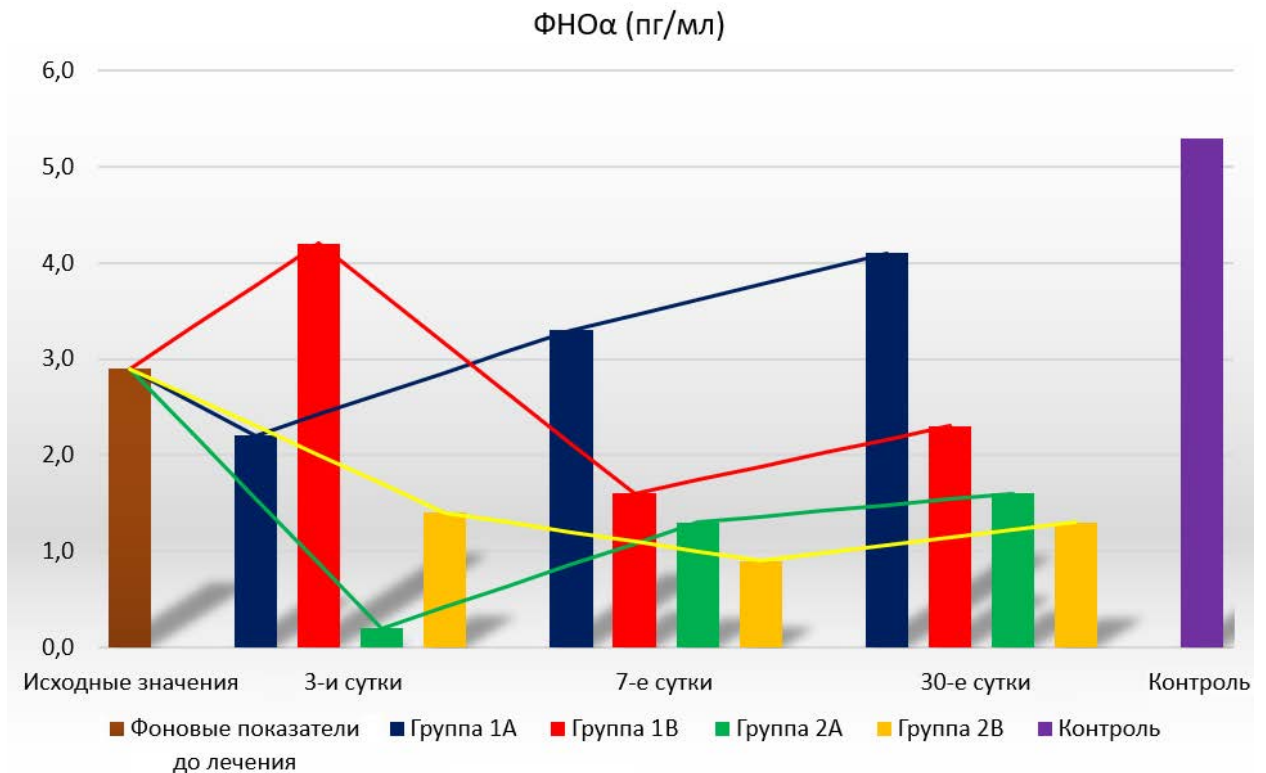


Рисунок 70 – Динамика ФНО α в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

Поскольку уровень двух других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в слюне при альвеолите значительно повышается, а ФНО α играет довольно значительную роль, в первую очередь, в воспалительных реакциях клеточного типа [24], можно предположить, что развитие альвеолита происходит с преимущественным участием нейтрофильных гранулоцитов, а не лимфоцитов с цитотоксическими свойствами и макрофагов. В тех же более редких случаях, когда острый альвеолит развивается по клеточно-опосредованному (инфильтративно-гранулематозному) типу, применение коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином было бы более эффективным, чем йодоформного тампона [66].

К сожалению, высказанное предположение в нашем случае проверить не удалось, так как среди 75 пациентов, находившихся под нашим наблюдением, значительное повышение уровня ФНО α по сравнению с контрольными значениями удалось зафиксировать только у 3-х пациентов, входивших в подгруппу 2В. Эти пациенты были впоследствии исключены из анализа в данном разделе исследования, посвященном эффективности лечения разными препаратами, тем не

менее, с патогенетической точки зрения цитокиновый профиль у этих больных будет проанализирован нами отдельно.

Для подтверждения преимущественно нейтрофильного характера воспаления при развитии острого альвеолита нами определялся уровень ИЛ-8, динамика которого представлена на Рисунке 71. ИЛ-8, с одной стороны, является хемокином, привлекающим в очаг воспаления нейтрофилы, а с другой стороны, обладает выраженным провоспалительным действием [23;151].

Рисунок 71 показывает, что уровень ИЛ-8 в слюне при проведении ревизии лунки удаленного зуба возрастает к 3-му дню, затем возвращается примерно к тому же уровню, что и до начала лечения, а через месяц достигает контрольных значений. Абсолютные значения такой динамики цитокина, особенно на 3-й день были в 1,4 раза выше при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, чем йодоформного тампона, хотя эти различия из-за высоких стандартных отклонений не были достоверными. При удалении зуба и использовании разных препаратов для местной терапии на 3-й день лечения уровень ИЛ-8 в обеих группах соответствовал друг другу, на 7-е сутки значения возрастали и были в 1,7 раза выше, но уже при использовании йодоформного тампона, а затем снижались ниже контроля. Как видно, отмеченные колебания показателей уровней ИЛ-8 не позволяют сделать выводы в пользу ни одного из методов лечения [66].

ИЛ-8 (пг/мл)

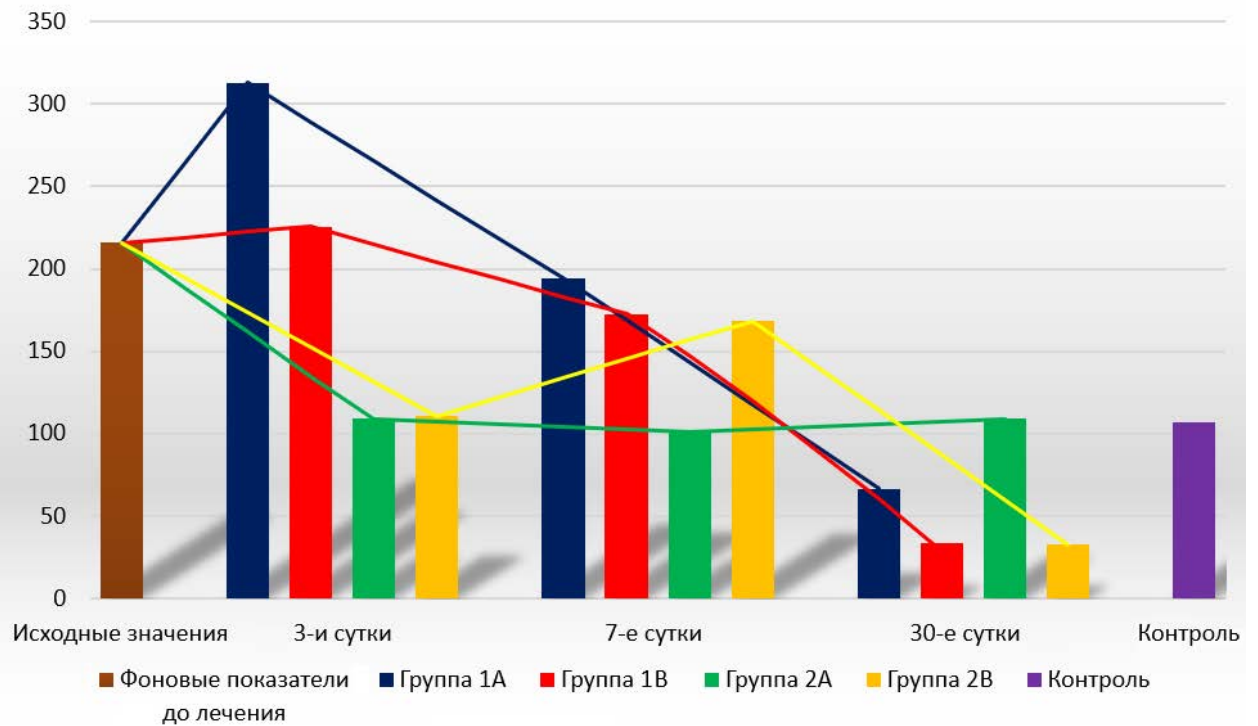


Рисунок 71 – Динамика ИЛ-8 в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

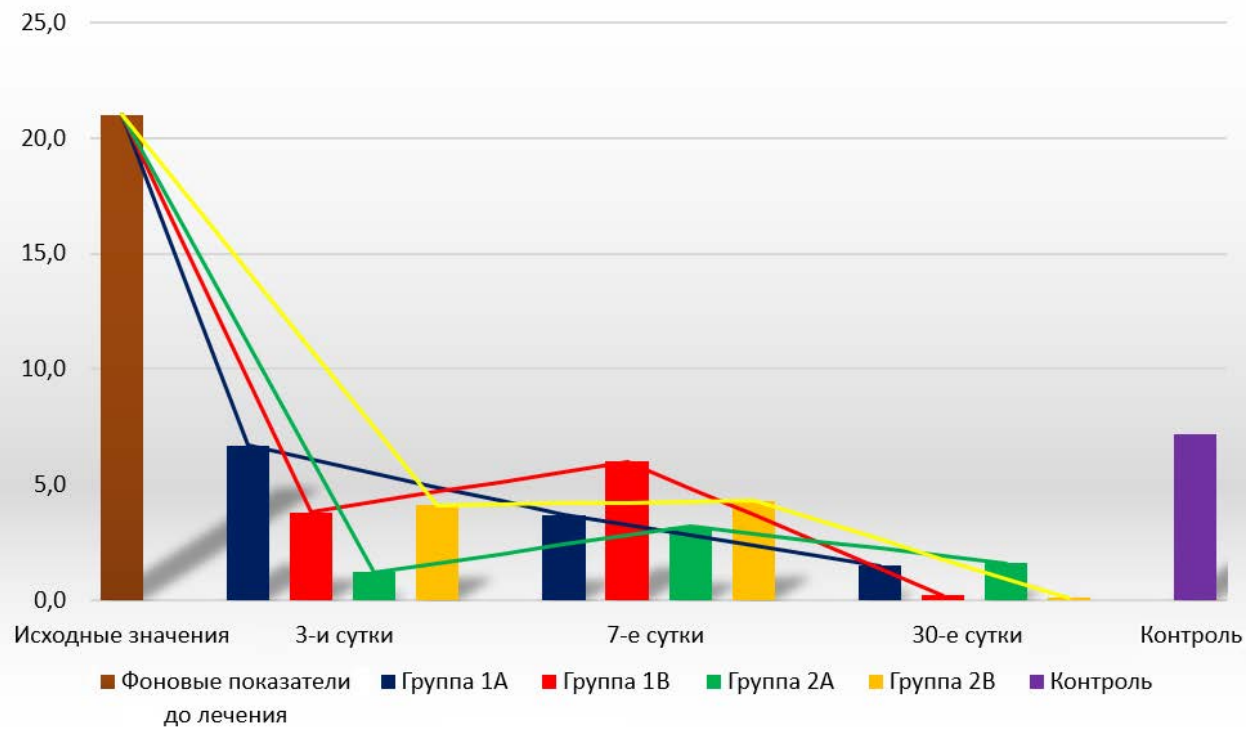
ИФН γ (пг/мл)

Рисунок 72 – Динамика ИФН γ в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

На Рисунке 72 представлена динамика уровня ИФН γ в слюне пациентов в процессе лечения с использованием различных препаратов. Обращает на себя внимание довольно низкий уровень этого цитокина в слюне независимо от способа лечения, при этом все колебания в содержании ИФН γ в слюне происходили в интервале значений ниже контрольных [66].

Учитывая функциональную роль ИФН γ , которая заключается в индукции и поддержании клеточного иммунного ответа и продуктивного (гранулематозного) характера воспаления [33], подобную динамику можно считать дополнительным признаком дефицита воспалительных реакций клеточного типа, на фоне которых провоспалительные функции нейтрофильных гранулоцитов реализуются наиболее интенсивно, что, по всей вероятности, и приводило к развитию альвеолита.

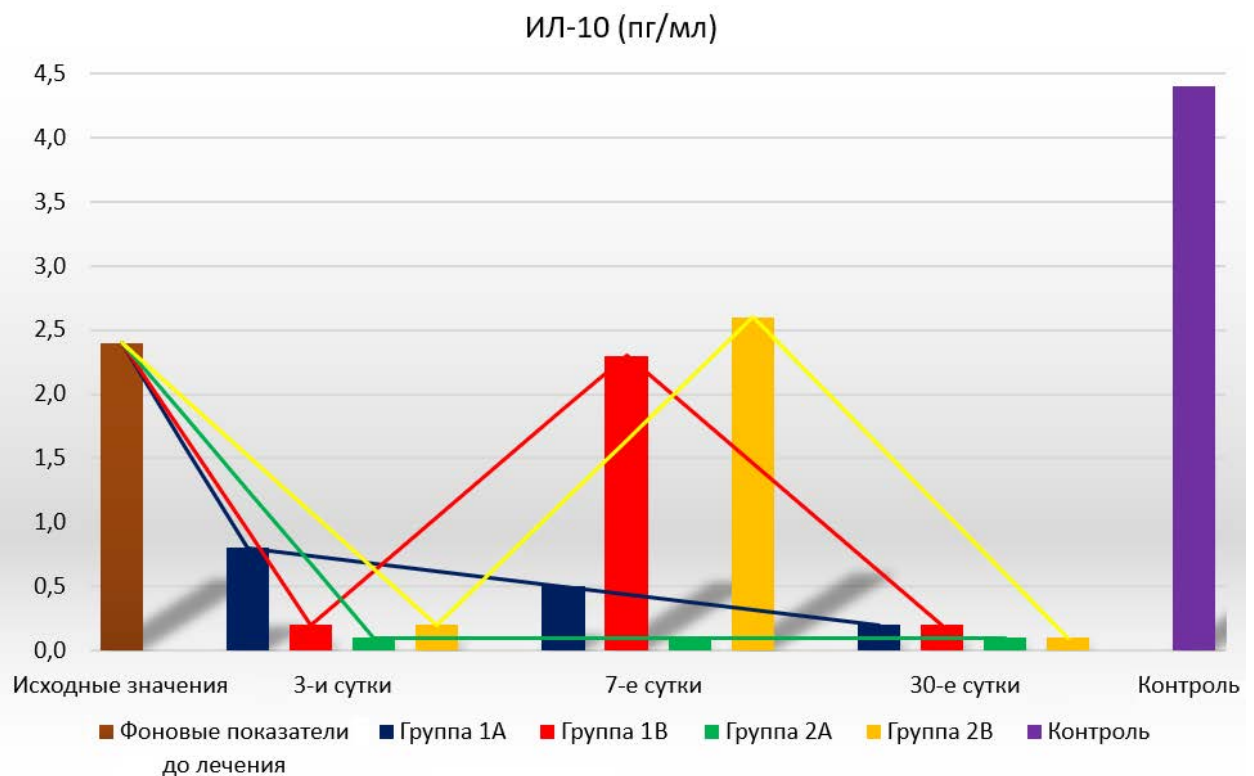


Рисунок 73 – Динамика ИЛ-10 в слюне пациентов исследуемых групп после проведения оперативного вмешательства

На Рисунке 73 представлена динамика еще одного цитокина – ИЛ-10. ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся ингибитором иммунных реакций

[33]. Независимо от способа лечения с использованием различных антимикробных средств, уровень ИЛ-10 был чрезвычайно низким как до лечения, так и в ходе лечения и находился на уровне контрольных значений [66].

Известно, что цитокины семейства ИЛ-10 необходимы для поддержания целостности и гомеостаза эпителиальных тканей. Члены этого семейства могут способствовать врожденному иммунному ответу тканевого эпителия, чтобы ограничить ущерб, причиняемый вирусными и бактериальными инфекциями. Эти цитокины могут также способствовать процессу заживления тканей при травмах, вызванных инфекцией или воспалением. Сам ИЛ-10, как уже отмечено нами, может подавлять воспалительные реакции и, соответственно, ограничивать ненужные повреждения тканей, вызванные воспалением [193]. В эксперименте на мышцах было показано, что дефицит ИЛ-10 при воспалении способствует развитию тяжелой нейтрофильной реакции [167], что наблюдалось и в нашем случае. Более того, отмечается, что дефицит ИЛ-10 может быть ответственным за длительные и чрезмерные воспалительные реакции, не зависящие от различий во взаимодействиях тех или иных бактериальных возбудителей с эпителиальными клетками [210]. С этой точки зрения можно интерпретировать и отсутствие установленных нами различий в способах антимикробной терапии альвеолита при чрезвычайно низком содержании в слюне таких больных ИЛ-10 [66].

Таким образом, основным признаком острого альвеолита служит нейтрофильное воспаление, сопровождающееся подавлением клеточного ответа, по всей вероятности, с участием ИЛ-10. В местном лекарственном воздействии на подобный характер воспалительного процесса более эффективным оказался традиционный способ с использованием йодоформного тампона [66].

Что касается коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином, то есть основания для предположения, что этот способ лечения лучше проявляет себя в стимуляции клеточного иммунного ответа, хотя в данном фрагменте исследования частота встречаемости инфильтративно-гранулематозных процессов при альвеолите оказалась довольно низкой [66].

3.3.2. Особенности профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с острым альвеолитом, протекающим с выраженным компонентом клеточного иммунного ответа

В данном разделе исследования была сделана попытка определить особенности цитокинового профиля тех 3-х пациентов, у которых исходные показатели клеточного иммунного ответа по уровням ФНО α и ИФН γ оказались бы значительно более высокими, чем в контроле. Поскольку эта подгруппа, выделенная из подгруппы 2В, была очень малочисленной, цель данного фрагмента исследований заключалась в том, чтобы определить целесообразность в дальнейшем учитывать особенности реагирования подобной категории пациентов на патологический процесс при выборе способа местного лечения. На Рисунке 74 представлены уровни всех тестированных цитокинов в динамике лечения у этих 3 пациентов по сравнению с остальными пациентами указанной подгруппы, а основным критерием разделения подгруппы 2В служил уровень фактора некроза опухолей α ниже (ФНО α <К) или выше (ФНО α >К) контрольных значений.

Как следует из Рисунка 74, высокий исходный уровень ФНО α и ИФН γ был ассоциирован с высоким содержанием в слюне пациентов подгруппы 2В интерлейкина-10, способного подавлять воспаление нейтрофильного характера. В этой ситуации лечение с использованием йодоформа оказалось полностью неэффективным и практически не влияло на уровни цитокинов, определяющих инфильтративно-гранулематозный характер воспалительной реакции (ФНО α и ИФН γ). Не определял этот препарат и снижение повышенного уровня ИЛ-10.

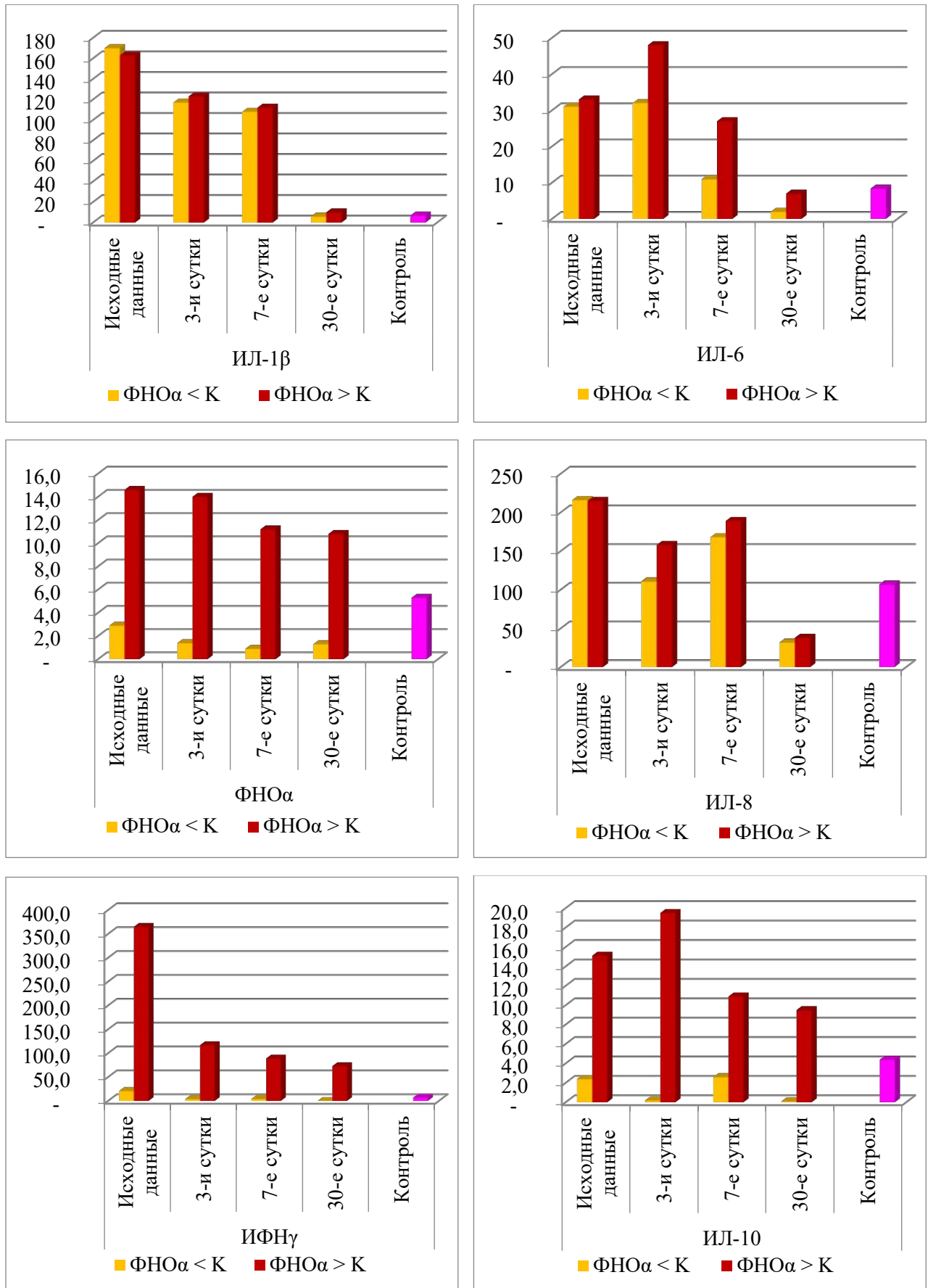


Рисунок 74 – Динамика всех тестируемых цитокинов в слюне пациентов подгруппы 2В при нейтрофильном и гранулематозном характере воспаления

Несмотря на малое число наблюдений, осложняющее проведение статистического анализа, уровень повышения всех указанных цитокинов был настолько значительным (5-10-кратным и более), что сомневаться в достоверности полученных данных не приходится. При этом уровни ИЛ-1 β и ИЛ-8 при сравнении пациентов с высокими и низкими значениями ФНО α в процессе исследования практически не различались.

Особый интерес при проведении сравнительных исследований вызывает уровень ИЛ-6. Исходные значения этого цитокина не зависели от принадлежности к той или иной подгруппе 2В. В процессе лечения уровень ИЛ-6 в подгруппе с высокими значениями ФНО α на протяжении всего исследования были, соответственно срокам наблюдения в 1,5, 2,4 и 3,5 раза выше, чем в подгруппе с низкими значениями ФНО α . С одной стороны это поддерживало воспалительный процесс, но, с другой стороны, создавало более благоприятные условия для репаративных процессов, особенно на 30-е сутки от начала лечения, когда клинические симптомы заболевания были уже купированы.

3.4. Результаты клинико-микробиологических исследований у пациентов с острым альвеолитом

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 [68].

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 в (около 35%) от всех случаев, также с четкой корреляционной связью микробного взаимодействия в соответствии с правилами формирования поливидовой микробной биопленки. Частота встречаемости других таксонов была ниже и, представители выявлены в основном в единичных случаях или у небольшого числа пациентов. В частности, из этиологически значимых бактерий следует отметить *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *P. micra* [68].

При статистическом анализе сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма. Данный показатель подразумевает наличие факта изменения значений внутри группы при последовательном множественном анализе.

Изменения микробного консорциума после начала лечения характеризовались следующим образом.

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 [68].

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%) [68], 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:

Грамположительная группа (Рисунки 75-77).

- $pS. \textit{sanguis}_0 - S. \textit{sanguis}_7 = 0,028$ (выявление в окончании лечения только в 2-х случаях);
- $pS. \textit{constellatus}_0 - S. \textit{constellatus}_7 = 0,041$ (выявление в окончании лечения единичном случае);
- $pP. \textit{micra}_0 - P. \textit{micra}_7 = 0,049$ (не выявлено в окончании лечения).

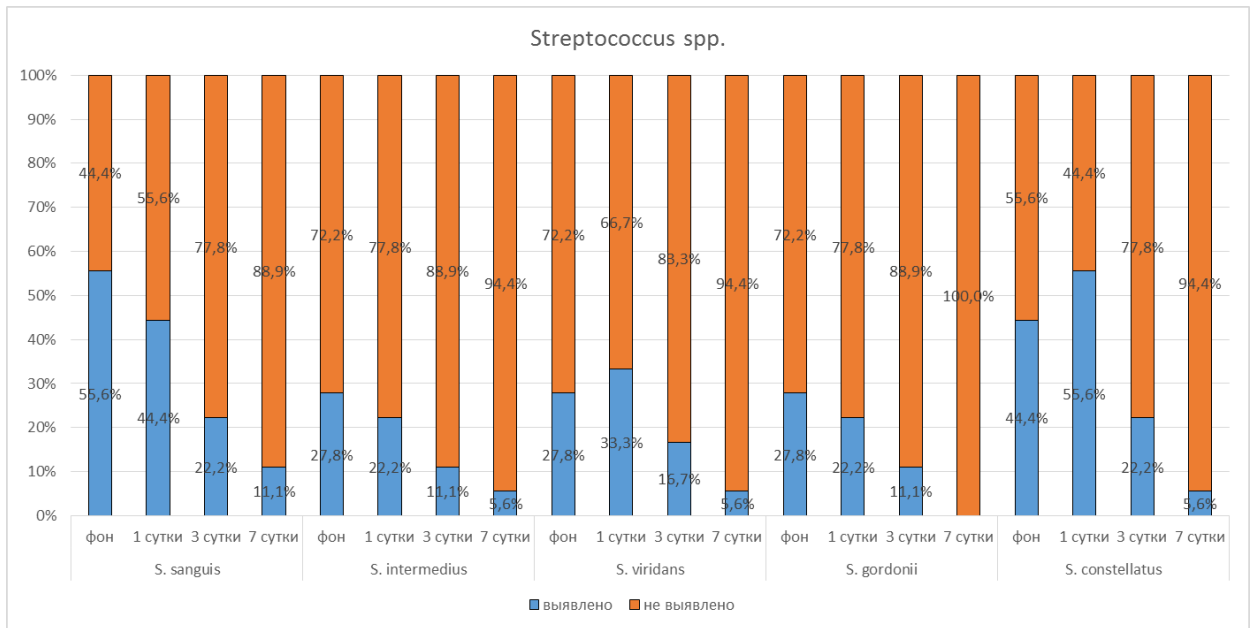


Рисунок 75 – Частота выявления *Streptococcus spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

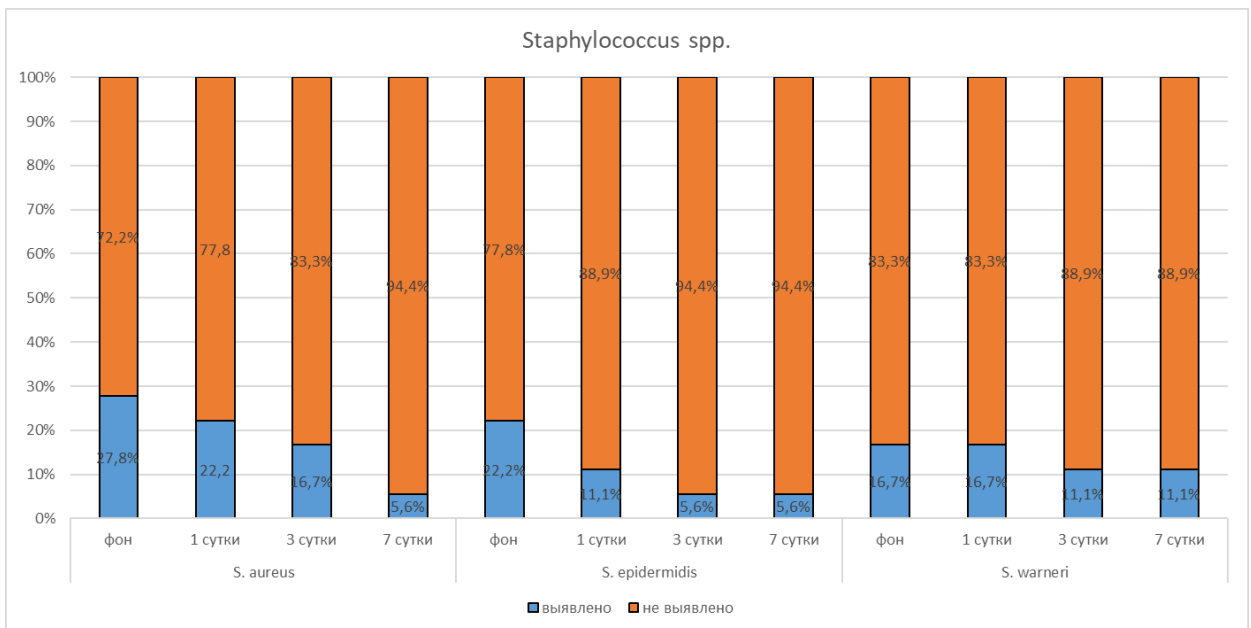


Рисунок 76 – Частота выявления *Staphylococcus spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

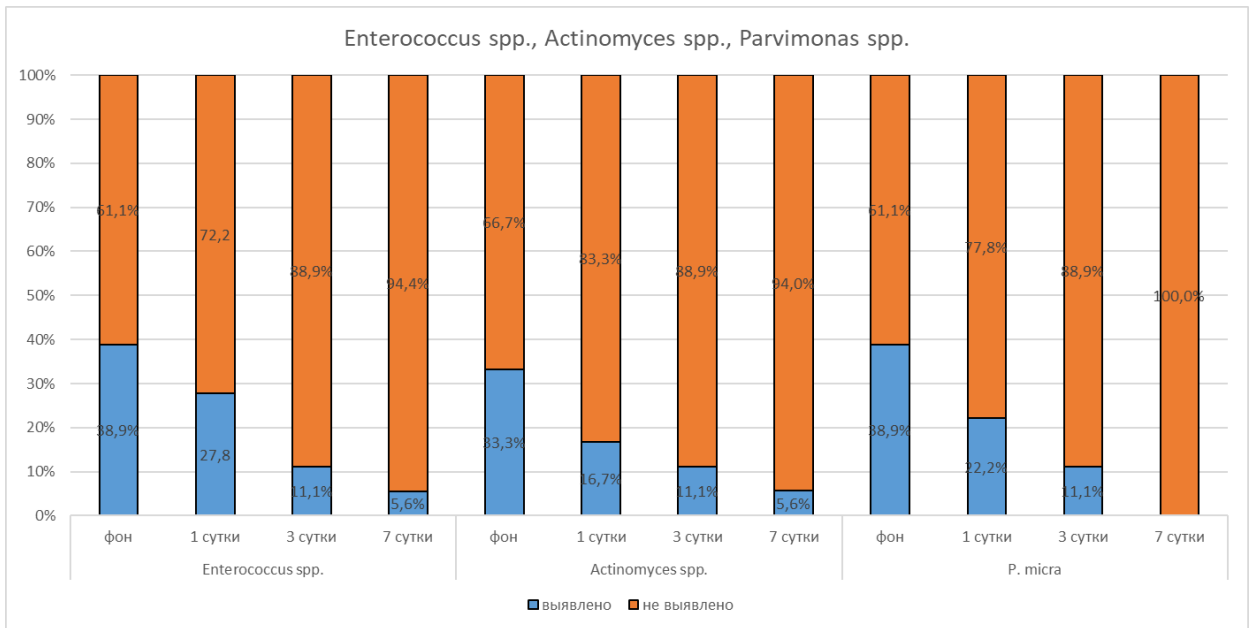


Рисунок 77 – Частота выявления *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Parvimonas spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

Грамотрицательная группа (Рисунки 78-81).

- $pP. melaninogenica_0 - P. melaninogenica_7 = 0,034$ (выявление в окончании лечения единичном случае);
- $pP. gingivalis_0 - P. gingivalis_7 = 0,021$ (не выявлено в окончании лечения).

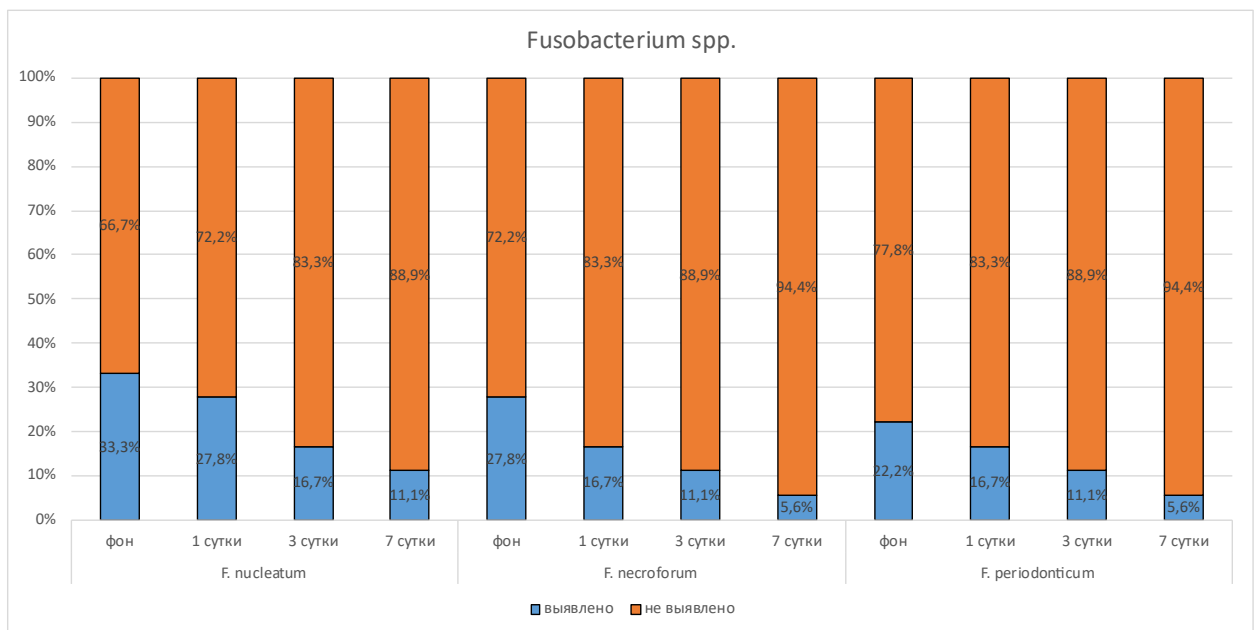


Рисунок 78 – Частота выявления *Fusobacterium spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

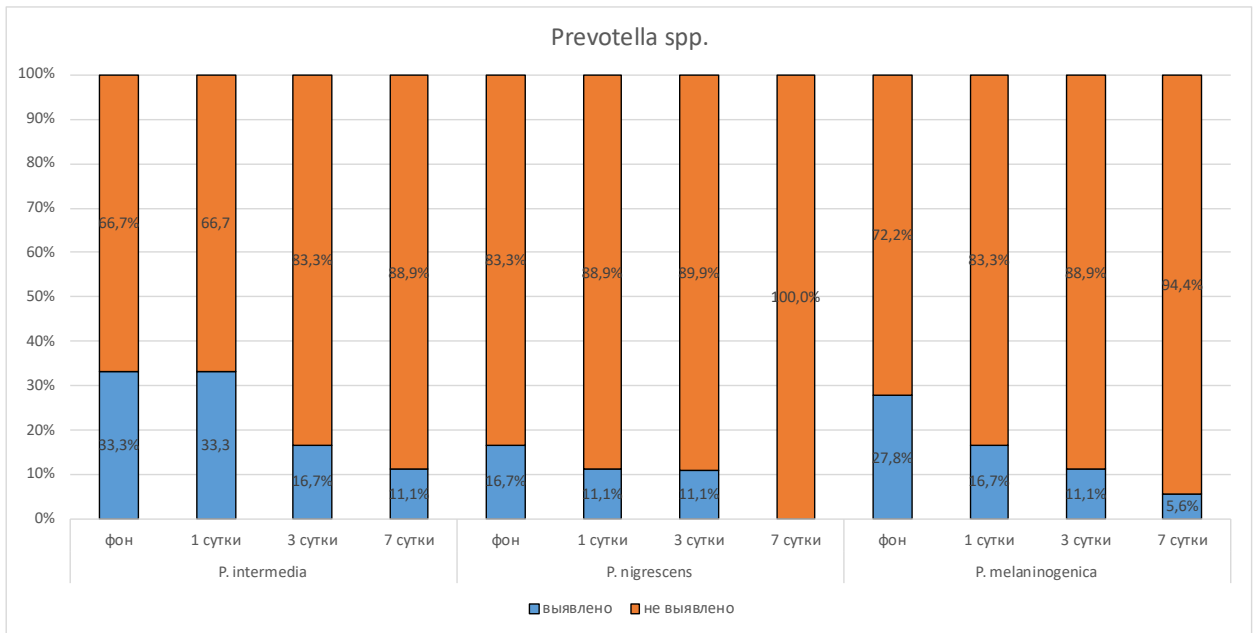


Рисунок 79 – Частота выявления *Prevotella spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

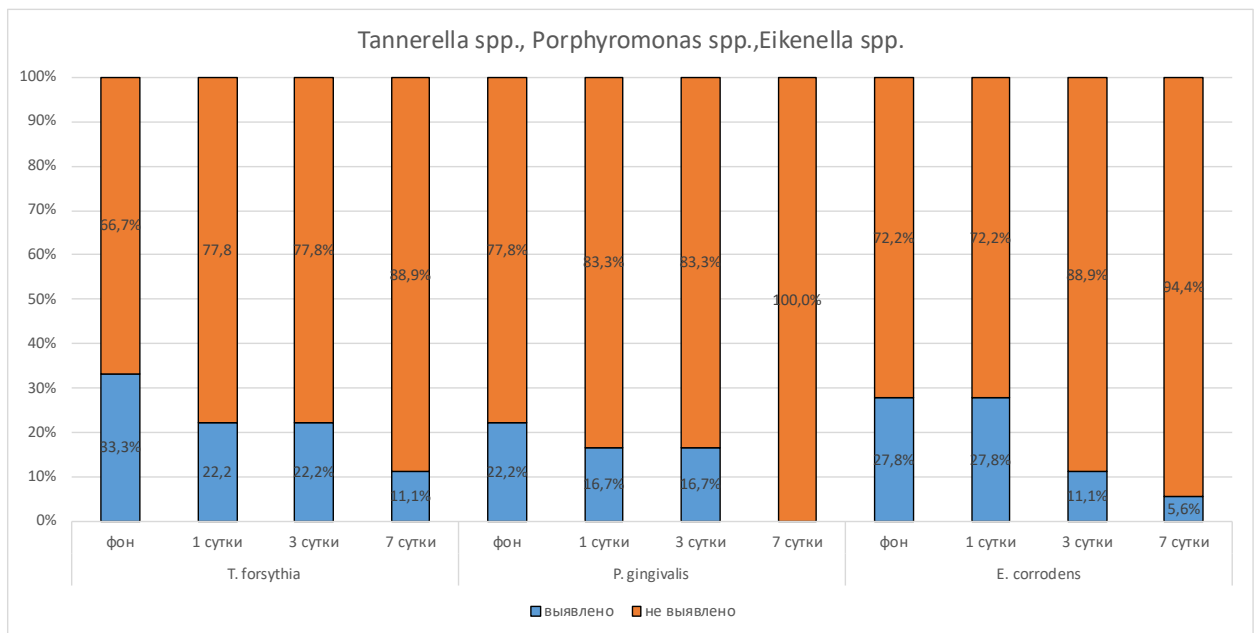


Рисунок 80 – Частота выявления *Tannerella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Eikenella spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

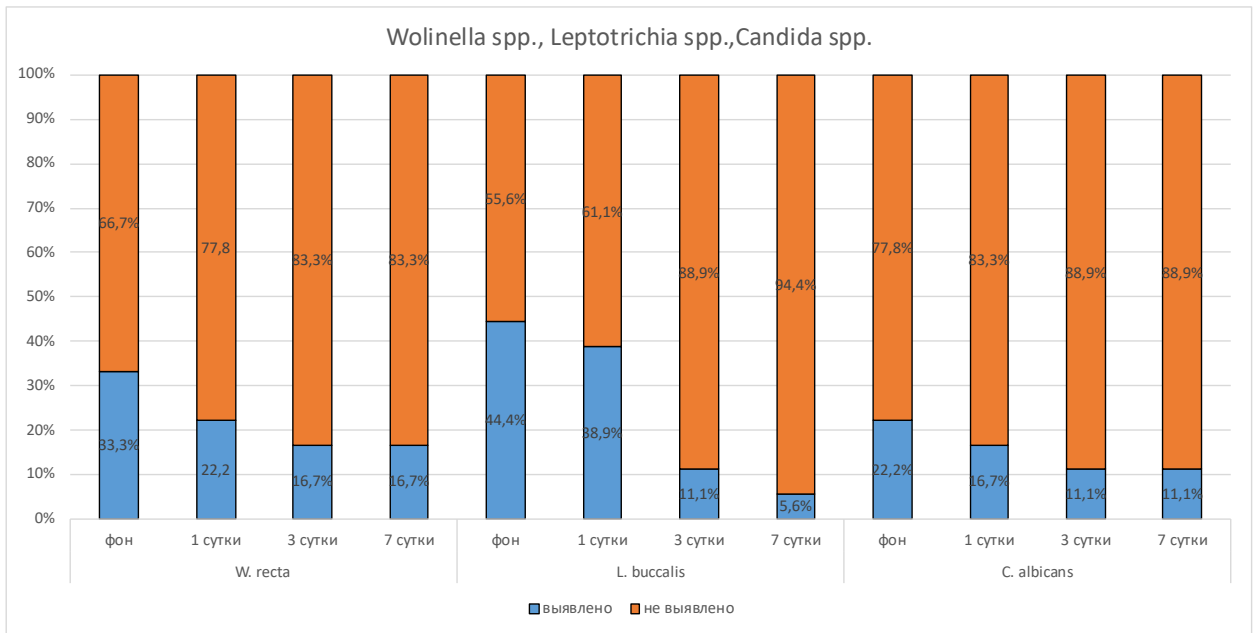


Рисунок 81 – Частота выявления *Wolinella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Candida spp.* в динамике наблюдения при применении йодоформной турунды

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 [68]. 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*.

Наиболее значимая тенденция по изменению частоты выделения приоритетных видов на временном промежутке «1 сутки – 7 сутки» отмечена для:

Грамположительная группа (Рисунки 82-84).

- $pS. \textit{sanguis}_0 - S. \textit{sanguis}_7 = 0,016$ (выявление в окончании лечения в 2-х случаях);
- $pS. \textit{intermedius}_1 - S. \textit{intermedius}_7 = 0,016$ (выявление в окончании лечения в единичном случае);
- $pS. \textit{constellatus}_1 - S. \textit{constellatus}_7 = 0,008$ (не выявлено в окончании лечения);
- $p\textit{Enterococcus spp.}_1 - \textit{Enterococcus spp.}_7 = 0,049$ (не выявлено в окончании лечения).

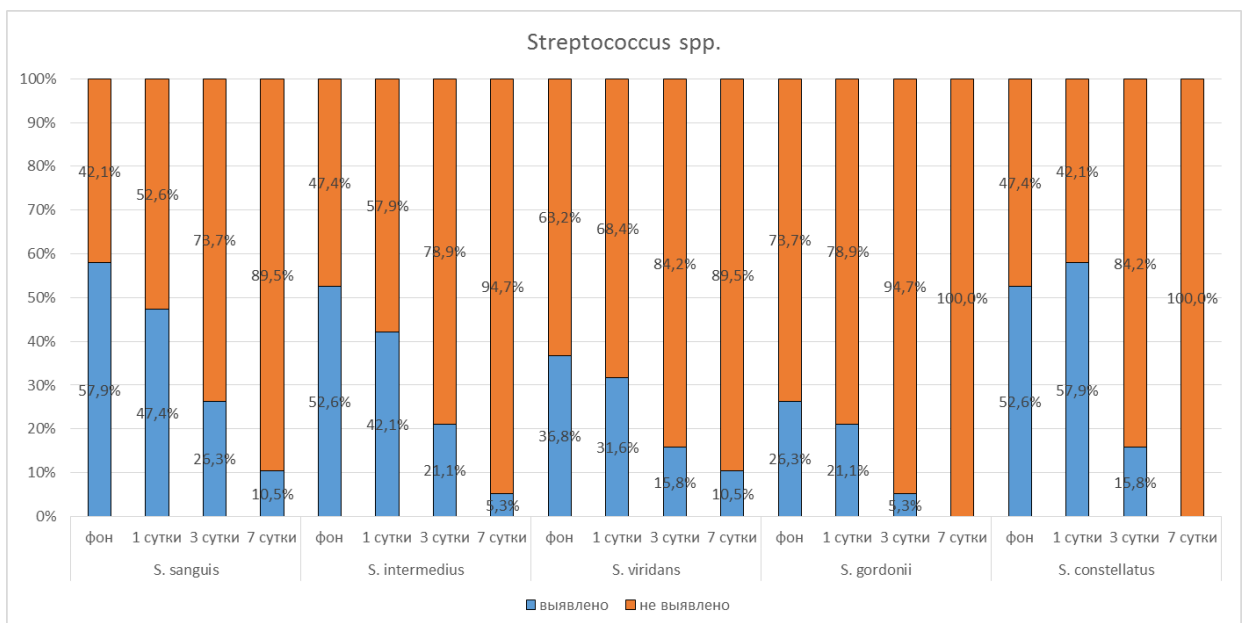


Рисунок 82 – Частота выявления *Streptococcus spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

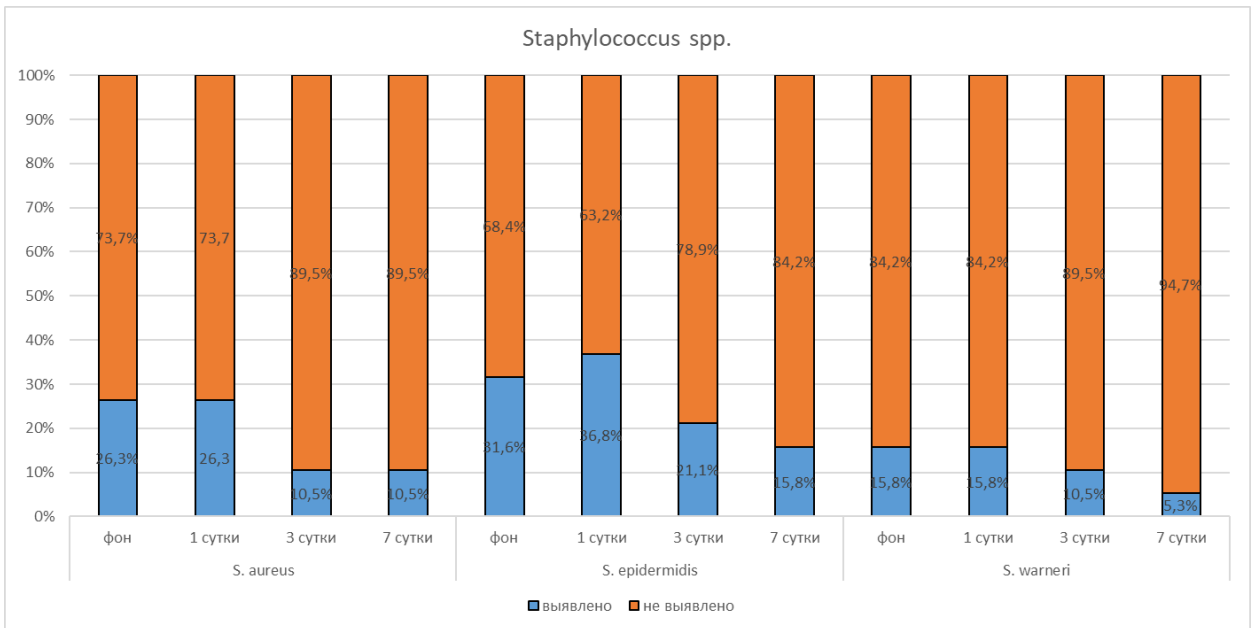


Рисунок 83 – Частота выявления *Staphylococcus spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

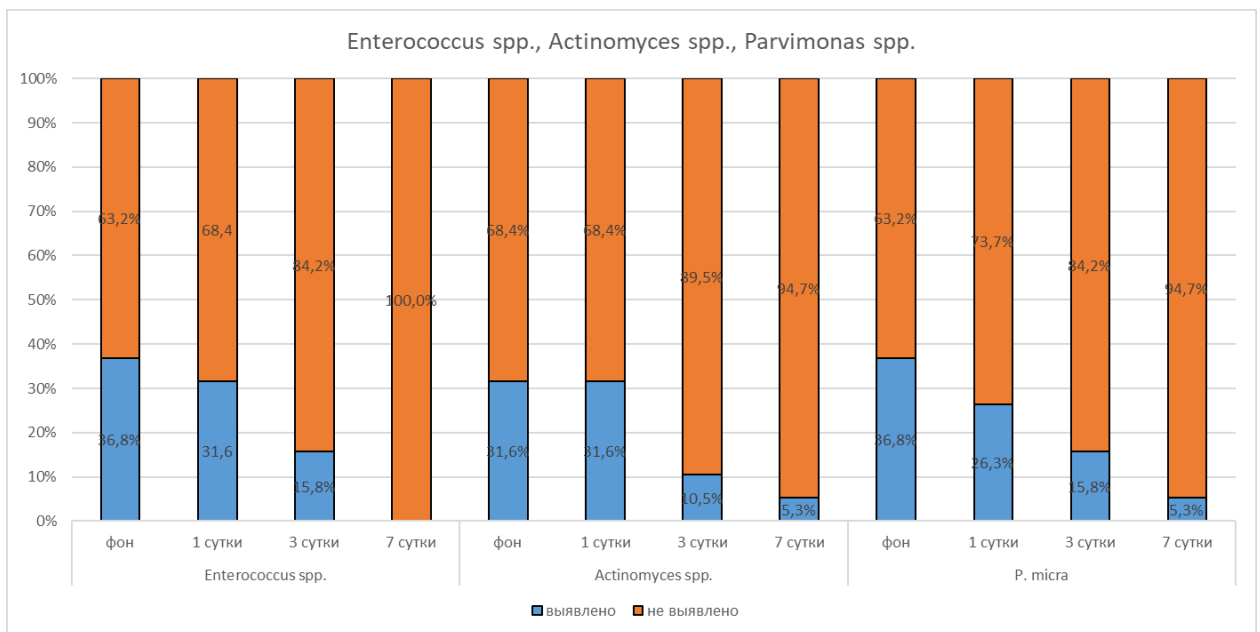


Рисунок 84 – Частота выявления *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Parvimonas spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

Грамотрицательная группа (Рисунки 85-88).

- $p_{F. nucleatum_1 - F. nucleatum_7} = 0,038$ (выявление в окончании лечения единичном случае);
- $p_{P. intermedia_1 - P. intermedia_7} = 0,021$ (не выявлено в окончании лечения);
- $p_{P. gingivalis_1 - P. gingivalis_7} = 0,015$ (не выявлено в окончании лечения);
- $p_{E. corrodens_1 - E. corrodens_7} = 0,039$ (не выявлено в окончании лечения);

- $pL. buccalis_1 - L. buccalis_7 = 0,028$ (не выявлено в окончании лечения).

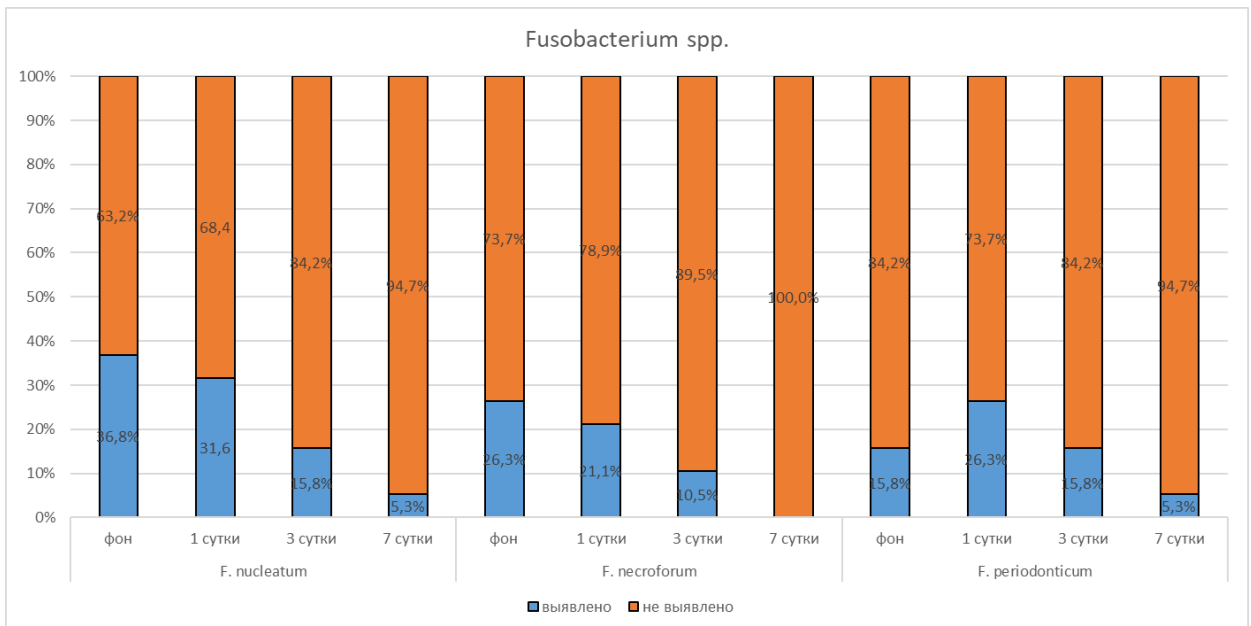


Рисунок 85 – Частота выявления *Fusobacterium spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

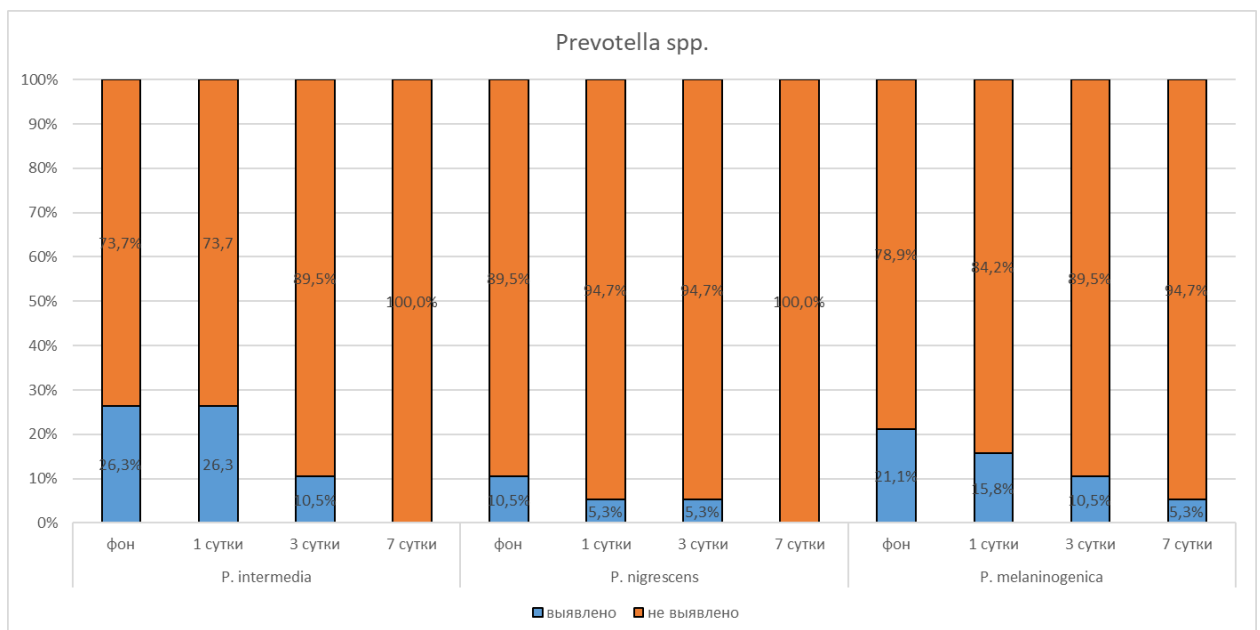


Рисунок 86 – Частота выявления *Prevotella spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

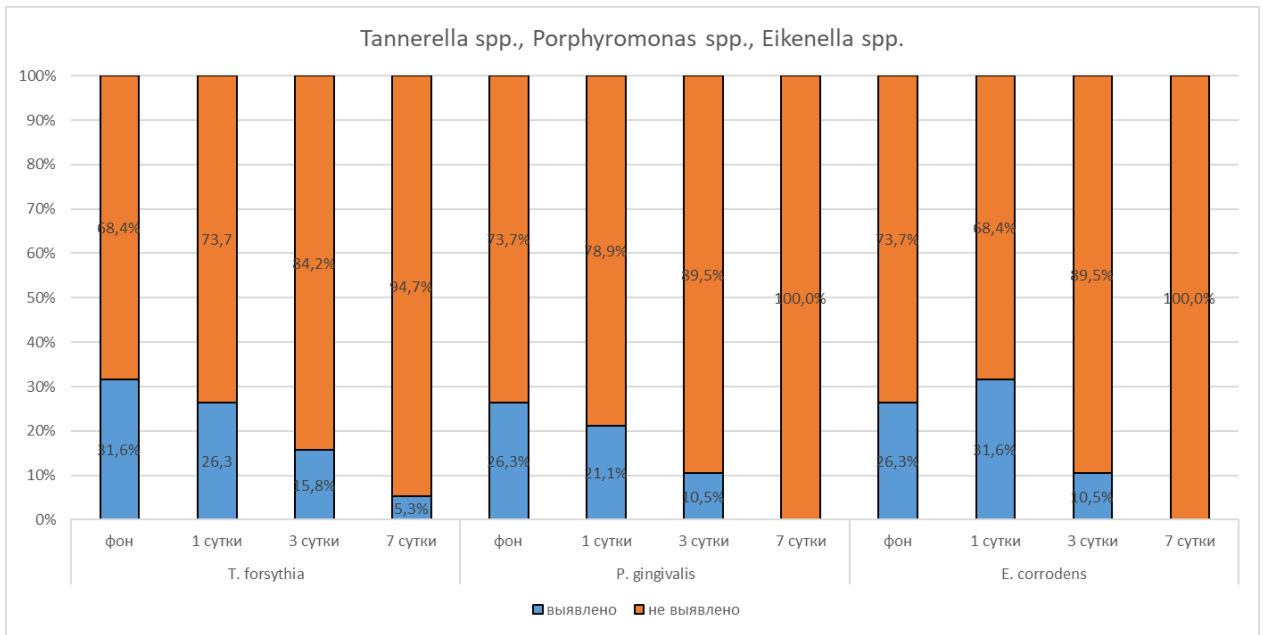


Рисунок 87 – Частота выявления *Tannerella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Eikenella spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

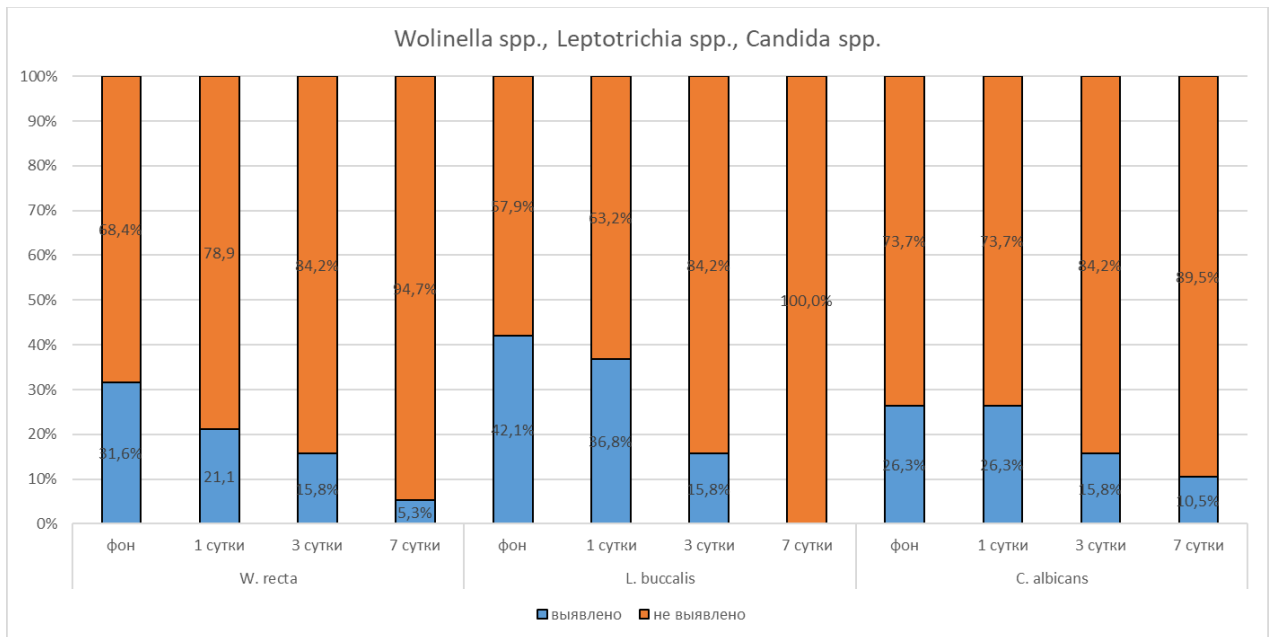


Рисунок 88 – Частота выявления *Wolinella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Candida spp.* в динамике наблюдения при применении губки «Альванес» с линкомицином

3.5. Клинические примеры

3.5.1. Клинический пример применения препарата «Альванес» для лечения альвеолита (пациент подгруппы 1А)

На кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) обратился пациент П., 34 года, с жалобами на постоянную ноющую боль в области ранее удаленного зуба 4.8, иррадиирующую в ухо и висок справа, боль при прикосновении к области удаленного зуба, неприятный запах изо рта и ухудшение общего самочувствия, слабость. Со слов пациента, зуб 48 был удален около 5 дней назад по ортодонтическим показаниям (Рисунок 89).

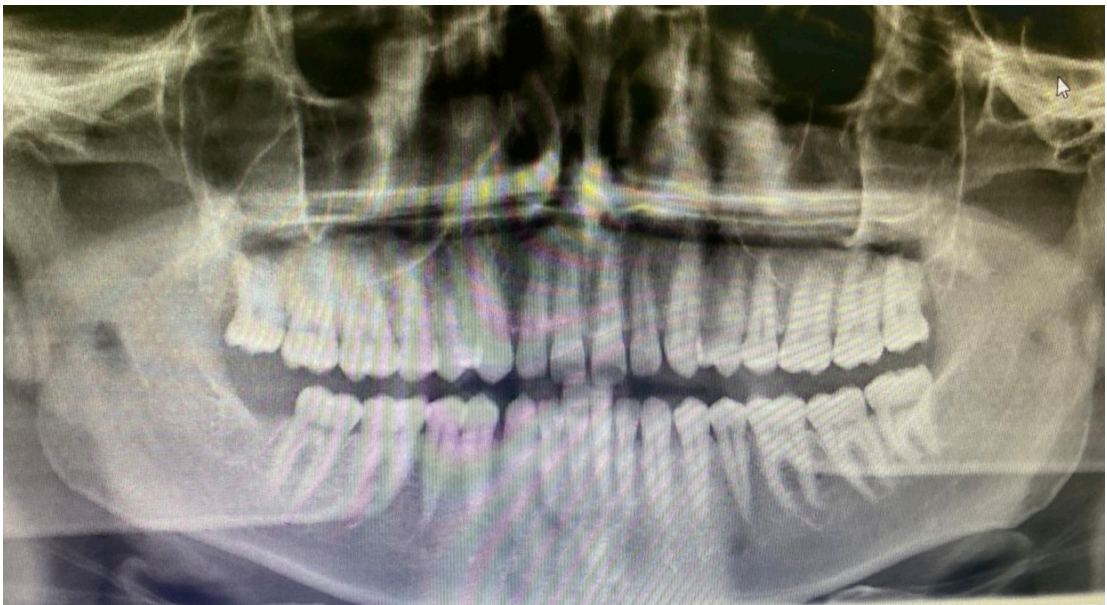


Рисунок 89 – Ортопантомография пациента П. во время приема

По данным проведенного внешнего осмотра: общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы чистые, без видимой патологии. Поднижнечелюстные лимфатические узлы справа увеличены, плотно-эластичной консистенции, подвижны, болезненны при

пальпации. Открывание рта свободное. Галитоз. При осмотре полости рта определяется гиперемия и отек слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба 4.8, пальпация по переходной складке в проекции лунки слабоболезненна, пальпация по маргинальному краю – резко болезненна (Рисунок 90).

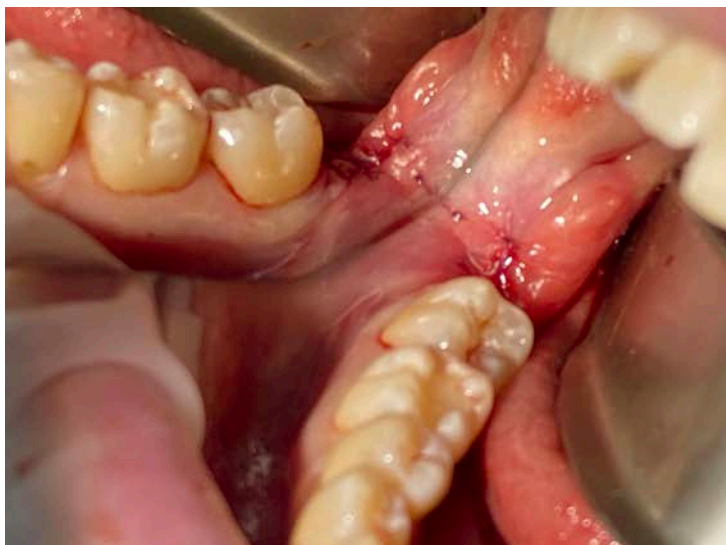


Рисунок 90 – Проведение осмотра полости рта пациента П. до начала лечения

После проведения анестезии Sol. Ultracaini DS 1:200000 наложенные на слизистую оболочку швы были удалены. В лунке определяли отсутствие кровяного сгустка и грануляций, наличие пищевых остатков, стенки лунки были покрыты серым налетом. Шприцем с ирригационной иглой выполнили антисептическую обработку лунки удаленного зуба раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с целью удаления из нее детрита и пищевых остатков (Рисунок 91).



Рисунок 91 – Проведение антисептической обработки лунки удаленного зуба 4.8 пациента П.

Далее была проведена ревизия лунки (Рисунок 92).



Рисунок 92 – Проведение ревизии лунки удаленного зуба 4.8 пациента П.

После повторной антисептической обработки лунки растворами антисептиков в лунку поверх сформировавшегося кровяного сгустка в области дна

лунки рыхло укладывали гемостатическую губку «Альванес» с линкомицином (Рисунок 93, Рисунок 94).



Рисунок 93 – Введение гемостатической губки «Альванес» с линкомицином в лунку удаленного зуба 4.8 пациента П.

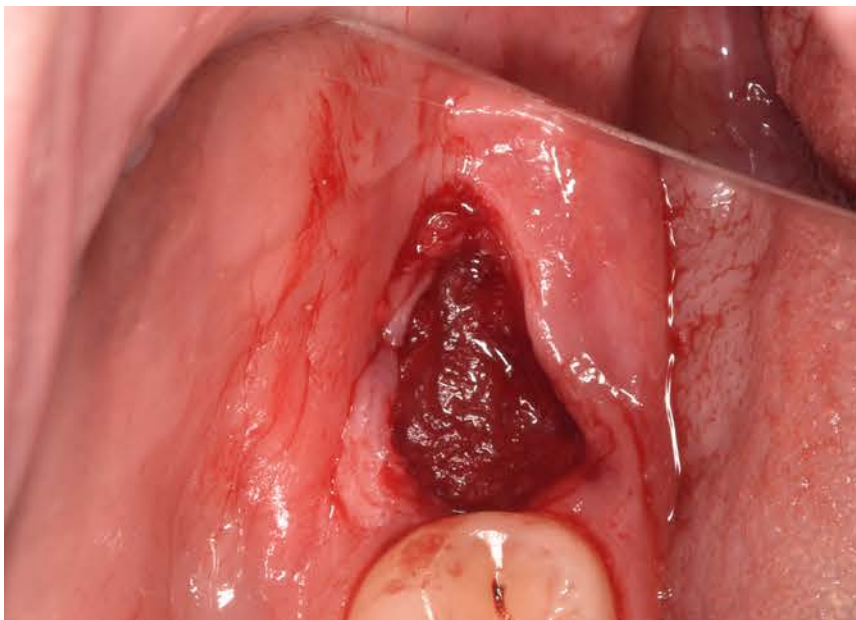


Рисунок 94 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 пациента П. после проведения ревизии

Пациент был назначен на контрольные осмотры на 1, 3 и 7 сутки после проведения оперативного вмешательства. При проведении внешнего осмотра на 1

сутки после ревизии лунки удаленного зуба 4.8 конфигурация лица пациента не изменена. Кожные покровы чистые, без видимой патологии. Регионарные лимфатические узлы (поднижнечелюстные справа) незначительно увеличены, эластичной консистенции, подвижны, слабоболезненны при пальпации. Открывание рта свободное. В полости рта отмечено снижение интенсивности гиперемии и отечности слизистой оболочки в проекции удаленного зуба. Пациент отмечал снижение болевого синдрома до умеренных значений.

На 3 сутки послеоперационного наблюдения определяли положительную динамику: при внешнем осмотре отмечали уменьшение регионарных лимфатических узлов, при осмотре полости рта в области лунки удаленного зуба определяли формирование граунляционной ткани. Болевой синдром, со слов пациента, соответствовал слабой боли (Рисунок 95).



Рисунок 95 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 пациента П. на 3 сутки после оперативного вмешательства

К 7 суткам отмечали отсутствие признаков воспалительного процесса как при проведении внешнего осмотра, так и осмотра полости рта: коллатеральный отек не

наблюдали, цвет слизистой оболочки приобрел бледно-розовый цвет (Рисунок 96). Рана заживала вторичным натяжением. Болевой синдром отсутствовал.



Рисунок 96 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 пациента П. на 7 сутки после оперативного вмешательства

У пациента П. до проведения оперативного вмешательства, а также на 3, 7 и 30 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба 4.8 провели забор образцов смешанной слюны (без стимуляции) и бактериологическое исследование отделяемого. В Таблице 25 представлены данные цитокинового профиля слюны пациента П., а в Таблице 26 данные бактериологического исследования отделяемого до начала лечения и в динамике на 3 и 7 сутки.

Таблица 25 – Цитокиновый профиль слюны пациента подгруппы 1А до начала лечения и в динамике (пг/мл)

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне			
	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	30 сутки
ИЛ-1 β	182,7	197,4	200,4	30,9
ИЛ-6	29,1	86,5	103,4	37,2
ФНО α	3,7	3,9	4,7	5,8
ИЛ-8	265,5	286,3	215,7	82,1
ИФН γ	11,4	8,3	3,9	1,7
ИЛ-10	0,6	1,1	0,9	0,1

Таблица 26 – Бактериологическое исследование отделяемого пациента подгруппы 1А до начала лечения и в динамике (КОЕ/мл)

Штаммы	Исходные данные (КОЕ)	3 сутки	7 сутки
<i>S. sanguis</i>	10 ¹²	10 ⁷	10 ⁵
<i>S. gordonii</i>	10 ⁷	-	-
<i>P. gingivalis</i>	10 ⁸	10 ⁶	-
<i>F. nucleatum</i>	10 ⁷	-	-
<i>S. aureus</i>	10 ⁷	10 ⁴	-
<i>S. warneri</i>	10 ³	10 ⁴	10 ³

3.5.2. Клинический пример применения препарата «Альванес» для профилактики развития альвеолита (пациент подгруппы 2А)

На кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) была направлена пациент В., 24 года, для проведения операции удаления зубов 1.8, 2.8, 3.8, 4.8 по ортодонтическим показаниям перед проведением ортодонтического лечения (Рисунок 97).



Рисунок 97 – Ортопантомография пациента В. до начала лечения

Пациенту было проведено клиничко-диагностическое обследование (Рисунок 98), выполнена ортопантомография.



Рисунок 98 – Проведение осмотра полости рта пациента В. до начала лечения

Пациенту была проведена операция удаления зуба 4.8 с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином (Рисунки 99-106).



Рисунок 99 – Выполнение линейного и внутрибороздочного разрезов в области удаляемого зуба 4.8 при помощи скальпеля и лезвия 15С

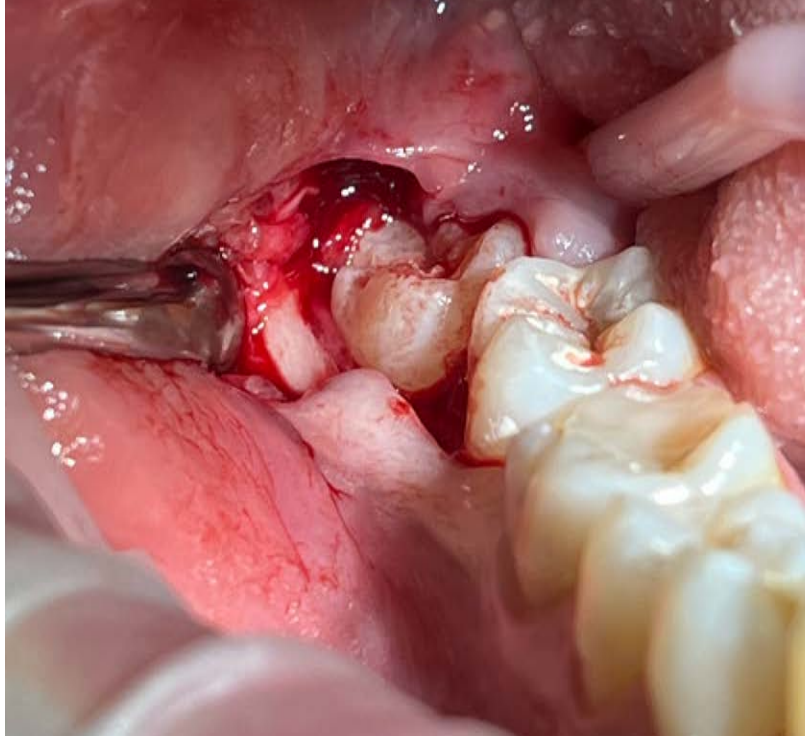


Рисунок 100 – Отслоен вестибулярный слизисто-надкостничный лоскут



Рисунок 101 – При помощи твердосплавного бора проведена сепарация корней зуба 4.8

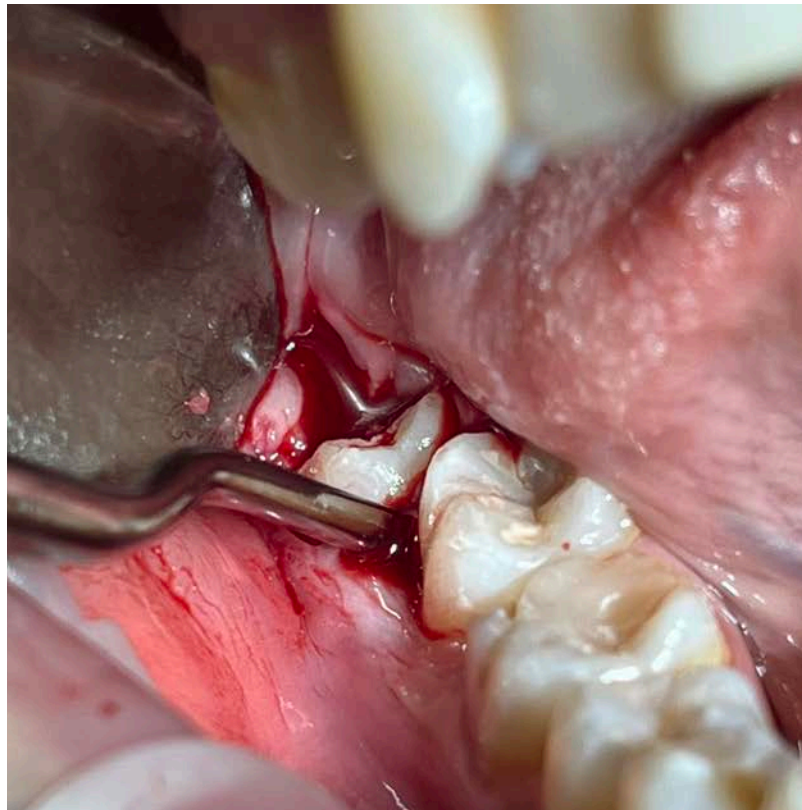


Рисунок 102 – Вывихивание корня зуба 4.8 при помощи элеватора



Рисунок 103 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 после экстракции зуба из лунки



Рисунок 104 – Внесение поверх сформированного кровяного сгустка в лунку удаленного зуба 4.8 коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином

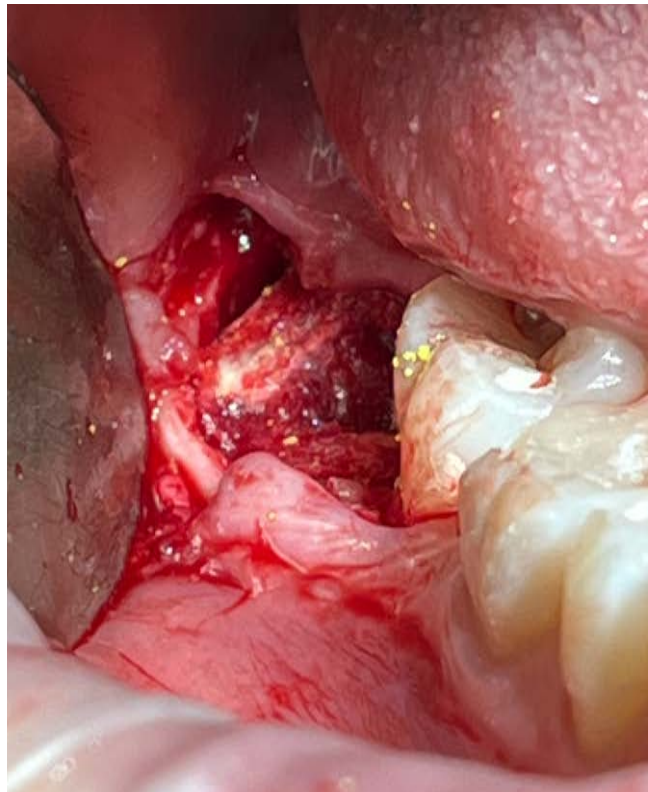


Рисунок 105 – Коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином в лунке удаленного зуба 4.8

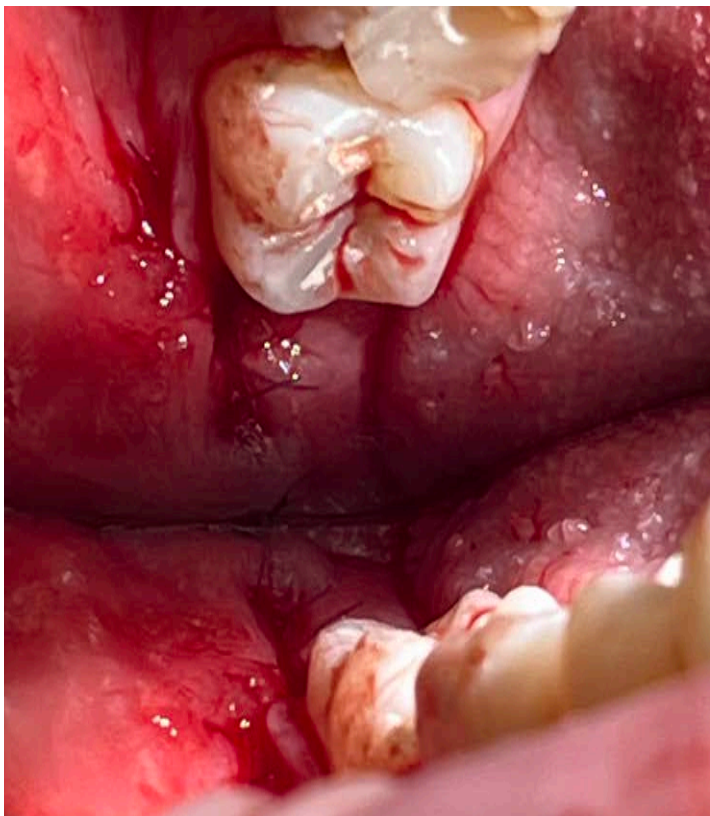


Рисунок 106 – Лунка удаленного зуба 4.8 ушита наглухо в области выполненного линейного разреза и наводящими швами в области внутрибороздочкового разреза узловыми швами «Monosyn» 5-0

По завершении оперативного вмешательства была выполнена прицельная визиография для оценки состояния лунки удаленного зуба и подтверждения отсутствия в ней фрагментов удаленного зуба (Рисунок 107).



Рисунок 107 – Прицельная визиография лунки удаленного зуба 4.8

Пациент был назначен на контрольные осмотры на 1, 3 и 7 сутки после проведения оперативного вмешательства. При проведении внешнего осмотра на 1 сутки после операции удаления зуба 4.8 конфигурация лица пациента В. изменена за счет незначительного отека правой щечной области. Кожные покровы над формирующимся отеком в цвете не изменены, в складку собираются. Регионарные лимфатические узлы (поднижнечелюстные справа) незначительно увеличены, эластичной консистенции, подвижны, слабоболезненны при пальпации. Открывание рта затрудненное (1 степень). В полости рта определяется незначительная гиперемия и отечность слизистой оболочки в проекции удаленного зуба. Швы состоятельны (Рисунок 108). Пациент отмечала возникший послеоперационный болевой синдром как умеренный.



Рисунок 108 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 на 1 сутки после оперативного вмешательства

На 3 сутки послеоперационного наблюдения определяли положительную динамику: при внешнем осмотре отек коллатеральных тканей по сравнению с 1 сутками не увеличился, при осмотре в области лунки удаленного зуба определяли снижение интенсивности гиперемии и отека слизистой оболочки. Линия швов чистая, визуализировали наличие фибринозного налета. Болевой синдром, со слов пациента, соответствовал слабой боли.

К 7 суткам отмечали отсутствие признаков воспалительного процесса как при проведении внешнего осмотра, так и осмотра полости рта: коллатеральный отек не наблюдали, цвет слизистой оболочки приобрел бледно-розовый цвет. Швы состоятельны, рана заживала частично первичным натяжением (в области проведенного линейного разреза), частично вторичным натяжением (Рисунок 109). Болевой синдром отсутствовал.



Рисунок 109 – Внешний вид лунки удаленного зуба 4.8 на 7 сутки после оперативного вмешательства

У пациента В. до проведения оперативного вмешательства, а также на 3, 7 и 30 сутки после удаления зуба 4.8 провели забор образцов смешанной слюны (без стимуляции) и бактериологическое исследование отделяемого. В Таблице 27 представлены данные цитокинового профиля слюны пациента В. до начала лечения и в динамике на 3 и 7 сутки.

Таблица 27 – Цитокиновый профиль слюны пациента подгруппы 2А до начала лечения и в динамике (пг/мл)

Цитокины	Показатели уровня цитокинов в слюне			
	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	30 сутки
ИЛ-1 β	15,5	175	181	22,5
ИЛ-6	5,5	16	24,5	15,5
ФНО α	4,5	1,5	2	1,5
ИЛ-8	148	185	178	162
ИФН γ	14	1,5	4,5	2
ИЛ-10	4,5	0,5	0,5	0,5

Таким образом, полученные результаты лабораторных исследований подтвердили клинические данные о благоприятном течении раневого процесса и отсутствии негативного влияния на основные компоненты орального микробиома. На фоне лечения отмечалось исчезновение патогенов и сохранение на низком уровне важнейших стабилизирующих видов, в частности *S. sanguis*, что соответствовало известной физиологической норме для полости рта.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема профилактики и лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов не теряет своей актуальности по сей день. По данным отечественных авторов частота развития альвеолита составляет от 2,38 до 25% [9], от 3,4 до 42,8% [20]. По данным зарубежных исследований частота возникновения альвеолита варьируется от 1 до 4% [198;201;215], при удалении нижних третьих моляров – от 1 до 37,5%, при удалении ретенированных зубов возрастает до 45% [224]. Количество научных работ, посвященных этиологии и патогенезу заболевания, а также совершенствованию и оптимизации методов профилактики и лечения неуклонно растет [17;36;67;85;88;96;123;155;176;195;229].

Наиболее частая причина развития альвеолита – частичная или полная утрата кровяного сгустка из лунки. Еще Birn Н. (1973) предположил, что альвеолит развивается в результате локализованной инфекции лунки, возникающей после удаления зуба, и может быть результатом либо полного отсутствия кровяного сгустка или образования начального сгустка, который лизируется вскоре после его формирования. Во втором сценарии считается, что альвеолярная кость внутри лунки воспаляется, стимулируя высвобождение тканевых активаторов, которые облегчают преобразование плазминогена в плазмин. Плазмин отвечает за две основные функции – расщепление кровяного сгустка и активацию кининов, которые известны своей ролью в индуцировании состояния гипералгезии, что потенциально объясняет развитие выраженного болевого синдрома у пациентов с альвеолитом. Отмечены еще три других немаловажных фактора, влияющих на альвеолит: бактериальный, травматический и медикаментозный [123;189].

Основными симптомами альвеолита являются: боль различной интенсивности в области лунки удаленного зуба, иррадиирующая в соседние зубы и анатомические области (ухо, височная область, глаз, лобная область, шея), отсутствие в лунке кровяного сгустка, неприятный запах изо рта, повышение температуры в пределах субфебрильных значений, воспаление маргинального края десны, обнажение фрагмента альвеолярной кости, развитие регионарного

лимфаденита, появление сероватого налета на стенках лунки, что может привести к абсцессам, флегмонам, остеомиелиту челюстей [28;29;35;67;86].

Многогранность этиологии и патофизиологии альвеолита привели к появлению множества предлагаемых методов профилактики и лечения. Профилактика развития альвеолита является ключевым вопросом и основана на понимании факторов риска и применении эффективных профилактических средств. Бесспорным является значение профилактики развития альвеолита: значительно сокращается интенсивность развития послеоперационного воспалительного процесса, в частности болевого синдрома, снижается вероятность развития более тяжелых воспалительных осложнений, снижается частота послеоперационных посещений [4;35;200;224;233]. В литературе изучались и сравнивались между собой различные профилактические методы, начиная от антисептической обработки полости рта в послеоперационном периоде раствором хлоргексидина биглюконата, применение различных форм плазмы крови и препаратов, способствующих стабилизации кровяного сгустка, до назначения курса антибактериальной терапии в превентивных целях и модернизации методики хирургического вмешательства [26; 28; 29; 30; 31; 52; 77; 96; 105; 123; 130; 135; 148; 152; 198; 201; 215; 229].

Основной задачей лечения альвеолита является снижение интенсивности болевого синдрома, купирование воспаления, снижение микробной обсемененности лунки, повышение качества жизни пациента [67]. Одним из направлений профилактики развития и лечения альвеолита является изучение действия антибактериальных препаратов и повышение эффективности антибактериальной терапии. Для местного применения было разработано много лекарственных средств [9;10;67].

Препараты местного действия, используемые в настоящее время для лечения альвеолита, включают в себя эвгенол оксида цинка, «Alvogyl», PRGF, PRF, PRP, йодоформ [3;28;29;30;31;36;119;176;198;212;218;219;228;229].

Данные мировой литературы свидетельствуют о большей перспективности применения лекарственных форм, содержащих коллаген, описанных подробно в

разделе обзор литературы. Показано, что эндогенный коллаген при операции удалении зуба, принимает активное участие в формировании так называемого «первичного каркаса», или провизорного матрикса, что в свою очередь способствует реализации условий для формирования первичной костной мозоли [22;27;85;120;227]. Наиболее часто формой выпуска коллагенсодержащих препаратов является губка, что и определило направление местного лечения в нашей работе. Коллагеновые губки имеют пористую, сетчатую структуру, внутренняя поверхность которой значительно больше, чем наружная. Губка способна поглощать жидкости, масса которых существенно превышает ее собственную. Известно, что материалы на основе коллагена обладают гемостатическим эффектом, влияя на адгезию тромбоцитов, защищают от плазмопотери при закрытии раневых поверхностей, выполняют роль биологического дренажа ран или инфицированных полостей, активируют фагоцитоз, защищают от развития инфекций [1;22;120;121]. Существенным недостатком коллагеновой губки является отсутствие антисептического и антимикробного действия, которые компенсируются за счет введения соответствующих лекарственных средств в ее состав [36]. В качестве кандидатных препаратов для введения в данную лекарственную форму могут быть антисептик хлоргексидина биглюконат и антибиотик линкомицина гидрохлорид [71;72;73;75]. Поскольку коллаген оказывает благоприятное влияние на местный гемостаз и стимулирует течение регенеративных процессов в костной ткани, а материалы на его основе удобны в работе, способствуют снижению послеоперационного болевого синдрома, не требуют удаления из лунки, а также способствуют заживлению раны за счет предотвращения попадания пищевых фрагментов и предотвращают коллапс мягких тканей лунки, они предпочтительнее других лекарственных форм [67;85;120].

В связи с этим представляло интерес провести сравнительный анализ применения для профилактики развития и лечения альвеолита коллагеновой губки с линкомицином и традиционного способа ведения лунок удаленных зубов под йодоформным тампоном, а именно, изучение особенности течения

послеоперационного периода, заживления лунок с учетом иммунологических и микробиологических аспектов раневого процесса.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности профилактики и лечения пациентов с альвеолитом лунок удаленных зубов за счет использования антибактериальных лекарственных форм на коллагеновой основе для местного применения.

Для реализации данной цели в соответствии с критериями включения/исключения на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на базе отделения хирургической стоматологии ГАУЗ «СП №23 ДЗМ» с 2019 по 2022 год было проведено хирургическое лечение 126 пациентов с альвеолитом и с аномалиями положения зубов, хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом вне стадии обострения, которым было показано проведение операции удаления зуба.

Пациенты (n=75), включенные в исследование, были разделены на две группы в зависимости от диагноза и планируемого вида оперативного вмешательства и на две подгруппы в зависимости от использованного лекарственного средства. В группу 1 были включены 37 пациентов, которым проводили операцию ревизии лунки удаленного зуба: в подгруппе 1А (19 пациентов) в качестве лекарственного препарата была использована коллагеновая губка «Альванес» с линкомицином, а в подгруппе 1В (18 пациентов) применяли йодоформный тампон. 38 пациентов, которым планировали проведение операции удаления зуба, составили группу 2. Аналогичным образом данная группа была также разделена на две подгруппы: 20 пациентов в подгруппе 2А и 18 пациентов в подгруппе 2В.

В процессе лечения нами проведены детальные клинические и лабораторные (микробиологические, молекулярно-биологические, иммунохимические исследования), которые подтвердили эффективность местного применения коллагеновой губки с хлоргексидином и линкомицином в динамике послеоперационного периода (продолжительность наблюдения – 30 суток).

До начала хирургического лечения, на 1, 3, 7 и 30 сутки после оперативного лечения проводили клинический осмотр пациентов. Проводили оценку общего состояния, интенсивность болевого синдрома, степень выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки, скорость эпителизации раневой поверхности. До начала лечения, а также на 1, 3 и 7 сутки после проведения ревизии лунки удаленного зуба при развитии альвеолита выполняли микробиологическое исследование и ПЦР-диагностику для определения видового состава микрофлоры, присутствующей в лунке зуба. У пациентов обеих исследуемых групп до начала лечения, а также на 1, 3, 7 и 30 сутки после проведенного хирургического лечения были получены образцы смешанной слюны для изучения цитокинового профиля слюны при помощи иммуноферментного (ИФА) метода 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. При применении коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином у пациентов с альвеолитом более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома, что было отражено как при анализе средних значений, так и при оценке долевого строения. 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 имеют 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 губки «Альванес» 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 «Альванес» с линкомицином 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 у пациентов подгруппы 1А и $1,28 \pm 0,7$ баллов у пациентов подгруппы 1В) и его исчезновению к 7 суткам наблюдения ($0,05 \pm 0,23$ баллов у пациентов подгруппы 1А и $0,11 \pm 0,32$ баллов у пациентов подгруппы 1В). 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 губки «Альванес» 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 губки «Альванес» 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.

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 «Альванес» 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 «Альванес» с линкомицином и $1,06 \pm 0,64$ балла при использовании йодоформного тампона) и нормализацию окраски слизистой оболочки к 7 суткам наблюдения

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

У пациентов с альвеолитом также проводили оценку заживления лунок по таким параметрам как формирование грануляционной ткани на стенках и в области дна лунки, средняя скорость эпителизации лунок и сроки завершения эпителизации. Применение коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином при лечении альвеолита по сравнению с йодоформным тампоном демонстрирует ускорение процессов заживления лунок удаленных зубов, что подтверждается достоверными результатами статистического анализа исследуемых параметров ($p < 0,05$).

При сравнении полученных результатов клинического исследования с результатами, представленными в научной литературе, стоит отметить, что авторы при проведении клинического исследования так же оценивали интенсивность болевого синдрома, среднее время полного исчезновения болевого синдрома, интенсивность гиперемии слизистой оболочки и скорость эпителизации/формирования грануляционной ткани. Полученные нами результаты не противоречили данным других исследователей, однако определялись некоторые различия в зависимости от метода ведения альвеолитных лунок.

Rastogi S. et al. (2018) для лечения альвеолита использовали PRF. При проведении клинического исследования были использованы схожие шкалы оценки интенсивности болевого синдрома и гиперемии слизистой оболочки. Авторы также отметили значительное сокращение интенсивности болевого синдрома: с $8,51 \pm 0,55$ баллов в день обращения пациентов до $4,57 \pm 0,62$ баллов на следующий после вмешательства день. К 3 суткам послеоперационного наблюдения авторы зарегистрировали среднее значение болевого синдрома, равное $2,38 \pm 0,48$ баллов, а к 7 суткам сообщили о его полном исчезновении. Оценивая интенсивность гиперемии слизистой оболочки, также продемонстрированы схожие результаты: $2,64 \pm 0,48$ баллов до начала лечения, незначительное сокращение интенсивности

окраски слизистой оболочки на следующий день ($2,02 \pm 0,14$ баллов), существенное снижение среднего значения на 3 сутки ($1,03 \pm 0,17$ баллов) и нормализация цвета слизистой оболочки к 7 суткам наблюдения. Оценку скорости эпителизации лунок и формирования грануляционной ткани авторы оценивали по визуализации количества стенок лунки удаленного зуба: формирование грануляционной ткани завершалось лишь к концу 2-й недели после начала лечения [201].

Pal U.S. et al. (2013) при сравнении желатиновой губки, пропитанной PRGF, и цинк-оксид-эвгеноловой пасты для лечения альвеолита отмечали скорейшее формирование грануляционной ткани при использовании плазмы в течение первых 7 суток наблюдения, однако на 15-е сутки после начала лечения была получена схожая клиническая картина – эпителизация лунок в обеих исследуемых группах не была завершена полностью, а средние значения оценки скорости заживления были весьма близки и не имели достоверных отличий [194].

Дыгов Э.А. и соавт. (2015) сравнивали препарат «β-гемостопан-2», изготовленный на основе диальдегидроцеллюлозы, содержащей гемостатический комплекс, лизоцим и анестезин, с различными препаратами для лечения альвеолита, такими как йодоформный тампон, «Альвеост» и «Оксицелодекс». Согласно представленным данным, у 90,5% пациентов группы исследования уже к концу первых суток наблюдения был полностью купирован болевой синдром, а также существенно сократились показатели отека и гиперемии слизистой оболочки вблизи лунки удаленного зуба. Почти у всех пациентов группы сравнения исчезновение указанных симптомов в среднем отмечали на $2,3 \pm 1,05$ суток позже [20].

Supre N.V. et al. (2018) в схожем клиническом исследовании сравнивали эффективность проводимого лечения альвеолита с помощью широко распространенным препаратом «Alvogyl» в одной группе и с помощью цинк-оксид-эвгеноловой пасты в другой группе по таким параметрам как интенсивность болевого синдрома по шкале VAS и среднее время сохранения болевого синдрома. В день обращения в обеих группах были зарегистрированы достаточно высокие средние значения $8,48 \pm 1,05$ балла и $8,96 \pm 0,73$ балла соответственно. При

использовании препарата «Alvogyl» авторами было отмечено достоверное снижение интенсивности боли уже к 3 суткам наблюдения ($3,96 \pm 1,25$ балла против $5,8 \pm 1,87$ балла), а к 10 суткам практически полное его исчезновение ($0,12 \pm 0,44$ балла), тогда как в другой группе пациентов болевой синдром сохранялся в пределах $0,92 \pm 1,61$ баллов. Среднее время до полного исчезновения болевого синдрома составило $6,52 \pm 1,88$ суток при применении препарата «Alvogyl» и $9,06 \pm 2,14$ суток при использовании цинк-оксид-эвгеноловой пасты [219].

Обобщая полученные данные клинического сравнения эффективности применения двух различных препаратов для лечения альвеолита по таким критериям как интенсивность болевого синдрома, коллатеральный отек, гиперемия слизистой оболочки, скорость эпителизации лунки и формирования в ней грануляционной ткани, можно говорить о благоприятном течении процессов заживления при применении коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином по сравнению с йодоформным тампоном. Максимальные значения изученных признаков воспалительного процесса были отмечены до начала лечения, а уже на следующий день после проведения ревизии лунки и внесения препарата было определено сокращение их интенсивности. К окончанию периода послеоперационного наблюдения в большинстве случаев отмечали полное исчезновение данных показателей. Изучение долевой структуры и характера изменения боли, отека и гиперемии слизистой оболочки, а также оценка скорости эпителизации лунок удаленных зубов продемонстрировали несколько более раннее снижение интенсивности воспалительного процесса в лунке удаленного зуба и ускорение регенеративных процессов при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином.

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 ($5 \pm 1,34$ балла у пациентов подгруппы 2А и $6,06 \pm 1,55$ балла у пациентов подгруппы 2В), а к концу послеоперационного периода

наблюдения достигали наименьших средних значений ($0,2 \pm 0,41$ балла у и $0,56 \pm 0,71$ балла соответственно). При применении коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином у пациентов после операции сложного удаления зуба 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 ($1,55 \pm 1$ баллов и $2,67 \pm 1,75$ баллов соответственно) послеоперационного наблюдения, когда полученные в подгруппах средние значения имеют достоверные различия ($p < 0,05$). Средний срок полного исчезновения послеоперационного болевого синдрома после проведения операции сложного удаления зуба и использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином составил $6,6 \pm 1,6$ суток, при применении йодоформного тампона – $7,22 \pm 1,73$ суток.

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 ($1,6 \pm 0,75$ баллов у пациентов подгруппы 2А и $1,78 \pm 0,81$ баллов у пациентов подгруппы 2В). Значительное увеличение коллатерального отека традиционно течению послеоперационного периода было достигнуто на 3-и сутки после удаления зуба. Стоит отметить, что при использовании коллагеновой губки «Альванес» 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 данного воспалительного изменения тканей – практически полное исчезновение 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 ($p > 0,05$). Средний срок исчезновения коллатерального отека при применении коллагеновой губки «Альванес» 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).

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.

Применение коллагеновой губки «Альванес» 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.

О благоприятном влиянии антисептических средств на процессы заживления лунки удаленного зуба и снижении вероятности развития альвеолита сообщают Requena-Calla S., Funes-Rumiche I. (2016). Внесение 0,12% геля хлоргексидина в лунку удаленного нижнего третьего моляра способствовало снижению

интенсивности послеоперационного болевого синдрома (среднее значение 9,2 по шкале от 0 до 100 единиц) по сравнению с контрольной группой, в которой применяли плацебо (среднее значение 19,3). При этом авторы также отметили, что в исследуемой группе альвеолит у пациентов не отметили, тогда как при применении плацебо в 5% развивался альвеолит [202].

Несколько больший процент развития осложнений после удаления импактных нижних третьих моляров в схожем клиническом исследовании отметили Shad S. et al. (2018). Из 90 пациентов, которым лунку удаленного зуба заполнили 0,2% биоадгезивным гелем хлоргексидина и составивших группу исследования, лишь у 7 пациентов было отмечено развитие послеоперационного осложнения. Анализируя результаты лечения группы плацебо, альвеолит развился у 16 пациентов из 90. Полученные результаты авторы представили как статистически достоверные ($p < 0,05$) [215].

Коваленко Я.О. и соавт. (2015) для профилактики развития альвеолита после операции удаления зуба использовали коллагеновую губку «Альвостаз», пропитанную йодоформом. Авторы отметили удобство в применении данного лекарственного средства, а также благоприятное воздействие на течение воспалительного процесса: болевой синдром и перифокальные изменения окружающих тканей исчезали в течение первых трех суток. Частота развития альвеолита при использовании данного препарата не сильно отличалась от распространенных литературных данных о частоте возникновения данного послеоперационного осложнения и составила 3% [35].

Анализируя полученные результаты выраженности и динамики послеоперационных воспалительных изменений после проведения операции сложного удаления зуба с применением коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином и с применением йодоформного тампона, можно отметить, что в обеих исследуемых подгруппах у всех пациентов данные явления были отмечены в той или иной степени, при этом чрезмерных реакций не было зафиксировано, а к концу 7-дневного периода наблюдения у большинства пациентов они полностью исчезали. Сравнение выраженности и динамики послеоперационного болевого

синдрома, коллатерального отека, гиперемии слизистой оболочки и скорости заживления лунки удаленного зуба продемонстрировали несколько более благоприятное течение раневого процесса, которые нашли отражение в более раннем исчезновении вышеуказанных признаков, и стимуляцию регенеративных процессов при использовании коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином для профилактики развития альвеолита.

В практическом отношении, как показали наши клинические наблюдения, материалы на основе коллагеновой губки удобны в работе, оказывают лечебный и профилактический эффект, снижают постоперационный болевой синдром, поглощают образующийся в лунке экссудат, предупреждают его скопление под раневым покрытием, легко вводятся в лунку и не требуют удаления, т.к. способны к рассасыванию, а также защищают гранулирующую рану за счет предотвращения попадания фрагментов пищи в лунку удаленного зуба и предотвращают коллапс мягких тканей лунки, что согласуется с данными литературы. Пациенты отмечают более комфортное состояние и отсутствие неприятного запаха во рту в отличие от йодоформного тампона.

При микробиологическом исследовании получены результаты, указывающие на доминирующую роль стрептококковой микрофлоры с частотой 55,6–57,9 %, и облигатно-анаэробной с частотой 31,6–36,8%, а также стафилококковой – с частотой 27,8–31,6% у пациентов, получавших в дальнейшем местное лечение с йодоформными турундами или губками с линкомицином гидрохлорида и хлоргексидина биглюконата соответственно. Микробиологическое исследование проводили в день обращения, через 3 и 7 дней после начала лечебных мероприятий, что позволило нам проводить контроль эффективности деконтаминации в условиях местного проводимого лечения пациентов групп сравнения.

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 традиционной йодоформной турундой.

Представляется интересным сопоставить полученные нами результаты с исследованиями Н.Ж. Дикоповой с соавт. (2019) [17] при данной патологии. Исследователями установлено, что в день обращения в лунке удаленного зуба преобладала факультативно- и облигатно-анаэробная флора. Причем наиболее часто высевали представителей стрептококков и фузобактерий: *Streptococcus salivarius* определяли у 98% обследованных, *S. sangius* у 96% обследованных, *Fusobacterium spp.* – в 87% случаев. У 54% пациентов в воспаленной лунке присутствовали *Corynebacterium spp.* и *Staphylococcus aureus*, у 49% – *Peptostreptococcus anaerobius*, у 48% выделили грибы рода *Candida*. Представителей *Enterococcus spp.* выделяли у 29% пациентов, у 24% – грамтрицательные бактерии и актиномицеты присутствовали в 27 и 23% случаев соответственно. Обсемененность дна лунки удаленного зуба была достаточно высокой и составила 7,5–8,5 lg КОЕ/мл, что позволяет охарактеризовать это значение как уровень высокой микробной агрессии. Ни в одном случае не определяли моноинфекцию.

В нашем исследовании получены аналогичные данные, однако благодаря более углубленной идентификации стрептококков показано наличие в очаге воспаления таких представителей микроаэрофильных стрептококков как *S. gordonii* 26,3–27,8%, *S. intermedius*, *S. constellatus* – в пределах 28–52%. Также установлена высокая частота выделения некоторых агрессивных видов анаэробов, в частности *P. intermedia* – 26,3–33,3%, *P. gingivalis* – 22,2–26,3%, в то время как частота выделения представителей *Fusobacterium spp.* оказалась примерно в 2 раза ниже, чем в цитируемом исследовании. Аналогично ниже в нашем случае была также и частота выделения *Staphylococcus aureus*.

При анализе микробиологических показателей контрольной группы в упомянутом исследовании Н.Ж. Дикоповой с соавт. (2019) [17], авторы отметили, что динамика изменения микрофлоры лунки в процессе лечения была менее выражена, чем в исследуемых группах, которые получали фотодинамическую и

лазерную терапию. Что касается контрольной группы без физических методов воздействия, то на третий день после начала терапии количество *Streptococcus salivarius* уменьшилось на 51%, *Streptococcus sanguis* – на 36%; *Corynebacterium spp.* – на 43%. Представители родов превотелл и фузобактерий на этом этапе исследования не высевались. Однако стоит отметить, что представители актиномицетов, энтерококков, энтеробактерий менее активно реагировали на проводимую терапию: количество *Enterococcus faecalis* снизилось на 20%, *Enterobacter spp.* на 11%, аналогичные результаты были зафиксированы и для представителей грибов рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*. К 5 суткам общая обсемененность лунки зуба значительно снижалась и не превышала $4,3 \pm 0,2 \log$ КОЕ/мл. Из воспалительного очага исчезали *Enterobacter spp.*, *Streptococcus intermedius*. Напротив, представители актиномицетов, пептострептококков и грибов рода *Candida* оставались на том же количественном уровне.

Аналогичная картина получена и нами при традиционном методе лечения с использованием йодоформных турунд, но в случае применения коллагеновой губки с антимикробными компонентами картина микробного пейзажа была существенно более благоприятной, как в отношении сокращения частоты выделения аэробной, так и анаэробной микрофлоры. При этом до единичных находок снижалось выделение представителей анаэробных и грамотрицательных видов бактерий, грибов *Candida* и *Staphylococcus aureus*.

Полученные данные подтверждают более высокую эффективность антимикробной терапии в случае применения коллагеновой губки с антимикробными компонентами – линкомицином и хлоргексидином.

Впервые нами установлены закономерности изменения цитокинового профиля пациентов при данной патологии 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 110 представлены результаты определения указанной взаимосвязи при достоверных величинах коэффициента корреляции на примере исходных значений показателей.

Комментируя установленные корреляционные связи между клиническими проявлениями и уровнем того или иного цитокина, следует подчеркнуть, что все 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.

Как следует из Рисунка 110, 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 .

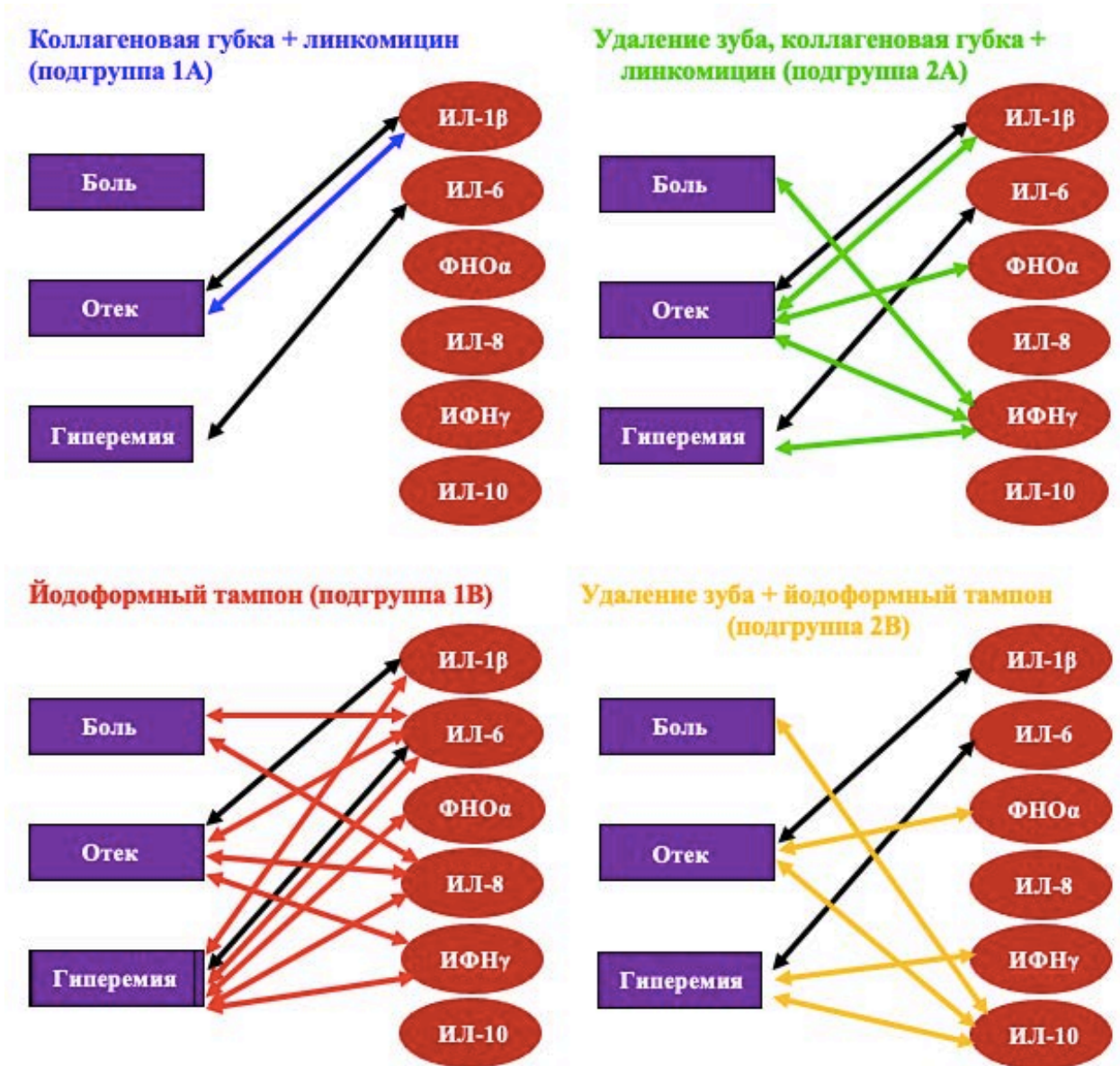


Рисунок 110 – Достоверные корреляционные взаимосвязи между клиническими признаками и цитокиновым профилем пациентов исследуемых групп при лечении и профилактике развития альвеолита (←→ исходные данные, ←→ подгруппа 1А, ←→ подгруппа 1В, ←→ подгруппа 2А, ←→ подгруппа 2В)

У пациентов подгруппы 2А, у которых использовался тот же самый препарат, но после проведения оперативного вмешательства по поводу удаления зуба, все клинические признаки были связаны с уровнями 3-х цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН γ . Эти данные можно попытаться прокомментировать следующим образом. 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 [141], то одним из компонентов воспаления будет служить цитотоксическая реакция на пораженные клетки с участием ФНО α и ИФН γ [33]. Поскольку линкомицин является антибиотиком, способным к внутриклеточному накоплению [132], и обладает свойством стимулировать цитотоксические реакции клеток иммунной системы [142], то вполне вероятен его стимулирующий эффект в отношении цитокинов, способствующих развитию клеточных иммунных реакций в противовес нейтрофильному воспалению.

Воздействие йодоформа на ткани при развитии острого 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 [36].

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. Можно предполагать, что на фоне такой динамики ИЛ-10 в дальнейшем у пациента может возникнуть способность к рецидивам при необходимости более длительного наблюдения.

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 было установлено, что использование этого препарата сопровождается более высоким уровнем ряда провоспалительных цитокинов, особенно в случае более частого варианта развития воспалительной реакции по нейтрофильному типу. Однако, анализ корреляционных связей между клиническими проявлениями и уровнями отдельных цитокинов показал, что более высокое содержание провоспалительных цитокинов в слюне в этом случае определяется не стимулирующим провоспалительным действием препарата, а скорее, естественным течением воспалительного процесса на фоне слабого повреждающего действия коллагеновой губки «Альванес» с линкомицином на воспаленные ткани. Это приводит в дальнейшем к успешному купированию патологического процесса.

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. В случае проведения операции удаления зуба этот феномен выражен меньше (вероятно, из-за удаления основного источника патогенной микрофлоры), но ему начинают сопутствовать явления иммуносупрессии, обусловленные ростом ИЛ-10 и способные сохраняться у некоторых пациентов с выраженными клеточными реакциями вплоть до 30-го дня. Теоретически это может приводить в дальнейшем к развитию рецидивов, что в нашем исследовании доказать не удалось из-за сравнительно короткого срока наблюдения и отсутствия достаточного числа пациентов с гранулематозным характером воспаления.

В целом, учитывая результаты проведенных лабораторных исследований в динамике, можно сделать вывод, что использование коллагеновой губки

«Альванес» с хлоргексидина биглюконатом и линкомицина гидрохлоридом для профилактики развития и лечения альвеолита является более предпочтительным по данным углубленного изучения динамики микробиоты и цитокинового профиля мукозального иммунитета.

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-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, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БоТП – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллин А.И. Применение комбинированных коллагеновых покрытий в комплексном лечении гнойных ран (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Абдуллин Альберт Ирекович. – Уфа, 2003. – 120 с.
2. Ахмадуллина Г.А. Эффективность модифицированной хлопковой целлюлозы при лечении больных альвеолитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Ахмадуллина Гузель Альфредовна. – Казань, 2011. – 116 с.
3. Ахмадуллина Г.А. Эффективность хирургической повязки из «Целоформа» для профилактики и лечения альвеолитов / Г.А. Ахмадуллина, О.В. Нестеров, С.С. Ксембаев, О.К. Поздеев, Е.Р. Федорова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92. – №1. – С. 37-41.
4. Ашуев Ж.А. Заполнение медицинской карты стоматологического больного при альвеолите и периостите / Ж.А. Ашуев, В.Д. Вагнер, В.А. Семкин, Л.Е. Смирнова // Клиническая стоматология. – 2014. – №1(69). – С. 46-48.
5. Бабаев Т.А. Операция удаления зуба первый этап хирургической подготовки полости рта к зубному протезированию / Т.А. Бабаев, Э.Г. Фараджов // X Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии»: сборник тезисов (Москва, 22-24 апреля 2003 г.). – Москва, 2003. – С. 12-13.
6. Безруков С.Г. Влияние гигиенического состояния полости рта и наличия очагов одонтогенной и пародонтальной инфекции на обсемененность постэкстракционной раны / С.Г. Безруков, К.Г. Бом, О.Н. Постникова, Д.Г. Сторина // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – №1-2 (5-6). – С. 15-19.
7. Беланов Г.Н. Комплексное лечение больных альвеолитами с использованием биогенных материалов с антимикробным эффектом: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Беланов Геннадий Николаевич. – Самара, 2009. – 152 с.

8. Белозеров М.Н. Оценка остеопластических свойств различных композиционных материалов для заполнения дефектов челюстей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Белозеров Михаил Николаевич. – Москва, 2004. – 146 с.
9. Богатов В.В. Исследование комбинированной методики лечения с помощью лекарственного средства на основе антибиотика «Грамицидин С» и низковолнового лазерного излучения на динамику болевого синдрома при альвеолите челюстей / В.В. Богатов, Е.С. Кулаева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18. – №3. – С. 124-131.
10. Богатов В.В. Анализ лечения экспериментального альвеолита челюстей у крыс с применением низковолнового лазерного излучения и лекарственного препарата на основе «Грамицина С» / В.В. Богатов, Е.С. Кулаева, И.В. Васин, С.В. Снегур // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т.15. – №1. – С. 74-79.
11. Борисюк Р.В. Аэройнотерапия при лечении альвеолита в амбулаторной практике хирургической стоматологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Борисюк Роман Викторович. – Казань, 2008. – 118 с.
12. Бородулина И.И. Состояние гемомикроциркуляции десны при развитии альвеолита после операции удаления зуба / И.И. Бородулина, Е.С. Ланцова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т.92. – №1. – С. 80-83.
13. Бородулина И.И. Микробиоценоз лунки зуба при развитии альвеолита / И.И. Бородулина, Е.С. Ланцова, Е.А. Железнова, Т.Л. Соловьева // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2008. – Т.10. – №4. – С. 614-615.
14. Гельфанд Б.Р. Инфекции в интенсивной терапии / Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов // В книге: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – 2011. – Т. 2. – С. 220-257.
15. Григорьянц Л.А. Профилактика и лечение осложнений, связанных с удалением нижнего третьего моляра при его ретенции / Л.А. Григорьянц, Е.Ю. Белова, В.А. Бадалян // Стоматология. – 1997. – №3. – С. 41.
16. Гузерова Н.Ф. Комплексное лечение альвеолитов челюстей / Н.Ф. Гузерова, Н.Н. Черненко // Медицинские новости. – 2001. – №5-6. – С. 76-77.

17. Дикопова Н.Ж. Физиотерапия при лечении альвеолита и ограниченного остеомиелита челюстей / Н.Ж. Дикопова, А.Г. Волков, В.Ф. Прикулс, А.С. Носик, Д.А. Маланчук, А.В. Арзуканян // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т.96. – №1. – С. 11-21.
18. Дурново Е.А. Анализ изменений альвеолярного гребня челюстей, возникающих после удаления зуба / Е.А. Дурново, А.И. Корсакова, ИА. Жадובה, Г.Р. Пуряева // Dental Forum. – 2020. – №4(79). – С. 22–23.
19. Дурново Е.А. Биологические аспекты применения тромбоцитарной аутоплазмы при хирургических вмешательствах в полости рта / Е.А. Дурново, И.В. Шаленкова, А.И. Корсакова, Н.П. Кузьмин // Dental Forum. – 2020. – №4(79). – С. 24–26.
20. Дыгов Э.А. Клиническая апробация различных антибактериальных и гемостатических средств для остановки кровотечения и профилактики воспаления после удаления зуба / Э.А. Дыгов, Э.А. Дегтярь, А.В. Арутюнов, М.К. Демурова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №1(150). – С. 66-69.
21. Ершова А.М. Сравнительный анализ эффективности применения синтетических и ксеногенных остеопластических материалов для восстановления объема альвеолярной кости челюстей перед дентальной имплантацией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Ершова Анна Михайловна. – Москва, 2017. – 187 с.
22. Ешиев А.М. Сравнительные результаты цитологического исследования больных с альвеолитом / А.М. Ешиев, Т.К. Абдышев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №6-2. – С. 257-259.
23. Ешмоллов С.Н. Цитокины ФНО α , ИФН γ , ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционных поражениях ЦНС у детей / С.Н. Ешмоллов, Е.Г. Ситников, М.М. Мельникова // Детские инфекции. – 2018. – №19(4). – С. 17-22.
24. Знаменская Л.Ф. Препараты ингибирования фактора некроза опухоли альфа в терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №6. – С. 7-15.

25. Знаменская Ю.П. Применение препарата на основе гиалуроновой кислоты при аугментации лунок удаленных зубов перед дентальной имплантацией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Знаменская Юлия Павловна. – Москва, 2021. – 155 с.
26. Зуева А.О. Микробиологическая оценка фторхинолонов II и III поколений для профилактики и лечения инфекционных осложнений хирургических операций / А.О. Зуева, В.И. Чувилкин, М.С. Подпорин, А.А. Лабазанов, А.М. Панин, В.Н. Царев // Бактериология. – 2017. – Т.2. – №4. – С. 50-54.
27. Иванов С.Ю. Разработка биоматериалов для остеопластики на основе коллагена костной ткани / С.Ю. Иванов, Е.В. Ларионов, А.М. Панин, В.М. Кравец, С.И. Анисимов, Д.Н. Володина // Институт стоматологии. – 2005. – №4(29). – С. 108-111.
28. Иорданишвили А.К. Применение геля стоматологического с метронидазолом и хлоргексидином для лечения альвеолита / А.К. Иорданишвили, Н.В. Коровин, Н.В. Лысков, А.А. Пономарев // Пародонтология. – 2017. – Т.22. – №1(82). – С. 52-55.
29. Иорданишвили А.К. Профилактика альвеолита у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / А.К. Иорданишвили, Н.В. Коровин, Н.В. Лысков, А.А. Сериков, М.И. Музыкин, М.В. Жмудь, В.В. Самсонов, Д.В. Балин, В.В. Лобейко, Р.Н. Холод // Российская стоматология. – 2017. – Т.10. – №2. – С. 25-29.
30. Иорданишвили А.К. Сравнительная оценка эффективности средств для лечения альвеолита / А.К. Иорданишвили, А.А. Пономарев, М.И. Музыкин, А.А. Сериков, М.В. Жмудь, В.А. Гук, Н.В. Лысков, Н.В. Корвин, Д.В. Балин, В.В. Самсонов, Р.Н. Холод, В.В. Лобейко, К.А. Заборовский, С.В. Солдатов, В.В. Пирожинский, А. Амро, И.В. Лыкова // Институт стоматологии. – 2017. – №1(74). – С. 51-53.
31. Иорданишвили А.К. Применение высокоселективных нестероидных противовоспалительных препаратов в хирургической стоматологии / А.К. Иорданишвили, А.А. Сериков, М.И. Музыкин, М.В. Жмудь, Н.В. Коровин, Н.В. Лысков, В.В. Лобейко, А.В. Гук, Р.А. Холод // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – №1. – С. 12-17.

32. Карданова К.Х. Профилактика и лечение осложнений после операции удаления зуба у пациентов с различным уровнем гигиены полости рта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Карданова Карина Хасанбиевна. – Ставрополь, 2011. – 165 с.
33. Кетлинский С.А. Цитокины [Текст] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб.: Фолиант. – 2008. – 552 с.
34. Кислицына А.В. Опыт применения озонотерапии при лечении пародонтита у музыкантов-инструменталистов / А.В. Кислицына, А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова, С.С. Ахмедбаева, А.Л. Шишмарева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т.94. – №4. – С. 31-34.
35. Коваленко Я.О. Применение антисептической губки «Альвостаз» в лечении и профилактике воспалительных заболеваний челюстных костей / Я.О. Коваленко, О.Г. Коваленко, А.А. Бессмертный // Университетская клиника. – 2015. – Т.11. – №1. – С. 99-100.
36. Костина И.Н. Сравнительная характеристика физико-химических свойств препаратов местного применения для профилактики осложнений операции по удалению зуба / И.Н. Костина, В.С. Молвинских, Н.А. Белоконова, М.Ю. Огнев // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т.14. – №4. – С. 64-70.
37. Кулаева Е.С. Лечение альвеолита с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и современных фармакологических препаратов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Кулаева Екатерина Сергеевна. – Тверь, 2020. – 149 с.
38. Кущенко В.И. Профилактика осложнений заживления послеоперационной костной раны альвеолярного отростка на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Кущенко Виктор Игоревич. – Симферополь, 2018. – 162 с.
39. Лукоянова Н.С. Микробные ассоциации одонтогенных очагов инфекции / Н.С. Лукоянова, М.А. Кирсанова, М.Н. Морозова, Л.В. Тышкевич, Ю.Л. Криворутченко // Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского. – Т. 145. Ч. V. Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2009. – С. 67-72.

40. Маланчук Д.А. Озонотерапия и светодиодное излучение различных длин волн в комплексном лечении альвеолита и остеомиелита челюстей (ограниченного): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Маланчук Данила Александрович. – Москва, 2017. – 132 с.
41. Микрофлора полости рта: норма и патология [Текст]: Учебное пособие / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов. – Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. – 158 с.
42. Мирзакулова У.Р. Результаты лечения альвеолита лунки зуба с применением пасты «Альвожил» / У.Р. Мирзакулова, Г.А. Агибаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – №1. – С. 251-254.
43. Михайловский А.А. Сохранение объема костной ткани челюсти при удалении зубов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Михайловский Андрей Андреевич. — Москва, 2014. – 158 с.
44. 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.
45. 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.
46. 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 // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической Конференции «Современные достижения хирургической стоматологии». – Москва, 15 октября 2021 г. – С. 50-51.

47. Орехова Л.Ю. Влияние местных антисептиков и противовоспалительных средств на функциональную активность богатой тромбоцитами плазмы при комплексной терапии пародонтита / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Т.В. Вавилова, В.В. Тачалов // Пародонтология. – 2008. – №1 (46). – С. 61-64.
48. Петин К.В. Рациональная профилактика альвеолита челюсти // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – №9. – С. 49-50.
49. Пинелис И.С. Дифференцированные подходы к лечению некоторых заболеваний челюстно-лицевой области, сопровождающихся тромбгеморрагическим синдромом: автореф. ... дис. докт. мед. наук / Пинелис Иосиф Семенович. – Москва, 1988. – С. 9-12.
50. Пономарев В.Н. Оптимизация методов профилактики и лечения альвеолитов: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.21 / Пономарев Владимир Николаевич. – Казань, 2009. – 126 с.
51. Радзиевская Н.Г. Альвеолопластика после экстракции зуба: патофизиологические механизмы и клинические перспективы: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.14 / Радзиевская Наталья Георгиевна. – Краснодар, 2015. – 120 с.
52. Радзиевская Н.Г. Профилактика и лечение альвеолита после сложного удаления третьего моляра нижней челюсти / Н.Г. Радзиевская, С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, А.Б. Ходжаян, А.В. Арутюнов, Р.А. Аванесян, Г.Г. Петросян // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №4. – С. 343.
53. Раны и раневая инфекция [Текст]: руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 38-82.
54. Робустова Т.Г. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после операции удаления зуба / Т.Г. Робустова, А.К. Иорданишвили, Н.В. Лысков // Пародонтология. – 2018. – Т.23. – №2(87). – С. 58-61.
55. Родионов Н.Т. Профилактика и лечение альвеолита / Н.Т. Родионов, Е.П. Андреева, С.В. Добrorодова, Т.П. Столетняя // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – Т.9. – №2. – С. 110-111.

56. Румянцев В.А. Современная концепция поляризации макрофагов и ее значение для пародонтологии (обзор литературы) / В.А. Румянцев, Ш.Л. Шиманский, Е.И. Будашова, Ю.И. Юсупова, В.С. Афоненкова, Д.А. Моисеев // Пародонтология. – 2018. – Т.23. – №3(88). – С. 64-69.
57. Савичук Н.О. Микроэкология полости рта. Дисбактериоз и пути его коррекции / Н.О. Савичук, А.В. Савичук // Современная стоматология. – 2002. – №4. – С. 9-12.
58. Сирак С.В. Альвеолопластика при остром альвеолите / С.В. Сирак, А.Д. Читанава, А.Г. Сирак, М.А. Сасина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – Т.9. – №2. – С. 136-138.
59. Сирак С.В. Лечение и профилактика воспалительно-атрофических осложнений после удаления зуба / С.В. Сирак, А.Д. Читанава, А.Г. Сирак, М.А. Сасина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – Т.9. – №2. – С. 138-139.
60. Сирак С.В. Лечение альвеолита с использованием антибактериальных и гемостатических средств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, К.Х. Карданова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №2. – С. 42-43.
61. Сирак С.В. Опыт лечения альвеолита с использованием различных антибактериальных и гемостатических средств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, А.Д. Читанава // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 56-58.
62. Солодкий В.Г. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии / В.Г. Солодкий, М.В. Овечкина // Пародонтология. – 2016. – Т.21. – №3(80). – С. 62-66.
63. Стефанцов Н.М. Альвеолит. Частота развития осложнения по данным официальной статистики муниципальных стоматологических поликлиник и кабинетов / Н.М. Стефанцов, Д.В. Желанов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2009. – №4. – С. 76-78.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Трифонов Б.В. Эволюция методов лечения альвеолитов челюстей / Б.В. Трифонов, И.В. Овчинников // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – №16. – С. 111.
70. Трунин, Ю.Ю. Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами: дис. ... док. мед. наук: 14.01.18; 14.01.13 / Трунин Юрий Юрьевич. – Москва, 2021. – 294 с.
71. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Применение антисептиков в стоматологии // Учебное пособие. – М.:РМАНПО, 2018. – 170 с.

72. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Применение антибиотиков в стоматологии // Учебное пособие. – М.: РМАНПО, 2018. – 185 с.
73. Ушаков Р.В. Обоснование алгоритмов антимикробной химиотерапии в комплексном лечении флегмон головы и шеи / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, Т.Г. Робустова, Е.В. Ипполитов, А.А. // Клиническая стоматология. — 2021. – Т.24. – №3. – С. 69-76.
74. Хоружая Р.Е. Использование оригинальной лекарственной композиции в комплексном лечении альвеолита / Р.Е. Хоружая, М.Е. Хоружий, Д.К. Калиновский // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т.2. – №2 (108). – С. 203-208.
75. Царев В.Н., Балмасова И.П. Линкозамиды. Фармакологическая характеристика. Иммуотропные свойства. Иммунологическое обоснование местного применения линкозамидов в стоматологии [Текст] / В кН.: Антибиотики и противоинфекционный иммунитет // Под ред. Н.Д. Юшук, И.П. Балмасовой, В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 169-178.
76. Царев В.Н. Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов / В.Н. Царев, А.А. Лабазанов, Е.В. Ипполитов, В.В. Шулаков, Е.П. Пашков // Клиническая стоматология. – 2016. – №4 (80). – С. 46-51.
77. Царев В.Н. Перспективы применения диспергируемых таблеток амоксициллина/клавуланата при одонтогенных инфекциях / В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов, А.А. Лабазанов, Е.Н. Николаева, Т.В. Царева // Клиническая стоматология. – 2017. – №1 (81). – С. 26-33.
78. Червинец В.М. Особенности микробиоты полости рта больных с хроническим генерализованным пародонтитом у жителей Тверского региона / В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, А.В. Леонтьева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – №8. – С. 16–23.
79. Червинец В.М. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства / В.М. Червинец, Ю.В. Червинец,

А.В. Леонтьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – №1. – С. 45–51.

80. Чергештов Ю.И. Клинико-биохимическая оценка лечения одонтогенного альвеолита челюстей с применением озонотерапии и светодиодного лазера / Ю.И. Чергештов, Т.П. Вавилова, Д.А. Маланчук // Институт стоматологии. – 2016. – №1 (70). – С. 74-75.

81. Чергештов Ю.И. Исследование действия озono-воздушной смеси на микрофлору лунки удаленного зуба при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюсти / Ю.И. Чергештов, В.Н. Царев, А.Г. Волков, А.С. Носик, Н.Ж. Дикопова, Д.А. Маланчук // Российская стоматология. – 2016. – Т.9. – №1. С. 11-15.

82. Чергештов Ю.И. Клинико-микробиологическое исследование действия озонотерапии и светодиодного излучения красного диапазона (630 нм) на микрофлору лунки удаленного зуба при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюстей / Ю.И. Чергештов, В.Н. Царев, А.Г. Волков, А.С. Носик, Н.Ж. Дикопова, Д.А. Маланчук // Стоматология. – 2016. – Т.95. – №4. – С. 53-57.

83. Шамардин В.В. Опыт применения А-PRF и I-PRF в повседневной практике врача-стоматолога на хирургическом амбулаторном приеме // Главный врач Юга России. – 2017. – №55. – С. 27-28.

84. Шлегель Ю.В. Новое слово в лечении альвеолитов / Ю.В. Шлегель, Р.В. Гартман // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – Т.9. – №4. – С. 412-413.

85. Яковенко Н.И. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности использования микрогупферов – коллагеновых конусов в профилактике постэкстракционных осложнений / Н.И. Яковенко, Ю.Л. Васильев, Э.В. Величко, Р.А. Салеев, Г.Т. Салеева // Клиническая стоматология. – 2019. – №4 (92). – С. 74-77.

86. Микроэкология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии [Текст] / О.О. Янушевич, Г.Д. Ахмедов, А.М. Панин, С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев. – М.: Практическая медицина, 2019. – 192 с.

87. Abu-Mostafa N.A. A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0,2% Chlorhexidine bio-adhesive gel versus 0,12% Chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions / N.A. Abu-Mostafa, A. Alqahtani, M. Abu-Hasna, A. Alhokail, A. Aladsani // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2015. – №20 (1). – P. e82-87.
88. Abu-Mostafa N. The influence of intra-alveolar application of honey versus Chlorhexidine rinse on the incidence of Alveolar Osteitis following molar teeth extraction. A randomized clinical parallel trial / N. Abu-Mostafa, S. Al-Daghamin, A. Al-Anazi, N. Al-Jumaah, A. Alnesafi // *J Clin Exp Dent.* – 2019. – №11 (10). – P. e871-e876.
89. Abu Younis M.H. Dry socket: frequency, clinical picture, and risk factors in a palestinian dental teaching center / M.H. Abu Younis, R.O. Abu Hantash // *Open Dent J.* – 2011. – №5. – P. 7-12.
90. Akinbami B.O. Dry socket: incidence, clinical features, and predisposing factors / B.O. Akinbami, T. Godspower // *Int J Dent.* – 2014. – Vol 2014. – Article ID 796102.
91. Alemán Navas R.M. Case report: late complication of a dry socket treatment / R.M. Alemán Navas, M.G. Martínez Mendoza // *Int J Dent.* – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 479306.
92. Alexander R.E. Dental extraction wound management: a case against medicating postextraction sockets // *J Oral Maxillofac Surg.* – №58 (5). – P. 538-551.
93. Alzahrani A.A. Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study / A.A. Alzahrani, A. Murriky, S. Shafik // *Saudi Dent J.* – 2017. – №29 (4). – P. 149-155.
94. Anand K.P. The Efficacy of Tranexamic Acid in the Reduction of Incidence of Dry Socket: An Institutional Double Blind Study / K.P. Anand, S. Patro, A. Mohapatra, S. Mishra // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – №9 (9). – P. ZC25-ZC28.
95. Anitua E. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza, P. Nurden, A.T. Nurden // *Thromb Haemost.* – 2004. – №91 (1). – P. 4-15.

96. Ansari A. A Study to Evaluate the Efficacy of Honey in the Management of Dry Socket / A. Ansari, S. Joshi, A. Garad, B. Mhatre, S. Bagade, R. Jain // *Contemp Clin Dent.* – 2019. – №10 (1). – P. 52-55.
97. Aragon-Martinez O.H. Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic Resistance the Only Problem? / O.H. Aragon-Martinez, M.A. Isiordia-Espinoza, F.J. Tejeda Nava, S. Aranda Romo // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – №74 (8). – P. 1512-1513.
98. Arakeri G. Povidone-iodine: an anti-oedematous agent? / G. Arakeri, P.A. Brennan // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – №40 (2). – P. 173-176.
99. Arora A. Antibiotics in third molar extraction; are they really necessary: A non-inferiority randomized controlled trial / A. Arora, A. Roychoudhury, O. Bhutia, S. Pandey, S. Singh, B.K. Das // *Natl J Maxillofac Surg.* – 2014. – №5 (2). – P. 166-171.
100. Arteagoitia M.I. Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis / M.I. Arteagoitia, L. Barbier, J. Santamaría, G. Santamaría, E. Ramos // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2016. – №21 (4). – P. e494-504.
101. Asutay F. An evaluation of effects of platelet-rich-fibrin on postoperative morbidities after lower third molar surgery / F. Asutay, Ü. Yolcu, O. Geçör, A.H. Acar, S.A. Öztürk, S. Malkoç // *Niger J Clin Pract.* – 2017. – №20 (12). – P. 1531-1536.
102. Ataoglu H. Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars / H. Ataoglu, G.Y. Oz, C. Candirli, D. Kiziloglu // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – №46 (2). – P. 133-135.
103. Azarpazhooh A. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature / A. Azarpazhooh, H. Limeback // *J Dent.* – 2008. – №36 (2). – P. 104-116.
104. Babar A. Efficacy of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing frequency of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery / A. Babar, M.W. Ibrahim, N.J. Baig, I. Shah, E. Amin // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2012. – №22 (2). – P. 91-94.
105. Barona-Dorado C. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A systematic review / C. Barona-Dorado, I. González-

Regueiro, M. Martín-Ares, O. Arias-Irimia, J.M. Martínez-González // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2014. – №19 (2). – P. e142-148.

106. Beaufort N. The human fibrinolytic system is a target for the staphylococcal metalloprotease aureolysin / N. Beaufort, P. Wojciechowski, C.P. Sommerhoff, G. Szmyd, G. Dubin, S. Eick, J. Kellermann, M. Schmitt, J. Potempa, V. Magdolen // *Biochem J.* – 2008. – №410 (1). – P. 157-165.

107. Bergdahl M. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomized controlled trial / M. Bergdahl, L. Hedström // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2004. – №42 (6). – P. 555-558.

108. Birn H. Antifibrinolytic effect of Aperylin in “dry socket” // *Int J Oral Surg.* – 1972. – №1 (4). – P. 190-194.

109. Birn H. Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis (“dry socket”) // *Int J Oral Surg.* – 1973. – №2 (5). – P. 211-263.

110. Blum I.R. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2002. – №31 (3). – P. 309-317.

111. Blondeau F. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors / F. Blondeau, N.G. Daniel // *J Can Dent Assoc.* – 2007. – №73 (4). – Article 325.

112. Bortoluzzi M.C. Incidence of dry socket, alveolar infection, and postoperative pain following the extraction of erupted teeth / M.C. Bortoluzzi, R. Manfro, B.E. De Déa, T.C. Dutra // *J Contemp Dent Pract.* – 2010. – №11 (1). – E033-40.

113. Bowe D.C. The management of dry socket/alveolar osteitis / D.C. Bowe, S. Rogers, L.F. Stassen // *J Ir Dent Assoc.* – 2011. – №57 (6). – P. 305-310.

114. Brekke J.H. Effect of surgical trauma and polylactate cubes and granules on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar extraction wounds / J.H. Brekke, M. Bresner, M.J. Reitman // *J Can Dent Assoc.* – 1986. – №52 (4). – P. 315-319.

115. Burgoyne C.C. The efficacy of a topical anesthetic gel in the relief of pain associated with localized alveolar osteitis / C.C. Burgoyne, J.A. Giglio, S.E. Reese, A.P. Sima, D.M. Laskin // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2010. – №68 (1). – P. 144-148.

116. Cannon R.D. Oral colonization by *Candida Albicans* / R.D. Cannon, W.L. Chaffin // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 1999. – №10 (3). – P. 359-383.
117. Cardoso C.L. Experimental dry socket: microscopic and molecular evaluation of two treatment modalities / C.L. Cardoso, O. Ferreira Júnior, P.S. Carvalho, T.J. Dionísio, T.M. Cestari, G.P. Garlet // *Acta Cir Bras.* – 2011. – №26 (5). – P. 365-372.
118. Caso A. Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review / A. Caso, L.K. Hung, O.R. Beirne // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005. – №99 (2). – P. 155-159.
119. Chakravarthi S. Platelet rich fibrin in the management of established dry socket // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – №43 (3). – P. 160-165.
120. Cho H. Complication rates in patients using absorbable collagen sponges in third molar extraction sockets: a retrospective study / H. Cho, H.D. Jung, B.J. Kim, C.H. Kim, Y.S. Jung // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – №41 (1). – P. 26-29.
121. Cho H. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence / H. Cho, A.J. Lynham, E. Hsu // *Aust Dent J.* – 2017. – №62 (4). – P. 412-419.
122. Choukroun J. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing / J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.O. Girard, C. Schoeffler, S.L. Dohan, A.J. Dohan, J. Mouhyi, D.M. Dohan // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – №101 (3). – P. e56-60.
123. Chow O. Alveolar Osteitis: A Review of Current Concepts / O. Chow, R. Wang, D. Ku, W. Huang // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2020. – №78 (8). – P. 1288-1296.
124. Cieślik-Bielecka A. Antibacterial Activity of Leukocyte and Platelet-Rich Plasma: An In Vitro Study / A. Cieślik-Bielecka, T. Bold, G. Ziółkowski, M. Pierchała, A. Królikowska, P. Reichert // *Biomed Res Int.* – 2018. – №2018. – Article No 9471723.
125. Cohen M.E. Effects of gender-related factors on the incidence of localized alveolar osteitis / M.E. Cohen, J.W. Simecek // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 1995. – №79 (4). – P. 416-422.
126. Colby R.C. The general practitioner's perspective of the etiology, prevention, and treatment of dry socket // *Gen Dent.* – 1997. – №45 (5). – P. 461-472.

127. Daly B. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket) / B. Daly, M.O. Sharif, T. Newton, K. Jones, H.V. Worthington // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – №12. – Article No CD006968.
128. Davis B.K. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases / B.K. Davis, H. Wen, J.P.-Y. Ting // *Annu Rev Immunol.* – 2011. – №29. – P. 707–735.
129. Del Corso M. Use of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) membrane in post-avulsion sites: An overview of Choukroun's PRF / M. Del Corso, M. Toffler, D.M. Dohan Ehrenfest // *J Implant Adv Clin Dent.* – 2010. – №1 (9). – P. 27-35.
130. Del Fabbro M. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review / M. Del Fabbro, M. Bortolin, S. Taschieri // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – №40 (9). – P. 891-900.
131. Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution / D.M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S.L. Dohan, A.J. Dohan, J. Mouhyi, B. Gogly // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – №101 (3). – P. e37-44.
132. Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features / D.M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S.L. Dohan, A.J. Dohan, J. Mouhyi, B. Gogly // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – №101 (3). – P. e45-50.
133. Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? / D.M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S.L. Dohan, A.J. Dohan, J. Mouhyi, B. Gogly // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – №101 (3). – P. e51-55.
134. Easmon C.S. Cellular uptake of clindamycin and lincomycin / C.S. Easmon, J.P. Crane // *Br J Exp Pathol.* – 1984. – №65 (6). – P. 725-730.
135. Esen A. The effects of amoxicillin with or without clavulanic acid on the postoperative complaints after third molar surgery: a retrospective chart analysis // *J Istanbul Univ Fac Dent.* – 2017. – №51 (2). – P. 1-6.

136. Eshghpour M. Effect of menstrual cycle on frequency of alveolar osteitis in women undergoing surgical removal of mandibular third molar: a single-blind randomized clinical trial / M. Eshghpour, N.M. Rezaei., A. Nejat // J Oral Maxillofac Surg. – 2013. – №71 (9). – P. 1484-1489.
137. Eshghpour M. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blind randomized clinical trial / M. Eshghpour, P. Dastmalchi, A.H. Nekooei, A. Nejat // J Oral Maxillofac Surg. – 2014. – №72 (8). – P. 1463-1467.
138. Eshghpour M. Comparison of the effect of low laser therapy with alvogyl on the management of alveolar osteitis / M. Eshghpour, F. Ahrari, N.T. Najjarkar, M.A. Khajavi // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2015. – №20 (3). – P. e386-392.
139. Faizel S. Comparision between neocone, alvogyl and zinc oxide eugenol packing for the treatment of dry socket: a double blind randomized control trial / S. Faizel, S. Thomas, V. Yuvaraj, S. Prabhu, G. Tripathi // J Maxillofac Orar Surg. – 2015. – №14 (2). – P. 312-320.
140. Field E.A. Dry socket incidence compared after a 12 year interval / E.A. Field, J.A. Speechley, E. Rotter, J. Scott // Br J Oral Maxillofac Surg. – 1985. – №23 (6). – P. 419-427.
141. Fleetwood A.J. Metabolic Remodeling, Inflammasome Activation, and Pyroptosis in Macrophages Stimulated by *Porphyromonas gingivalis* and Its Outer Membrane Vesicles / A.J. Fleetwood, M.K.S. Lee, W. Singleton, A. Achuthan, M.-C. Lee, N.M. O'Brien-Simpson, A.D. Cook, A.J. Murpy, S.G. Dashper, E.C. Reynolds, J.A. Hamilton // Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – №7. – P. 351.
142. Fraschini F. Effects of lincomycin on the immune system / F. Fraschini, F. Scaglione, F. Ferrara, S. Dugnani, L. Zecca // Chemotherapy. – 1987. – №33 (1). – P. 61-67.
143. Frew A.L. Acute Oral Infections – When Not to Extract Teeth // J Am Dent Assoc. – 1937. – №24 (3). – P. 440-442.
144. Fridrich K.L. Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars / K.L. Fridrich, R.A. Olson // Anesth Prog. – 1990. – №37 (1). – P. 32-41.

145. Fulde M. Interaction of streptococcal plasminogen binding proteins with the host fibrinolytic system / M. Fulde, M. Steinert, S. Bergmann // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2013. – №3. – P. 85.
146. Ghaemina H. Postoperative socket irrigation with drinking tap water reduces the risk of inflammatory complications following surgical removal of third molars: a multicenter randomized trial / H. Ghaemina, T.J. Hoppenreijns. T. Xi, J.P. Fennis, T.J. Maal, S.J. Bergé, G.J. Meijer // *Clin Oral Investig.* – 2017. – №21 (1). – P. 71-83.
147. Guisto G. Comparison of the effects of platelet-rich plasma or growth factor-rich plasma on intestinal anastomosis healing in pigs / G. Gusto, C. Vercelli, S. Iussich, M. Tursi, G. Perona, M. Gandini // *BMC Vet Res.* – 2017. – №13 (1). – P. 188.
148. Haghghat A. The Effectiveness of GECB Pastille in Reducing Complications of Dry Socket Syndrome / A. Haghghat, R.B. Najafi, M. Bazvand, H. Badrian, N. Khalighinejad, H. Goroohi // *Int J Dent.* – 2012. – №2012. – Article ID 587461.
149. Halabi D. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: a randomized clinical trial / D. Halabi, J. Escobar, C. Alvarado, N. Martinez, C. Muñoz // *J Appl Oral Sci.* – 2018. – №26. – P. e20170245.
150. Halpern L.R. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? / L.P. Halpern, T.B. Dodson // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2007. – №65 (2). – P. 177-185.
151. Harada A. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation / A. Harada, N. Sekido, T. Akahoshi, T. Wada, N. Mukaida, K. Matsushima // *J Leukoc Biol.* – 1994. – №56 (5). – P. 559-564.
152. Haraji A. Effect of plasma rich in growth factors on alveolar osteitis / A. Haraji, E. Lassemi, M.H. Motamedi, M. Alavi, S. Adibnejad // *Natl J Maxillofac Surg.* – 2012. – №3 (1). – P. 38-41.
153. Haraji A. Effect of intra-alveolar placement of 0,2% chlorhexidine bioadhesive gel on dry socket incidence and postsurgical pain: a double-blind split-mouth randomized controlled clinical trial / A. Haraji, V. Rakhshan, N. Khamverdi, H.K. Alishahi // *J Orofac Pain.* – 2013. – №27 (3). – P. 256-262.

154. Haraji A. Chlorhexidine gel and less difficult surgeries might reduce post-operative pain, controlling for dry socket, infection and analgesic consumption: a split-mouth controlled randomized clinical trial / A. Haraji, V. Rakhshan // *J Oral Rehabil.* – 2015. – №42 (3). – P. 209-219.
155. Hasheminia D. The efficacy of 1% Betadine mouthwash on the incidence of dry socket after mandibular third molar surgery / D. Hasheminia, A. Moaddabi, S. Moradi, P. Soltani, M. Moannaei, M. Issazadeh // *J Clin Exp Dent.* – 2018. – №10 (5). – P. e445-e449.
156. Hermes C.B. Perioperative use of 0,12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis / C.B. Hermes, T.J. Hilton, A.R. Biesbrock, R.A. Baker, J. Cain-Hamlin, S.F. McClanahan, R.W. Gerlach // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 1998. – №85 (4). – P. 381-387.
157. Hindle M.O. The incidence of dry socket following the use of an occlusive dressing / M.O. Hindle, A. Gibbs // *J Dent.* – 1977. – №5 (4). – P. 288-293.
158. Hita-Iglesias P. Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery / P. Hita-Iglesias, D. Torres-Lagares, R. Flores-Ruiz, N. Magallanes-Abad, M. Basallote-Gonzalez, J.L. Gutierrez-Perez // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – №66 (3). – P. 441-445.
159. <https://kamed.ru/assets/mgr/images/Кат> (дата обращения 11.10.2022)
160. Isik B.K. Acutely infected teeth: to extract or not to extract? / B.K. Isik, G. Gürses, D. Menziletoglu // *Bras Oral Res.* – 2018. – №32. – P. e124.
161. Isiordia-Espinoza M.A. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis / M.A. Isiordia-Espinoza, O.H. Aragon-Martinez, J.F. Martínez-Morales, J.R. Zapata-Morales // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – №53 (9). – P. 796-804.
162. Isiordia-Espinoza M.A. Infection, Alveolar Osteitis, and Adverse Effects Using Metronidazole in Healthy Patients Undergoing Third Molar Surgery: A Meta-analysis / M.A. Isiordia-Espinoza, O.H. Aragon-Martinez, R.E. Bollogna-Molina, Á.J. Alonso-Castro // *J Maxillofac Oral Surg.* – 2018. – №17 (2). – P. 142-149.

163. Johnson W.S. An evaluation of 9-aminocaproic acid/Gelfoam to reduce dry socket formation / W.S. Johnson, E.E. Blanton // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* – 1988. – №66 (2). – P. 167-170.
164. Johri A. Should teeth be extracted immediately in the presence of acute infection? / A. Johri, J.F. Piecuch // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* – 2011. – №23 (4). – P. 507-511.
165. Karnure M. Review on conventional and novel techniques for treatment of alveolar osteitis / M. Karnure, H. Munot // *Asian J Pharm Clin Res.* – 2013. – №6 (3). – P. 13-17.
166. Kaur J. Repercussion of intraalveolar placement of combination of 0,2% chlorhexidine & 10 Mg metronidazole gel on the occurrence of dry sockets – A randomized control trial / J. Kaur, R. Raval, V. Kumawat // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – №9 (2). – P. e284-288.
167. Kawano H. IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma / H. Kawano, H. Kayama, T. Nakama, T. Hashimoto, E. Umemoto, K. Takeda // *Int Immunol.* – 2016. – №28 (10). – P. 489-501.
168. King E.M. The Efficacy of Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Alveolar Osteitis: A Randomized Controlled Trial / E.M. King, T.L. Carajewska, M. Locke, N.C.A. Claydon, M. Davies, N.X. West // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – №76 (6). – P. 1150-1159.
169. Kolokythas A. Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies / A. Kolokythas, E. Olech, M. Miloro // *Int J Dent.* – 2010. – №2010. – Article ID 249073.
170. Kour P. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standart Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* / P. Kour, P.S. Pudukalkatti, A.M. Vas, S. Das, S. Padmanabhan // *Contemp Clin Dent.* – 2018. – №9 (Suppl 2). – P. S325-S330.
171. Krogh H.W. Extraction of teeth in the presence of acute infections // *J Oral Surg (Chic).* – 1951. – №9 (2). – P. 136-151.

172. Kumar Y.R. Platelet-rich fibrin: the benefits / Y.R. Kumar, S. Mohanty, M. Verma, R.R. Kaur, P. Bhatia, V.R. Kumar, Z. Chaudhary // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – №54 (1). – P. 57-61.
173. Larsen P.E. The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1991. – №49 (9). – P. 932-937.
174. Lang N.P. Chlorhexidine digluconate – an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation / N.P. Lang, M.C. Brex // *J Periodontal Res.* – 1986. – №21. – P. 74-89.
175. Lehner T. Analysis of one hundred cases of dry socket // *Dental Practitioner and Dental Record.* – 1958. – №8. – P. 275-279.
176. Lone P.A. Role of turmeric in management of alveolar osteitis (dry socket): A randomized clinical study / P.A. Lone, S.W. Ahmed, V. Prasad, B. Ahmed // *J Oral Biol Craniofac Res.* – 2018. – №8 (1). – P. 44-47.
177. Loof T.G. The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection / T.G. Loof, C. Deicke, E. Medina // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2014. – №4. – P. 128.
178. Mamoun J. Dry socket Etiology, Diagnosis, and Clinical Treatment Techniques // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – №44 (2). – P. 52-58.
179. Marcussen K.B. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars / K.B. Marcussen, A.S. Laulund, H.L. Jørgensen, E.M. Pinholt // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – №74 (4). – P. 693-703.
180. Martis C.S. Extractions in the presence of acute infections / C.S. Martis, D.T. Karakasis // *J Dent Res.* – 1975. – №54 (1). – P. 59-61.
181. Minguez-Serra M.P. Chlorhexidine in the prevention of dry socket: effectiveness of different dosage forms and regimens / M.P. Minguez-Serra, C. Salort-Llorca, F.J. Silvestre-Donat // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2009. – №14 (9). – P. e445-449.

182. Momeni H. Evaluation of relative distribution and risk factors in patients with dry socket referring to Yazd dental clinics / H. Momeni, S. Shahnasari, Z. Hamzeheil // *Dent Res J (Isfahan)*. – 2011. – №8 (Suppl 1). – P. S.84-87.
183. Molan P.C. The Antibacterial Activity of Honey // *Bee World*. – 1992. – №73 (1). – P. 5-28.
184. Mozzati M. The impact of plasma rich in growth factors on clinical and biological factors involved in healing processes after third molar extraction / M. Mozzati, G. Martinasso, R. Pol, C. Polastri, A. Cristiano, G. Muzio, R. Canturo // *J Biomed Mater Res A*. – 2010. – №95 (1). – P. 741-746.
185. 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.
186. Nam J.W. The effects of atelo-collagen sponge insertion on the periodontal healing of second molars after impacted mandibular third molar extraction / J.W. Nam, K.W. Kim // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. – 2009. – №35 (2). – P. 112-119.
187. Noroozi A.R. Modern concepts in understanding and management of the «dry socket» syndrome: comprehensive review of the literature / A.R. Noroozi, R.F. Philbert // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2009. – №107 (1). – P. 30-35.
188. Nusair Y.M. Quantifying the healing of dry socket using a clinical volumetric method / Y.M. Nusair, Z.M. Goussous // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2006. – №101 (6). – P. e89-95.
189. Nusair Y.M. Prevalence, clinical picture, and risk factors of dry socket in a Jordanian dental teaching center/ Y.M. Nusair, M.H. Younis // *J Contemp Dent Pract*. – 2007. – №8 (3). – P. 53-63.
190. Oginni F.O. Dry socket: a prospective study of prevalent risk factors in a Nigerian population // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2008. – №66 (11). – P. 2290-2295.
191. Oomens M.A. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a review / M.A. Oomens, T. Forouzanfar // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. – 2012. — №114 (6). – P. e5-12.

192. Osunde O.D. Prevention of alveolar osteitis after third molar surgery: Comparative study of the effect of warm saline and chlorhexidine mouth rinses / O.D. Osunde, C.E. Anyanechi, G.O. Bassey // Niger J Clin Pract. – 2017. – №20 (4). – P. 470-473.
193. Ouyang W. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease / W. Ouyang, S. Rutz, N.K. Crellin, P.A. Valdez, S.G. Hymowitz // Annu Rev Immunol. – 2011. – №29. – P. 71-10.
194. Pal U.S. Comparative evaluation of zinc oxide eugenol versus gelatin sponge soaked in plasma rich in growth factor in the treatment of dry socket: An initial study / U.S. Pal, B.P. Singh, V. Verma // Contemp Clin Dent. – 2013. – №4 (1). – P. 37-41.
195. Park W.J. Post-extraction pain in the adjacent tooth after surgical extraction of the mandibular third molar / W.J. Park, I.K. Park, K.S. Shin, E.J. Choi // J Dent Anesth Pain Med. – 2019. – №19 (4). – P. 201-208.
196. Parthasarathi K. Factors affecting incidence of dry socket: a prospective community-based study / K. Parthasarathi, A. Smith, A. Chandu // J Oral Maxillofac Surg. – 2011. – №69 (7). – P. 1880-1884.
197. Peñarrocha M. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery / M. Peñarrocha, J.M. Sanchis, U. Sáez, C. Gay, J.V. Bagán // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2001. – №92 (3). – P. 260-264.
198. Puidokas T. Comparative Analysis of Blood Clot, Plasma Rich in Growth Factors and Platelet-Rich Fibrine Resistance to Bacteria-Induced Fibrinolysis / T. Puidokas, M. Kubilius, D. Nomeika, G. Januzis, E. Skrodeniene // Microorganisms. – 2019. – №7 (9). – P. 328.
199. Punia S. Clinical Aspects of Dry Socket / S. Punia, A. Chauhan, S. Garg, R. Yadav // Rama Univ J Dent Sci. – 2016. – №3 (2). – P. 21-26.
200. Rashid H. Measure Of Frequency Of Alveolar Osteitis Using Two Different Methods Of Osteotomy In Mandibular Third Molar Impactions: A Double-Blind Randomized Clinical Trial / H. Rashid, A. Hussain, A.H. Sheikh, K. Azam, S. Malik, M. Amin // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2018. – №30 (1). – P. 103-106.

201. Rastogi S. Versatility of platelet rich fibrin in the management of alveolar osteitis – A clinical and prospective study / S. Rastogi, R. Choudhury, A. Kumar, S. Manjunath, A. Sood, H. Upadhyay // *J Oral Biol Craniofac Res.* – 2018. – №8 (3). – P. 188-193.
202. Requena-Calla S. Effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing dry socket following surgical extraction of lower third molar. A pilot study / S. Requena-Calla, I. Funes-Rumiche // *J Clin Exp Dent.* – 2016. – №8 (2). – P. e160-163.
203. Ren Y.F. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / Y.F. Ren, H.S. Malmstrom // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2007. – №65 (10). – P. 1909-1921.
204. Ritzau M. The prophylactic use of tranexamic acid (Cyklokapron®) on alveolitis sicca dolorosa // *Int J Oral Surg.* – 1973. – №2 (5). – P. 196-199.
205. Rodrigues M.T. Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing / M.T. Rodrigues, C.L. Cardoso, P.S. Carvalho, T.M. Cestari, M. Feres, G.P. Garlet, O. Jr. Ferreira // *J Appl Oral Sci.* – 2011. – №19 (3). – P. 260-268.
206. Rodrigues W.C. Antibiotic prophylaxis for third molar extraction in healthy patients: Current scientific evidence / W.C. Rodrigues, R. Okamoto, E.P. Pellizzer, A.C. dos Carrijo, R.S. de Almeida, W.M. de Melo // *Quintessence Int.* – 2015. – №46 (2). – P. 149-161.
207. Rodríguez-Pérez M. Effectiveness of 1% versus 0,2% chlorhexidine gels in reducing alveolar osteitis from mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind clinical trial / M. Rodríguez-Pérez, M. Bravo-Pérez, J.D. Sánchez-López, E. Muñoz-Soto, M.N. Romero-Olid, P. Baca-García // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2013. – №18 (4). – P. e693-700.
208. Rubio-Palau J. Effect of intra-alveolar placement of 0,2% chlorhexidine bioadhesive gel on the incidence of alveolar osteitis following the extraction of mandibular third molars. A double-blind randomized clinical trial / J. Rubio-Palau, J. Garcia-Linares, J.A. Hueto-Madrid, J. González-Lagunas, G. Raspall-Martin, J. Mareque-Bueno // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2015. – №20 (1). – P. e117-122.

209. Rutkowski J.L. Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction / J.L. Rutkowski, D.A. Johnson, N.M. Radio, J.W. Fennell // *J Oral Implantol.* – 2010. – №36 (1). – P. 11-23.
210. Saadane A. Role of IL-10 deficiency in excessive nuclear factor-kappaB activation and lung inflammation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice / A. Saadane, J. Soltys, M. Berger // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – №115 (2). – P. 405-411.
211. S R. Efficacy of postoperative prophylactic antibiotic therapy in third molar surgery / R. S, P. Reddy B // *J Clin Diagn Res.* – 2014. – №8 (5). – P. 14-16.
212. Saghiri M.A. Angiogenesis and the prevention of alveolar osteitis: a review study / M.A. Saghiri, A. Asatourian, N. Sheibani // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – №44 (3). – P. 93-102.
213. Sammartino G. Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction / G. Sammartino, M. Tia, E. Gentile, G. Marenzi, P.P. Claudio // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2009. – №67 (11). – P. 2369-2373.
214. Seidler V. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article / V. Seidler, I. Linetskiy, H. Hubáľková, H. Stanková, R. Smucler, J. Mazánek // *Prague Med Rep.* – 2008. – №109 (1). – P. 5-13.
215. Shad S. Role of 0,2% Bio-Adhesive Chlorhexidine Gel in Reducing Incidence of Alveolar Osteitis / S. Shad, S.M. Hussain, M.W. Tahir, S.R. Rahat Geelani, S.M. Khan, M.M. Abbasi // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2018. – №30 (4). – P. 524-528.
216. Textbook of Oral Pathology [Text] / W.G. Shafer, M.K. Hine, B.M. Levy. – W.B. Saunders Co, Philadelphia, Pa, USA, 4th edition, 1983. – 917 p.
217. Sharma A. Effectiveness of platelet-rich fibrin in the management of pain and delayed wound healing associated with established alveolar osteitis (dry socket) / A. Sharma, N. Aggarwal, S. Rastogi, R. Choudhury, S. Tripathi // *Eur J Dent.* – 2017. – №11 (4). – P. 508-513.
218. Suchánek J. Hyaluronic Acid-Based Medical Device for Treatment of Alveolar Osteitis – Clinical Study/ J. Suchánek, R.K. Ivančaková, R. Mottl, K.Z. Browne, K.C.

- Pilneyová, N. Pilbauerová, J. Schmidt, T. Suchánková Kleplová // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – №16 (19). – P. 3698.
219. Supe N.B. Efficacy of Alvogyl (Combination of Iodoform + Butylparaminobenzoate) and Zinc Oxide Eugenol for Dry Socket / N.B. Supe, S.H. Choudhary, S.M. Yamyar, K.S. Patil, A.K. Choudhary, V.D. Kadam // *Ann Maxillofac Surg*. – 2018. – №8 (2). – P. 193-199.
220. Sweet J.B. The relationship of smoking to localized osteitis / J.B. Sweet, D.P. Butler // *J Oral Surg*. – 1979. – №37 (10). – P. 732-735.
221. Taberner-Vallverdú M. Efficacy of different methods used for dry socket management: A systematic review / M. Taberner-Vallverdú, M. Nazir, M.Á. Sánchez-Garcés, C. Gay-Escoda // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2015. – №20 (5). – P. e633-639.
222. Taberner-Vallverdú M. Efficacy of different methods used for dry socket prevention and risk factor analysis: A systematic review / M. Taberner-Vallverdú, M.Á. Sánchez-Garcés, C. Gay-Escoda // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2017. – №22 (6). – P. e750-758.
223. Tanaka T. The biology and medical implications of interleukin-6 / T. Tanaka, T. Kishimoto // *Cancer Immunol Res*. – 2014. – №2 (4). – P. 288-294.
224. Teshome A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis // *BMC Oral Health*. – 2017. – №17 (1). – P. 82.
225. Torres-Lagares D. Update on dry socket: a review of the literature / D. Torres-Lagares, M.A. Serrera-Figallo, M.M. Romero-Ruíz, P. Infante-Cossío, M. García-Calderón, J.L. Gutiérrez-Pérez // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2005. – №10 (1). – P. 77-85.
226. Unsal H. Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Fibrin on the Alveolar Osteitis Incidence and Periodontal Probing Depth after Extracting Partially Erupted Mandibular Third Molars Extraction / H. Unsal, G.N. H Erbasar // *Niger J Clin Pract*. – 2018. – №21 (2). – P. 201-205.

227. Vezeau P.J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2000. – №58 (5). – P. 531-537.
228. Xiang X. Impact of platelet-rich fibrin on mandibular third molar surgery recovery: a systematic review and meta-analysis / X. Xiang, P. Shi, P. Zhang, J. Shen, J. Kang // *BMC Oral Health.* – 2019. – №19 (1). – P. 163.
229. Xu J.L. Efficacy of plasma rich in growth factor used for dry socket management: a systematic review / J.L. Xu, R. Xia // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2019. – №24 (6). – P. e704-e711.
230. Yengopal V. Chlorhexidine for the prevention of alveolar osteitis / V. Yengopal, S. Mickenautsch // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – №41 (10). – P. 1253-1264.
231. Ygge J. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Comparison between treated and untreated women in a longitudinal study / J. Ygge, S. Brody, K. Korsan-Bengtzen, L. Nilsson // *Am J Obstet Gynecol.* – 1969. – №104 (1). – P. 87-98.
232. Yokota K. Inflammation and osteoclasts // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017. — №40 (5). – P. 367-376.
233. Yüce E. Potential effects of advanced platelet rich fibrin as a wound-healing accelerator in the management of alveolar osteitis: A randomized clinical trial / E. Yüce, N. Kömerik // *Niger J Clin Pract.* – 2019. – №22 (9). – P. 1189-1195.
234. Zeitler D.L. Prophylactic antibiotics for third molar surgery: a dissenting opinion // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1995. – №53 (1). – P. 61-64.
235. Zhou J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis / J. Zhou, B. Hu, Y. Liu, Z. Yang, J. Song // *Oral Dis.* – 2017. – №23 (5). – P. 598–608.