

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

На правах рукопису

ЧИРИК ОЛЕКСАНДР ІГОРОВИЧ

УДК [616.31-002-02:616.716.3-001.5]-085.33-035-053.81-092.4(043.3)

**ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ
ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ
В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ**

14.01.22 – стоматологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Рузін Геннадій Пінхусович,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2015

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ ТРАВМАТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ	15
1.1 Частота, характер, структура, принципи лікування травматичних переломів нижньої щелепи в осіб молодого віку	15
1.2 Основні причини виникнення ускладнень при переломах нижньої щелепи	19
1.3 Медикаментозне лікування і профілактика запальних ускладнень переломів нижньої щелепи	27
1.3.1 Сучасні методи медикаментозного впливу на організм хворого з переломом нижньої щелепи	27
1.3.2 Антибактеріальна терапія при лікуванні переломів нижньої щелепи	36
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу	42
2.2 Методи лікування хворих	48
2.3 Методи лабораторних досліджень	50
2.3.1 Методи біохімічних досліджень	51
2.3.2 Методи оцінки імунного статусу	53
2.3.3 Методи мікробіологічних досліджень	58
2.4 Статистичні методи	60

РОЗДІЛ 3	РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ПРИ НАДХОДЖЕННІ ДО СТАЦІОНАРУ.....	62
3.1	Показники маркерів ремодулювання кісткової тканини.....	62
3.2	Стан процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової рідини.....	66
3.3	Показники фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету.....	69
3.4	Показники системи цитокінів.....	71
3.5	Стан місцевого імунітету ротової рідини.....	76
3.6	Видовий склад мікробного пейзажу порожнини рота у ділянці перелому нижньої щелепи та його антибіотикочутливість.....	79
РОЗДІЛ 4	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ЗАГАЛЬНО- ПРИЙНЯТОЮ МЕТОДИКОЮ (І КЛІНІЧНА ГРУПА)	85
4.1	Клінічна характеристика хворих.....	85
4.2	Біохімічні дослідження.....	87
4.2.1	Стан маркерів ремодулювання кісткової тканини у пацієнтів до та після лікування.....	87
4.2.2	Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування.....	91
4.3	Імунологічні дослідження.....	92
4.3.1	Стан фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету у пацієнтів до та після лікування.....	92
4.3.2	Цитокіновий профіль у пацієнтів до та після лікування.....	93
4.3.3	Стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування.....	95
4.4	Мікробіологічні дослідження.....	96

РОЗДІЛ 5	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ЗАПРОПОНОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ (II КЛІНІЧНА ГРУПА)	105
5.1	Клінічна характеристика хворих	105
5.2	Біохімічні дослідження	107
5.2.1	Стан маркерів ремодулювання кісткової тканини у пацієнтів до та після лікування	107
5.2.2	Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування	112
5.3	Імунологічні дослідження	114
5.3.1	Стан фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету у пацієнтів до та після лікування	114
5.3.2	Цитокіновий профіль у пацієнтів до та після лікування	116
5.3.3	Стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування	118
5.4	Мікробіологічні дослідження	120
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	127
	ВИСНОВКИ	142
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	146

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ	–	антибіотики
АОА	–	антиоксидантна активність
АОС	–	антиоксидантна система
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГБО	–	гіпербарична оксигенація
ЗЧМТ	–	закрита черепно-мозкова травма
ІЛ-1 β	–	інтерлейкін-1 бета
ІЛ-10	–	інтерлейкін-10
іНСТ	–	індукований тест з нітросинім тетразолієм
ІФН- γ	–	інтерферон-гама
КГ	–	контрольна група
КФ	–	кисла фосфатаза
ЛФ	–	лужна фосфатаза
НПЗЗ	–	нестероїдні протизапальні засоби
НСТ	–	нітросиній тетразолій
НФГНБ	–	неферментуючі грамнегативні бактерії родів <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Alcaligenes</i>
НЩ	–	нижня щелепа
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів
ПНЩ	–	перелом нижньої щелепи
ПФ	–	показник фагоцитозу
СВЧ	–	сверхвисокочастотне опромінення
СОД	–	супероксиддисмутаза
сНСТ	–	спонтанний тест з нітросинім тетразолієм
СНЩС	–	скронево-нижньощелепний суглоб
ТБК	–	тіобарбітурова кислота
ТБК-АП	–	активні продукти тіобарбітурової кислоти
УВЧ	–	ультрависока частота
УФО	–	ультрафіолетове опромінення

ФІ	–	фагоцитарний індекс
ЩЛТ	–	щелепно-лицева травма
sIgA	–	секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження.

Профілактика, діагностика та лікування пошкоджень щелепно-лицевої ділянки є однією з актуальних сучасних медичних і соціальних проблем, значущість якої визначається постійним зростанням частоти щелепно-лицевого травматизму, яка в середньому складає від 6,0 до 16,4% всіх травм мирного часу [126, 131, 147, 200, 220]. Превалюють ці травми в більшості випадків у чоловіків, що виражається в співвідношенні з жінками у пропорції 7:1 – 9:1 [63], а їх пік припадає переважно на друге-четверте десятиліття життя [143]. Однак за останні роки намітилася тенденція до збільшення кількості постраждалих саме у віці до 25 років [35].

Серед травм щелепно-лицевої ділянки переломи нижньої щелепи спостерігаються найчастіше і зустрічаються у 67,3-87,1% випадків [22, 23, 65, 95, 112, 189]. Від 65,8 до 82% переломів нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду, отже є відкритими [6, 151, 228].

У сучасній літературі детально розроблені загальні принципи медикаментозного лікування хворих з цією патологією, а для профілактики запальних ускладнень запропоновані різні фармакологічні препарати. Серед них провідну роль відіграють антибіотики, застосування яких в значній мірі запобігає виникненню небажаних наслідків. До того ж в багатьох випадках при наявності відповідних факторів (молодий вік хворого, відсутність супутніх захворювань, «свіжість» перелому, гігієнічний догляд за порожниною рота, повноцінне і вітамінізоване харчування та ін.) об'єм та структура медикаментозного лікування можуть бути значно зменшені.

Тим більше, що поява антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, збільшення частоти алергічних реакцій, негативний вплив антибактеріальних препаратів на імунну систему, робить їх використання достатньо проблематичним [5, 131, 132, 133, 203].

У 2001 році ВООЗ оприлюднила Глобальну стратегію зі стримування стійкості до протимікробних препаратів, зробивши особливий наголос

стосовно надмірного використання і зловживання протимікробними препаратами як головних причин стійкості до цих ліків [227]. У 2010 році в доповіді Інституту медицини Сполучених Штатів Америки резистентність до протимікробних препаратів була охарактеризована як «глобальна катастрофа одночасно в області суспільної охорони здоров'я і екології» [149].

30 квітня 2014 року у м.Женева ВООЗ оприлюднила нову доповідь, у якій вперше розглядається проблема стійкості до протимікробних препаратів, включаючи антибіотики, на глобальному рівні з урахуванням даних, отриманих з 114 країн [138].

Необхідно відзначити, що на сьогоднішній день не вироблено єдиних підходів і стандартів застосування антибактеріальних препаратів при травмі щелепно-лищевої ділянки. У зв'язку з цим, розробка показань до проведення раціональної медикаментозної терапії без застосування антибіотиків у групах хворих з низькою ймовірністю розвитку запальних ускладнень, безумовно, є актуальним напрямом у вдосконаленні системи лікувальних і реабілітаційних заходів при переломах нижньої щелепи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконано згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України і є складовою частиною загальної теми науково-дослідної роботи з проблеми «Стоматологія» «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лищевої ділянки» (номер державної реєстрації № 0113U002274).

Мета роботи:

Оптимізація лікування пацієнтів з травматичними переломами нижньої щелепи за рахунок уточнення показань до застосування антибактеріальної терапії в осіб молодого віку.

Для досягнення мети вирішувалися наступні **завдання**:

1. Вивчити перебіг загоєння перелому нижньої щелепи у групи пацієнтів, які отримували антибіотики в схемі медикаментозного лікування, та у групи пацієнтів, яким антибактеріальна терапія не призначалася;
2. Визначити біохімічні зміни крові у пацієнтів молодого віку з переломами нижньої щелепи, які отримували антибіотики в схемі медикаментозного лікування, та у пацієнтів, яким вони не призначалися;
3. Оцінити імунологічні зміни крові, ротової рідини у пацієнтів молодого віку з переломами нижньої щелепи, які отримували антибіотики в схемі медикаментозного лікування, та у пацієнтів, яким вони не призначалися;
4. Дослідити та порівняти зміни складу, кількості та патогенності мікрофлори порожнини рота у пацієнтів молодого віку з переломами нижньої щелепи, які отримували антибіотики в схемі медикаментозного лікування, та у пацієнтів, яким вони не призначалися; визначити спектр антибіотикочутливості та чутливості до антисептиків бактерій, що мають етіологічне значення у розвитку гнійно-запальних ускладнень переломів нижньої щелепи;
5. На підставі отриманих даних розробити та впровадити схему лікування переломів нижньої щелепи без використання антибіотиків згідно із розробленими показаннями.

Об'єкт дослідження:

Перебіг перелому нижньої щелепи в групах хворих під час медикаментозного лікування за різними методиками.

Предмет дослідження:

Показники антиоксидантного захисту, маркерів ремодулювання кісткової тканини, імунологічного статусу, біоценози порожнини рота

хворих молодого віку з травматичними переломами нижньої щелепи до та після застосування запропонованої схеми лікування.

Методи дослідження:

При вивченні перебігу переломів нижньої щелепи у групах хворих під час медикаментозного лікування за різними методиками для розробки показань до диференційованого призначення антибактеріальних препаратів проводилися клінічні, лабораторні, рентгенологічні (на базі Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (м.Харків), біохімічні, імунохімічні (на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету), мікробіологічні (на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова Національної академії медичних наук України (м.Харків) та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна.

Уточнені наукові дані щодо співставляювального аналізу перебігу переломів нижньої щелепи в залежності від наявності антибіотиків у схемі лікування в осіб молодого віку. Встановлена відсутність статистично достовірної різниці у результаті лікування хворих з використанням та за відсутності антибіотиків (96,00% випадків без ускладнень у групі без використання антибіотиків проти 96,67% у групі з застосуванням системної антибіотикотерапії).

Дістало подальший розвиток вивчення динаміки біохімічних показників хворих з переломами нижньої щелепи у групах дослідження при наявності та за відсутності антибактеріальної терапії у схемі лікування. Виявлена відсутність достовірної різниці у показниках маркерів ремодулювання кісткової тканини. Встановлено, що у пацієнтів, які при лікуванні не отримували антибіотики, рівень проміжних продуктів

пероксидації був, у середньому, в 1,35 разу ($p < 0,05$) нижчим, ніж у осіб, що отримували стандартну терапію з застосуванням антибіотиків.

Уточнені наукові дані щодо динаміки імунологічного статусу хворих з переломами нижньої щелепи у групах дослідження при наявності та за відсутності антибактеріальної терапії у схемі лікування. Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, пригнічувалася як фагоцитарна, так і гуморальна ланка імунітету. У пацієнтів, які отримували антибіотики, виявлені порушення киснезалежних механізмів біоцидної дії фагоцитів. Показники індукованого тесту з нітросинім тетразолієм у пацієнтів, яким не проводили антибіотикотерапію, склали в середньому 48,16% проти 22,33% в осіб, які отримували антибактеріальні препарати. Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів був достовірно нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. У ротовій рідині пацієнтів, що приймали антибіотики, рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) був нижчим, у середньому, в 1,4 разу ($p < 0,01$), вміст лізоциму був нижчим, у середньому, в 1,6 разу ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами, які не застосовували антибактеріальних засобів.

Розширені наукові поняття щодо порівняльної характеристики мікрофлори порожнини рота у хворих з переломами нижньої щелепи у групах дослідження при наявності та за відсутності антибактеріальної терапії у схемі лікування. Виявлено максимальні величини показників заселення індигенної мікрофлори у поєднанні з низьким колонізаційним рівнем гноєрідних бактерій у хворих, госпіталізованих у день отримання травми або на наступний день (частота вилучення ентеробактерій склала 7,7%, неферментуючих грамнегативних бактерій – 2,6%, гноєрідних коків – 5,1%, ентерококів – 5,1%, гемофілів – 10,3% випадків). Це дозволяє диференціювати показання до призначення антибактеріальної терапії, а саме не призначати антибіотики хворим, госпіталізованим у перші дві доби після травми.

Розширені наукові поняття щодо чутливості мікроорганізмів, ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи, до антибіотиків та антисептиків. Виявлено, що жоден препарат не мав стовідсоткової активності проти вилучених бактерій. Сумарний відсоток чутливих та помірно-стійких штамів до декаметоксину становив 91,1.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

На підставі детального аналізу клініко-лабораторних досліджень запропонована оптимізована схема медикаментозного лікування хворих молодого віку з травматичними переломами нижньої щелепи без застосування антибіотиків у схемі лікування з урахуванням загального стану хворого, характеру перелому, часу, що пройшов від моменту травми до госпіталізації. Різниця у кількості ускладнень у групі пацієнтів з наявністю антибіотиків (3,33%) і у групі без їх призначення (4%) не є статистично достовірною.

На підставі отриманих даних у групах дослідження при наявності та за відсутності антибіотиків у схемі лікування встановлені показання до застосування антибактеріальної терапії у хворих молодого віку з переломами нижньої щелепи, що дозволяє знизити їх застосування на 35,5%.

Медична ефективність оптимізованої методики лікування дозволяє зменшити резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, покращити результати лікування, зменшити кількість гнійно-запальних ускладнень. Соціальна ефективність даної роботи полягає у скороченні терміну непрацездатності, покращенні якості життя цих пацієнтів. Економічна ефективність оптимізованої методики обумовлена зменшенням вартості лікування, скороченням кількості ліжко-днів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувальну діяльність стоматологічного відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (м. Харків),

стоматологічного відділення Херсонської обласної клінічної лікарні, стоматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, відділення щелепно-лицевої хірургії Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, стоматологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, стоматологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрах хірургічної стоматології Харківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Автором спільно з науковим керівником обґрунтована тема дослідження, сформульовано мету та його задачі, а також застосовано методи діагностики, лікування та оцінки його ефективності. Автором особисто розроблена методика лікування хворих молодого віку з травматичними переломами нижньої щелепи, сформульовані показання до призначення антибіотиків у цієї групи хворих. Безпосередньо здобувачем здійснено лікування пацієнтів та їх клінічний моніторинг. Дисертант провів всебічне обстеження хворих, зокрема опитування й огляд, науковий системний аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень. Первинний матеріал повністю зібраний автором, а також виконана систематизація, статистичний та клініко–інформаційний аналіз, узагальнено закономірності. На основі виконаних безпосередньо автором аналітичних та клінічних досліджень самостійно написані усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні пропозиції.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи були викладені та обговорені на: науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина ХХІ століття», присвяченій 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (м. Харків, 2011), 4th, 5th, 6th International Scientific Interdisciplinary Congresses (м. Харків, 2011, 2012, 2013), міжвузівських конференціях молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2011, 2012, 2013, 2014), Міжнародному конкурсі науково-практичних робіт молодих учених «От Победы к Победе» (м. Белгород, 2012), V, VI (67, 68) міжнародних науково-практичних конгресах студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 2013, 2014), III Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Остеосинтез лицевого черепа» (м. Москва, 2013), II національному українському стоматологічному з'їзді (м. Київ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології» (м. Полтава, 2013), XVIII, XIX міжнародних конференціях щелепно-лицевих хірургів та стоматологів «Новые технологии в стоматологии» (м. Санкт-Петербург, 2013, 2015), VII Міжнародній науково-практичній конференції «Стоматология славянских государств» (м. Белгород, 2014), Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (м. Санкт-Петербург, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Паринские чтения 2014» (м. Мінськ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових праці, з яких 7 статей у фахових наукових виданнях, 17 наукових праць опубліковано у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів, з'їздів та конференцій.

РОЗДІЛ І
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ
ТРАВМАТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ОСІБ
МОЛОДОГО ВІКУ

**1.1 Частота, характер, структура, принципи лікування травматичних
переломів нижньої щелепи в осіб молодого віку**

Проблема щелепно-лицевого травматизму була й залишається однією з найактуальніших і найгостріших у хірургічній стоматології. Це пов'язано з необоротною глобалізацією, підвищенням техногенності суспільства, що, в свою чергу, призводить до неухильного збільшення частоти травматичних пошкоджень, у т.ч. і кісток лицевого скелету, й ускладнень характеру травми за рахунок синдрому взаємного обтяження при поєднаних ушкодженнях.

В інфраструктурі всіх травм пошкодження щелепно-лицевої ділянки складають 3,2-8% [6], серед яких на частку переломів нижньої щелепи доводиться 27%, а серед переломів кісток лицевого скелету їх питома вага досягає 63-95% [65, 123, 161, 199]. Переломи нижньої щелепи посідають окреме місце внаслідок найбільшої поширеності [23, 45, 124]. Це обумовлено анатомічним розташуванням нижньої щелепи відносно інших кісток черепа (висунуте положення, відносно великі розміри), її рухомістю [63].

Переважаання переломів нижньої щелепи відзначається в більшості випадків у чоловіків, що виражається в співвідношенні с жінками у пропорції 7:1 – 9:1. Цей коефіцієнт залишається досить постійним [113]. У зарубіжних оглядах повідомляється про співвідношення переломів нижньої щелепи у розвинених країнах у чоловіків та жінок як 3:1 [187].

Аналізуючи літературні джерела, можна виділити вікову категорію (до 80%) хворих з переломами нижньої щелепи, яким від 18 до 40 років [135, 153].

Дані вітчизняних дослідників збігаються з даними зарубіжних авторів, згідно з якими пік переломів нижньої щелепи припадає на друге-четверте десятиліття життя [130, 134, 136, 140, 143, 152, 172, 177, 178, 197]. Однак за останні роки намітилася тенденція до збільшення кількості постраждалих з травмою щелеп у віці до 25 років [35]. Таким чином, можна впевнено стверджувати, що більшість пацієнтів з цією патологією складає переважно молода і найбільш працездатна частина населення, у якої не виявляється жодної супутньої патології.

Згідно епідеміологічних досліджень, найбільш частими причинами виникнення переломів нижньої щелепи вітчизняні автори вказують травматизацію у побуті (54-84% випадків), нещасні випадки на виробництві (2-11%), дорожні пригоди (8-13%), спортивні травми (3-8%) [82]. При цьому зменшення кількості осіб, які отримали щелепно-лицеву травму (ЩЛТ) на виробництві пов'язують зі спадом останнього в пострадянських країнах [115].

За даними зарубіжних авторів провідними причинами виникнення переломів нижньої щелепи в усьому світі є дорожньо-транспортні пригоди та насилля однієї особи над іншою, що теж є побутовою травмою [129, 182, 185, 192, 208].

Відмінність в структурі травматогенезу, ймовірно, є наслідком різниці у медико-географічних, економічних, соціальних, побутових, психологічних умовах життя [219].

Що стосується до характеру та локалізації, то одиночні переломи нижньої щелепи спостерігаються у 40-71% постраждалих, двобічні – у 28-60%, множинні – у 0,2-4%. Анатомічні відділи нижньої щелепи уражаються наступним чином: кут у 22-61%, тіло у 26-57%, ментальний відділ у 8-61%, гілка у 3-4%, суглобовий відросток у 9-33%, вінцевий відросток у 0,2-2% [3, 126].

За даними досліджень від 65,8 до 82% переломів нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду і, отже, є відкритими, оскільки навіть при незначному зміщенні відламків у момент травми інтимно пов'язана з окістям слизова оболонка ясен обов'язково завжди пошкоджується у місці перелому, і зона ушкодження кістки інфікується вмістом порожнини рота [34].

Таким чином, кількість постраждалих з переломами кісток лицевого скелету збільшується. Особливо активно зростає питома вага переломів нижньої щелепи, причому переважно у найбільш працездатної частини чоловічого населення. Висока частота розвитку ускладнень при переломах нижньої щелепи призводить до збільшення термінів тимчасової непрацездатності, формуванню дефектів і деформацій щелепно-лицевої ділянки, зниження якості життя пацієнтів, а також до значних економічних затрат [33].

З метою прискорення темпів відновлення працездатності пацієнтів з переломами кісток лицевого скелету запропоновано багато різноманітних методів лікування. Останні десятиріччя характеризувалися активним впровадженням нових способів закріплення уламків щелепи, використання медикаментозних препаратів та методів фізіотерапевтичного впливу на загоєння перелому.

Основою лікування переломів нижньої щелепи, за даними В.А. Малишева, Б.Д. Кабакова [63], повинні бути наступні принципи:

- точне співставлення безперервності уламків і відновлення анатомічної цілісності нижньої щелепи;
- приведення уламків раньовими поверхнями до положення щільного зіткнення;
- міцне скріплення співставлених уламків у ортогнатичний прикус, що виключає їх рухливість на весь період, що необхідний для повного зрощення перелому;

- поступове включення функціонального навантаження після надійного закріплення уламків.

На сьогоднішній день для фіксації уламків при переломах нижньої щелепи в основному використовуються три методи: ортопедичний, хірургічний і комбінований (оперативно-ортопедичний) [119, 209].

Різноманітні варіанти шинування зазнали еволюцію у техніці, матеріалах, способах, але зберегли основну ідею С.С.Тігерштедта (1915), і зараз залишаються загальновизнаними в травматології щелепно-лицевої ділянки. Таким чином, виникнення й розвиток ортопедичних методів закріплення уламків при переломах нижньої щелепи пов'язано з наявністю на щелепах зубів, що зумовило унікальну можливість міжщелепної фіксації різноманітними назубними конструкціями. Разом з тим, поряд з незаперечними перевагами, цей метод має й недоліки. Тому багато авторів надають перевагу хірургічним методам як найбільш ефективним з позиції забезпечення стабільності уламків [14, 212].

Використання методів остеосинтезу у щелепно-лицевій травматології знайшло широке використання, й у більшості випадків лікування за їх допомогою виявилось ефективним. В останні десятиліття серед хірургічних методів лікування окреме місце посідає чрезвогннщевий остеосинтез різноманітними системами пластин з титану [139, 190].

Проте, не зважаючи на створення нових та удосконалення існуючих методів лікування переломів нижньої щелепи у межах зубного ряду, частота гнійно-запальних ускладнень все ще залишається високою і варіює від 3,6 до 41% [137, 205]. Аналізуючи дані літератури, необхідно відмітити, що частота і вірогідність виникнення останніх висока лише при наявності так званих факторів ризику. Тому доцільно розглянути основні причини розвитку ускладнень при переломах нижньої щелепи.

1.2 Основні причини виникнення ускладнень при переломах нижньої щелепи

Численні роботи присвячені етіології та патогенезу інфекційно-запальних ускладнень при переломах нижньої щелепи. Перебіг репаративного остеогенезу визначається багатьма факторами, які сприяють чи перешкоджають розвитку інфекційно-запального процесу.

У розвитку посттравматичних ускладнень мають значення 28 факторів ризику [69]. Найбільш важливими з них є пізнє звернення постраждалих до лікувальної установи, несвоєчасна репозиція, недостатня фіксація, неправильна тактика щодо зуба в щілині перелому, вік хворого, стан порожнини рота, супутні соматичні захворювання пацієнта та ін.

В.О.Маланчук зі співавт. [61] уточнив та розрахував кореляцію між впливом різноманітних факторів на розвиток ускладнень у хворих з переломами нижньої щелепи. Достовірними виявилися залежності між рівнем ускладнень та віком хворих, наявністю супутньої патології, терміном до госпіталізації, наявністю уламкового перелому, перелому з дефектом кістки, видом застосовуваного антибіотика.

Тому має сенс проаналізувати фактори ризику розвитку гнійно-запальних ускладнень переломів нижньої щелепи, спираючись на літературні дані.

Фактори, пов'язані з травмою. За даними Zachariades et al. [229], оскільки часті, поєднані переломи нижньої щелепи зі зміщенням уламків роблять значний внесок у кількість післяопераційних ускладнень з боку нижньої щелепи. Gordon et al. [198] вивчали співвідношення між тяжкістю перелому щелепи, що вимірялося за шкалою UCLA Mandibular Injury Severity Score (MISS), та соматичним станом пацієнта з запальними післяопераційними ускладненнями. З'ясувалося, що чим вищий рівень коефіцієнту MISS, тим достовірно вище рівень ризику розвитку запальних ускладнень. На противагу цьому, В.О.Маланчук зі співавт. повідомив [194],

що, важка комбінована травма не сприяє розвитку гнійно-запальних ускладнень переломів нижньої щелепи. Це зумовлено тим, що хворі з поєднаною травмою частіше госпіталізуються в ранні терміни, їхньому лікуванню відразу приділяється значна увага. За даними клініки НМУ ім. О.О.Богомольця, травматичні переломи нижньої щелепи поєднувались з черепно-мозковою травмою у 11,2% випадків, переломами інших кісток лицевого черепа – у 4,2% і з ураженнями інших органів і систем – в 3,6% випадків.

За даними Григорова С.М. [22] ускладнений перебіг поєднаних пошкоджень лицевого черепа спостерігався у 13,9% чоловіків 20-29 років, 14,7% чоловіків у віці 30-39 років, тобто співвідношення ускладненого перебігу до неускладненого близько 1:7. Інакше кажучи більшість переломів нижньої щелепи в осіб молодого віку є неускладненими.

Проте поєднана травма, звісно, є показанням до призначення антибіотиків у післяопераційному періоді задля профілактики ускладнень як з боку щелепно-лицевої ділянки, так із інших ділянок тіла.

Фактори, пов'язані з часом від моменту травми до отримання лікування. Аналіз факторів ризику виникнення ускладнень свідчить, що пізня госпіталізація є основним, найвагомішим чинником, що збільшує ризик виникнення ускладнень в посттравматичному періоді.

Існує низка теорій, які на фізіологічному рівні пояснюють чому затримка у наданні медичної допомоги може вплинути на результат лікування. При переломі нижньої щелепи відстрочене лікування збільшує ризик розвитку інфекційних ускладнень через збільшення водночас кісткової деваскуляризації і бактеріального навантаження [168, 196].

Відстрочення лікування переломів нижньої щелепи можна розподілити на такі групи: затримка між моментом травми та зверненням за медичною допомогою, затримка між зверненням за медичною допомогою та встановленням діагнозу, і затримка між установленням діагнозу та лікуванням. Фактори, що сприяють затримці у лікуванні наступні:

наркотична та алкогольна інтоксикація; помилковий діагноз; перенаправлення з лікарні без наявності спеціалізованого відділення; проведення додаткових методів обстеження, у т.ч. комп'ютерної томографії; пріоритет більш загрозливих травм; нестабільний неврологічний статус або ЗЧМТ; нестабільна гемодинаміка; супутнє системне захворювання або нестійкий стан здоров'я; набряк м'яких тканин та ін.

В.О.Маланчук зі співав. [61] вивчив результати лікування 334 пацієнтів і відмічає виключний зв'язок з відстроченим лікуванням більше ніж 7 діб і розвитком інфекції. Подібні дані наводять й інші автори [158, 195]. При несвоєчасно отриманій допомозі збільшується вірогідність запальних ускладнень, оскільки відбуваються значні функціональні, біохімічні, а також структурні зміни, що сприяють розмноженню мікрофлори.

Дещо відрізняються дані зарубіжних дослідників. Представляє інтерес те, що більшість досліджень не знаходять зв'язку між відстроченим лікуванням та розвитком інфекцій, а деякі автори знаходять прямопропорційний зв'язок між затримкою лікування і поліпшенням результатів лікування [159, 165, 188].

При ретроспективному огляді історій хвороб 177 пацієнтів з переломами нижньої щелепи Czerwinski et al. [168] відмітили, що лікування, відстрочене більше ніж на 72 години значно не впливає на ризик розвитку інфекцій. У низці інших досліджень також було повідомлено, що відстрочене лікування не має зв'язку з розвитком післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень [130, 154, 156, 176].

На наш погляд, така розбіжність пов'язана з різним розумінням цього фактору. Зарубіжні дослідники розуміють це як час від моменту госпіталізації до проведення операції хворому.

Фактори, пов'язані зі станом пацієнта. Вірулентність мікроорганізмів та опір їм макроорганізму є одними з найбільш важливих факторів, пов'язаних з пацієнтом у розвитку запальних ускладнень перелому нижньої щелепи. Хоча багато інших факторів теж мають значення. Вік

хворого може бути потенційним фактором ризику для розвитку запальних ускладнень. Від віку хворого, як правило, залежить наявність системних захворювань, і ці обидва фактори можуть сприяти підвищеному ризику розвитку інфекції, більш повільному процесу репаративного остеогенезу. В експериментальному дослідженні на щурах доведено, що чим молодша тварина, тим більш кращі умови для загоєння перелому нижньої щелепи без відкритого хірургічного втручання, менший ризик розвитку ускладнень [166]. Gordon et al. [198] повідомили про значний зв'язок між старінням і рівнем післяопераційних запальних ускладнень і припустив, що відповідний позитивний анамнез може бути цьому причиною. В.О.Маланчук зі співавт. [194] повідомив, що рівень розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з системними захворюваннями був вищим: 42,7% в порівнянні з 22,4% у практично здорових людей. Він також проаналізував збільшення рівня розвитку запальних ускладнень переломів нижньої щелепи з 9,4% у пацієнтів молодше 20 років до 55,5% у пацієнтів старше 60 років. Підвищений ризик для післяопераційної інфекції при переломах нижньої щелепи спостерігався у хворих на СНІД, цукровий діабет, туберкульоз та наркоманію.

Збільшення післяопераційних ускладнень відбувається, якщо пацієнт зловживає психоактивними речовинами. Д.К.Калиновський [38] відмітив, що в осіб, що зловживають алкоголем на 16,6-32% гірше анатомічні та функціональні результати лікування. Serena-Gomez [214] повідомив, що рівень післяопераційних ускладнень у хворих з залежністю від вживання алкоголю, наркотиків у 3,6 разу більший, ніж у пацієнтів, що не вживають психоактивними речовинами. Biller et al. [156] також повідомив про значне збільшення післяопераційної інфекції у пацієнтів з наркотичною чи алкогольною залежністю.

Тобто у пацієнтів з супутньою соматичною патологією, хворих з наркотичною чи алкогольною залежністю антибіотикопрофілактика при переломах нижньої щелепи є доцільною у зв'язку з ослабленням захисних сил організму.

Місцеві фактори. Домінуюче значення для розвитку важких форм гнійно-запальних ускладнень має наявність у щілині перелому змішаної слини і інфікованої гематоми. В зв'язку з тим, що в 67-82% випадків переломи нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду і, отже, є відкритими, деякі зарубіжні автори [191] називають такі переломи вже первинно ускладненими через інфікування кісткової рани патогенною мікрофлорою.

На рівень мікробної засіяності щілини перелому як до операції, так і після неї і, відповідно на частоту гнійно-запальних ускладнень у великій мірі впливає стан зубних рядів і гігієни порожнини рота. У свою чергу, на гігієну порожнини рота впливає обізнаність пацієнта, що природним чином впливає на вибір методу лікування. У якості прикладу можна привести стан під час двощелепного шинування, одним з переваг якого є безпосередня іммобілізація нижньої щелепи. Цей вид фіксації потребує адекватного післяопераційного догляду за порожниною рота для запобігання післяопераційних запальних ускладнень, чого не можна гарантувати у необізнаних пацієнтів. Escitascioglu et al. [213] співставили високий рівень ускладнень у пацієнтів 12-16 років з переломами нижньої щелепи, що, на їхню думку, було обумовлено поганою гігієною порожнини рота.

В.А.Семкин [101] наводить дані про те, що у 26% хворих з переломами нижньої щелепи причиною запальних ускладнень стали зуби з хронічними одонтогенними вогнищами інфекції. Результати досліджень Н.Г.Бадзошвили [4], Д.Т.Кужонова [50] свідчать про те, що при переломах нижньої щелепи в осіб з хронічними одонтогенними вогнищами гнійно-запальні ускладнення виникають в 3-4 разу частіше, ніж у хворих без вогнищ одонтогенної інфекції. Профілактичні заходи, спрямовані на санацію порожнини рота, значною мірою зменшують можливість розвитку запальних ускладнень.

В осіб молодого віку, як правило, стан зубів і зубних рядів є кращим в порівнянні зі старшими пацієнтами, тому умови для неускладненого перебігу переломів нижньої щелепи є більш оптимальними.

Наявність зубу в щілині перелому. Не зважаючи на те, що зуб у щілині перелому може перешкоджати відновленню оклюзії, більша настороженість виникає з приводу розвитку гнійно-запальних ускладнень від нього. Навіть клінічно здорові зуби можуть спровокувати інфікування щілини перелому через періодонтальну зв'язку, що дозволяє називати усі переломи у межах зубного ряду умовно інфікованими. З іншого боку лунка видаленого зубу також є входними воротами для інфекції, за якою важко спостерігати, особливо у пацієнтів з двощелепним шинуванням. Більш того, видалення ретенуваного або полуретенуваного зубу під час лікування провокує розходження відламків у ділянці рани. Тому тактика щодо зубу у щілині перелому завжди була спірною [13, 223].

Висловлюються різні думки, починаючи від видалення зубів у всіх випадках до збереження зубу у випадках клінічно здорових зубів. Не зважаючи на це, більшість хірургів згодні прийняти концепцію видалення зубів тільки у випадку очевидної втрати їх життєздатності, перелому кореня чи коренів, розшатування чи перешкоді співставлення відламків та відновлення оклюзії [222]. Якщо ж приймається рішення щодо збереження зубу у щілині перелому, рекомендується уважне спостереження за його життєздатністю після консолідації перелому і за необхідністю проведення ендодонтичного лікування, якщо відмічається утрата життєздатності [217].

Mehra P. et al. [201] доповіли, що залишення третього моляру у щілині перелому збільшує ризик виникнення інфекції. З іншого боку, збереження зубу у щілині перелому перешкоджає забезпеченню додаткової стабілізації і перешкоджає розходженню уламків. Це справедливо у тих випадках, коли видалення зубу може призвести до зменшення контакту між кістковими відламками і суттєво пригнічувати стабілізацію перелому.

Ramakrishnan G. [218], пролікувавши 83 пацієнти з ангулярними переломами нижньої щелепи, доповів, що наявність третього моляру у щілині перелому значно не впливало на розвиток післяопераційних ускладнень. Більш того, він відмічає, що видалення цих зубів у вибіркової

групи пацієнтів, проведене згідно протоколу лікування, не завжди знижує рівень ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

На думку А.И.Евдокимова [30] при видаленні зуба, який щільно утримується в лунці, завдається додаткова травма, збільшується зсув уламків, пошкоджується окістя і відкривається широкий доступ інфекції в щілину перелому. Вважається, що після видалення зуба з щілини перелому згусток крові в лунці швидко інфікується і розпадається, а загоєння кістки відбувається в тривалі терміни.

В.О.Маланчук [194], вивчивши результати лікування 789 пацієнтів з переломами нижньої щелепи, відмічає інфікування у 25% випадків з зубами у щілині перелому. Такий високий рівень розвитку інфекції не дуже відрізнявся при порівнянні з рівнем запальних ускладнень у хворих без зубу у щілині перелому (22%).

У дослідженні Ellis E. [171] частота розвитку інфекції у залежності від наявності чи відсутності зубу у щілині при ангулярних переломах не була статистично достовірною. Більш того, при наявності зуба у щілині перелому доцільність його збереження чи видалення теж не доведена.

Cabrini Gabrielli [175] також відмічає невелику різницю у розвитку ускладнень між групами пацієнтів з видаленим або залишеним третім моляром: 7,14% проти 11,9%.

V.Shetty, F.Fremiller [215], Н.Г.Бадзошвили [4] також вказують, що частота запальних ускладнень однакова як при консервативному лікуванні, так і при видаленні зубів, розташованих у щілині перелому нижньої щелепи. R.Cheung з співавт. [148] відзначав розвиток гнійного запалення в щілині перелому в 11% випадків, якщо зуб зберігався і в 14% – при його видаленні. Ряд інших авторів також відзначають, що саме по собі видалення зуба з щілини перелому і просте ушивання лунки не приводять до статистично достовірного зниження запальних ускладнень.

Інші автори, будучи прихильниками більш диференційованого підходу до цього питання, вважають за можливе зберігати інтактні зуби, так як їх

видалення призводить до розширення кісткової рани, що створює великі можливості для її інфікування.

Ретенувані зуби звичайно викликають менше побоювань у порівнянні з тими, що прорізалися. Baykul T. [186] відмічає, що видалення третього моляру, який раніше не турбував хворого, призводить до додаткової травми, яка, у свою чергу, збільшує ризик розвитку запальних ускладнень і зміщення кісткових уламків.

А.І.Чередниченко [125] сформулював основні та додаткові інформативні показники, на підставі яких розроблена комп'ютерна програма з прогнозування збереження зубу у щілині перелому.

Отже, доля зуба, що знаходиться у щілині перелому, повинна вирішуватися на основі обліку клінічної картини, даних сучасних наукових досліджень. Лікувальні заходи по відношенню до такого зуба повинні розглядатися як ланка єдиної системи загального лікувального комплексу, що направлений на профілактику ускладнень та оптимізацію загоєння перелому нижньої щелепи.

Етап репозиції й імобілізації переломів нижньої щелепи, незалежно від її виду (хірургічна, ортопедична, комбінована), необхідний при лікуванні будь-якого перелому нижньої щелепи. А характер медикаментозної та фізіотерапії може варіювати у залежності від різноманітних умов, хоча принципи і мета цього лікування залишаються незмінними. Ізольоване застосування того чи іншого методу, засобу чи препарату використовується рідко, що цілком виправдано у зв'язку з різноманітним реакцій, що потребують корекції, тому комплекси поєднання препаратів, самі препарати можуть суттєво різнитися, що і потребує огляду.

1.3 Медикаментозне лікування і профілактики запальних ускладнень переломів нижньої щелепи

Процес загоєння кісток – один з найскладніших каскадів реакцій в організмі, результатом якого є репарація зламанної кістки, відновлення її функції. Цей процес включає в себе координовану дію декількох типів клітин паралельно зі змінами біохімічного складу. Відбуваються різноманітні біологічні зміни, починаючи з порушення локального кровопостачання, формування гематоми, місцевої гіпоксії та запалення [162].

Важливим фактором, що має вплив на процес загоєння кістки є призначення різноманітних фармакологічних засобів.

На сьогоднішній день, на відміну від питання щодо фіксації кісткових фрагментів, не існує єдиного погляду стосовно терапевтичного супроводу хворих з переломами нижньої щелепи. Аналізуючи наведені рекомендації [73, 118], а також враховуючи пропозиції, що викладені у керівництвах [6, 63, 129], можна зробити висновок, що вони носять загальний характер, надаючи практичним лікарям широку ініціативу у виборі препаратів, засобів, але не уточнюючи конкретних умов, при яких той чи інший засіб має перевагу. У зв'язку з цим представляється важливим розглянути основні терапевтичні методи лікування, метою яких є: попередження ускладнень запального характеру; профілактика сенсibiliзації; забезпечення нормалізації метаболізму. Серед них провідну роль відіграють антибіотики, та оскільки наше дослідження присвячено їх значенню у лікуванні, доцільно провести їх огляд у кінці розділу.

1.3.1 Сучасні методи медикаментозного впливу на організм хворого з переломом нижньої щелепи

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) часто застосовуються для зниження болю через їх відому аналгетичну ефективність, протизапальні

ефекти і меншу кількість побічних ефектів порівняно з опіоїдами [174, 180, 206]. Вони також підвищують якість аналгезії та зменшують кількість ліжко-днів у хворих [221, 226]. Існує всього декілька досліджень щодо вивчення впливу НПЗЗ на репаративний остеогенез. Davis and Askroyd [160] вивчали ефект двотижневого призначення флурбіпрофену на загоєння перелому. Не виявлено жодного впливу на загоєння кістки. На противагу цьому P.B.Giannoudis et al. [207] показав стійку залежність між довготривалим вживанням НПЗЗ і незрошенням переломів. О.О.Тимофєєв з співавт. [88] установив високу протизапальну та жарознижуючу ефективність НПЗЗ «Диклоберл» і рекомендував його застосування у хворих (без наявності у них супутніх захворювань), зокрема і з переломами нижньої щелепи, без застосування антибактеріальних препаратів.

Перелом нижньої щелепи завжди супроводжується в тому чи іншому ступені вираженими порушеннями метаболізму. Тому виникають підвищені вимоги до якості та кількості поживних речовин, вітамінів та препаратів, що компенсують та регулюють енерговитрати організму, корелюють обмінні процеси.

Найбільш докладно метаболічну реакцію на травму нижньої щелепи вивчив А.Т.Руденко [93]. Автор виявив порушення в обміні вітамінів, особливо вітаміну С. Останній несе важливе функціональне навантаження, граючи роль антиоксиданта, адаптогена, приймаючи участь у багатьох ланках обмінних процесів. Взаємозв'язок обміну цього вітаміну та кістковою тканиною досліджено й іншими авторами [183]. Б.Ц.Німаєв [75] пропонує застосування аскорбінової кислоти по 1 граму внутрішньовенно протягом 10 днів і фториду натрію 50 мг/добу 2-3 тижні, відзначаючи зменшення кількості ускладнень до 8% при 41% в контрольній групі.

Крім аскорбінової кислоти доведено ефективність включення в комплекс лікування й інших антиоксидантів [108, 146] – токоферолу, поліоксидонію [76], бемітилу [121], застосування яких зменшує кількість ускладнень.

Уведення в організм мікроелементів (фтор, фосфор, цинк, марганець) сприяє швидкій ліквідації запалення й пришвидшує регенераторні процеси при переломах нижньої щелепи [202].

У радянській щелепно-лицевій травматології корекцію мікроелементного обміну вивчав О.Д.Немсадзе [74]. Автором запропонований складний комплекс, до складу якого входить низка остеотропних мікроелементів у сполученні з білковим гідролізатом, вазоділяторами, анаболіками. Не зважаючи на наведені автором позитивні результати – майже повну відсутність ускладнень і зниження строків непрацездатності на 7-9 діб, він не набув широкого впровадження через складність вмісту, що включав у себе більш ніж 12 елементів, низка з яких не має синергічної дії. Л.А.Анісімова [2] пропонує використання препаратів «Кальцемін» та «Терафлекс», що має важливе значення при лікуванні переломів нижньої щелепи на тлі пародонтиту.

Н.М.Тегза [109] виявив при вивченні білкового статусу у пацієнтів з переломами нижньої щелепи зниження кількості загального білку, альбуміново-глобулінового коефіцієнту, що обґрунтовує необхідність компенсації енергозатрат організму. Тому, на думку авторів [48], доцільно ширше застосовувати парентеральне харчування при лікуванні хворих з травмою нижньої щелепи. У той же час через відсутність надійних клінічних і лабораторних методів прослідкувати ступінь утилізації тканинами білків, вуглеводів, жирів, що надходять, досі у клінічній практиці не вдається. Хоча це не означає, що нема необхідності компенсувати виявлені порушення, які тим більше становляться значними при травмі щелепи в осіб, що живуть в зонах з несприятливими умовами [94].

Крім того, запропоновані препарати для комплексного лікування переломів нижньої щелепи: на основі люцерни – «Ераконд» [36], на основі поліфенолів винограду – «Еноант» [18], на основі селену – «Неоселен» [87].

Оглядовий аналіз численних вітчизняних та зарубіжних літературних джерел свідчить про широке впровадження у роботу практичних лікарів

імунокоригуючих засобів [16, 31, 72]. У сучасних дослідженнях запобігання гнійно-запальних ускладнень пропонується здійснювати не шляхом насичення крові антибіотиками, а за рахунок підвищення неспецифічної резистентності організму.

Стан місцевого та загального імунітету при пошкодженнях щелепи та запальних ускладненнях – тема досліджень багатьох авторів. Ними були запропоновані схеми комплексної профілактики та лікування запальних ускладнень, які включали застосування лізоциму, що надає стимулюючого впливу на Т-систему імунітету [37], тирокальцитоніну [7], стафілококового анатоксину [32, 128]. В останні десятиріччя проводилися дослідження, які обґрунтовували використання таких препаратів, як імуномодулін [10], левамізол [19], неовір [81], мієлопід [68], тималін та Т-активін при порушеннях Т-клітинної ланки імунітету [49], кемантан при імунодефіцитних станах В-типу [64], тимоген, тимоптин в комплексі з препаратами, що покращують кровообіг (папаверин, нікотинова кислота, трентал тощо) [120, 122].

До препаратів неспецифічної стимуляції імуногенезу належать піримідинові похідні [9]: метилурацил, пентоксил, які чинять протизапальну дію, стимулюючи лейкопоез та еритропоез, фагоцитарну активність лейкоцитів, синтез білка і нуклеїнових кислот, посилюють імуногенез; пуринові основи – оротат калію; анаболічні гормони: ретаболіл, нероболіл, ацемін, що стимулюють процеси проліферації та диференціації остеогенних клітин [84, 163].

Згідно сучасним уявленням, найважливіша роль у забезпеченні функціонування імунної системи відводиться цитокінам, що представляють собою єдину систему регуляції імунної відповіді і запального процесу [47, 128].

У клінічній практиці широко застосовується препарат рекомбінантного ІЛ-1 – беталейкін, що володіє широкою палітрою біологічної дії [102].

Циклоферон – вітчизняний препарат з групи кондукторів синтезу інтерферону. На сьогоднішній день добре описані прямий та опосередкований імуотропні ефекти препарату, в т.ч. при його місцевому застосуванні в стоматології [110].

Результатом використання імунних препаратів задля профілактики запальних наслідків при лікуванні переломів нижньої щелепи є нормалізація показників імунітету, зменшення кількості й тяжкості ускладнень. Разом з тим, є й низка негативних сторін їх використання. Імунотерапія, як правило, призначається емпірично, без обліку показників стану імунітету. При обмеженому виборі засобів імунотерапії такий підхід слід вважати необґрунтованим, тому що це може привести до зриву адаптаційних механізмів і навіть збільшити існуючі імунні порушення [164]. Використання цих препаратів повинно диктуватися тяжкістю стану хворого, недостатньою ефективністю іншої терапії чи її протипоказанням. Це доцільно ще й тому, що певне значення для створення несприятності до збудників ранової інфекції мають неспецифічні фактори захисту (фагоцитоз, опсоніни, бактерицидна активність лейкоцитів і сироватки), на які імунні препарати не мають впливу [20].

З фізичних факторів лікування переломів нижньої щелепи найбільшу розповсюдженість отримало використання різноманітних видів електричного впливу, застосування поля УВЧ, магнітного поля, лазерного випромінювання, гіпербаричної оксигенації.

В.Г.Саленков [97, 98], використавши низькочастотний постійний електричний струм у групах хворих протягом 10-15 діб, отримав значне зменшення посттравматичного набряку, інфільтрату к 4-5 добі проти 7-10 у контрольній групі, скоріше нормалізувалися реографічні показники, гнійно-запальні ускладнення знизились з 13,3% до 7,7%. Середні строки непрацездатності зменшилися на 5-8 діб. Досягнення позитивних результатів автор відносить за рахунок покращення регіонарного кровотоку і відповідної оптимізації репаративних процесів. К.Тургунов з співавт. [116, 117]

повідомляє про прискорення, за даним ехоостеометрії, кальцифікації мозолі на 3-5 діб у порівнянні з контролем на фоні застосування постійного струму протягом 10-17 днів. Для нормалізації кровотоку успішно застосовані електричне поле УВЧ, СВЧ, постійний струм [105, 181, 210]. Для покращення живлення, попередження розвитку контрактури і раннього відновлення функції жувальних м'язів при лікуванні перелому нижньої щелепи В.М.Кулагінін [51] була запропонована керована електростимуляція нервово-м'язового апарату, яка, крім дії на м'язові структури, чинила позитивний вплив і на регіонарний кровотік. Аналогічні дані наводять й інші автори [29].

На фоні абсолютної більшості рекомендацій про використання теплових процедур, що активізують кровотік та метаболічні процеси, є повідомлення про позитивний вплив місцевої гіпотермії у ранні строки після переломів [62]. Знижаючи на 6-8⁰С температуру шкіри у ділянці перелому автори відзначили прискорення ліквідації травматичного набряку, гематоми, наявності анальгезуючого впливу.

Можливість введення лікарських препаратів за допомогою електро- і фонофорезу дозволяють авторам рекомендувати введення остеотропних речовин, антибактеріальних препаратів, гормонів, ферментів безпосередньо в оточуюче вогнище тканини або у саму зону пошкодження. При цьому відбувається поєднана дія постійного струму і лікарської речовини і зазвичай відсутня загальна токсична дія останнього. Крім того, лікарські речовини, що вводяться постійним струмом, затримуються в організмі довше, ніж при введенні їх іншими способами, і повільніше виводяться з нього [111]. Найбільш докладно переваги методу введення лікарських препаратів за допомогою електро- і фонофорезу обґрунтовані у роботах А.Ф.Лещинського з співавт. [55].

Найбільший інтерес викликає можливість введення солей кальцію в ділянку кісткової мозолі, що формується, у період кальцинації. Введення солей кальцію за допомогою струму або ультразвуку рекомендують майже усі

дослідники. Особливо підкреслюється при цьому позитивний ефект [44, 104, 167, 169, 225]. На жаль, ці відомості не підтверджуються переконливими даними про наростання кількості кальцію у мозолі при його електрофорезі, хоча Ю.П.Мазуркявичус [57, 58, 59], вивчаючи інтенсивність адсорбції кальцію у 123 хворих, навів переконливі дані про зміну цих показників у різні терміни після травми, у т.ч. і під впливом зовнішніх факторів. Автор бачить можливість об'єктивної оцінки ходу регенерації при застосуванні цього методу, але метод оснований на вивченні біопсійного матеріалу, взятого у пацієнта у різні строки, що обмежує можливість реалізації пропозиції.

Спираючись на клініко-рентгенологічні дані, показники ехоостеометрії, можна вважати виправданим такий шлях введення мінеральних компонентів, що особливо доцільно при їх дефіциті у навколишньому середовищі. Однак не розроблені методи контролю за кількістю кальцію, що осів у кістці. Тим більше, що мається суттєва відмінність між адсорбованим на поверхні чи вбудованим у гідроксиапатит кальцієм.

Окрім солей кальцію описані позитивні результати введення остеотропних антибіотиків і ранозагоючого препарату – ацеміну [41, 42], електрофорез гепарину [86], фонофорез метилурацила [8, 21], інгібітору протеаз контрикалу [99]. Запропоновано методи ультрафонофорезу і фотофорезу мазі «Хондроксид» як стимулятора остеорегенерації у ділянку перелому [17]. Автори зазначають, що в експерименті прискорюється формування колагенового матриксу і початкові етапи осифікації, а у клініці відмічається анальгезуючий ефект і прискорюється розсмоктування інфільтрату.

Іншим, досить розповсюдженим, методом впливу є застосування магнітного поля. Г.М.Руман з співавт. [96] виявили, що після впливу протягом 15 хвилин поля напруги у 300 ерстед набряк у ділянці перелому зникав на 3-4 дні раніше, на 7-10 діб раніше зникала рухомість відламків, що дало автору можливість знімати шини і тягу на 18-20 добу лікування.

В.С.Дмитрієва з співавт. [25] вважають, що магнітне поле надає позитивний вплив вже після 3 сеансу. Виявлене авторами рентгенологічне підтвердження прискорення кальцифікації мозолі у ранні строки визиває деякий сумнів, оскільки достовірність рентгенологічних даних на ранніх строках представляється недостатньою [12, 91].

А.Г.Дудин [26, 27], використовуючи низькочастотну магнітотерапію у порівнянні з застосуванням УВЧ, УФО і електрофорезом хлориду кальцію, прийшов до переконання, що після 2-3 процедур НМТ припинялися болі, скоріше зникали набряк і інфільтрат, скорочувався ліжко-день з 18,1 до 15,9, посттравматичний остеомієліт знизився з 30,3% до 16,8%. Позитивний вплив магнітного поля у комплексі лікування перелому відмітили й інші клініцисти [23, 107].

Широке впровадження лазерної терапії в медицину дозволило її використання для профілактики запальних ускладнень переломів нижньої щелепи. Відзначений позитивний вплив лазерного випромінювання на характер загоєння перелому [56, 60, 114, 127, 170, 184, 204, 211]. Н.Н.Пархимович з співавт. [83], після проведення по 15-18 сеансів випромінювання зони перелому з перших днів надходження хворого приходять до висновку, що відмічається рентгенологічні ознаки прискорення консолидації к 4-6 тижням, строки непрацездатності скорочуються на 3-4 дні. А.Г.Кац з співавт. [43] порівнюючи дію лазеру з застосуванням комплексу, що включає уведення ретаболілу, опромінення УВЧ з соллюксом, відмітив, що у першій групі хворих посилювався місцевий кровотік, зростав рівень лужної фосфатази, відмічалось гіперкальціємія, але рівень загального білку і його фракцій змін не зазнавали. Відзначено припинення болів після 1-2 сеансів. Указуючи, що більшість хворих знаходилося на амбулаторному лікуванні, автори довели середній строк непрацездатності до 28,8 днів замість 35,6, відповідно відзначено зниження числа ускладнень. Аналогічні дані про позитивний вплив лазеру наводить Н.А.Березовська з співавт. [92]. Застосування високоенергетичного або гелій-неонового лазерного

випромінювання дозволяє оптимізувати остеогенез, що прискорює процес загоєння перелому щелепи [53]. Калужская С.М. [39] довела, що сумісна дія лазерного випромінювання й магнітного поля в комплексній терапії переломів нижньої щелепи покращує результати лікування, надає більш виражену протизапальну і антиоксидантну дію, ніж роздільне їх застосування. Був запропонований метод застосування лазеромагнітотерапії в поєднанні з електроміостимуляцією і сукцинатом натрію для зменшення місцевої гіпоксії і метаболічних порушень, кількість ускладнень зменшилася до 5%, терміни тимчасової непрацездатності скоротилися на 7-8 днів [71].

Вплив магнітного поля або лазерного випромінювання в комплексі з інфрачервоним випромінюванням нормалізує вміст у ротовій рідині факторів неспецифічного захисту, зокрема лізоциму, знижує кількість ускладнень, зменшує кількість днів непрацездатності [24].

Вплив на щілину перелому і на навколишні м'які тканини плазмовим потоком аргону протягом 5-7 днів по 4 хвилини призводить до зменшення лейкоцитарної інфільтрації, покращує мікроциркуляцію, нормалізує репаративну регенерацію [11].

Як видно з наведених авторами даних, фізичні засоби впливу приводять до однотипних змін в реакціях організму, притому кінцевий позитивний ефект не виходить за рамки скорочення лікування на 5-7 діб.

Не є виключенням і дані, отримані при застосуванні гіпербаричної оксигенації [28, 54, 78, 114]. Авторами відмічається, що ГБО поліпшує умови мікроциркуляції, сприяє інтенсивності метаболічних процесів, володіє протинабряковою, протизапальною дією. Можливо, це пояснюється вираженим антиоксидантною дією ГБО. Відмічено статистично недостовірне підвищення рівня кальцію у крові. Застосування ГБО дозволило авторам на 3-5 діб скоротити строк іммобілізації, і, відповідно, строки лікування. Аналогічні дані повідомили М.Н.Александров з співавт. [106].

З інших методів фізичного впливу можна відмітити застосування магніто-пелоїдотерапії [1], пайлер-терапії [65], що дозволяють поліпшити

функціональні результати лікування та зменшити кількість і тяжкість ускладнень.

Аналіз літератури показує, що ізольоване застосування того чи іншого методу, засобу чи препарату використовується рідко, що цілком виправдано у зв'язку з різноманіттям реакцій, що потребують корекції, проте нерідко лікувальні комплекси включають велику кількість елементів, сукупність дії яких важко передбачити, а ще складніше проконтролювати і оцінити, що деякою мірою ускладнює впровадження низки пропозицій.

Абсолютна більшість наведених методів, препаратів, що розглянуто, застосовуються обов'язково на фоні антибактеріальної терапії. Багато з цих дій направлено тільки на корекцію метаболічних процесів, нормалізацію рівня основних макро- та мікроелементів, оптимізацію реологічних властивостей крові тощо. Проте у більшості досліджень не проводиться диференціювання пацієнтів, зокрема не враховуються вікові характеристики хворих. Саме тому має рацію у вказаному аспекті вивчити сучасні погляди на місце й значення антибіотиків у комплексі лікування хворих з переломами нижньої щелепи, у т.ч. й в осіб молодого віку.

1.3.2 Антибактеріальна терапія при лікуванні переломів нижньої щелепи

Етіотропна терапія при різноманітних бактеріальних інфекціях розширює спектр антибактеріальних і хіміотерапевтичних препаратів. Для профілактики гнійно-запальних ускладнень травми нижньої щелепи обмежуються, як правило, застосуванням антибактеріальних препаратів. Відомо, що антибактеріальні препарати мають імуносупресивну дію, і, у свою чергу, можуть стати, причиною розвитку вторинного імунодефіциту, становлячись фактором ризику розвитку запальних ускладнень.

Уразливою ланкою антибактеріальної терапії виступає виникнення форм мікроорганізмів, стійких до всіх відомих препаратів.

Застосування цих засобів у значній мірі змінило симптоми і перебіг багатьох гнійно-запальних захворювань та ефективність лікування. Виявлення мікробних асоціацій у рані (зокрема виникнення у бактеріальному спектрі грамнегативних мікроорганізмів, приєднання грибової інфекції) привело до необхідності застосування більшої кількості препаратів різноманітного спектру антимікробної дії у великих дозуваннях.

На думку багатьох дослідників [5] є суворі показання до застосування антибактеріальних препаратів з профілактичною метою. Призначення їх хворим є виправданим тільки при з'ясованому порушенні імунного статусу при обов'язковому обліку потенційного збудника. В інших випадках профілактична антибактеріальна терапія не тільки марна, а ще й шкідлива.

У зв'язку зі швидким збільшенням числа збудників, що мають стійкість до антимікробних засобів, а також через високу частоту асоційованих інфекцій, різкого збільшення агресивності умовно-патогенної флори, існування L-форм бактерій і значної кількості серйозних ускладнень, ефективність антибіотикотерапії стає все більш складною проблемою. Більш того, за сучасними уявленнями, мікроорганізми стають резистентними не тільки до антибактеріальних препаратів, але й до механізмів проти інфекційного імунітету людини [141].

Застосування великої кількості антибіотиків (серед яких є препарати, що мають цитостатичну дію) не може не позначатися на стані імунітету, і внаслідок цього, на репаративному процесі. Крім того, антибіотики, за своєю сутністю, фактично підмінюють функції імунної системи організму. «Медикаментозне одужання», що спостерігається, супроводжується неминучим спотворенням, деформуванням філогенетично налагоджених механізмів патогенезу запального процесу (фізіологічного за своєю сутністю) і, як наслідок цього, виключає чи спотворює процес імуногенезу [145].

Поява високовірулентних полірезистентних штамів мікроорганізмів, причиною появи яких є широке, нераціональне використання антибіотиків, призначення антибіотиків хворим, які не потребують цього лікування,

використання малих доз, застосування препаратів, які неефективні при даному захворюванні, проведення тривалих курсів лікування, самолікування; розвиток небажаних побічних ефектів антибактеріальної терапії (N.Shehab [173] спостерігала побічні реакції на антибактеріальні препарати у 19,3% хворих), таких як алергічні реакції, токсична дія на печінку та нирки, дисбіози, імуносупресія сприяють пошуку нових напрямків у лікувальному процесі інфекційної патології.

Проте профілактичне використання антибіотиків при переломах нижньої щелепи – розповсюджена практика. Це частково обумовлено тим, що перелом нижньої щелепи у межах зубного ряду є відкритим і, відповідно, кісткова рана є інфікованою.

Класичні дослідження Zallen і Curry [230] показали значну різницю у кількості післяопераційних ускладнень у хворих, які отримували та які не одержували антибіотики в якості профілактики після репозиції відламків (6% і 53% відповідно) (табл. 1.1). Але дослідження виконано практично 40 років тому, а за цей час значно змінились умови перебігу перелому, стану мікробної флори та погляд на обов'язкову доцільність використовувати антибіотики останніх поколінь. Тому є необхідним навести сучасні погляди на цю проблему. У певних ситуаціях рішення використовувати антибіотикопрофілактику може залежати не тільки від ефективності, але також від вартості запобігання інфікування [69].

Деякі щелепно-лицеві хірурги й досі надають перевагу профілактичному використанню антибіотиків. Moreno et al. [155] доповів, що використовував антибіотики широкого спектру дії як профілактичний захід практично у всіх випадках лікування переломів нижньої щелепи. Хоча призначення антибіотиків відбувалося з моменту надходження хворих до стаціонару, рівень ускладнень все ж був високим на рівні 8,2%. Схожого протоколу дотримувався й Fox et al. [176] У його дослідженні ускладнення відмічалися у 2,9% хворих. Van de Bergh [224] використовував у

профілактичних цілях антибіотики післяопераційно протягом 1 тижня і доповів про 2,6% післяопераційних ускладнень.

В.О.Маланчук зі співавт. [61] повідомляє, що тип антибіотику, що застосовується може впливати на ризик виникнення інфекції. Він описує більш низький рівень виникнення післяопераційних ускладнень при використанні лінкозамідів, які, як відомо, мають здатність накопичуватися у кістковій тканині.

Питання доцільності й тривалості антибіотикопрофілактики запальних ускладнень переломів нижньої щелепи й досі є предметом багатьох дискусій науковців. Коли спробувати систематизувати існуючі дослідження, в яких проводилося порівняння між групами хворих з переломами нижньої щелепи із застосуванням та без використання антибіотиків, виявляється, що більшість з них не виявило достовірної різниці у рівні післяопераційних ускладнень у пацієнтів різних груп (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Роль антибіотикотерапії у розвитку гнійно-запальних ускладнень переломів нижньої щелепи (за даними авторів, 1975-2013)

Дослідження	Без АБ			АБ			Достовірність різниці
	КП	КУ	%	КП	КУ	%	
Zallen i Curry, 1975	30	16	53	32	2	6	достовірно
Chole i Yee, 1987	21	6	28,5	13	3	23,1	недостовірно
Abubaker i Rollert, 2001	16	2	12,5	14	2	14,3	недостовірно
Miles et al., 2006	100	14	14	81	8	9,9	недостовірно
Adalarasan et. al., 2010	9	3	33,3	58	16	27,6	недостовірно
Baliga et al., 2013	21	1	4,8	20	1	5	недостовірно

Примітка: Без АБ – група без антибіотиків у схемі лікування, АБ – група з наявністю антибіотиків у схемі лікування, КП – кількість пацієнтів у групі, КУ – кількість ускладнень у групі, % - відсоток ускладнень у групі.

Таким чином, можна дійсно бачити, що застосування антибіотиків з профілактичною метою у хворих з переломами нижньої щелепи є більш «данина традиції», ніж факт, підкріплений порівняльним дослідженням.

У дослідженні Chole і Yee [150] щодо використання антибіотиків при переломах лицевого скелету достовірно доведена необхідність застосування антибіотикопрофілактики при лікуванні переломів нижньої щелепи (13,5% запальних ускладнень проти 42,9%). Хоча ці цифри наведені, не зважаючи на тип проведеного хірургічного лікування. Якщо ж порівняти рівень ускладнень між групами хворих, у яких була проведена закрита репозиція уламків шляхом двощелепного шинування, то різниця не буде достовірною (23,1% ускладнень у групі із застосуванням антибіотиків проти 28,5% у групі без застосування антибіотиків).

Дослідження Singh R.P., в якому було залучено 5 клінік щелепно-лицевої хірургії Великобританії, не виявило достовірної різниці у кількості ускладнень у хворих з переломами нижньої щелепи між групою пацієнтів, що отримували антибіотики протягом всього часу лікування та групою пацієнтів, які отримували 2 післяопераційні дози антибактеріальної терапії [216].

Дослідження S.Adalarasan et. al. [133] показало, що антибіотикопрофілактика при переломах кісток лицевого скелету не змінює частоту гнійно-запальних ускладнень.

Abubaker et al. [132] оцінили ефективність післяопераційної антибіотикопрофілактики у своєму рандомізованому подвійному сліпому і плацебо-контрольованому клінічному дослідженні і не виявили переваг наявності післяопераційної антибіотикопрофілактики для зниження частоти розвитку інфекційних ускладнень у хворих з переломами нижньої щелепи порівняно з відсутністю антибіотиків у схемі лікування. Подібні результати були докладені й Miles et al. [203].

Furr et al. [179] не виявив кореляції між призначенням антибіотиків і відстроченими запальними ускладненнями переломів нижньої щелепи. Вони

також виявили, що 83% пацієнтів з ускладненнями дійсно отримували антибіотики на одному з етапів лікування.

Lovato et al. [193] порівняли так званий періопераційний антибактеріальний режим (не більш ніж 24 години після операції) з подовженим післяопераційним антибактеріальним режимом (з 1 по 10 день з моменту операції) і не знайшли достовірної різниці стосовно розвитку інфекції у цих групах.

Baliga et al. [142] провели дослідження, в якому, після хірургічного етапу лікування, одній групі пацієнтів з щелепно-лицевою травмою (перелом нижньої щелепи або перелом виличної кістки) проводили антибіотикотерапію, а другій – ні. Рівень ускладнень був однаковий: в обох групах запалення розвинулось у хворих з переломом в ділянці тіла нижньої щелепи.

У вітчизняній літературі питанню доцільності використання антибіотиків при лікуванні переломів нижньої щелепи, яке особливо актуальне сьогодні, приділено мало уваги. Це й підтверджує доцільність й актуальність нашого дослідження.

Таким чином, аналіз сучасної наукової літератури свідчить про те, що питання лікування переломів нижньої щелепи, ранньої діагностики та профілактики запальних ускладнень є актуальним. На сьогоднішній день, на відміну від питання щодо фіксації кісткових відламків, не існує єдиного погляду стосовно медикаментозного лікування хворих з цією патологією. Відтак виникає питання щодо характеру та об'єму медикаментозної терапії, алгоритми та диференційовані підходи до призначення якої залишаються практично недослідженими. Незважаючи на численність робіт по лікуванню травматичних переломів нижньої щелепи, напрямок по вивченню показань до призначення антибіотиків у схемі їх лікування, зокрема в осіб молодого віку, вивчено недостатньо, що і послужило підставою для проведення цієї роботи.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу

В основу роботи покладені результати лікування 80 хворих з переломами нижньої щелепи, що лікувалися на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету – стоматологічному відділенні Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» за різними медикаментозними схемами лікування з 2011 по 2013 роки на підставі порівняльного вивчення комплексних клінічних та інструментально-лабораторних досліджень.

Зважаючи на те, що переломи нижньої щелепи переважно зустрічаються у пацієнтів молодого і середнього віку (у середньому 83-92%), для аналізу ми відібрали хворих у віці від 18 до 35 років. Критеріями включення до дослідження було відсутність ознак запалення у ділянці перелому (відсутність почервоніння слизової оболонки у ділянці щілини перелому, відсутність грануляцій, відсутність лейкоцитозу). Пацієнти з поєднаною травмою до дослідження не включалися, тобто вивчався перебіг захворювання у пацієнтів з ізольованим переломом нижньої щелепи. До дослідження включалися хворі, що не мали в анамнезі хронічних захворювань з тривалим перебігом, тобто ті, що до отримання травми вважали себе практично здоровими.

У відповідності з метою і поставленими задачами дослідження всі пацієнти були довільно розподілені на 2 групи: I група – 30 пацієнтів, які в схемі лікування отримували антибіотики; II група – 50 пацієнтів, яким не вводилися антибіотики під час лікування. Тобто при розподіленні хворих на групи був застосований рандомізований підхід.

Однією з провідних умов, що визначає результат лікування є строк госпіталізації хворого після травми. Природно, що чим коротший інтервал між травматичним ушкодженням та наданням спеціалізованої допомоги, тим більше шансів на сприятливий результат. У таблиці 2.1 відображені строки госпіталізації досліджуваних хворих з переломами нижньої щелепи після отримання травми.

Таблиця 2.1

Строки госпіталізації після отримання травми хворих з переломом нижньої щелепи, що увійшли до дослідження

Строк госпіталізації		Групи і кількість хворих		Усього
		I	II	
1 доба	абс.	12	11	23
	%	40,0	22,0	28,8
2 доба	абс.	2	14	16
	%	6,7	28,0	20,0
3 доба	абс.	3	11	14
	%	10,0	22,0	17,5
4 доба	абс.	7	7	14
	%	23,3	14,0	17,5
після 4 доби	абс.	6	7	13
	%	20,0	14,0	16,2
Усього	абс.	30	50	80
	%	100%	100%	100%

З таблиці 2.1 видно, що більшість хворих надійшло в стаціонар у перші три доби з моменту отримання травми.

У таблиці 2.2 відображено розподіл хворих за віком і статтю.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих з переломом нижньої щелепи за віком і статтю

Вік хворих	Групи і кількість хворих за статтю				Усього	
	I		II			
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
18-20 років	5	0	7	0	12	0
21-25 років	9	0	14	2	23	2
26-30 років	11	0	17	3	28	3
31-35 років	5	0	5	2	10	2

Розподіл хворих клінічних груп у залежності від локалізації перелому відображено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Локалізація переломів нижньої щелепи в межах зубного ряду у досліджуваних хворих

Топографія перелому	I група		II група	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Однобічні переломи, у т.ч.	9	30	27	54
Підборідковий відділ нижньої щелепи	1	3,33	7	14
Боковий відділ нижньої щелепи	8	26,67	20	40
Двобічні переломи, у т.ч.	21	70	23	46
Всього	30	100	50	100

Частота локалізації переломів нижньої щелепи дозволяє погодитися з думкою, що нижня щелепа може зламатися практично в будь-якому відділі і тому схеми переважної локалізації ушкоджень досить умовні. Тим не менше, певна закономірність, що визначена великою кількістю спостережень, існує й наводиться багатьма авторами с невеликими змінами.

На основі строків від моменту травми до госпіталізації усі хворі були згруповані у три групи: група А (39 осіб) – хворі, що звернулися за медичною допомогою впродовж перших двох діб, група Б (28 осіб) – госпіталізовані у термін від двох до чотирьох діб після отримання травми, група В (13 осіб) – отримали медичну допомогу на 4 день та пізніше після травми. Розподіл хворих за віком і статтю відображено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих з переломом нижньої щелепи за віком і статтю

Вік хворих	Групи і кількість хворих						Усього	
	А		Б		В			
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
18-20 років	7	0	4	0	1	0	12	0
21-25 років	15	1	5	1	3	0	23	2
26-30 років	12	0	11	1	5	2	28	3
31-35 років	3	1	5	1	2	0	10	2
Усього	37	2	25	3	11	2	73	7
	39		28		13		80	

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб у віці від 18 до 35 років, які не мали хронічної соматичної патології в анамнезі, з інтактними зубними рядами (або санованою порожниною рота) та не отримували будь-якої медикаментозної терапії за місяць до обстеження.

При постановці клінічного діагнозу й оцінці ступеня тяжкості загального стану пацієнтів застосовувалася уніфікована клініко-статистична класифікація [70], якою враховуються локалізація, характер пошкодження, наявність поєднаних пошкоджень та інше. Впродовж динамічного нагляду за пацієнтами дотримано лікувально-діагностичних стандартів та сучасних вимог щодо етичної складової клінічних досліджень [89].

Клінічне дослідження хворого з підозрою на перелом нижньої щелепи починали із з'ясування скарг і вивчення анамнезу, встановлення причин та обставин отримання травми.

Усім хворим, що поступили до клініки, проводилося рентгенологічне дослідження нижньої щелепи у трьох проекціях. Як свідчить досвід, при направленні хворого до клініки з інших лікарняних установ при рентгенологічному дослідженні в одній проекції нерідко пропускаються переломи суглобового відростку чи ментального відділу щелепи. Потім рентгенологічне дослідження проводилося перед випискою зі стаціонару, при сумнівах у якості репозиції проводилася контрольна рентгенограма. Про перебіг консолидації судили по ширині і характеру щілини перелому, оскільки перші ознаки кальцифікованої кісткової мозолі рентгенологічно визначаються при неускладненому переломі через 35-45 діб після травми [91]. Симптоматика полягає у поступовому звуженні щілини між фрагментами, края яких, залишаючись рівними, дають менш чітку тінь.

Поряд з традиційними рентгенологічними методами дослідження застосовували комп'ютерну томографію, яка дозволяла разом з кістковими структурами візуалізувати зміни м'якотканинних елементів СНЩС, гемартроз, виявити інтерпозицію м'яких тканин між відламками. Дані комп'ютерної томографії дозволяли точніше визначити місце проходження лінії перелому.

При оцінці інтенсивності й особливостей больового синдрому застосовували візуально-аналогову шкалу, а також анкету болю МакГілл (McGill Pain Questionnaire, MPQ).

Візуально-аналогова шкала болю призначена для оцінки вираженості больового синдрому. Пацієнту пропонують визначити інтенсивність болю у момент проведення тесту (або певного проміжку часу), для чого необхідно відмітити точку на 10-сантиметровій шкалі, лівий край якої відповідає визначенню «Болю нема», а правий – «Біль нестерпний» (рис.2.1). Результатом тесту вважали відстань від лівого краю шкали до точки, поставленої пацієнтом, виражене в сантиметрах чи міліметрах (або в балах – від 0 до 10).

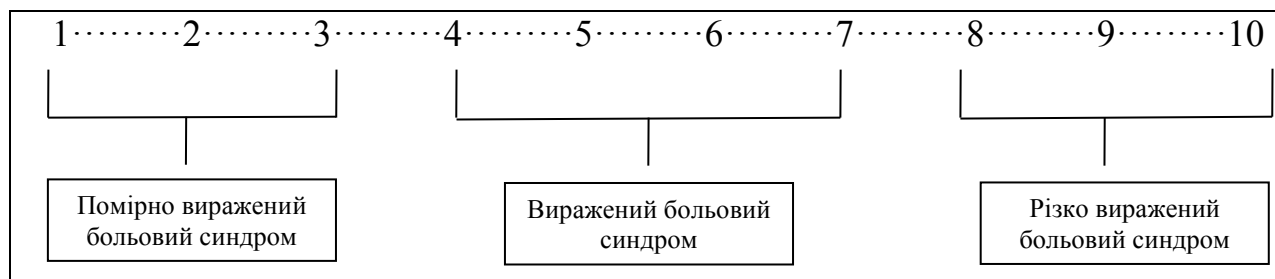


Рис.2.1 Візуально-аналагова шкала болю.

Якісну характеристику болю досліджували методом, створеним одним з засновників сучасної теорії болю Роналдом Мелзаком (1981). Його опитувальник названий ім'ям університету, в якому працював вчений (McGill Pain Questionnaire, MPQ). Сімдесят вісім найбільш вживаних слів, що описують біль, розподілені по двадцяти класам, по наростанню смислового значення. Перший клас (з 1-го по 13-ий) дозволяє дати характеристику на сенсорному оціночному рівні, другий клас (з 14-го по 18-ий) – на емоціональному афектному рівні, третій клас (з 19-го по 20-й) допомагає визначити його силу.

Характеристики болю за трьома шкалами згідно з опитувальником Р.Мелзака відображені нижче:

Оціночна шкала:

1. біль охоплюючий, пульсуючий, смикаючий, стегаючий;
2. біль подібний: електричному розряду, сильному удару струму, пострілу;
3. біль колючий, свердлячий, вибухаючий;
4. біль гострий, ріжучий, смугаючий, шматуючий;
5. біль щемливий, зтискуючий, давлячий;
6. біль, що тягне, викручує, виривається, виламується;
7. біль гарячий, пекучий, палючий;
8. біль сверблячий, що жалить, щипає;
9. біль тупий, ниючий, розколюючий;
10. біль розпираючий, розтягуючий, розриваючий;
11. біль обширний, проникаючий, розлитий, пронизуючий;

12. біль царапаючий, що б'ється, саднить, гризе;

13. біль глухий, що сковує, леденить.

Аффектна шкала:

14. біль стомлює, вимотує;

15. біль визиває почуття нудоти, задухи;

16. біль викликає почуття тривоги, страху, жаху;

17. біль пригноблює, дратує, злить, приводить в люті, доводить до відчаю;

18. біль знесилює, глушить, засліплює.

Сила болю:

19. біль-досада, біль-страждання, біль-мука, біль-катування;

20. біль слабкий, помірний, сильна, найсильніша, нестерпна.

Обстежуваний пацієнт повинен відзначити одне слово, яке найбільш точно відображає його больові відчуття, в будь-яких (не обов'язково у кожному) з 20 класів. Далі вираховували два основні показники: 1-й – ранговий індекс болю (сума порядкових номерів, зверху вниз вибраних слів в класах або їх середньоарифметична величина) та 2-й – число вибраних слів.

Шкала McGill дозволяла виміряти сенсорну, емоційну і кількісну складові больового синдрому. Отримані дані, хоча й не виражались в абсолютних величинах (тобто не є параметричними), однак піддавалися статистичній інтерпретації.

Критерієм наявності ускладнень переломів нижньої щелепи вважався розвиток гнійно-запальних явищ у ділянці перелому у вигляді остеоабсцесів та остеофлегмон.

2.2 Методи лікування хворих

Схема комбінованого лікування переломів нижньої щелепи у хворих обох груп містила наступні етапи: репозицію, фіксацію й іммобілізацію відламків; медикаментозну терапію та фізіолікування.

При надходженні до відділення клініки хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії усім хворим по показанням проводили

консервативно-ортопедичне лікування за допомогою накладання дротяних назубних шин за Тігерштедтом та гумової тяги задля міжщелепного витяжіння.

Крім того, з моменту надходження до стаціонару обом групам призначалися препарати протизапальної дії, антигістамінового ряду, інакше кажучи, у комплексній схемі лікування була десенсибілізуюча, протизапальна, загальнозміцнююча терапія. У контрольній групі додатково вводили антибактеріальні препарати.

Загальна схема медикаментозної терапії хворих, що приймали участь у дослідженні була наступною. Пацієнти І клінічної групи отримували один з наступних антибіотиків (цефтріаксон по 1 г 2 рази на день внутрішньом'язово, цефазолін по 1 г 2 рази на день внутрішньом'язово, кліндаміцин по 300 мг 2 рази на день внутрішньовенно крапельно, амоксицилін по 625 мг 2 рази на день внутрішньовенно крапельно) 5-7 днів, мелоксикам 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на день або німесулід внутрішньо по 100 мг 2 рази на день 5 днів, супрастин 20 мг внутрішньом'язово 1 раз на день 5 днів, кеторолак 10 мг внутрішньом'язово при болях, самостійно проводили обробку порожнини рота одним з розчинів антисептиків (декаметоксин, хлоргексидин, гексетидин-хлорбутанол).

Хворі ІІ клінічної групи отримували мелоксикам 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на день або німесулід внутрішньо по 100 мг 2 рази на день 5 днів, супрастин 20 мг внутрішньом'язово 1 раз на день 5 днів, кеторолак 10 мг внутрішньом'язово при болях, самостійно проводили обробку порожнини рота одним з розчинів антисептиків (декаметоксин, хлоргексидин, гексетидин-хлорбутанол). При лікуванні цих хворих антибіотики системної дії не використовувались.

При лікуванні була використана низка засобів по оптимізації репаративного остеогенезу: УВЧ поле, електрофорез хлоридом кальцію на ділянку перелому, опромінення зони ушкодження світлом низькочастотного напівпровідникового апарату квантової терапії «Витязь» червоного спектру з

довжиною хвилі 650 нм і вихідною потужністю 5 мВт з експозицією 5 хвилин на ділянку перелому.

УВЧ поле застосовувалося у терапевтичних дозах з моменту надходження пацієнта до стаціонару протягом 6-8 сеансів при відсутності протипоказань. При розвитку гострого запального процесу УВЧ-терапія припинялася до розтину та дренування вогнища, після чого курс лікування поновлювався. Електрофорез хлоридом кальцію проводився з 10-13 дня після травми протягом 12-15 діб. Лазерне опромінювання проводилося протягом перших десяти діб після надходження хворого до стаціонару расфокусованим променем червоного спектру з довжиною хвилі 650 нм і вихідною потужністю 5 мВт з експозицією 5 хвилин.

Динаміка загоєння перелому оцінювалася, в основному, по клінічним даним. У процесі лікування враховувалися строки зникнення болю і розсмоктування інфільтратів, з'явлення безболісного веретеноподібного ущільнення у ділянці перелому, наявність чи відсутність зміщення уламків протягом доби після зняття гумової тяги. При недостатньо міцній іммобілізації утворюється великих розмірів муфтоподібна кісткова мозоль, невелике ж веретеноподібне ущільнення свідчить про добрий перебіг репаративного процесу, переважання ангіогенного шляху кісткоутворення [103].

2.3 Методи лабораторних досліджень

Лабораторне обстеження пацієнтів проводилося за допомогою клінічних, біохімічних, імунологічних та мікробіологічних методів. Програма клінічного лабораторного дослідження при надходженні в стаціонар і після проведеного лікування включала в себе: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз ротової рідини, мазок зі слизової оболонки ясен у ділянці перелому. У хворих досліджуваних груп визначали стан маркерів ремодулювання кісткової тканини, стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи ротової рідини, стан фагоцитарної ланки

неспецифічного імунітету, цитокіновий профіль у день надходження та через місяць після лікування при знятті шин. Мікробіологічні дослідження, які включали в себе визначення якісного та кількісного складу мікробіоценозу порожнини рота у ділянці травми, проводили до початку лікувальних заходів та через 14 днів потому.

2.3.1 Методи біохімічних досліджень

Визначення біохімічних маркерів кісткового метаболізму та індикаторів кальцій-фосфорного обміну виконано за комплексом параметрів, що дозволили оцінити кількість метаболітів органічних та мінеральних компонентів, а також активність маркерних ферментів.

Для оцінки показників мінерального обміну визначали рівень загального кальцію та неорганічного фосфору у слині. Дослідження рівнів кальцію і фосфору в слині проводили фотометричними методами з використанням комерційних наборів фірми Філісит-Діагностика (Україна) [40]. Принцип методу визначення загального кальцію: кальцій у зразку реагує з Арсеназо III, утворюючи забарвлений комплекс, який можна виміряти спектрофотометрично. Принцип методу визначення неорганічного фосфору: неорганічний фосфат утворює з молібдатом алюмінію в кислому середовищі фосфомолібдатний комплекс. Оптична щільність комплексу, що утворився, прямо пропорційна концентрації неорганічного фосфору в пробі і вимірюється при довжині хвилі 340 нм.

Активність лужної фосфатази (як маркер функції остеобластів), а також активність кислої фосфатази (як маркер діяльності остеобластів) у слині проводили кінетичним методом з п-нітрофенолфосфатом [66].

Рівень екскреції оксипроліну – показника обміну колагену визначали в добовій сечі за допомогою тест-систем cobas (RocheDiagnostics, Німеччина) [40]. Принцип методу: окислення оксипроліну хлораміном Б з утворенням комплексу, який з п-диметиламінобензальдегідом дає сполуку, забарвлену у жовто-коричневий колір, яку можна виміряти спектрофотометрично.

Стан ферментативного ланцюга АОС оцінювали за показниками вмісту супероксиддесмутази (СОД), каталази (Кат) та ТБК-активних продуктів у слині хворих.

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом окислення кверцетину. Хід визначення: до 0,05 мл ротової рідини додавали 0,5 мл 0,015 м фосфатного буфера (рН 7,8), 0,5 мл розчину, до складу якого входив 0,08 мМ ЕДТА (етилендіамінтетрауксусна кислота) і 0,8 мМ ТМЕДА (тетраметилетилендіамін), 3,5 мл води і 0,1 мл 0,14 мМ розчину кверцетину в ДМСО (диметилсульфоксид). Паралельно ставили холосту пробу, в яку додавали всі реактиви, крім ротової рідини. Оптичну щільність проб визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжинах хвиль 406 нм відразу і після 20 хв. інкубації при $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Активність ферменту виражали в умовних одиницях (у.о.).

Активність каталази визначали методом, заснованим на визначенні швидкості утилізації перекису водню у реакційній суміші, до якої вносять біологічний матеріал, що містить ензим. Хід визначення: до 2,5 мл 0,3 % H_2O_2 додавали 0,2 мл ротової рідини та залишали при кімнатній температурі на 10 хв, після чого додавали 0,3 мл 50 % розчину ТХУ. Центрифугували при 3000 об/хв. протягом 10 хв та фотометрировали супернатант при довжині хвилі 260 нм у кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти 5 % розчину ТХУ. Активність ферменту виражали в умовних одиницях (у.о.), де 1 у.о. = 1 мМ/хв/л H_2O_2 .

ТБК-активні продукти. Принцип методу: тіобарбітурова кислота (ТБК) у кислому середовищі взаємодіє з низькомолекулярними діальдегідами з утворенням забарвленого комплексу, що має максимум світлопоглинання при довжині хвилі 535 нм. Хід визначення: 0,3 мл ротової рідини змішують з 3,7 мл 1 % розчину ортофосфорної кислоти і 1 мл 0,6 % розчину ТБК, кип'ятять на водяній бані 45 хвилин. До проб додають по 3мл n-бутілового спирту, ретельно перемішують і центрифугують при 3000 об/хв протягом 10 хвилин. З верхньої фракції відбирають проби для фотометрії при

довжинах хвиль 535 і 580 нм проти n-бутанолу в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм.

2.3.2 Методи оцінки імунного статусу

Програма дослідження функціонального стану системи імунного захисту пацієнтів з переломами нижньої щелепи була комплексною: показники стану фагоцитарної ланки імунітету, індикаторні показники цитокінового каскаду, місцевий імунітет. Кров для імунологічних досліджень забирали із ліктьової вени вранці натщесерце, слину при надходженні до стаціонару.

Фагоцитарну ланку імунітету оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів крові.

У якості об'єкта фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру референс-штаму *Staphylococcus aureus* 209 P (ATCC 6538-P). Принцип методу: поліморфноядерні лейкоцити, моноцити периферичної крові здатні зв'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру. Зазвичай використовують суспензію добової культури штаму *S. aureus* 209 P (ATCC 6538-P). У стерильну пробірку із заздалегідь внесеним розчином 0,6 мл гепарину, розведеного 1:10, вносять 10 мл крові з кубітальної вени. Кров ретельно перемішують і центрифугують 10 хв при 1000 об/хв. Плазму разом з шаром лейкоцитів обережно відсмоктують і поміщають в чисту центрифужну пробірку, додаючи 5-6 мл середовища 199. Лейкоцити відмивають центрифугуванням 10 хв. при 1000 об/хв. Супернатант видаляють, а лейкоцити ресуспендують в середовищі 199 двічі, щоразу повторюючи процедуру «м'якого» центрифугування. Після останнього центрифугування піпеткою відсмоктують надосадову рідину, залишивши в центрифужній пробірці 0,2 мл (10×10^6 кл/мл) клітинної суспензії в середовищі 199. З добової культури стафілококу готують суспензію мікроорганізмів із щільністю 1,0 одиниць за МакФарландом (концентрація 1 млрд. мікробних клітин в 1 мл), 0,3 мл цієї суспензії вносять

в пробірку, що містить 0,2 мл лейкоцитів в середовищі 199. Обережно перемішують компоненти і термостатують 30 хв. при 37 °С. Після закінчення зазначеного часу пробірки центрифугують 10 хв. при 1500 об/хв. По закінченні центрифугування надосадову рідину видаляють і роблять мазки з лейкоцитарної суспензії. Мазки підсушують та фарбують за Романовським-Гімзою. Після фарбування мазки дивляться під мікроскопом (імерсійна система), підраховують не менш 200 клітин нейтрофілів і роблять розрахунок показників фагоцитозу: фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток лейкоцитів, які фагоцитували тест-мікроби; показник фагоцитозу (ПФ) - відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів.

Дослідження кисневого метаболізму нейтрофілів проводили за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ), що заснований на здатності практично безбарвного НСТ відновлюватися кисневими радикалами в темно-синій діформазан. НСТ-тест може проводитися як при стимуляції нейтрофілів (індукований НСТ-тест), так і без неї (спонтанний НСТ-тест).

НСТ-тест: до 0,1 мл гепаринизованої крові додавали 0,05 мл 0,2% розчину НСТ в калій-фосфатному буфері (0,1, рН 7,3) і 0,05 мл того ж буфера (спонтанний) або продігіозану (індукований). Реакційну суміш термостатували на водяній бані при 37° С (30 хв.), робили мазки, висушували їх на повітрі, фіксували в етиловому спирті (20 хв.), фарбували 0,1% водним розчином нейтрального червоного (20 хв.) і мікроскопірували під іммерсією. Серед 100 клітин підраховували частку активованих нейтрофілів (%), що містили гранули діформазана.

Концентрацію інтерлейкіну-1бета (ІЛ-1β) визначали за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія), згідно з інструкцією виробника, з вимірюванням оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Bio-Tek ELx800 (США).

Метод визначення заснований на твердофазному «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ-1β. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки

інкубують в лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний в зразках ІЛ-1 β зв'язується з іммобілізованими антитілами. Незв'язаний матеріал видаляється відмиванням. Зв'язавшись, ІЛ-1 β взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ-1 β людини з біотином). Незв'язаний кон'югат №1 віддаляється відмиванням. На третій стадії кон'югат №1, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрому). Після третього відмивання кількість кон'югату №2, що зв'язався визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому - перекису водню і хромогену - тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням стоп-реагенту і вимірюють оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості ІЛ-1 β , що міститься у зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіку розраховується концентрація ІЛ-1 β в аналізованих зразках.

Концентрацію інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія), згідно з інструкцією виробника, з вимірюванням оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Віо-Тек ELx800 (США).

Метод визначення заснований на твердофазном «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ-10, сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшета, кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ-10 з біотином і калібрувальні зразки, що містять ІЛ-10. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують в лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний в зразках ІЛ-10 зв'язується з іммобілізованими антитілами. Зв'язавшись, ІЛ-10 взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ-10 людини з біотином). На третій стадії кон'югат №1, що зв'язався взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрому). Кількість кон'югату №2, що зв'язався, визначають

кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому - перекису водню і хромогену - тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації ІІ-10, що міститься в зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіку розраховується концентрація ІІ-10 в аналізованих зразках.

Концентрацію інтерферону-гамма (ІФН-γ) визначали за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія), згідно з інструкцією виробника, з вимірюванням оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Bio-Tek ELx800 (США).

Метод визначення заснований на твердофазному «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до гамма-інтерферону людини. У лунках планшета, при додаванні досліджуваного зразка під час першої інкубації відбувається зв'язування гамма-інтерферону з моноклональними антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. Гамма-інтерферон, що зв'язався, взаємодіє під час другої інкубації з біотинілірованими поліклональними антитілами до гамма-інтерферону людини (кон'югат №1). На третій стадії біотин в складі кон'югату №1 взаємодіє зі стрептавідином, кон'югованим з пероксидазою хрому (кон'югат №2). Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувається фарбування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації гамма-інтерферону в аналізованих пробах. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіку розраховується концентрація гамма-інтерферону в аналізованих зразках.

Визначення лізоциму у ротовій рідині.

Метод визначення лізоциму заснований на вимірюванні ФЕК або СФ змін оптичної щільності стандартної живої суспензії *M. lysodeikticus* ATCC 2665 або виготовленого з нього ацетонового порошку під впливом лізоциму, що міститься у ротовій рідині. У дослідну пробірку наливають 0,4 мл 1/15 М

фосфатного буферу (рН 6,2), 0,1 мл біологічної рідини і 2,0 мл суспензії (на такому ж фосфатному буфері) *M. lysodeikticus* ATCC 2665 з оптичною щільністю 0,66. Суміш інкубують при 37 ° С протягом 30 хв. і вимірюють її щільність на ФЕК або СФ (зелений світлофільтр). Отриманий показник порівнюють з калібрувальною кривою. Для кількісної характеристики лізоциму в розчинах з невідомою концентрацією будують калібрувальну криву, виходячи з концентрацій ферменту 2, 4, 6, 8 мкг у пробі.

Концентрацію sIgA у слині визначали за допомогою набору, який призначений для кількісного визначення секреторного імуноглобуліну А в зразках слини методом імуноферментного аналізу, виробництва «Diametra» (Італія), згідно з інструкцією виробника, з вимірюванням оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Bio-Tek ELx800 (США).

Набір реагентів, призначений для кількісного визначення sIgA в різних біологічних рідинах, містить планшети з іммобілізованими моноклональними антитілами до секреторному компоненту, з якими зв'язується sIgA аналізованого зразка, а мічені пероксидазою моноклональні антитіла проти α -ланцюга sIgA у твердій фазі. Містить планшет з іммобілізованими моноклональними антитілами, п'ять калібрувальних проб (що містять 0; 1,0; 5,0; 10,0; 20,0 мг/л sIgA, кон'югат мишачих моноклональних антитіл з пероксидазою хрому, реагенти для ензиматичною реакції. На носій нанесено іммобілізовані мишачі моноклональні антитіла, які продукуються штамом гібридних культивованих клітин тварин *Mus.musculus* L №РККК (П) 676Д. Кон'югат містить мишачі моноклональні антитіла, які продукуються іншим штамом - *Mus.musculus* L №РККК (П) 677Д.

У лунках планшета при додаванні досліджуваного зразка під час першої інкубації відбувається зв'язування sIgA з моноклональними антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. sIgA, що зв'язався, взаємодіє під час другої інкубації з моноклональними антитілами до sIgA (кон'югат №1). На третій стадії кон'югат №1 взаємодіє з кон'югатом №2. Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувається

фарбування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації sIgA в аналізованих пробах. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіку розраховується концентрація sIgA в аналізованих зразках.

2.3.3 Методи мікробіологічних досліджень

Мікробіологічні дослідження проводились в атестованій лабораторії специфічної профілактики краплинних інфекцій (ЛСПКІ) відділу мікробіології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (м.Харків). Свідоцтво про атестацію лабораторії за №100-069/2012 видане 28.03.2012 року і чинне до 27.03.2015 року засвідчує, що ЛСПКІ відповідає критеріям атестації й атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду згідно з галуззю атестації, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною. ЛСПКІ має дозвіл на роботу із збудниками III-IV груп патогенності за № 84-13, виданий обласною режимною комісією Головного управління Держсанепідслужби у Харківській області, дозвіл чинний до 04.12.2015 року.

Матеріал для дослідження відбирався зі слизової оболонки ясен у ділянці перелому з використанням транспортної системи з середовищем Стюарта (Meus s.r.l., Італія) для аеробних та анаеробних мікроорганізмів до початку лікувальних заходів та через 14 днів потому.

При дослідженні користувались елективними та диференціально-діагностичними поживними середовищами, більшість із яких була виробництва «Государственный научный центр прикладной микробиологии, отделение «Питательные среды»» МЗРФ (м. Оболенськ, Росія), «Национальный научно-производственный центр генно-инженерных препаратов» (м. Оболенськ, Росія), Дослідне виробництво бактеріальних заквасок Технологічного інституту молока та м'яса ААН України (м. Київ). Для ідентифікації вилучених культур мікроорганізмів та визначення деяких

їх біологічних властивостей використовували набори та окремі тести виробництва PLIVA-Lachema a.s. (Чехія); НИЦФ (м. Санкт-Петербург, Росія), bioMerieux (Франція), ЗАТ «Біолік» (м. Харків).

Чутливість вилучених штамів мікроорганізмів до протимікробних препаратів визначали на середовищі Мюллер-Хінтон з використанням готових комерційних дисків (ТОВ «Аспект», Київ; HIMEDIA, Індія; НИЦФ, Санкт-Петербург, Росія). Концентрацію мікробних клітин інокулюму визначали за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter, PLIVA-Lachema, Чехія.

Мікробіологічні дослідження, які включали в себе визначення якісного та кількісного складу мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини хворих з переломами нижньої щелепи, проводили згідно з діючими нормативними документами за загальноприйнятими методиками [46, 52, 67, 90].

Для вилучення мікрофлори використовували метод послідовних десятикратних розведень з кількісним висівом матеріалу на поживні середовища. Посіви здійснювали на 5% кров'яний агар, середовище Ендо, ентерококагар, жовтково-сольовий агар для вилучення аеробних та факультативно-анаеробних бактерій, середовище Сабуро – для дріжджеподібних та пліснявих грибів. Анаеробні бактерії вилучали шляхом висіву на агар Шедлера з ростовими добавками. Посіви інкубували при 37 °C від 24 до 120 годин у аеробних або анаеробних умовах у залежності від групи мікроорганізмів, які досліджувались. Анаеробні умови культивування створювали у мікроанаеростатах за допомогою газогенеруючих пакетів Generator GENbox Anaer (bioMerieux, Франція).

Ідентифікацію вилучених культур бактерій здійснювали за морфологічними, культуральними, біохімічними ознаками згідно з «Визначником бактерій Берджі», 1997; ідентифікацію штамів грибів – за «Визначником патогенних і умовно патогенних грибів», 2001 [79, 100].

Визначення кількості мікроорганізмів проводили за формулою:

$$X = 10 \times N \times M,$$

де X – число колонієутворюючих одиниць;

10 – постійний коефіцієнт при посіві 0,1 мл матеріалу;

N – кількість колоній;

M – розведення (в 10, 100, 1000 разу тощо);

Для зручності одержані результати визначення кількості мікроорганізмів виражали в десяткових логарифмах числа мікроорганізмів на грам клінічного матеріалу – lg КУО/г.

Визначення чутливості вилучених мікроорганізмів до протимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом Bauer-Kirby відповідно до діючих нормативних документів [15]. Облік результатів проводили шляхом виміру зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків, включаючи діаметр самого диска. Результати дослідження антибіотикочутливості мікроорганізмів інтерпретували у відповідності з Наказом МОЗ України №167. Оцінку результатів проводили за таблицями, що містять граничні значення діаметрів зон затримки росту для стійких, помірно-стійких і чутливих штамів. Отримані значення діаметрів зон затримки росту порівнювали з граничними значеннями таблиць і відносили досліджувані штами до однієї з трьох категорій чутливості.

2.4 Статистичні методи

Математичні методи дослідження були виконані відповідно до рекомендацій О.П. Мінцера. Статистичне опрацювання результатів проводили з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office 2010, «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу величин досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлкі. Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середню (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану і перцентилі розподілу. При порівнянні груп хворих за основними показниками (залежно від типу розподілу величин аналізованих показників)

використовували непарний t-критерій Стюдента або U-критерій Манна–Уїтні, на основі якого розраховували Z-критерій Фішера та визначали показник вірогідності p . Відмінності між вибірками вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ПРИ НАДХОДЖЕННІ ДО СТАЦІОНАРУ

3.1 Показники маркерів ремоделювання кісткової тканини

У останні десятиліття значне число досліджень було присвячене вивченню властивостей і хімічного складу ротової рідини. Цей факт пов'язаний з пошуком нових неінвазивних і легко відтворюваних методів діагностики, прогнозування та оцінки ефективності лікування. Відомо, що ротова рідина є поліфункціональним біологічним середовищем організму людини, має складний якісний і кількісний склад, який змінюється в залежності й від загального стану пацієнта і від процесів, що протікають в щелепно-лицевій ділянці. Виникнення і розвиток запального процесу в кістковій тканині щелеп завжди знаходить відображення в зміні біохімічних параметрів ротової рідини.

Метаболізм кісткової тканини характеризується двома процесами: утворенням нової кісткової тканини остеобластами та резорбцією старої – остеокластами і залежить від балансу між рівнем резорбції й утворенням кістки в даний момент та від кількості активованих ділянок ремоделювання. При травмі відбувається порушення процесів ремоделювання кістки, що супроводжується виникненням відхилень у рівні біохімічних маркерів.

Для визначення рівня і спрямованості найбільш важливими з них є рівні активності маркерних ферментів кісткового ремоделювання (кислої і лужної фосфатаз (КФ і ЛФ), гідроксипроліну, а також рівні вмісту кальцію (Ca) і фосфору (P).

Кальцій і фосфор беруть участь у процесах мінералізації. Лужну фосфатазу (КФ 3.1.3.1) пов'язують із збільшенням кількості остеобластів або з їх активацією, тоді як кисла фосфатаза (КФ 3.1.3.2) є маркером активності остеокластів та тісно пов'язана з розвитком запального процесу в ротовій порожнині. Гідроксипролін є основним компонентом колагену. Він стабілізує

трійну спіраль цього білка та є показником швидкості метаболізму кісткової тканини.

Для вивчення процесів ремоделювання кісткової тканини було проведено порівняння між показниками маркерів залежно від часу надходження пацієнтів до стаціонару та визначення найбільш важливих з них (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування, залежно від часу надходження пацієнту до стаціонару, ($M \pm m$)

Група хворих	Показники маркерів ремоделювання кісткової тканини,				
	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	КФ, нмоль/(с·л)	ЛФ, нмоль/(с·л)	Гідроксипролін, мкмоль/л
А (n=39)	0,92±0,17	0,52±0,11	91±27	811±138	5,69±0,23
Б (n=28)	1,16±0,12	0,46±0,13	116±31	979±141	6,72±0,27**
В (n=13)	1,52±0,11 ^{*/**}	0,38±0,11	118±41	1317±153 ^{**}	7,76±0,21 ^{*/**}
К (n=20)	0,86±0,23	0,54±0,11	87±23	798±136	5,76±0,21

Примітки : * - достовірні відміни у порівнянні з групами хворих А та Б ($p < 0,05$);

** - достовірні відміни у порівнянні з групою контролю (К) ($p < 0,05$).

Встановлено, що показники маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів групи А достовірно не відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи.

У пацієнтів групи В рівень Са був вище в 1,3-2,2 разу ($p < 0,05$), порівняно з показниками групи А, і в 1,1-1,3 ($p < 0,05$) разу, порівняно з показниками групи Б, а рівень гідроксипроліну, в середньому, в 1,4 ($p < 0,05$) та 1,1 ($p \leq 0,05$) разу відповідно. Це може бути пов'язане з реакцією організму на процеси руйнування кісткової тканини та колагену.

Кореляційний аналіз виявив лінійну залежність між добою надходження пацієнту до стаціонару та показниками маркерів ремоделювання кісткової тканини (коефіцієнт Пірсона склав від $-0,73$ до $-0,89$) (рис. 3.1-3.3).

Порівняльний аналіз показників кальцію та фосфору виявив не тільки лінійну залежність між добою надходження пацієнту до стаціонару, а й зворотну залежність між зазначеними показниками (рис. 3.1).

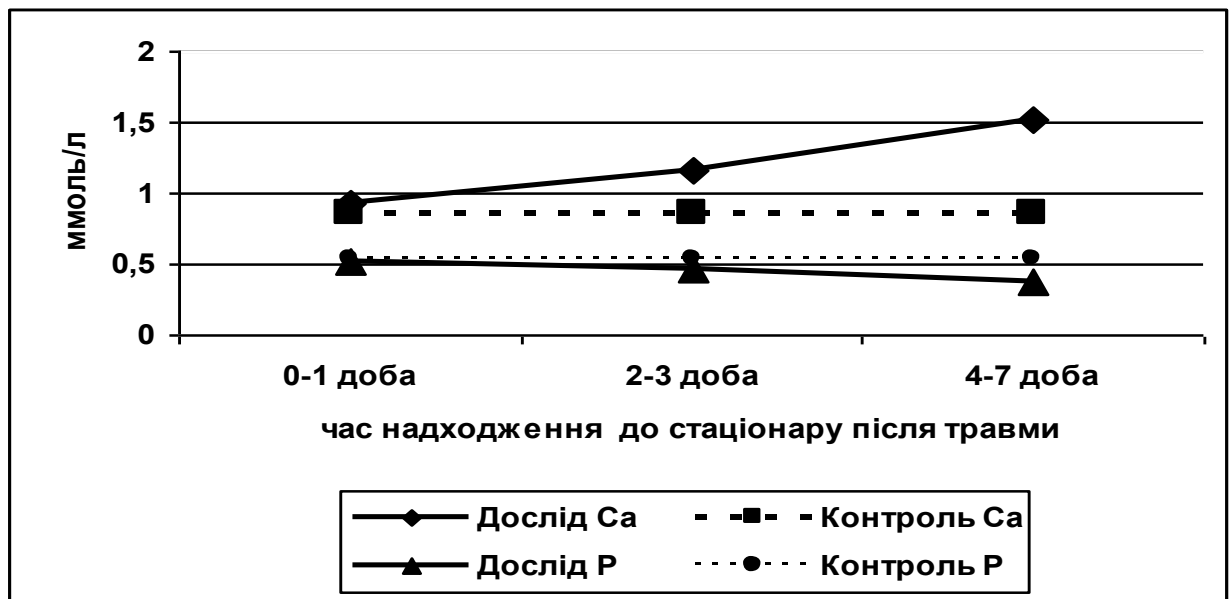


Рис. 3.1 Графічне зображення залежності між добою надходження до стаціонару та рівнями Ca і P.

Співвідношення Ca/P в контрольній групі склало 1,59 (1:0,62); в групі А – 1,76 (1:0,56); в групі Б – 2,5 (1:0,39); в групі В – 4,0 (1:0,25). Така зміна в співвідношенні Ca/P у хворих груп Б та В може бути обумовлена, насамперед, процесами ремінералізації за рахунок дифузії в ушкоджену кісткову тканину іонів кальцію та фосфору.

При порівнянні показників фосфатаз встановлено достовірне підвищення показників ЛФ залежно від часу після травми. Це може бути обумовлено поступовим розвитком запального процесу в наслідок травми (рис. 3.2).

З'ясовано, що у травмованих осіб рівень ЛФ збільшувався поступово: у пацієнтів, які звернулись до стаціонару одразу або на першу добу після

травми рівень ЛФ був на рівні показників контрольної групи, у пацієнтів групи Б рівень цього ензиму був вище, порівняно з контролем, в середньому, у 1,2 разу ($p < 0,05$), а у хворих, що входили до групи В – в 1,6-1,7 разу ($p < 0,01$). Зростання рівня лужної фосфатази може вказувати на «включення» адаптаційних процесів та відновлення активності остеобластів і бути пов'язаним з процесами утворення кісткової тканини.

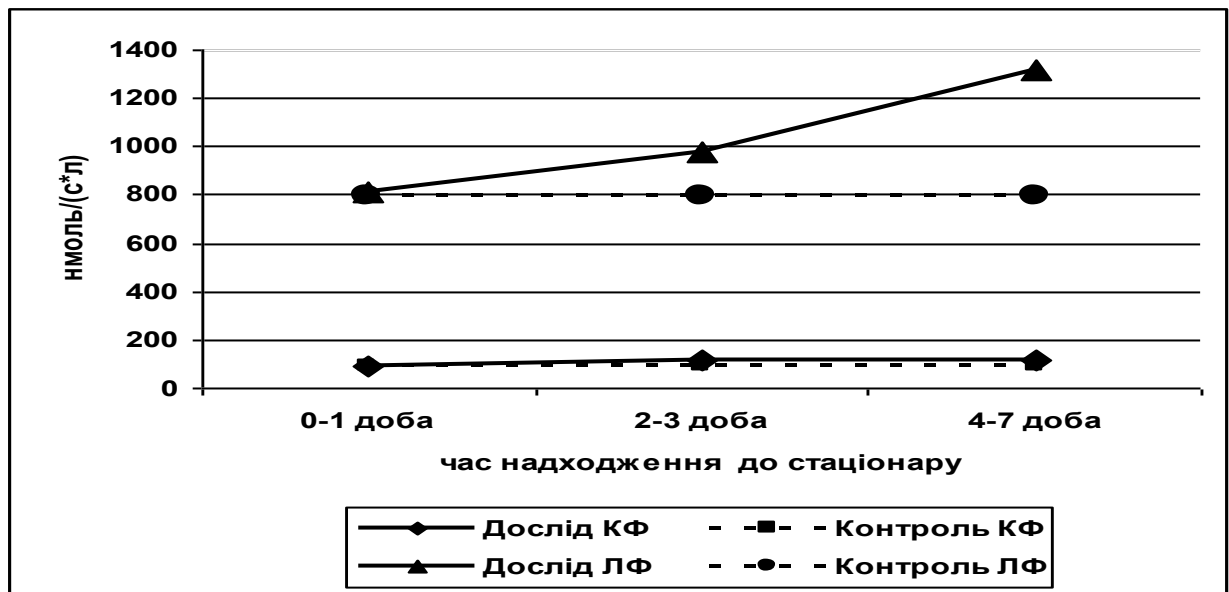


Рис.3.2 Графічне зображення залежності між добою надходження до стаціонару та рівнями кислої і лужної фосфатаз.

Рівень КФ мав тенденцію ($p \geq 0,05$) до збільшення, але тільки у пацієнтів, які звернулись за медичною допомогою через 2 доби після травми або пізніше. Така тенденція може бути пов'язана з розвитком запального процесу в ротовій порожнині та поступовим пригніченням певних ланок реактивності організму.

Щодо гідроксипроліну, то його рівень у пацієнтів, що звернулись пізніше 2 діб після отримання травми, також був вищим, порівняно з показниками контрольної групи: у пацієнтів групи Б – в 1,1-1,2 разу ($p < 0,05$), у пацієнтів групи В – в 1,3-1,4 разу ($p < 0,01$). Підвищення рівня гідроксипроліну, на нашу думку, також свідчить на користь посилення процесів остеорезорбції (рис. 3.3).

Таким чином, дослідження свідчать, що у першу добу після травми за рахунок руйнування кісткового матриксу відбувається зростання активності остеокластів, тоді як остеобласти активуються з другої доби після травми.

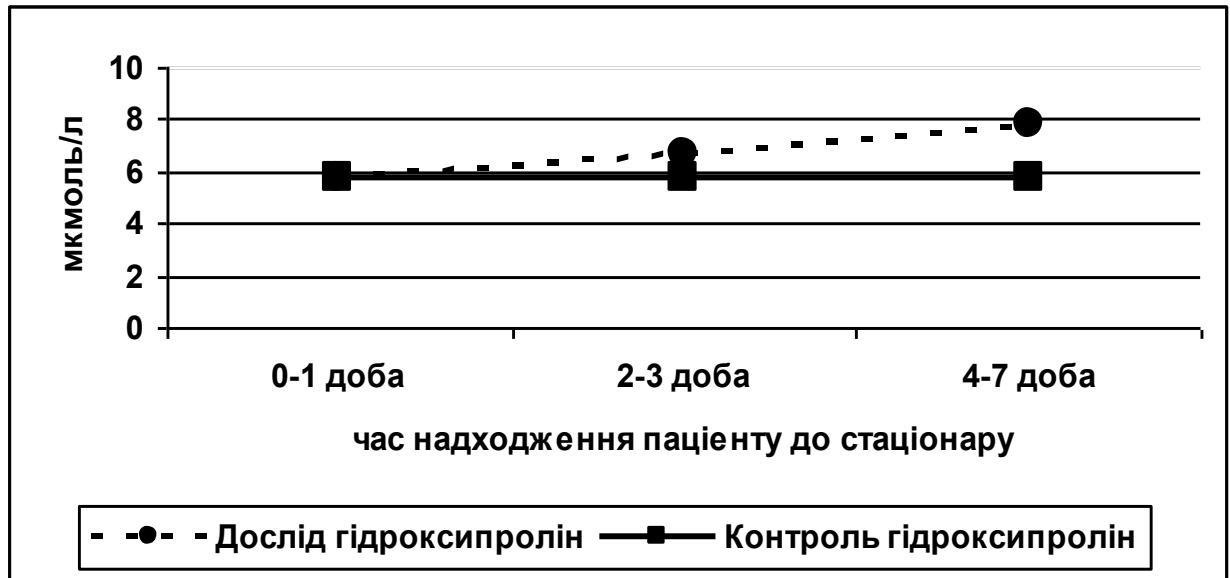


Рис.3.3 Графічне зображення залежності між добою надходження пацієнту до стаціонару та рівнем гідроксипроліну.

Узагальнюючи лабораторні дані зазначимо, що нами відмічена залежність ступеня підвищення рівня остеорезорбції та кісткоутворення від часу після отримання травми. Такі відхилення у рівні біохімічних маркерів можуть бути обумовлені порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини внаслідок травми.

3.2 Стан процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової рідини

У нормальних умовах життєдіяльності клітин постійно присутній певний рівень перекисного окиснення ліпідів, індукований утворенням активних форм кисню. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) в клітинах підтримується на постійному рівні завдяки багаторівневій антиоксидантній системі захисту. Антиоксидантна система (АОС) підтримує в організмі прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, а також регулює надмірні

кількості продуктів перекисного окиснення ліпідів. Тобто, збалансованість між обома частинами цієї системи – перекисного окиснення з одного боку і антиоксидантною активністю з іншого – є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності клітин.

Результати досліджень останніх років свідчать, що більшість патологічних процесів перебігає із значною інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та дисбалансом про- та антиоксидантних властивостей організму, тобто з виникненням оксидативного стресу. Вільні радикали ушкоджують клітинні мембрани, порушують внутрішньо- та зовнішньоклітинні обмінні процеси, активують процеси перекисного окиснення ліпідів, які супроводжуються синдромом пероксидації та зменшенням концентрації природних антиоксидантів. Зазначене призводить до дисбалансу окисно-відновних процесів та, в подальшому, до виснаження АОС.

Реакції вільнорадикального окиснення ініціюються активними формами кисню (АФК). До останніх відносяться супероксидний аніонрадикал, пергідроксильний, гідроксильний радикали та пероксид водню. Окрім продуктів відновлення кисню до активних форм його належать активовані кисневі метаболіти – молекули в синглетному стані та оксид азоту, пероксинітрит, гіпогалогеніти. Серед активних форм кисню найбільш стабільним є пероксид водню, найсильнішим окисником – гідроксильний радикал. Надмірне утворення активних кисневих метаболітів призводить до нагромадження продуктів ПОЛ, що при порушенні функціонування антиоксидантних систем негативно впливає на різноманітні ланки гомеостазу і є однією з причин багатьох захворювань. В умовах оксидантного стресу або посилення утворення АФК може відбуватись порушення функціонування ферментів АОС.

До ключових ензимів АОС відносять супероксиддисмутазу (СОД) та каталазу (КФ 1.11.1.6). СОД (КФ 1.15.1.1) каталізує перетворення вільного перекисного радикала, що утворюється в окисних реакціях клітини, до

перекису водню і кисню. Подальше перетворення перекису йде за участю каталази, оскільки обидва ензими входять до складу антиоксидантної системи та виконують функцію антиперекисного захисту.

Установлено, що у пацієнтів, які поступили до стаціонару у перші дві доби після травми показники стану ПОЛ-АОА майже не відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи, тоді як у хворих групи Б та групи В ці показники суттєво змінювались (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування, (M±m)

Група хворих	Середні показники ПОЛ і АОС		
	ТБК-АП, мкмоль/л	Каталаза, у.о.	СОД, од.акт/мл
А (n=39)	5,16±0,32	3,75±0,16	3,24±0,17**
Б (n=28)	6,49±0,34**	3,08±0,14**	2,51±0,19**
В (n=13)	8,0±0,36**	2,72±0,17**	2,39±0,23**
К (n=20)	4,69±0,33	3,95±0,12	3,53±0,19

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з групою контролю (К) (p<0,05).

Так, у хворих груп Б і В показники проміжних продуктів пероксидації були в середньому, в 1,4 разу (p<0,05) та 1,7 разу (p<0,05) вище, порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

При дослідженні показників ензимів антиоксидантної системи, з'ясовано, що активність супероксиддисмутази, яка каталізує перетворення вільного перекисного радикала, знижувалась, порівняно з контролем, у хворих груп Б та В, відповідно в 1,2-1,6 та 1,5-1,9 разу (p<0,05). Активність каталази у хворих вищевказаних груп також знижувалась: в групі Б, в середньому, в 1,3 і 1,2 разу (p<0,05), а в групі В – в 1,5 і 1,4 разу (p<0,05) відповідно показникам контролю та пацієнтів групи А (рис.3.4).

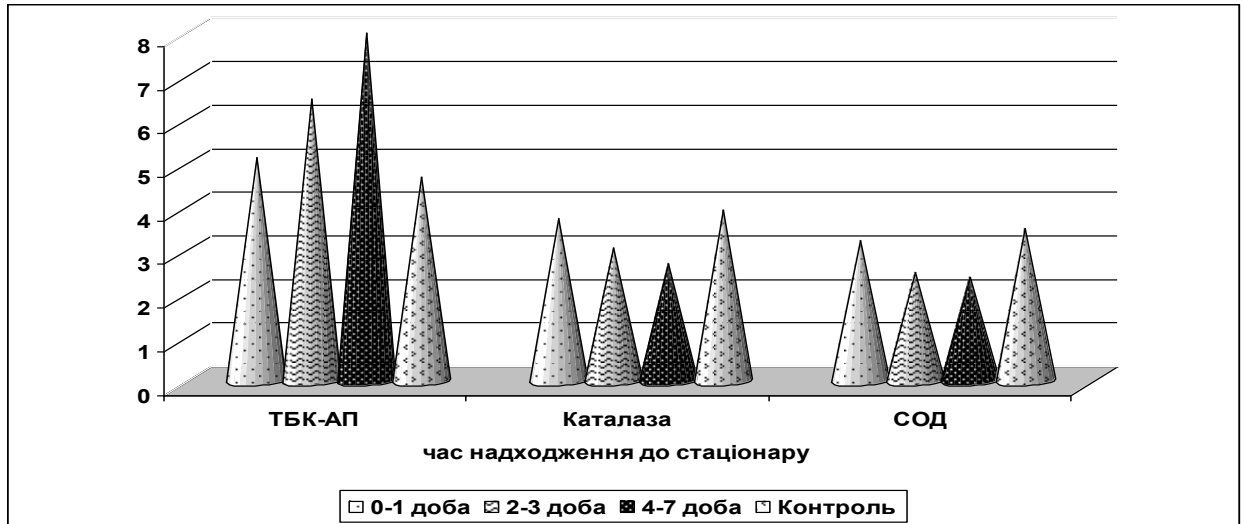


Рис.3.4 Графічне зображення залежності між добою надходження пацієнту до стаціонару та рівнем показників ПОЛ та ензимів АОС.

Вищезазначене свідчить про важливу роль ПОЛ та АОС в розвитку процесів запального характеру при пошкодженні тканин ротової порожнини. Таким чином, вивчення відхилень цієї ланки патогенезу сприятимуть прогнозуванню перебігу захворювання та подальшій оптимізації застосування антибактеріальної терапії.

3.3 Показники фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету

Фагоцитарна активність характеризує неспецифічну резистентність організму. Фагоцити першими контактують з інфекційними агентами. Саме в них збудники або знищуються, або, в разі незавершеного фагоцитозу, можуть залишитися життєздатними, зруйнувати об'єкт і навіть використовувати його як середовище розмноження. Крім того, фагоцити здійснюють представлення антигенів лімфоцитам та елімінують останні після завершення імунної відповіді. Внутрішньоклітинне перетравлення чужеродного агенту фагоцитами тісно пов'язане з респіраторним «вибухом», який призводить до загибелі патогенів.

При порівнянні показників фагоцитозу з'ясовано, що чим пізніше після отриманої травми пацієнти звертались до медичного закладу, тим більш низькими були показники фагоцитозу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Середні показники фагоцитарної ланки у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування, залежно від часу надходження пацієнту до стаціонару, ($M \pm m$)

Група хворих	Показники фагоцитозу			
	ФІ, (%)	ПФ, (у.о.)	Активність спонтанного НСТ-тесту, (%)	Активність індукованого НСТ-тесту, (%)
А (n=39)	71,89±0,96*	6,65±0,17*	24,66±0,56*	52,88±0,93
Б (n=28)	64,92±0,75*	5,74±0,14*	20,59±0,66*	46,83±0,74*
В (n=13)	47,75±0,5*	3,98±0,05*	11,25±0,5*	25,75±0,5*
К (n=20)	76,2±1,8	8,9±0,26	30,3±1,3	50,4±1,2

Примітка : * - достовірні відмінності у порівнянні з групою контролю (К) ($p < 0,05$).

Так, у пацієнтів групи А, порівняно з контролем, було відмічено лише тенденцію до зниження показників фагоцитарної ланки ($p \leq 0,05$), тоді як у хворих групи Б фагоцитарний індекс знижувався, в середньому, 1,2 разу ($p < 0,05$), ПФ – в 1,5 разу ($p < 0,05$), показники сНСТ – в 1,5 разу ($p < 0,05$), а іНСТ - в 1,1 разу ($p < 0,05$). Щодо показників хворих групи В, то функціональна активність їх фагоцитів була ще меншою: порівняно з контролем та показниками хворих групи А, відбувалось зниження ФІ, в 1,6 та 1,5 разу ($p < 0,05$), ПФ – в 2,2 і 1,7 разу ($p < 0,05$), сНСТ – в 2,7 й 2,2 разу ($p < 0,05$), іНСТ – в 1,9 та 2,0 разу ($p < 0,05$) відповідно (рис. 3.5).

Кореляційний аналіз виявив зворотну залежність між добою надходження пацієнту до стаціонару та показниками фагоцитозу (коефіцієнт кореляції Спірмена склав від – 0,71 до – 0,84).

На нашу думку це пов'язано з дією стресу, оскільки травма є стресовим фактором, який призводить до активації адаптаційних механізмів, в т.ч. до пригнічення певних ланок імунної системи. Але, незважаючи на зворотній

кореляційний зв'язок між часом звернення до стаціонару та показниками фагоцитозу, у всіх пацієнтів функціональна та метаболічна активність фагоцитів була на рівні референс-показників (фізіологічна норма).



Рис. 3.5 Графічне зображення залежності між добою надходження пацієнту до стаціонару та показниками фагоцитарної ланки.

Таким чином визначено, що на момент надходження пацієнтів до стаціонару, фагоцитарна ланка імунітету функціонувала без відхилень від вікових норм, встановлених для практично здорових людей та мала зворотню залежність від часу госпіталізації.

3.4 Показники системи цитокінів

Відомо, що травма, незалежно від вихідного загального стану хворого та рівня його імунореактивності, сама по собі спричиняє несприятливий ефект на діяльність основних регуляторних систем організму, що проявляється складним комплексом розладів і викликає пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

Дисбаланс місцевої і системної імунної реактивності організму проявляється, насамперед, у зміні цитокінового профілю. Дані зміни

варіюють залежно від ступеня пошкодження тканин і відображають процеси місцевого запалення та активації імунних механізмів захисту, причому зміни показників в слині не завжди збігаються з динамікою цитокінового профілю в крові.

Цитокіни є регуляторними пептидами, що приймають участь у формуванні та регуляції захисних сил організму. Так, інтерлейкін 1β (ІЛ- 1β) запускає реакції запального каскаду, стимулює синтез колагену, відіграє важливу роль у розвитку місцевого запального процесу, приймає участь у формуванні кісткової тканини та є медіатором взаємодії між імунною й нервовою системами. Інтерферон гама (ІФН- γ) бере пряму участь у формуванні й розвитку клітинної відповіді (Th1) імунної системи та здійснює регуляторні функції при розвитку гуморальної відповіді (Th2). Зниження здатності клітин продукувати ІФН- γ перешкоджає елімінації збудників, що може призводити до розвитку хронічної інфекції. Інтерлейкін 10 (ІЛ-10) має протизапальний й імуносупресивний ефект та викликає «переключення» імунної відповіді з Th1- на Th2-клітини. До того ж, він може пригнічувати протимікробну відповідь на початкових стадіях запалення, проте захищає організм від гіперзапалення й ушкодження тканин. Тому поглиблене вивчення ролі цитокінів в процесах життєзабезпечення щільних тканин зубів створює передумови для коректного втручання, як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

При дослідженні цитокінового профілю встановлено, що у пацієнтів групи А показники цитокінів у слині були на рівні відповідних показників контрольної групи, тоді як у сироватці крові рівень прозапального цитокіну ІЛ- 1β підвищувався, в середньому, в 2,0 разу ($p < 0,01$), а рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 та цитокіну ІФН- γ , за допомогою якого відбувається формування й розвиток клітинної та гуморальної відповідей, навпроти, знижувались, відповідно в 3,1 і 2,3 разу ($p < 0,01$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники цитокінового профілю у обстежених пацієнтів до лікування, залежно від часу їх надходження до стаціонару, ($M \pm m$)

Група хворих	Цитокіни, (пг/мл)					
	ІЛ-1 β ,		ІЛ-10		ІФН- γ	
	у слині	у сироватці крові	у слині	у сироватці крові	у слині	у сироватці крові
А (n=39)	2,66 $\pm$ 0,28	3,48 $\pm$ 0,33*	1,32 $\pm$ 0,12	1,74 $\pm$ 0,16*	4,67 $\pm$ 0,2	5,64 $\pm$ 0,23*
Б (n=28)	10,32 $\pm$ 0,89*	12,27 $\pm$ 0,91*	3,73 $\pm$ 0,29*	5,07 $\pm$ 0,32	10,46 $\pm$ 0,89*	12,53 $\pm$ 0,87
В (n=13)	18,77 $\pm$ 1,17*	21,41 $\pm$ 1,57*	10,12 $\pm$ 0,83*	12,68 $\pm$ 1,07*	19,24 $\pm$ 1,32*	21,38 $\pm$ 1,4*
К (n=20)	2,33 $\pm$ 0,59	1,72 $\pm$ 0,58	1,42 $\pm$ 0,19	5,41 $\pm$ 0,13	6,26 $\pm$ 1,21	12,76 $\pm$ 1,9

Примітка : * - достовірні відмінності у порівнянні з групою контролю (К) ($p < 0,01$).

З'ясовано, що у пацієнтів групи Б рівень ІЛ-1 β в біологічних рідинах що досліджувались (сироватка, слина) підвищувався, в середньому, відповідно в 3,6-3,8 і 4,4-7,1 разу ($p < 0,01$). Щодо рівней ІЛ-10 та ІФН- γ – вони підвищувались, в середньому, тільки в слині, відповідно в 2,8 і 2,1 разу ($p < 0,01$) та в 2,2 і 1,7 разу ($p < 0,01$), порівняно з показниками групи А та контролю (рис. 3.6 та 3.7).

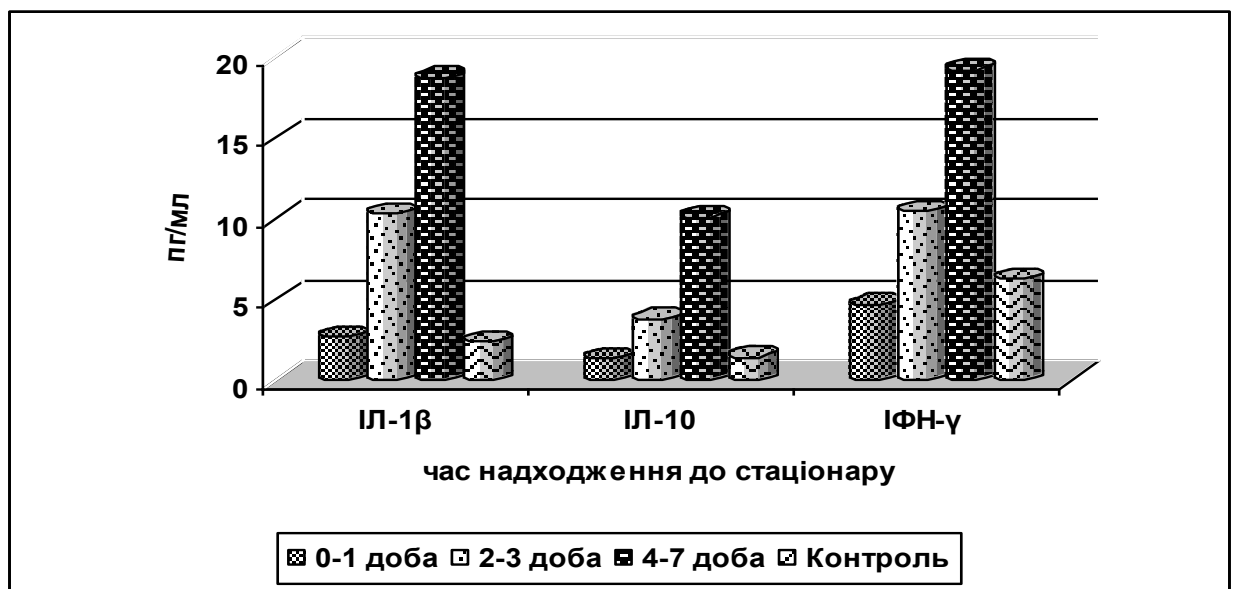


Рис. 3.6 Графічне зображення залежності між добою надходження пацієнту до стаціонару та показниками цитокінового профілю в слині.

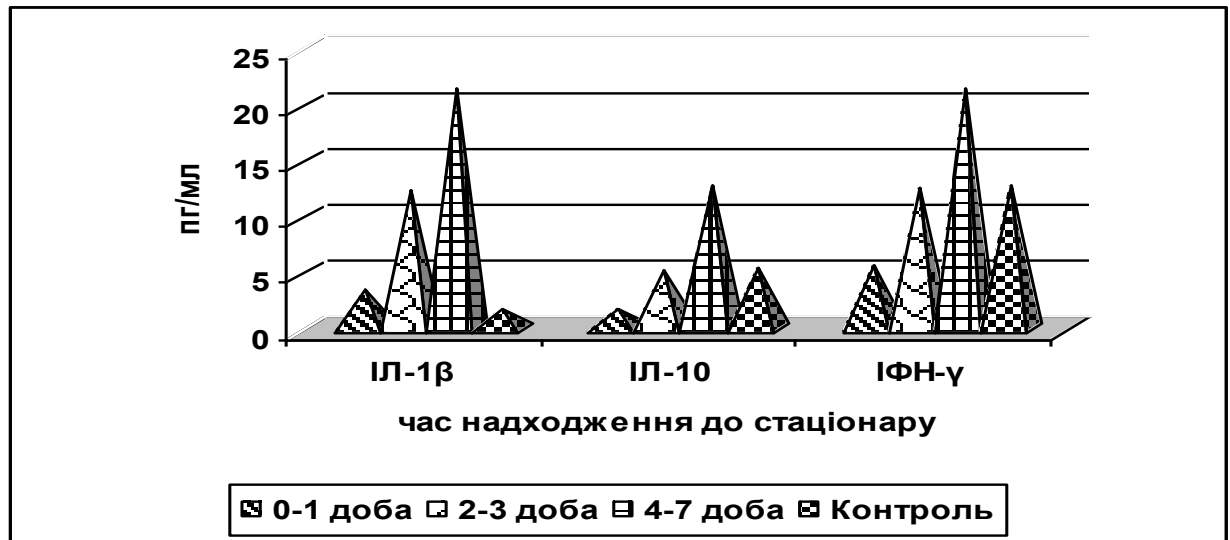


Рис. 3.7 Графічне зображення залежності між добою надходження пацієнту до стаціонару та показниками цитокінового профілю в сироватці крові.

У пацієнтів групи В рівень цитокінів підвищувався ще більше: ІЛ-1 β – в 6,15-7,05 разу ($p < 0,01$), ІЛ-10 – в 7,3-7,7 разу ($p < 0,01$), ІФН- γ – в 3,7-4,1 разу ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками хворих групи А. Зазначене вказує на активну імунну відповідь.

Кореляційний аналіз цитокінового профілю у сироватці крові та слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи, залежно від часу їх надходження до стаціонару, виявив сильну прямо пропорційну залежність між добою надходження пацієнту до стаціонару та рівнями досліджених цитокінів перед початком лікування (коефіцієнт кореляції Спірмена склав від 0,9 до 0,96) (рис. 3.8, 3.9).

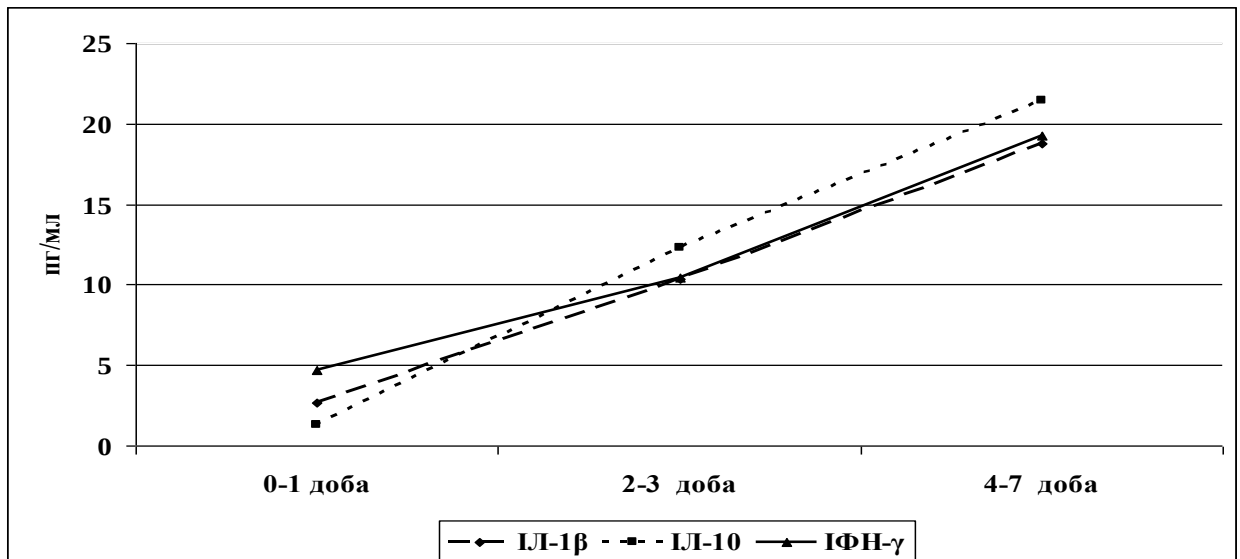


Рис. 3.8 Кореляційний аналіз цитокінового профілю в слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи залежно від часу їх надходження до стаціонару.

Збільшення вмісту інтерлейкіну 1β вказує на наростання запальних проявів за рахунок посиленого синтезу цього цитокіну імунокомпетентними клітинами на слизовій оболонці порожнини рота та/або його проникнення через щілину перелому з крові.

Протизапальний цитокін ІЛ-10 регулює специфічні імунні реакції та обмежує розвиток запалення. Зростання його рівня з кожним днем після травми є фізіологічною умовою попередження розвитку гіперзапальних ускладнень, зокрема травматичного остеомієліту.

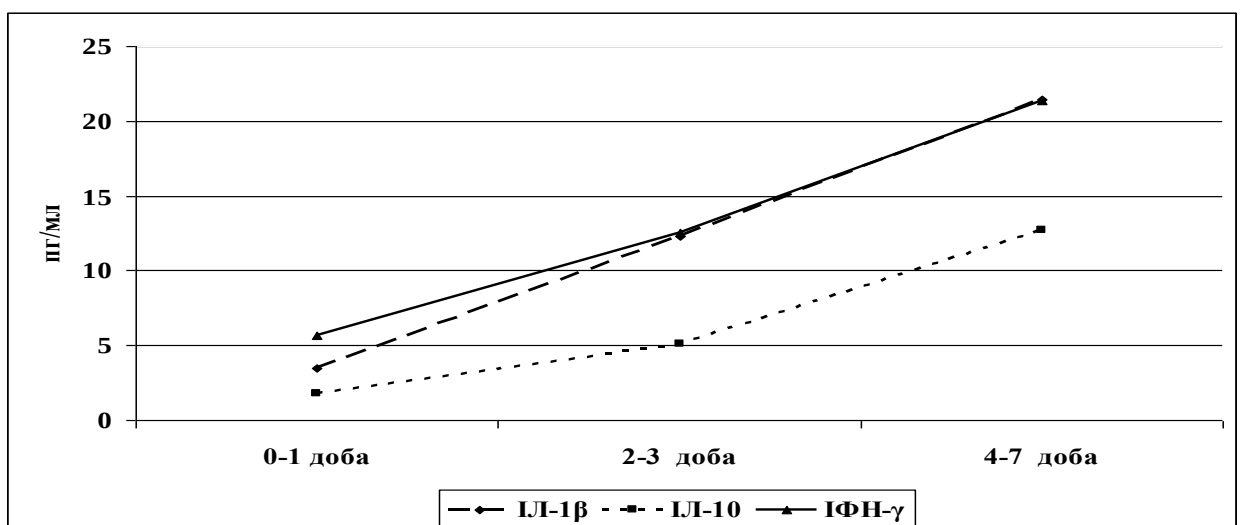


Рис. 3.9 Кореляційний аналіз цитокінового профілю в сироватці крові пацієнтів з переломами НЩ залежно від часу їх надходження до стаціонару.

Підвищення здатності клітин ротової порожнини продукувати інтерферон-гама може сприяти елімінації збудників та перешкоджати розвитку хронічної інфекції. За рівнем цього медіатора можливо судити про розвиток клітинної та гуморальної відповіді.

Узагальнюючи цей підрозділ зазначимо, що поглиблене вивчення ролі цитокінів в процесах життєзабезпечення щільних тканин зубів створює передумови для коректного втручання, як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

3.5 Стан місцевого імунітету ротової рідини

Загальновідомо, що слизові оболонки, у тому числі слизова оболонка порожнини рота, є першим захисним бар'єром між навколишнім середовищем і внутрішнім середовищем людини. Слизові оболонки мають комплекс факторів неспецифічного та специфічного імунологічного захисту, що забезпечує в більшості випадків надійний бар'єр на шляху проникнення патогенів. До них, у першу чергу, відносяться секреторний імуноглобулін А та лізоцим.

Лізоцим перешкоджає вільнорадикальному окисненню, бере участь в регуляції імунних і метаболічних процесів, в антигістамінних, антиантацидних, антитоксичних процесах, є загальною ланкою систем, які забезпечують мембраностабілізуючий ефект. Крім того, лізоцим перешкоджає проникненню чужорідних агентів до внутрішнього середовища організму шляхом стимуляції фагоцитозу, сприяє розпізнаванню антигенів, посилює кооперативні функції Т-популяцій лімфоцитів, бактеріолітичні й антиадгезивні властивості sIgA.

Секреторний імуноглобулін А є одним з головних факторів гуморального імунітету слизових оболонок, який забезпечує пригнічення адгезії і колонізації цих оболонок патогенними і умовно-патогенними бактеріями, здатний нейтралізувати віруси, зв'язувати токсини, аглютинувати бактерії та зв'язуватися з різними харчовими алергенами. Він

являє собою димер, ковалентно пов'язаний із секреторним компонентом, що надає молекулам стійкість до протеаз запального ексудату та мікроорганізмів, а також сприяє транспорту IgA та IgM. У комплексі з лізоцимом та комплементом sIgA має виражену бактерицидну та противірусну активність.

При дослідженні показників місцевого імунітету ротової порожнини встановлено, що у пацієнтів групи А та групи Б зазначені показники відповідали референс-значенням лабораторії. У хворих групи В показники місцевого імунітету виявилися нижчими за відповідні фізіологічні норми (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники місцевого імунітету у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування, залежно від часу надходження пацієнтів до стаціонару

Група хворих	Показники місцевого імунітету в слині, (М±m)	
	sIgA, (мг/л)	лізоцим, (мкг/мл)
А (n=39)	180,28±3,67*	52,97±0,85
Б (n=28)	150,43±7,11*	45,11±1,57*
В (n=13)	110,77±4,12	34,77±2,67*
К (n=20)	118,56±4,33	59,8±3,50

Примітка: * - достовірні відміни у порівнянні з групою контролю (К) (p<0,05).

Рівень sIgA в слині хворих групи А був, в середньому, вище в 1,5 разу (p<0,05), а групи Б – в 1,3 разу (p<0,05), порівняно з показниками контрольної групи. У пацієнтів групи В рівень димеру, ковалентно пов'язаного із секреторним компонентом, достовірно не відрізнявся від показників контролю.

Порівняння показників місцевого імунітету між групами хворих встановило, що вміст sIgA в слині пацієнтів групи Б знижувався, в середньому, в 1,2 разу (p<0,05) порівняно з пацієнтами групи А. Тоді, як у пацієнтів групи В кількість sIgA в слині знижувалась, в середньому, в 1,6 разу (p<0,05).

Аналогічно змінювався і вміст лізоциму: у пацієнтів групи Б кількість цього ензиму в слині знижувалась, в середньому, в 1,2 разу ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами групи А та в 1,3 разу ($p<0,05$) порівняно з контролем, у хворих групи В – в 1,5 та 1,7 разу ($p<0,05$) відповідно.

При проведенні кореляційного аналізу встановлена зворотна залежність між часом надходження пацієнтів до стаціонару та показниками місцевого імунітету в слині травмованих осіб до початку лікування (рис. 3.10, 3.11).

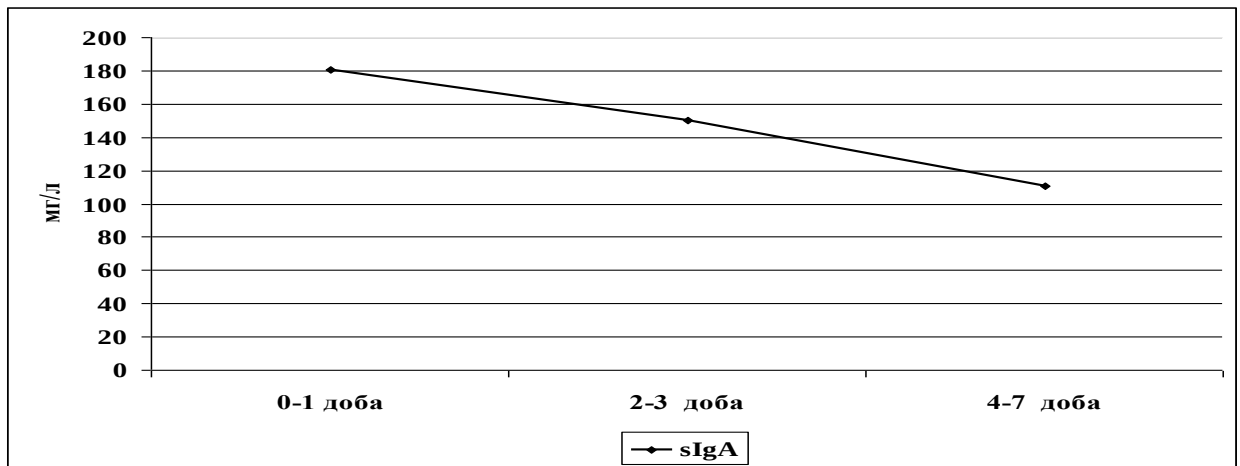


Рис. 3.10 Кореляційний аналіз рівня sIgA в слині пацієнтів з переломами НЩ залежно від часу їх надходження до стаціонару (коефіцієнт кореляції $r = -0,77$).

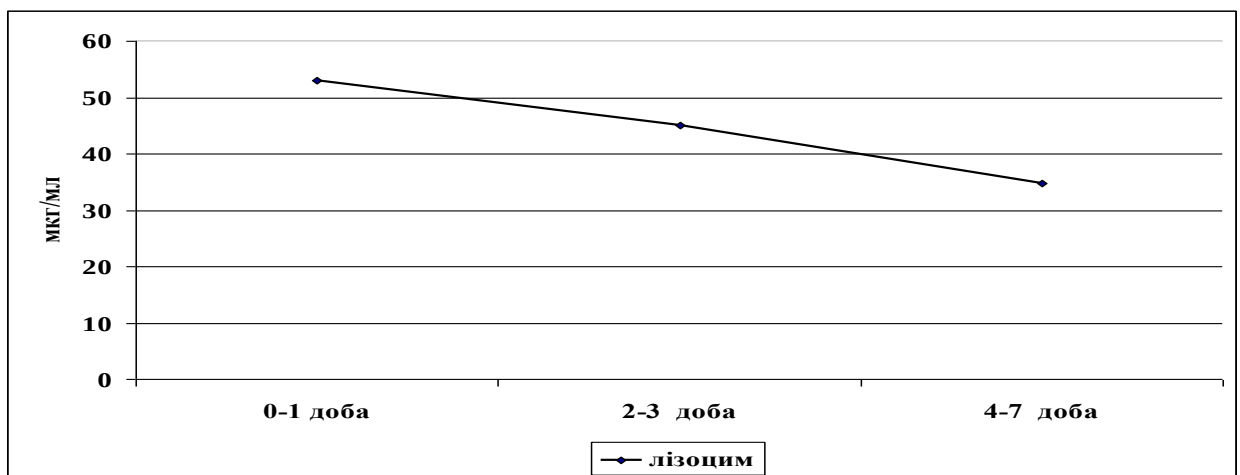


Рис. 3.11 Кореляційний аналіз рівня лізоциму в слині пацієнтів з переломами НЩ залежно від часу їх надходження до стаціонару (коефіцієнт кореляції $r = -0,78$).

Отримані результати свідчать про поступове пригнічення місцевих бактерицидних факторів у обстежених, що може призвести до надлишкової сенсibilізації організму мікробними або іншими антигенами та обумовити порушення рівноваги імунологічного гомеостазу. За результатами рівней лізоциму й sIgA в слині хворих можливо проводити лікування й коректування призначеної терапії.

3.6 Видовий склад мікробного пейзажу порожнини рота у ділянці перелому нижньої щелепи та його антибіотикочутливість

Мікробний пейзаж ротової порожнини у травмованих осіб проаналізовано у залежності від терміну, що пройшов з моменту травми до госпіталізації постраждалих (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Видовий склад мікроорганізмів від хворих з переломами нижньої щелепи у залежності від строків госпіталізації до початку лікування

Представники груп мікроорганізмів	Кількість хворих та частота вилучення (%) мікроорганізмів при госпіталізації			Усього (n=80)
	група А (n=39)	група Б (n=28)	група В (n=13)	
1	2	3	4	5
Ентеробактерії	7,7	96,4	100,0	53,8
НФГНБ*	2,6	25,0	84,6	23,8
Гнієрідні коки (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp</i> з β -гемолітичними властивостями)	5,1	53,6	84,6	35,0
Грамнегативні анаеробні бактерії	0	42,9	100,0	31,3
Стрептококи з α -гемолітичними властивостями	100,0	96,4	53,8	91,3
Ентерококи	5,1	46,4	61,5	28,8
Нейсерії	100,0	89,3	15,4	8,3

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
Грампозитивні неспороутворюючі палички (<i>Corynebacterium spp</i> , <i>Lactobacillus spp</i>)	51,7	10,7	0	22,5
Гемофіли	10,3	42,9	15,4	22,5
Дріжджеподібні гриби роду <i>Candida</i>	0	0	30,8	5,0

Примітка: * НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії родів *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*.

Мікробні ценози у пацієнтів групи А суттєво відрізняються від мікрофлори інших двох груп постраждалих, що звернулися за медичною допомогою в більш пізні строки. Перш за все це стосується бактерій, які можуть спричиняти розвиток гнійно-запальних ускладнень. Так, частота виділення ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних бактерій (НФГНБ), стафілококів та β -гемолітичних стрептококів при обстеженні хворих групи А була нижчою відповідно в 12,5-13,0; 9,6-32,5 та 10,5-16,6 разу порівняно з травмованими двох інших груп ($p < 0,05$). При цьому просліджується залежність виділення гнієрідних бактерій від строків госпіталізації хворих. У хворих групи В зі слизової оболонки порожнини рота НФГНБ та стафілококи разом з β -гемолітичним стрептококом були вилучені у 1,6-3,4 разу частіше, що свідчить наскільки, на фоні відсутності медичної допомоги, важливу роль в заміні індигенної мікрофлори порожнини рота на етіологічно значущі бактерії відіграють строки госпіталізації хворих.

Суттєві відмінності в структурі ценозів спостерігаються і стосовно симбіотичної мікрофлори (α -гемолітичний стрептокок, непатогенні нейсерії, грампозитивні неспороутворюючі палички та інші), яка відіграє важливе значення в перебігу фізіологічних процесів, у підтримуванні трофіки слизової оболонки порожнини рота та складає основу природного захисного бар'єру верхніх дихальних шляхів. Як видно з таблиці 3.6, у хворих групи А

в мікробних ценозах домінує індигенна мікрофлора, тоді як пізня госпіталізація призводить до її зменшення за рахунок бактерій, які часто визивають гнійно-запальні ускладнення раньового процесу.

Важливо відзначити, що мікробні угруповання, залежно від строків надання медичної допомоги хворим, характеризуються різною частотою вилучення ентерококів та грамнегативних анаеробних бактерій. Ентерококи мають значну потенційну здатність посилювати запальні процеси і є антагоністами по відношенню не тільки до представників індигенної мікрофлори, але й гнієрідних бактерій. Основна загроза полягає в тому, що вони природно малочутливі до більшості антибіотиків, що застосовуються на сьогоднішній день у медичній практиці. Тому призначення протимікробних препаратів при лікуванні стоматологічних хворих без урахування резистентних властивостей ентерококів може призвести до селекції останніх у ротовій порожнині та сприяти розвитку ускладнень. Так, у хворих групи Б та групи В ентерококи були виділені у 46,4% та 61,5% випадків, тоді як у хворих групи А частота позитивних результатів складала 5,1% ($p < 0,05$).

Частота вилучення грамнегативних анаеробних бактерій у ротовій порожнині часто корелює, згідно з даними літератури, з розвитком запальних процесів у зазначеній ніші. Тому присутність їх у зростаючій кількості (від 0 до 100%) при подовженні строків віддаленості надання медичної допомоги від моменту отримання травми також можна віднести до прогностичних ознак можливості розвитку ускладнень. Погіршення стану ушкоджених тканин відображається також і заселенням обстежених біотопів дріжджеподібними грибами у 30,8 % хворих групи В, присутність яких в групі А та групі Б не було відмічено.

Таким чином, представлений матеріал свідчить, що мікрофлора порожнини рота при переломах нижньої щелепи дуже динамічно змінюється у бік зменшення симбіотичних бактерій та інтенсивного заселення мікробами, які часто є причиною гнійно-запальних ускладнень.

Визначення спектру антибіотикочутливості проводили стосовно бактерій, які мали етіологічне значення у розвитку гнійно-запальних ускладнень у ротовій порожнині хворих з переломами нижньої щелепи. До вказаних мікроорганізмів віднесли 56 ізолятів грамнегативних паличок (представники ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бактерій) та 26 штамів грампозитивних коків (золотавий стафілокок, піогенний стрептокок, стоматokok). Результати досліджень представлені в таблицях 3.7, 3.8.

Таблиця 3.7

Антибіотикочутливість мікроорганізмів, ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до лікування (%)

Препарати	Питома вага штамів, що виявились					
	грамнегативні бактерії (n=56)			грампозитивні бактерії (n=26)		
	R	I	S	R	I	S
Ампіцилін	82,1	3,6	14,3	30,8	15,4	53,8
Амоксицилін	80,3	5,4	14,3	11,5	7,7	80,8
Амоксиклав	78,5	5,4	16,1	3,8	7,7	88,5
Кліндаміцин	не визначали			15,4	7,7	76,9
Лінкоміцин	не визначали			15,4	7,7	76,9
Цефазолін	78,5	19,7	1,8	-	-	100,0
Цефтріаксон	17,9	23,2	58,9	3,8	15,4	80,8
Цефоперазон	8,9	8,9	82,2	3,8	15,4	80,8
Цефексім	32,3	19,7	48,0	84,7	11,5	3,8
Цефепім	8,9	12,6	78,5	34,7	11,5	53,8
Офлоксацин	12,6	12,6	74,8	42,3	23,0	34,7
Ципрофлоксацин	10,7	12,6	76,7	42,3	23,0	34,7
Гентаміцин	5,3	12,6	82,1	26,9	11,5	61,6
Амікацин	1,8	-	98,2	23,0	9,8	73,2

Примітки: R – резистентні штами; I – помірно-стійкі штами; S – чутливі штами.

Таблиця 3.8

Чутливість до антисептиків мікроорганізмів, ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до лікування (%)

Препарати	Питома вага штамів, що виявились					
	грамнегативні бактерії (n=56)			грампозитивні бактерії (n=26)		
	R	I	S	R	I	S
Декаметоксин	8,9	37,5	53,6	-	50,0	50,0
Хлоргексидин	23,2	62,5	14,3	-	23,0	77,0
Гексетидин-хлорбутанол	42,9	50,0	7,1	-	30,8	69,2

Примітки: R – резистентні штами; I – помірно-стійкі штами; S – чутливі штами.

Аналіз результатів визначення чутливості грамнегативних ізолятів до протимікробних засобів показав, що жоден препарат не володів стовідсотковою активністю проти вилучених бактерій. До цефоперазону та представників аміноглікозидів чутливими виявились більше 80,0 % штамів. Фторхінолони та цефалоспорин IV покоління цефепім проявляли активність щодо 74,8-78,5 % культур. З антибіотиків, які найчастіше застосовуються у схемі лікування хворих з переломами нижньої щелепи, лише цефтріаксон мав ефективність на рівні 58,9 %.

Антисептичні засоби для місцевого застосування вважаються ефективними, навіть коли мікроорганізми є помірно-стійкими до них. Сумарний відсоток чутливих та помірно-стійких штамів до декаметоксину становив 91,1; до хлоргексидину – 76,8; гексетидин-хлорбутанолу – 57,1.

Гнієрідні коки – золотавий стафілокок, піогенний стрептокок, стоматококи виявились більш чутливими до етіотропних засобів. Захищені пеніциліни, цефалоспорини I-III поколінь, лінкозаміни та амікацин ефективно подавляли життєдіяльність бактерій на 73,2-100,0%. До антисептичних препаратів резистентних популяцій грампозитивної флори не виявлено.

Аналіз даних таблиці 3.8 свідчить про те, що ефективно впливати на мікрофлору, що ускладнює перебіг посттравматичного періоду у хворих з переломами нижньої щелепи, тільки за допомогою хіміотерапевтичних препаратів системної дії можливо тільки при застосуванні антибіотиків широкого спектру дії або при комбінації двох або більше протимікробних засобів, що збільшує ризик виникнення побічних ефектів. Натомість, результати дослідження активності протестованих антисептичних засобів *in vitro* показують їх ефективність стосовно штамів бактерій, стійких до антибіотиків системної дії.

Узагальнюючи результати розділу зазначимо, що клініко-лабораторні показники хворих при надходженні до стаціонару залежали від строків з моменту отримання травми. Майже всі показники у хворих, які звернулись за медичною допомогою впродовж перших двох діб, були на рівні показників групи контролю.

Установлено, що показники процесу протікання остеорезорбції й кісткоутворення, ступеню ініціювання реакцій вільнорадикального окиснення й функціонування ферментів АОС та розвитку імунної відповіді залежали від часу після отриманої травми: при госпіталізуванні в більш пізні строки після отримання травми у пацієнтів було відмічено поступове пригнічення певних ланок реактивності організму.

З'ясовано, що дослідження певних показників ротової рідини є достатньо інформативним – за ступенем активності ензимів антиоксидантної системи та рівнем місцевого імунітету й цитокінів можливо прогнозувати подальший перебіг хвороби та робити диференційоване призначення схеми медикаментозного лікування пацієнтів з переломами нижньої щелепи. Наприклад, якщо у хворого при обстеженні рівень секреторного імуноглобуліну А, лізоциму, інтерферону-гама, каталази й супероксиддисмутази відповідає фізіологічній нормі, це вказує на нормальний стан реактивності організму та надає підстави щодо доцільності призначення антибактеріальних засобів.

РОЗДІЛ IV

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОЮ МЕТОДИКОЮ (I КЛІНІЧНА ГРУПА)

4.1 Клінічна характеристика хворих

У I клінічну групу ввійшли 30 хворих з травматичними переломами нижньої щелепи. У 9 хворих (30%) відмічалися одиночні переломи, у 21 хворого (70%) двобічні.

При обстеженні хворих на момент надходження в клініку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, загальний стан усіх пацієнтів оцінювався як ближчий до задовільного.

У перші дві доби після травми в стаціонар надійшло 46,7% з досліджуваних постраждалих, від 2 до 4 діб – 33,3%, після 4 діб – 20% пацієнтів I клінічної групи. Таким чином, більшість хворих отримало медичну допомогу у ранні строки після травми.

Основними спільними скаргами у хворих були такі як: біль у нижній щелепі, що збільшується при рухах щелепою, порушення прикусу, неможливість приймати їжу.

У 23 хворих (76,7%) спостерігалось незначне порушення конфігурації обличчя за рахунок післятравматичного набряку м'яких тканин у ділянці перелому, у 7 хворих (23,3%) набряк при надходженні був відсутній. У хворих з двобічними переломами нижньої щелепи припухлість м'яких тканин частіше спостерігалася лише в ділянці одного перелому. Шкіра у ділянці перелому була нормального кольору, у складку збиралася. Симптоми прямого, непрямого навантаження були позитивні в ділянці переломів. У порожнині рота відмічалися розриви слизової оболонки в ділянці перелому у 27 хворих (90%), у 3 хворих слизова оболонка порожнини рота була без візуальних травматичних пошкоджень. Слизова оболонка порожнини рота була блідо-рожевого кольору без ознак запалення, при пальпації безболісна. Порушення прикусу спостерігалось у 28 хворих (93,3%).

У день надходження до стаціонару перелом фіксувався за допомогою дротяних назубних шин за Тігерштедтом та гумової тяги задля міжщелепного витяжіння, за показаннями видалялися зуби з щілини перелому. В майбутньому, на фоні медикаментозної терапії, що проводилася, регулярно контролювалися стан шин і міжщелепного витяжіння з необхідною корекцією, велике значення надіялося гігієнічному догляду за порожниною рота.

На наступну добу після проведення шинування хворі позначали покращення самопочуття, однак все ще зберігалися як больовий синдром, так і інфільтрат у ділянці перелому. Причому припухлість з'являлася і у хворих, конфігурація обличчя яких при надходженні не була порушена.

Середній термін розсмоктування інфільтрату склав $4,5 \pm 0,9$ дні.

Больовий синдром, що виникає після перелому нижньої щелепи, обумовлений як самою травмою й ступенем пошкодження тканин, так і вираженістю запальних явищ, що супроводжують перелом. Його тривалість багато в чому залежить від часу і якості репозиції, іммобілізації уламків і швидкості ліквідації запальних реакцій. Тому іншим критерієм доцільності використання антибіотикотерапії при адекватній іммобілізації уламків можуть служити терміни зникнення болю, багато в чому суб'єктивний показник, але тим не менш той, що дає певну інформацію. Термін зникнення болю в ділянці перелому нижньої щелепи у хворих I групи склав $3,7 \pm 0,8$ дні.

Кількісні характеристики больового синдрому у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи до і після лікування відображені на рис.4.1.

У хворих з переломами нижньої щелепи у динаміці лікування рівень самооцінки болю знижувався від $7,0 \pm 0,5$ до $3,3 \pm 0,2$, а через 30 днів – до $1,5 \pm 0,1$. Найбільш значуще зниження кількості слів, що використовуються для опису болю за шкалами опитувальника Р.Мелзака, спостерігалось для аферентної шкали.

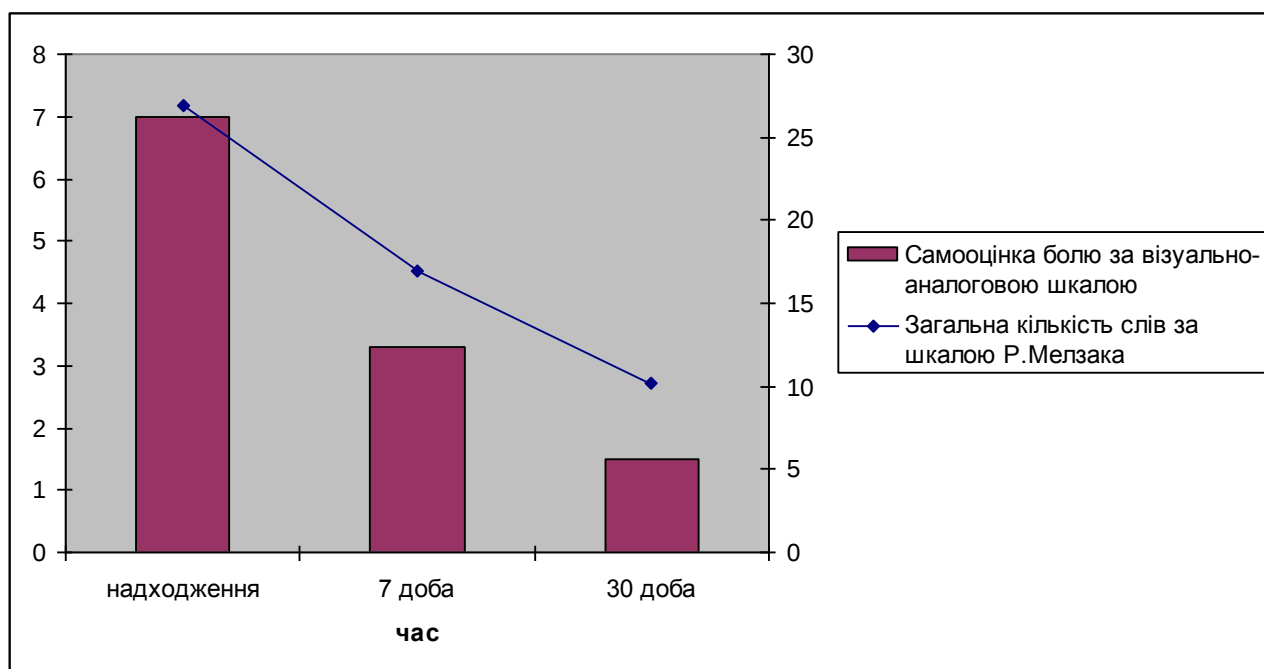


Рис.4.1 Динаміка показників больового синдрому у хворих І клінічної групи у динаміці лікування.

Загальна кількість слів за шкалою Мелзака через 7 днів після репозиції уламків знижувалась з $26,9 \pm 1,3$ до $16,9 \pm 0,9$, а через 30 днів – до $10,2 \pm 0,9$.

4.2 Біохімічні дослідження

4.2.1 Стан маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів до та після лікування

З'ясовано, що стан маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів І клінічної групи до початку лікування відрізнявся за певними показниками від аналогічних показників групи практично здорових осіб (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка змін показників маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів І клінічної групи при надходженні та після лікування, ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Середні показники маркерів ремоделювання кісткової тканини,				
	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	КФ, нмоль/(с·л)	ЛФ, нмоль/(с·л)	Гідроксипролін, мкмоль/л
Результати при надходженні, (n=30)	1,37±0,24*	0,41±0,12	162±37*	922±158	7,12±0,23*
Результати на 30 добу з надходження, (n=17)	0,85±0,23	0,54±0,12	86±24	811±139	5,88±0,23
Контрольна група, (n=20)	0,86±0,23	0,54±0,11	87±23	798±136	5,76±0,21

Примітка : * - достовірні відмінності у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Так, у хворих з переломами нижньої щелепи, достовірно збільшувався рівень кальцію, кислої фосфатази й гідроксипроліну та відмічено тенденцію до підвищення лужної фосфатази й зниження фосфору.

При вивченні показників маркерів ремоделювання кісткової тканини залежно від комплексу терапевтичних засобів, визначено, що після проведеного лікування всі досліджені показники виходили на рівень показників контрольної групи. Так, у пацієнтів цієї групи після лікування рівень кальцію знижувався, в середньому, в 1,6 разу ($p < 0,05$) (рис.4.2, рис.4.3), кислої фосфатази – в 1,9 разу ($p < 0,05$) й гідроксипроліну – в 1,2 разу ($p < 0,05$).

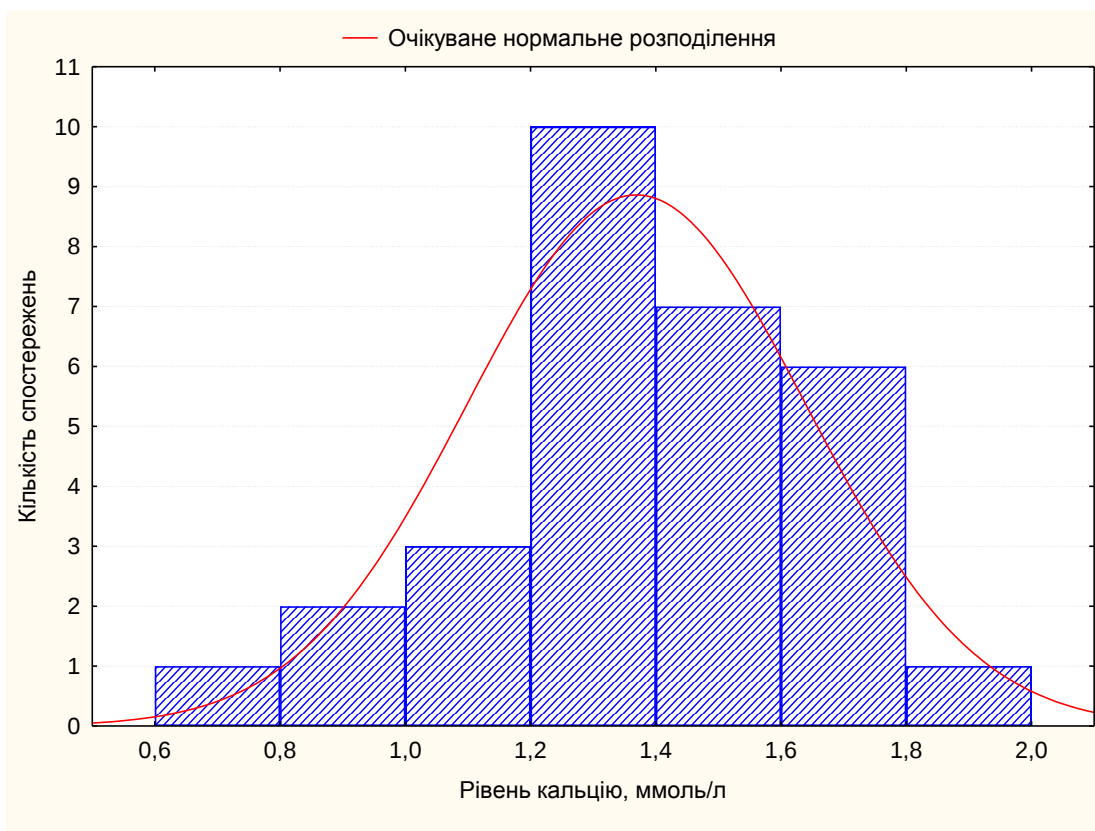


Рис. 4.2 Рівень кальцію ротової рідини при надходженні у хворих I клінічної групи.

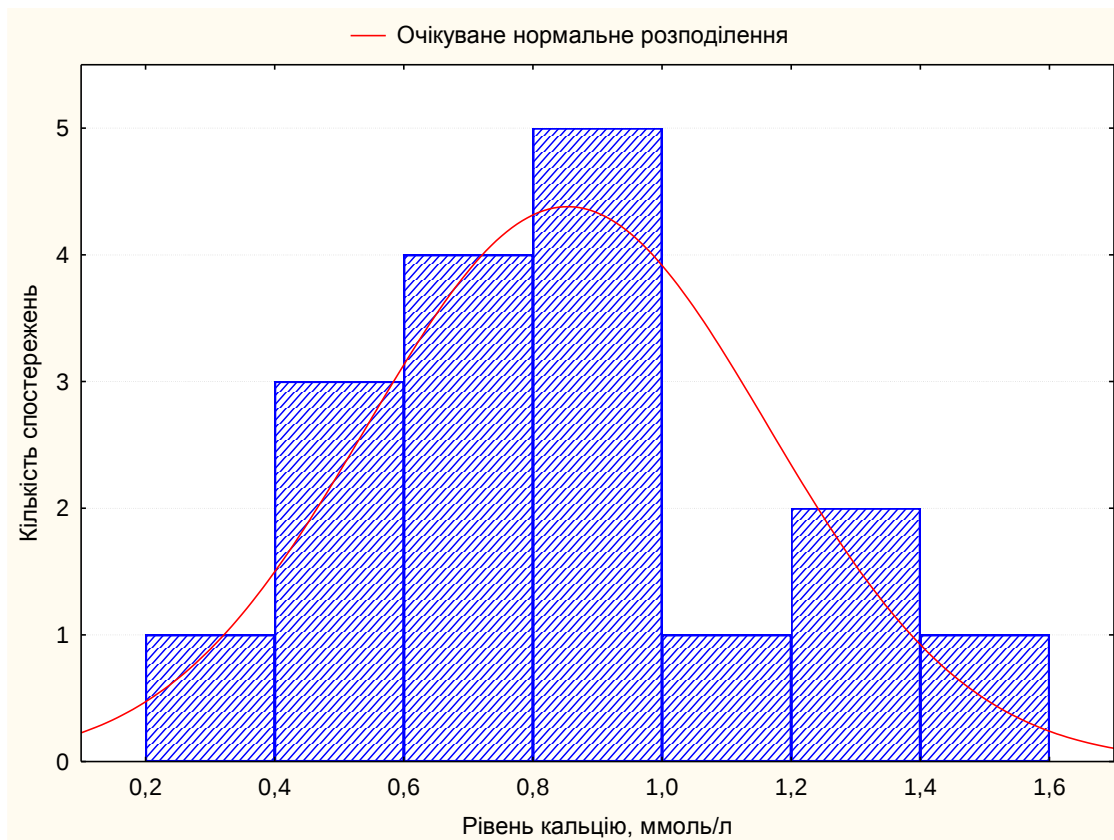


Рис. 4.3 Рівень кальцію ротової рідини на 30 добу після надходження у хворих I клінічної групи.

Порівняльний аналіз з відповідними показниками контрольної групи встановив, що показники маркерів ремоделювання кісткової тканини достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялись між цими групами.

Відомо, що оптимальне співвідношення Ca/P в ротовій рідині повинно бути на рівні 1,67. Співвідношення Ca/P у пацієнтів I клінічної групи до лікування було 3,3, а після складало, в середньому, 1,57. Це нижче ніж у групі практично здорових осіб (1,59). Зазначене свідчить про те, що після застосування антибактеріальної терапії, в слині виникають недостатньо сприятні умови для відновлення кісткової тканини.

Аналіз у даній групі відсотку пацієнтів з високою активністю КФ встановив, що після лікування висока активність КФ була відмічена у 53 % пацієнтів (рис. 4.4).

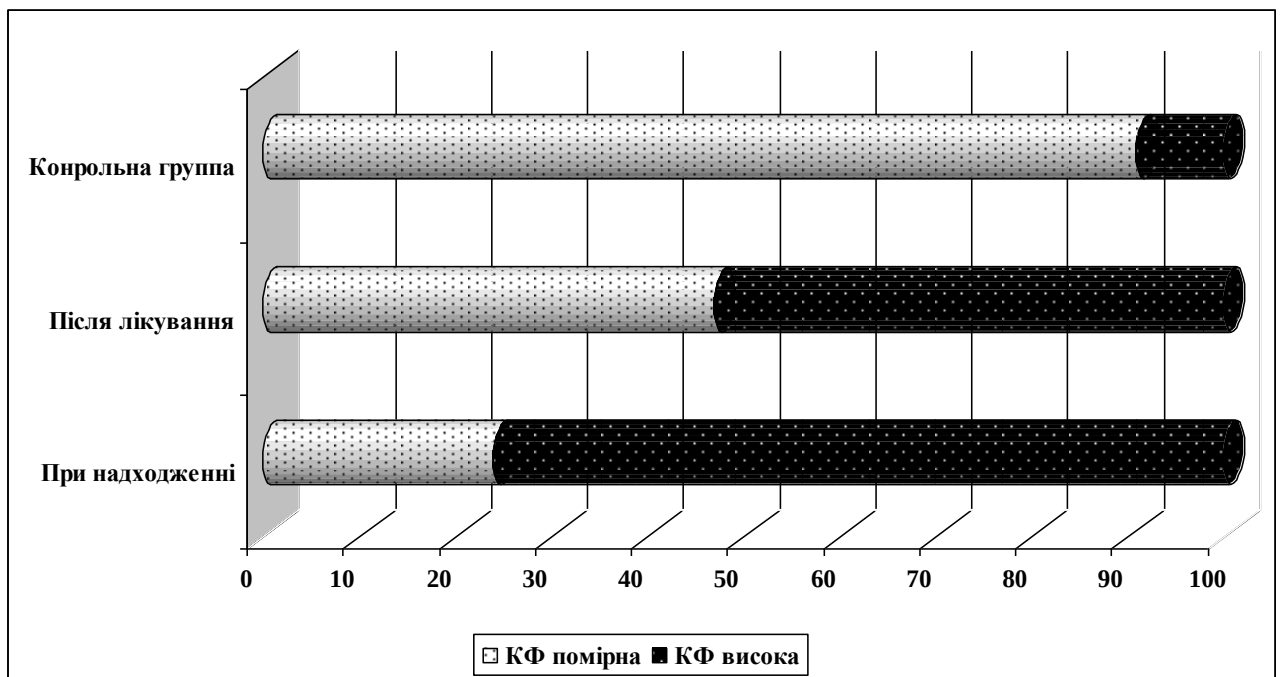


Рис. 4.4 Відсоток пацієнтів з високою активністю кислої фосфатази.

Така висока активність цього ензиму може обумовити розвиток гіперзапалення та сприяти подальшій сенсibiliзації організму.

4.2.2 Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування

Дослідження стану вільнорадикальних процесів й антиоксидантного захисту у пацієнтів І клінічної групи до початку лікування встановило, що показники які досліджувались, мали достовірну відміну від аналогічних показників ПОЛ і АОС групи практично здорових осіб (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка показників антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів у пацієнтів І клінічної групи, ($M \pm m$)

Клінічні групи хворих	Середні показники ПОЛ і АОС		
	ТБК-АП, мкмоль/л	Каталаза, у.о.	СОД, од.акт/мл
Результати при надходженні, (n=30)	7,9 $\pm$ 0,36*	2,68 $\pm$ 0,17*	2,41 $\pm$ 0,23*
Результати на 30 добу з надходження, (n=17)	6,92 $\pm$ 0,38*	3,32 $\pm$ 0,18*	3,28 $\pm$ 0,17
Контрольна група (n=20)	4,69 $\pm$ 0,33	3,95 $\pm$ 0,12	3,53 $\pm$ 0,19

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

З'ясовано, що у пацієнтів І клінічної групи через місяць з моменту надходження до стаціонару після проведеного лікування показники антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів поступово нормалізувались, однак все одне не досягали рівня показників групи умовно здорових пацієнтів. Так, при застосуванні антибактеріальних засобів рівень ТБК-АП у пацієнтів цієї групи, знижувався, в середньому, в 1,15 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними показниками. Рівень ферментів АОС підвищувався, в середньому, в 1,2-1,4 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, за допомогою клініко-лабораторних показників функціонального стану ПОЛ-АОА хворих до та після лікування з'ясовано, що застосування антибіотиків викликає надмірне утворення продуктів

перекисного окислення ліпідів. А це, в свою чергу, негативно впливає на певні ланки гомеостазу.

Вищезазначене свідчить про важливу роль ПОЛ та АОС в розвитку процесів запального характеру при пошкодженні тканин ротової порожнини. Таким чином, вивчення відхилень цієї ланки патогенезу сприятимуть прогнозуванню перебігу захворювання та подальшій оптимізації застосування антибактеріальної терапії.

4.3 Імунологічні дослідження

4.3.1 Стан фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету у пацієнтів до та після лікування

Визначено, що функціональна активність фагоцитів у пацієнтів І клінічної групи до початку лікування відповідала рівню референс-показників (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники фагоцитарної ланки у пацієнтів І клінічної групи при надходженні та після лікування, ($M \pm m$)

Клінічні групи хворих	Показники фагоцитозу			
	ФІ, (%)	ПФ, (у.о.)	Активність спонтанного НСТ-тесту, (%)	Активність індукованого НСТ-тесту, (%)
Результати при надходженні, (n=30)	66,8±1,14*	5,78±0,2*	22,6±0,67*	50,17±1,45
Результати на 30 добу з надходження, (n=17)	48,57±0,82*	4,5±0,2*	14,0±0,58*	22,33±0,6*
Контрольна група, (n=20)	76,2±1,8	8,9±0,26	30,3±1,3	50,4±1,2

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

Порівняння показників І клінічної групи з показниками практично здорових пацієнтів встановило, що ФІ був нижче, в середньому, в 1,15 разу

($p < 0,05$), ПФ – в 1,5 разу ($p < 0,05$), активність сНСТ – в 1,3 разу ($p < 0,05$). Показники іНСТ між собою достовірно не відрізнялись.

Аналіз показників фагоцитарної ланки після лікування визначив, що ФІ знижувався, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,05$), ПФ – в 1,3 разу ($p < 0,05$), активність сНСТ – в 1,6 разу ($p < 0,01$), а іНСТ – в 2,2 разу ($p < 0,01$).

Порівняння відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів розподілялось наступним чином: 48% нейтрофілів, що брали активну участь в фагоцитозі, фагоцитували не менш 5 мікробних клітин, 39% – 3-4 й 13% – мали 1-2 мікробну клітину, тобто у здорових осіб 72% нейтрофілів мали високу фагоцитарну активність (рис. 4.5).

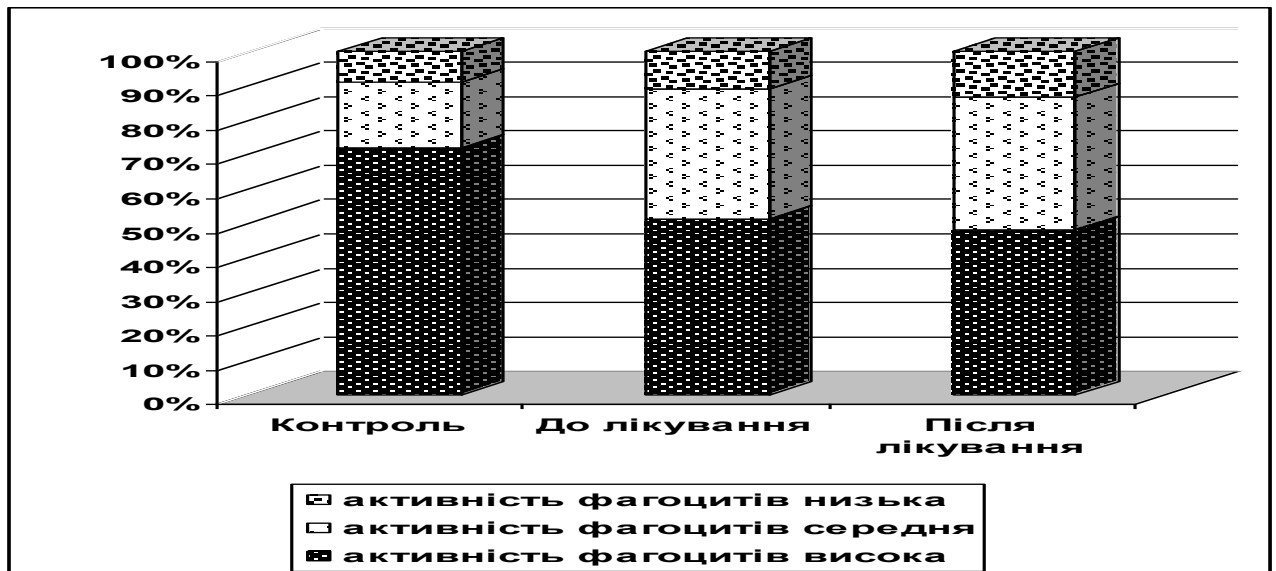


Рис. 4.5 Розподіл нейтрофілів за здатністю поглинати мікробні клітини в І клінічній групі до та після лікування.

Зазначене свідчить про пригнічення протимікробними засобами фагоцитарної ланки імунітету.

4.3.2 Цитокінетичний профіль у пацієнтів до та після лікування

Дослідження цитокінетичного профілю у пацієнтів І клінічної групи до початку лікування встановило достовірні відмінності показників, порівняно з показниками умовно здорових пацієнтів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка змін показників цитокінового профілю у обстежених пацієнтів І клінічної групи при надходженні та після лікування

Рівень цитокінів, (пг/мл)		Групи пацієнтів		
		Результати при надходженні, (n=30)	Результати на 30 добу з надходження, (n=17)	Практично здорові пацієнти, (n=20)
сироватка	ІЛ-1 β	9,53 $\pm$ 0,98*	0,89 $\pm$ 0,10*	1,72 $\pm$ 0,58
	ІЛ-10	4,71 $\pm$ 0,51*	1,18 $\pm$ 0,12*	5,41 $\pm$ 0,13
	ІФН- γ	10,58 $\pm$ 0,73	0,52 $\pm$ 0,07*	12,76 $\pm$ 1,89
слина	ІЛ-1 β	7,92 $\pm$ 0,81*	0,63 $\pm$ 0,11*	2,33 $\pm$ 0,59
	ІЛ-10	3,62 $\pm$ 0,38*	0,87 $\pm$ 0,09*	1,42 $\pm$ 0,19
	ІФН- γ	9,1 $\pm$ 0,81*	0,27 $\pm$ 0,06*	6,26 $\pm$ 1,21

Примітка: * – різниця достовірна між показниками пацієнтів з переломами НЩ і практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Згідно отриманих результатів рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β , як в сироватці крові, так і в слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи, був достовірно ($p < 0,01$) вище, в середньому, в 3,4-5,5 разу, порівняно з показниками практично здорових осіб.

У хворих з переломами рівень ІЛ-10 в сироватці крові був, в середньому, нижче в 1,15 разу ($p < 0,05$), тоді як в слині навпаки – вище, в середньому, в 2,5 разу ($p < 0,01$), порівняно з показниками групи практично здорових осіб.

Рівень ІФН- γ в сироватці крові пацієнтів з переломами НЩ достовірно не відрізнявся від показників практично здорових осіб, тоді як в слині осіб з переломами відмічалось достовірне підвищення цього цитокіну, в середньому, в 1,45 разу ($p < 0,05$).

Через місяць з моменту надходження до стаціонару після проведеного лікування, у сироватці крові рівень цитокінів становив: ІЛ-1 β – (0,89 $\pm$ 0,10)

пг/мл, ІЛ-10 – $(1,18 \pm 0,12)$ пг/мл, ІФН- γ – $(0,52 \pm 0,07)$ пг/мл, а у слині був наступним: ІЛ-1 β – $(0,63 \pm 0,11)$ пг/мл, ІЛ-10 – $(0,87 \pm 0,09)$ пг/мл, ІФН- γ – $(0,27 \pm 0,06)$ пг/мл.

Тобто, у пацієнтів, які приймали антимікробні засоби, в середньому, в усіх біологічних рідинах що досліджувались, рівень ІЛ-1 β був нижче в 2,6-2,7 разу ($p < 0,05$), рівень ІЛ-10 — в 1,2-1,4 разу ($p < 0,05$), рівень ІФН- γ – в 2,7-2,8 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними показниками.

При аналізі показників цитокінів після терапії (з застосуванням та без застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування) встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. Так, рівень ІЛ-1 β був, в середньому, нижче в 4,4-5,6 разу, рівень ІЛ-10 – в 3,0-3,5 разу, а ІФН- γ – в 6,7-9,7 разу. Тобто, у осіб, які отримували в комплексі терапії протимікробні препарати, відбувалось пригнічення продукції як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що свідчить про розвиток дисбалансу в імунній системі пацієнтів.

Таким чином відбувається різке зниження імунореактивності хворих, які приймали протимікробні препарати. Отримані дані підтверджують висновки науковців про те, що антибактеріальні препарати є потужними імунодепресантами.

4.3.3 Стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування

Показники місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів І клінічної групи при надходженні до стаціонару становили: рівень sIgA – $(153,7 \pm 7,01)$ мг/л, лізоциму – $(45,27 \pm 1,80)$ мкг/мл. Порівняння показників досліджуваної групи і групи практично здорових осіб встановило, що у пацієнтів з переломами щелепи рівень sIgA був, в середньому, в 1,3 разу

вище ($p < 0,05$), а рівень лізоциму, навпроти, в 1,2 разу нижче ($p < 0,05$) (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка змін показників місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів І клінічної групи при надходженні та після лікування

Клінічні групи хворих	Середні показники місцевого антимікробного імунітету, ($M \pm m$)	
	sIgA, (мг/л)	лізоцим, (мкг/мл)
Результати при надходженні, (n=20)	153,7 $\pm$ 7,01*	45,27 $\pm$ 1,80*
Результати на 30 добу з надходження, (n=17)	97,53 $\pm$ 0,94*	28,93 $\pm$ 0,83*
Контрольна група, (n=20)	118,96 $\pm$ 1,18	56,96 $\pm$ 1,75

Примітка: * – різниця достовірна між показниками пацієнтів ($p < 0,05$).

Наступною ланкою досліджень стало вивчення реакцій місцевого імунітету на застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування.

Після лікування у пацієнтів І клінічної групи вміст sIgA та лізоциму в слині достовірно ($p < 0,05$) знижувався, в середньому, в 1,6 разу ($p < 0,01$).

Таке суттєве зниження лізоциму після лікування у пацієнтів, що отримували протимікробні засоби, свідчить про недостатню бактерицидну спроможність слини та може призводити до реінфекції й розвитку патологічних змін у ротовій порожнині.

4.4 Мікробіологічні дослідження

Проведено порівняльне вивчення мікробіоценозів ротової порожнини у І клінічній групі хворих при надходженні до стаціонару до початку лікувальних заходів та через 14 днів потому, тобто через 7-9 після припинення курсу антибіотиків (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Мікробіологічна характеристика біоценозів, ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до та після лікування за схемою, що включає антибіотичні засоби системного застосування

№ п/п	Представники родів та видів мікроорганізмів	Строки обстеження хворих (n=30)			
		до лікування		через 14 днів після госпіталізації	
		частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)	частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)
1	2	3	4	5	6
1	<i>Streptococcus spp</i> з α-гемолітичними властивостями	90,0	7,9±0,7	50,0*	4,3±0,6*
2	<i>Streptococcus spp</i> з β-гемолітичними властивостями	16,7	4,2±0,6	0	-
3	<i>Staphylococcus spp</i> , у т.ч.	33,3	3,6±0,5	3,3*	3,2
4	<i>S. aureus</i>	20,0	3,6±0,2	0	-
5	<i>Enterococcus spp</i>	30,0	4,6±0,6	83,3*	5,2±0,8
6	<i>Stomatococcus spp</i>	6,7	5,1±0,5	0	-
7	<i>Corynebacterium spp</i>	16,7	4,3±0,2	0	-
8	<i>Lactobacillus spp</i>	3,3	3,1	0	-
9	<i>Haemophilus spp</i>	20,0	5,6±0,4	50,0*	6,4±0,9*
10	<i>Neisseria spp</i>	83,3	6,6±0,7	23,3*	3,6±0,4*
11	<i>Moraxella spp</i>	6,7	4,2±0,5	0	-
12	НФГНБ ¹	23,3	3,5±0,2	0	-

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6
13	Enterobacteriaceae	56,7	4,8±0,6	30,0*	3,4±0,3*
14	<i>Veillonella spp</i>	6,7	4,0±1,0	0	-
15	<i>L. buccalis</i>	10,0	3,1±0,1	10,0	3,2±0,1
16	<i>Peptostreptococcus spp</i>	6,7	4,0±1,0	0	-
17	<i>Peptococcus sp</i>	3,3	3,6	0	-
18	<i>Actinomycetes spp</i>	6,7	3,3±0,2	6,7	3,4±0,2
19	<i>Bacteroides spp</i>	10,0	4,5±0,5	6,7	4,0±1,0
20	<i>Porphyromonas spp</i>	3,3	4,7	0	-
21	<i>Prevotella spp</i>	10,0	4,5±0,3	6,7	4,0±0,5
22	<i>Fusobacterium spp</i>	6,7	5,2±0,4	6,7	4,5±1,0
23	<i>Candida spp</i>	3,3	3,3	50,0*	3,6±0,3

Примітка: ¹НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії родів *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*; * різниця достовірна між показниками ($p < 0,05$).

У таблиці 4.6 наведені сумарні дані мікробного пейзажу у хворих групи з наявністю антибіотиків у схемі лікування. Застосування останніх дозволило зменшити кількість представників НФГНБ та гнієрідних бактерій (у т.ч. β -гемолітичних стрептококів, *S. aureus*) до нульових показників.

До позитивних результатів також слід віднести відсутність зростання частоти вилучення грамнегативних анаеробних мікробів, що спостерігалися у хворих у разі госпіталізації у пізні строки. До того ж, щільність заселення слизової оболонки порожнини рота зазначеними бактеріями була невисокою ($\lg 4,0-4,5$ КУО/г).

Поряд зі зменшенням показників частоти вилучення бактерій та щільності мікробної колонізації, застосування антибіотиків дало і негативні наслідки. Значних порушень зазнала симбіотична мікрофлора. Це, в першу чергу, стосується α -гемолітичних стрептококів. Частота їх виділення та щільність заселення зменшилась у 1,8 разу ($p < 0,05$). Такі зрушення у ценозах

можуть призвести до послаблення природного захисного бар'єру не тільки у локальних травмованих ділянках тканин, але й у межах усієї ротової порожнини.

Під впливом антибіотиків відбулося селекційне зростання більш ніж у 2 рази ентерококів. Та обставина, що збільшилась тільки частота їх виділення, тоді як показники щільності залишилися на вихідному рівні, свідчить, що етіологічно значущі зміни у субпопуляціях можуть досить реально відбуватися при різних комбінаціях й інтенсивності антибіотикотерапії. Тим більше, що пошуки оптимального вибору протимікробних препаратів ще не закінчені. Про це свідчить недостатня ефективність етіотропного лікування у разі домінування в ділянці перелому ентеробактерій. Хоча під впливом антибіотиків частота їх вилучення зменшилась, але вона залишалась на досить високих показниках.

Поряд зі зменшенням субпопуляційної чисельності більшості асоціантів ротової порожнини після прийому антибіотиків, вони спричиняють також і появу нових співчленів мікробних угруповань. Включення у ценози дріжджоподібних грибів можливо доцільно віднести до перестороги, оскільки щільність їх у місцях заселення низька. Але високі показники виділення цих мікробів й обмежений арсенал протигрибкових препаратів примушує віднести такі зміни у мікрофлорі до підґрунтя високого ризику розвитку ускладнень.

Антибіотикочутливість вилучених після лікування штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій статистично не відрізнялась від їх чутливості до початку терапії.

Значне збільшення частоти вилучення дріжджеподібних грибів роду кандиди у цій групі хворих зумовило проведення визначення чутливості ізолятів *Candida spp* до антисептичних препаратів (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Чутливість до антисептичних засобів дріжджеподібних грибів роду кандиди (n=15), ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи після лікування

Препарати	Питома вага штамів, що виявились (%)		
	R	I	S
Декаметоксин	0	26,7	73,3
Хлоргексидин	86,7	13,3	0
Гексетидин-хлорбутанол	60,0	40,0	0

Примітки:

R – резистентні штами; I – помірно-стійкі штами; S – чутливі штами.

Результати, приведені в таблиці 4.7, засвідчують, що декаметоксин при місцевому застосуванні здатен ефективно впливати на життєздатність дріжджеподібних грибів. Найнижча протигрибкова активність визначена у хлоргексидину – лише 2 з 15 досліджених штамів проявляли помірну стійкість до препарату і жоден не виявився чутливим до нього. Вказане орієнтує на цілеспрямоване місцеве застосування лікарських форм декаметоксину з метою профілактики кандидозних уражень слизових оболонок ротової порожнини у випадку призначення пацієнтам системних антибіотичних засобів.

У якості ілюстрації нижче наводяться короткі виписки з медичних карток стаціонарних хворих з травматичними переломами нижньої щелепи.

Хворий С., 1992 року народження (історія хвороби №4.1856). Звернувся 05.04.13 зі скаргами на біль, набряк в ділянці кута нижньої щелепи з лівого боку, біль при рухах нижньої щелепи в ділянці кута ліворуч, обмеження відкривання рота. Зі слів хворого травму отримав годину тому – був побитий невідомим. Свідомість не втрачав, нудоти, блювоти, порушення координації не зазначав. З перенесених захворювань відзначає дитячі інфекції, ОРВІ. Наявність хронічних загальносоматичних захворювань і алергічних реакцій заперечує.

Дані об'єктивного дослідження: загальний стан задовільний, температура тіла $36,8^{\circ}\text{C}$. Конфігурація обличчя змінена за рахунок помірного колатерального набряку м'яких тканин інфраорбітальної ділянки з правого боку, в ділянці кута нижньої щелепи з лівого боку. Шкірні покриви фізіологічної забарвлення. Регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. При дослідженні нижньої щелепи визначається патологічна рухливість уламків, крепітація, симптоми прямого й непрямого осьових навантажень позитивні в ділянці кута з лівого боку, тіла з правого боку, симптом «щаблі» не визначається. Відкривання рота обмежене до 3 см, болісно. Прикус не порушений. Слизова оболонка в ділянці 38 зубу блідо-рожева, волога, цілісність не порушена, відзначається розрив слизової оболонки в ділянці 42, 43 зубів. На рентгенограмі нижньої щелепи в прямій, лівій боковій проекціях (рис. 4.6, рис. 4.7) визначається порушення цілісності щелепи у вигляді лінійних дефектів кісткової тканини з чіткими краями в ділянці кута щелепи з лівого боку, 42, 43 зубів, зміщення кісткових фрагментів не визначається. 38 зуб - ретенований, несформовані верхівки коренів, розташовується в щілині перелому.



Рис.4.6 Рентгенограма нижньої щелепи хворого С у прямій проекції.



Рис.4.7 Рентгенограма нижньої щелепи хворого С. у лівій боковій проекції.

Загальний аналіз крові: Лейкоцити – $8,3 \times 10^9$ / л, еритроцити – $5,0 \times 10^{12}$ / л, гемоглобін – 151 г / л, ШОЕ – 4 мм / год.; лейкоформула: лімфоцити – 12%, нейтрофіли – 79%, моноцити – 8%, еозинофіли – 1%. Біохімічний аналіз крові: Са – 0,82 ммоль / л; Р – 0,41 ммоль / л; КФ – 137 нмоль / (с·л); ЛФ – 1024 нмоль / (с·л); ТБК-АП – 8,02 мкмоль/л; Каталаза – 2,72 у.о.; СОД – 2,39 од.акт/мл. Визначення рівня гідроксипроліну у сечі: 6,94 мкмоль/л. Імунограма сироватки крові: ФІ – 67,86%; ПФ – 5,81 у.о.; сНСТ – 22,62%; іНСТ – 49,62%; ІЛ-1 β – 9,98 пг/мл; ІЛ-10 – 5,02 пг/мл; ІФН- γ – 11,12 пг/мл. Імунограма ротової рідини: ІЛ-1 β – 8,16 пг/мл; ІЛ-10 – 3,78 пг/мл; ІФН- γ – 9,59 пг/мл; sIgA – 156,12 мг/л; лізоцим – 44,74 мкг/мл

Діагноз: Травматичний двобічний перелом нижньої щелепи в ділянці кута з лівого боку та 42, 43 зубів без зміщення відламків.

В умовах місцевого знеболення Sol.Ultracaini D.S. Forte 4% - 6 ml проведено накладення двощелепних назубних шин Тігерштедта з зачіпними петлями. Прикус фіксований в звичному для хворого положенні міжщелепними гумовими тягами.

Проведена контрольна рентгенографія – положення уламків задовільне.

Призначено: Цефтріаксон 1,0 г 2 рази на день внутрішньом'язово протягом 5 днів; Моваліс 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 5 днів; Кетанов 1 мл внутрішньом'язово одноразово після операції; Супрастин 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 5 днів, обробка порожнини рота розчином декаметоксину.

06.04.13 Перша доба після операції.

Хворий пред'являє скарги на дискомфорт від шин, зазначає незначну болючість в ділянці кута нижньої щелепи з лівого боку. Загальний стан задовільний. Температура тіла 36,8°C. При огляді: набряк м'яких тканин зменшився, шкірні покриви фізіологічного забарвлення, регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований у звичному для хворого положенні.

08.04.13 3 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,5°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічного забарвлення. Пальпація безболісна, підщелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведена заміна гумових тяг.

10.04.13. 5 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,5°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічного забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація безболісна, регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведена заміна гумових тяг.

12.04.13. 7 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,7°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічного забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація

безболісна, регіонарні лімфовузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведена заміна гумових тяг. Хворий виписується зі стаціонару.

03.05.13. 29 доба після операції (амбулаторний прийом).

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,7°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покрови фізіологічної забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація безболісна, регіонарні лімфовузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведене зняття шин.

Біохімічний аналіз крові: Са – 0,87 ммоль / л; Р – 0,55 ммоль / л; КФ – 109 нмоль / (с·л); ЛФ – 956 нмоль / (с·л); ТБК-АП – 7,18 мкмоль/л; Каталаза – 3,41 у.о.; СОД – 3,24 од.акт/мл. Визначення рівня гідроксипроліну у сечі: 5,28 мкмоль/л. Імунограма сироватки крові: ФІ – 49,24%; ПФ – 4,53 у.о.; сНСТ – 14,56%; іНСТ – 22,63%; ІЛ-1 β – 0,94 пг/мл; ІЛ-10 – 1,22 пг/мл; ІФН- γ – 0,56 пг / мл. Імунограма ротової рідини: ІЛ-1 β – 0,72 пг/мл; ІЛ-10 – 0,91 пг/мл; ІФН- γ – 0,31 пг/мл; sIgA – 98,18 мг/л; лізоцим – 29,18 мкг/мл.

РОЗДІЛ V

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ЗАПРОПОНОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ (II КЛІНІЧНА ГРУПА)

5.1 Клінічна характеристика хворих

В основну групу ввійшли 50 хворих з травматичними переломами нижньої щелепи. У 27 хворих (54%) відмічалися одиночні переломи, у 23 хворих (46%) двобічні.

При обстеженні хворих на момент надходження в клініку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії загальний стан всіх пацієнтів оцінювався як ближчий до задовільного.

У перші дві доби після травми в стаціонар надійшло 50% постраждалих, від 2 до 4 діб – 36%. Таким чином, більшість хворих отримало медичну допомогу у ранні строки після травми.

Основними спільними скаргами у хворих були такі як: біль у нижній щелепі, що збільшується при рухах щелепи, порушення прикусу, неможливість приймати їжу.

У 36 хворих (72%) спостерігалось незначне порушення конфігурації обличчя за рахунок післятравматичного набряку м'яких тканин у ділянці перелому, у 14 хворих (28%) набряк при надходженні був відсутній. У хворих з двобічними переломами нижньої щелепи припухлість м'яких тканин частіше спостерігалася лише в ділянці одного перелому. Шкіра у ділянці перелому була нормального кольору, у складку збиралася. Симптоми прямого, непрямого навантаження були позитивні в ділянці переломів. У порожнині рота відмічалися розриви слизової оболонки в ділянці перелому у 39 хворих (78%), у 11 хворих слизова оболонка порожнини рота була без візуальних травматичних пошкоджень. Слизова оболонка порожнини рота була блідо-рожевого кольору без ознак запалення, при пальпації безболісна. Порушення прикусу спостерігалось у 46 хворих (92%).

У день надходження до стаціонару перелом фіксувався за допомогою дротяних назубних шин за Тігерштедтом та гумової тяги задля міжщелепного витяжіння, за показаннями видалялися зуби з щілини перелому. В майбутньому, на фоні медикаментозної терапії, що проводилася, регулярно контролювалися стан шин і міжщелепного витяжіння з необхідною корекцією, велике значення надіялося гігієнічному догляду за порожниною рота.

На наступну добу після проведення шинування хворі позначали покращення самопочуття, однак все ще зберігалися як больовий синдром, так і інфільтрат у ділянці перелому. Причому припухлість з'являлася і у хворих, конфігурація обличчя яких при надходженні не була порушена.

Середній термін розсмоктування інфільтрату склав $4,3 \pm 0,6$ дні.

Больовий синдром, що виникає після перелому нижньої щелепи, обумовлений як самою травмою й ступенем пошкодження тканин, так і вираженістю запальних явищ, що супроводжують перелом. Його тривалість багато в чому залежить від часу і якості репозиції, іммобілізації уламків і швидкості ліквідації запальних реакцій. Тому іншим критерієм доцільності використання антибіотикотерапії при адекватній іммобілізації уламків можуть служити терміни зникнення болю, багато в чому суб'єктивний показник, але тим не менш той, що дає певну інформацію. Термін зникнення болю в ділянці перелому нижньої щелепи у хворих основної групи склав $3,4 \pm 0,5$ дні.

Кількісні характеристики больового синдрому у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи до і після лікування відображені на рис.5.1.

У хворих з переломами нижньої щелепи у динаміці лікування рівень самооцінки болю знижувався від $7,3 \pm 0,5$ до $2,8 \pm 0,2$, а через 30 днів – до $1,4 \pm 0,1$. Найбільш значуще зниження кількості слів, що використовуються для опису болю за шкалами опитувальника Р.Мелзака, спостерігалось для аферентної шкали.

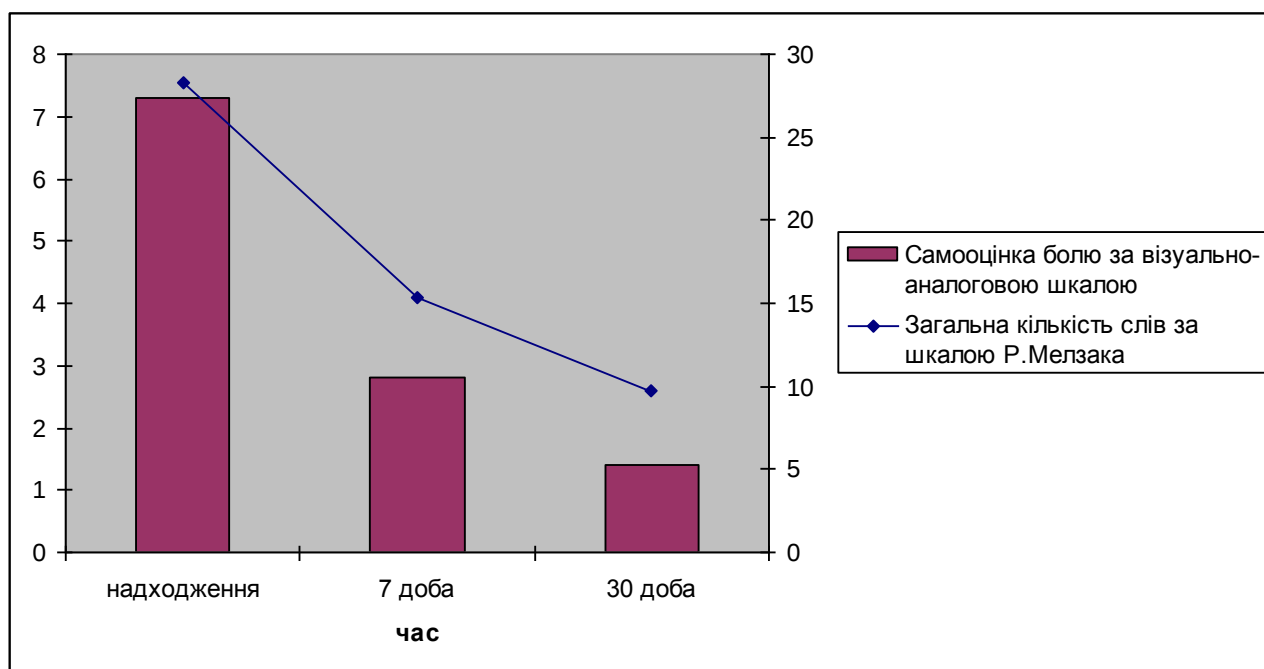


Рис.5.1 Динаміка показників больового синдрому у хворих II клінічної групи до і після лікування.

Загальна кількість слів за шкалою Мелзака через 7 днів після репозиції уламків знижувалась з $28,3 \pm 1,1$ до $15,4 \pm 0,7$, а через 30 днів – до $9,7 \pm 0,8$.

5.2 Біохімічні дослідження

5.2.1 Стан маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів до та після лікування

У попередніх дослідженнях нами було проведено порівняння між клініко-лабораторними показниками залежно від часу надходження пацієнтів до стаціонару. В цьому розділі ми розглянемо результати II клінічної групи хворих, які в процесі лікування не отримували пероральних антибіотиків.

При дослідженні стану маркерів ремоделювання кісткової тканини з'ясовано, що у практично здорових пацієнтів у слині рівень кальцію становив $0,86 \pm 0,23$ ммоль/л, неорганічного фосфору – $0,54 \pm 0,11$ ммоль/л (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка змін показників маркерів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів II клінічної групи при надходженні та через 30 діб, ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Середні показники маркерів ремоделювання кісткової тканини				
	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	КФ, нмоль/(с·л)	ЛФ, нмоль/(с·л)	Гідроксипролін, мкмоль/л
Результати при надходженні, (n=50)	1,37±0,24*	0,41±0,12	162±37*	922±158	7,12±0,23*
Результати на 30 добу з надходження, (n=27)	0,91±0,21	0,56±0,11	85±26	802±132	5,81±0,23
Контрольна група, (n=20)	0,86±0,23	0,54±0,11	87±23	798±136	5,76±0,21

Примітка : * - достовірні відмінності у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Вміст КФ варіював від 65 до 110 нмоль/(с·л), а ЛФ – від 662 до 934 нмоль/(с·л). Гідроксипролін був на рівні 5,76±0,21 мкмоль/л.

Дослідження стану маркерів ремоделювання кісткової тканини встановило, що у хворих з переломами нижньої щелепи, порівняно з групою контролю, достовірно збільшувався рівень кальцію – в середньому, в 1,6 разу ($p < 0,05$) (рис.4.2), кислої фосфатази – в 1,9 разу ($p < 0,05$) та гідроксипроліну – в 1,2 разу ($p < 0,05$). А також було відмічено тенденцію до підвищення лужної фосфатази й зниження фосфору, що вказує на насичення зони осифікації неорганічним фосфором.

Таке зниження рівня фосфору в слині викликане, насамперед, його переходом із позаклітинної рідини у внутрішньоклітинну, що, в свою чергу, призвело до підвищення рівня кальцію.

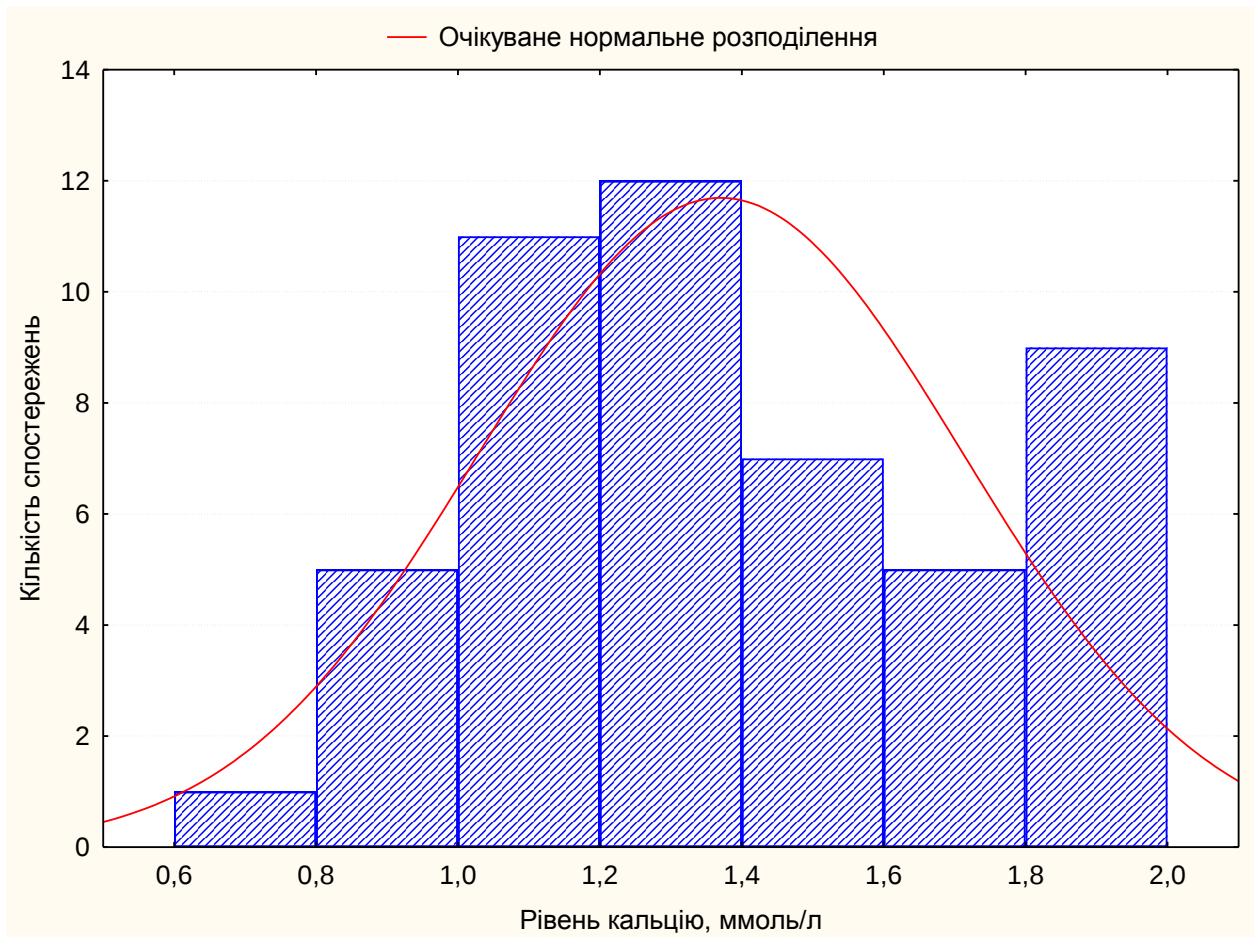


Рис. 5.2 Рівень кальцію ротової рідини при надходженні у хворих з переломами нижньої щелепи.

Підвищення рівня кислої фосфатази, з нашої точки зору, обумовлено розвитком запального процесу внаслідок травми й збільшенням активності остеобластів за рахунок стресу. Збільшення рівня гідроксипроліну, який є біохімічним маркером розпаду колагену, також може свідчити про посилення процесів остеорезорбції.

Наступною ланкою стало вивчення показників маркерів ремодулювання кісткової тканини у пацієнтів після проведеного лікування.

Через 30 днів з моменту надходження у хворих відбувалося завершення активного ремодулювання кісткового мозолу, про що свідчить зміна всіх досліджуваних біохімічних маркерів кісткового метаболізму до рівня практично здорових осіб (рис. 5.3).

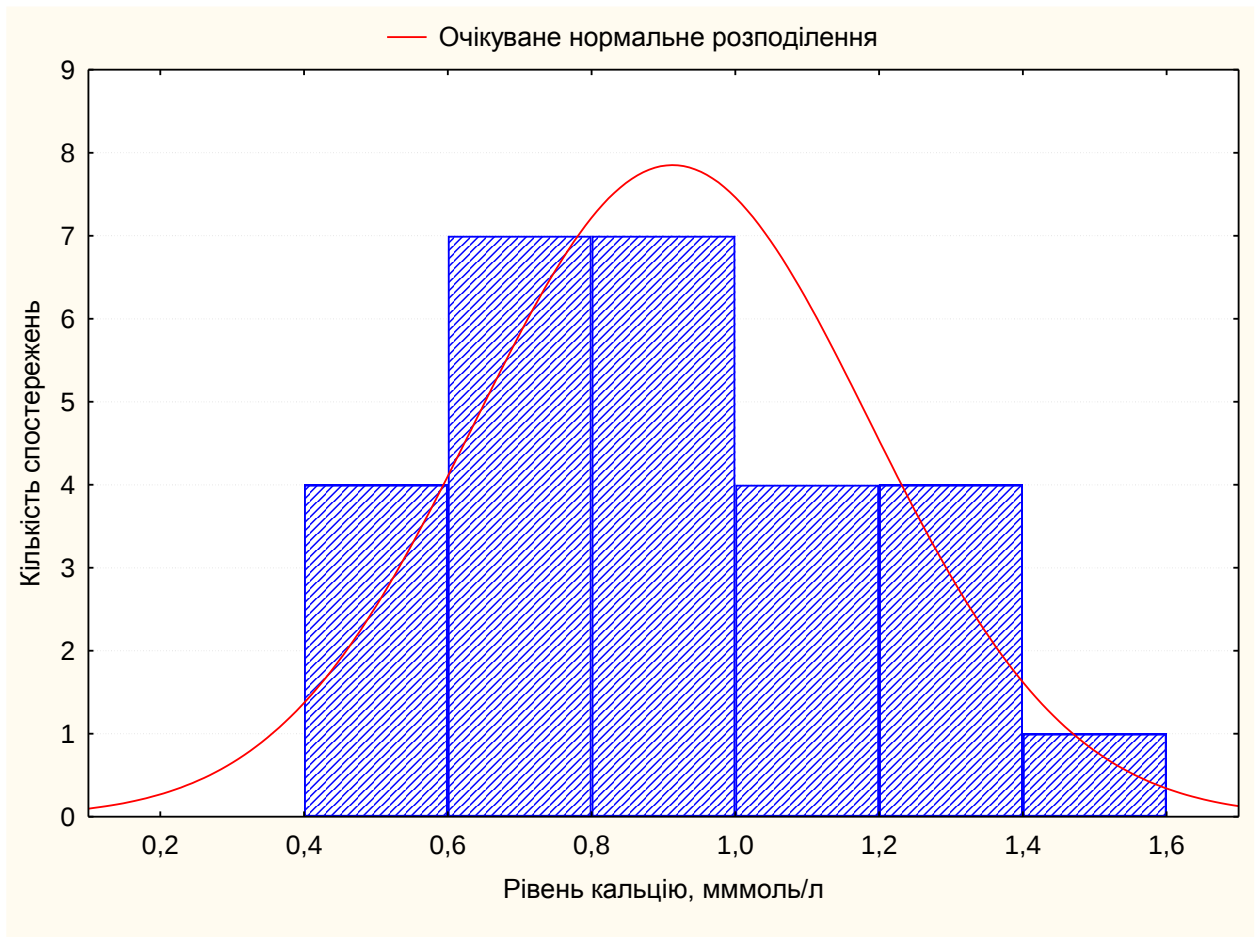


Рис. 5.3 Рівень кальцію ротової рідини на 30 добу після надходження у хворих з переломами нижньої щелепи.

Відомо, що процеси регенерації кісткової тканини щелепи пов'язані зі здатністю ротової рідини брати участь у процесах мінералізації. Причому спектр мінеральних компонентів досить великий. Найбільш вагомими є кальцій і фосфор, які безпосередньо приймають участь в процесах мінералізації кісткової тканини. Їх співвідношення (Ca/P) в ротовій рідині повинно бути на рівні 1,33-2,1, причому найбільш оптимальним для процесів утворення кісткової тканини є 1,67.

З'ясовано, що співвідношення Ca/P у групі практично здорових осіб склало, в середньому, 1,59 (1:0,63). До початку лікування співвідношення Ca/P у хворих основної групи складало, в середньому, 3,1 (1:0,29). Після лікування співвідношення Ca/P складало, в середньому, 1,63 (1:0,61), що за даними літератури сприяє утворенню кісткової тканини.

Багатьма авторами вивчена динаміка змін рівня кальцію у сироватці крові. У всіх спостереженнях відмічається його наростання незалежно від методу впливу на репаративний остеогенез чи навіть без будь-якого впливу. Тому можна казати про відсутність специфічного впливу іонів кальцію, але про закономірність підвищення його рівня в процесі консолідації уламків. Тому інтерес представляє аналіз змін рівня кальцію у сироватці крові й у слині.

Відмічено ще одну особливість: порівняння відсотку пацієнтів з високою активністю КФ встановило, що висока активність цього ензиму була відмічена тільки у 9 % практично здорових обстежених, тоді як у пацієнтів з переломами висока активність КФ було відмічено у 76 % обстежених. Після лікування високу активність КФ було відмічено у 31 % пацієнтів (рис. 5.4).

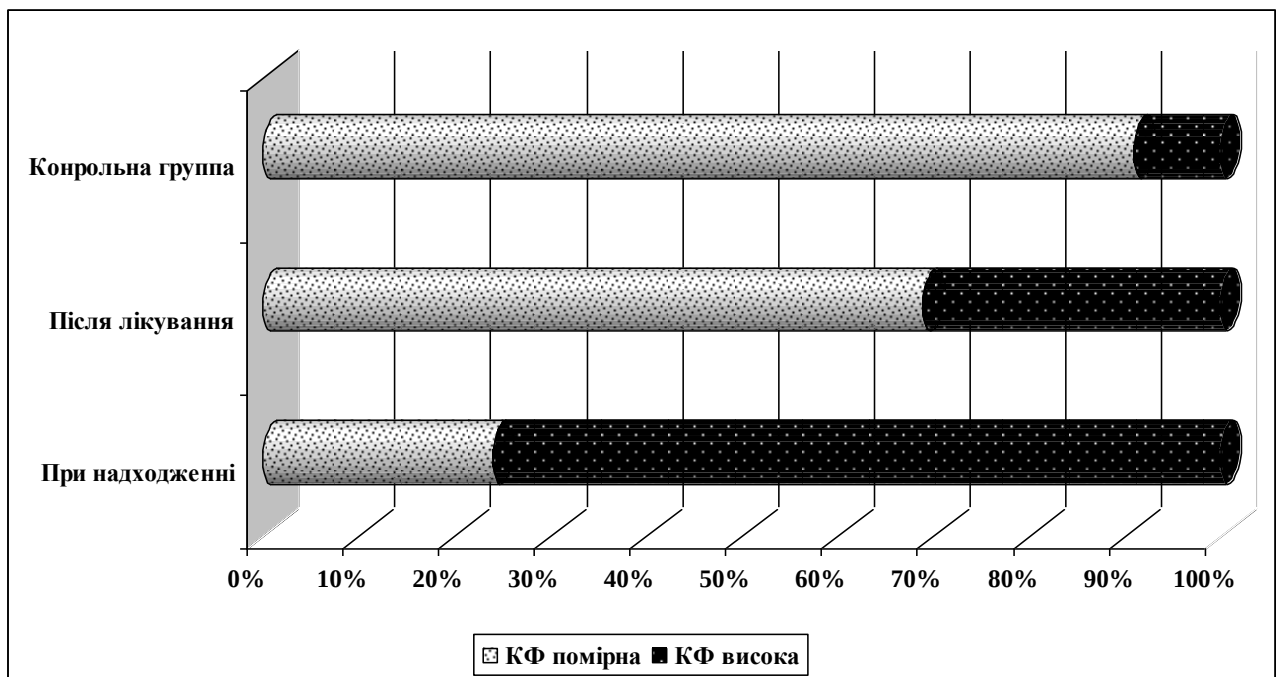


Рис. 5.4 Відсоток пацієнтів з високою активністю кислотної фосфатази.

У пацієнтів з переломами НІЦ висока активність КФ обумовлена, скоріш за все, активацією остеокластів та макрофагів. Проведене лікування сприяло припиненню запального процесу та нормалізації вказаного показника.

5.2.2 Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування

Дослідження стану вільнорадикальних процесів й антиоксидантного захисту у пацієнтів II групи до початку лікування встановило, що показники, які досліджувались, мали достовірну відміну від аналогічних показників ПОЛ і АОС групи практично здорових осіб (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка змін показників антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів у пацієнтів II клінічної групи, ($M \pm m$)

Клінічні групи хворих	Середні показники ПОЛ і АОС		
	ТБК-АП, мкмоль/л	Каталаза, у.о.	СОД, од.акт/мл
Результати при надходженні, (n=50)	8,1 $\pm$ 0,36*	2,74 $\pm$ 0,16*	2,38 $\pm$ 0,21*
Результати на 30 добу з надходження, (n=27)	5,11 $\pm$ 0,33	3,73 $\pm$ 0,16	3,59 $\pm$ 0,21
Контрольна група, (n=20)	4,69 $\pm$ 0,33	3,95 $\pm$ 0,12	3,53 $\pm$ 0,19

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ТБК-АП у практично здорових пацієнтів складав (4,69 $\pm$ 0,33) мкмоль/л, активність каталази була на рівні (3,95 $\pm$ 0,12) у.о., а супероксиддисмутази – на рівні (3,53 $\pm$ 0,19) од.акт/мл.

У осіб з переломами НЩ, порівняно з практично здоровими особами, рівень проміжних продуктів пероксидації був вище, в середньому, в 1,7 разу ($p < 0,05$), а активність каталази й супероксиддисмутази, навпроти, нижче, в середньому, відповідно в 1,4 ($p < 0,05$) та 1,5 ($p < 0,05$) разу. Тобто, при переломах рівень процесів ПОЛ збільшувався, тоді як активність ферментів антиоксидантного захисту знижувалась.

З'ясовано, що у пацієнтів досліджуваної групи через місяць з моменту надходження до стаціонару після проведеного лікування показники

антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів нормалізувались. Порівняно з вихідними показниками, у пацієнтів цієї групи після лікування рівень ТБК-активних продуктів знижувався, в середньому, в 1,6 разу ($p < 0,01$), а рівні каталази й супероксиддисмутази підвищувались, відповідно, в 1,4 ($p < 0,01$) та 1,5 разу ($p < 0,01$), що свідчить про відновлення стану антиоксидантного захисту (рис. 5.5.).

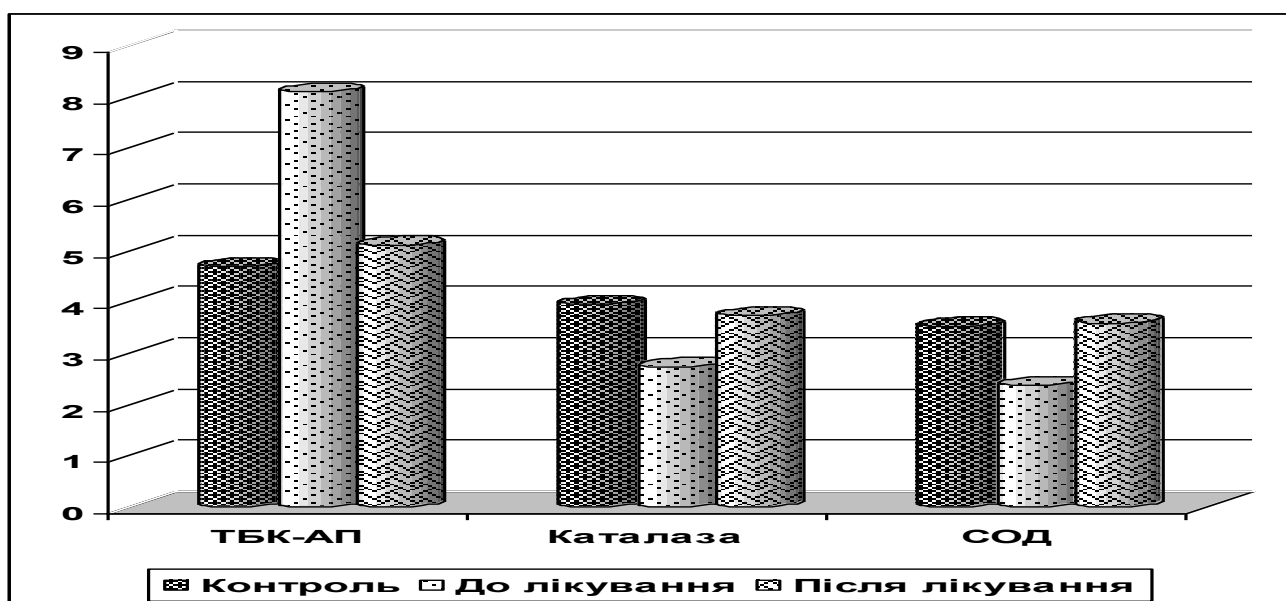


Рис. 5.5 Зміна показників ПОЛ і АОС.

СОД каталізує перетворення вільного перекисного радикала, що утворюється в окисних реакціях клітини, до перекису водню і кисню. Подальше перетворення перекису йде за участю каталази, оскільки обидва ензими входять до складу антиоксидантної системи та виконують функцію антиперекисного захисту. Зазначене свідчить про важливу роль ПОЛ та АОС в розвитку процесів запального характеру при пошкодженні тканин ротової порожнини. Таким чином, вивчення відхилень цієї ланки патогенезу сприятимуть прогнозуванню перебігу захворювання та подальшій оптимізації застосування антибактеріальної терапії.

5.3 Імунологічні дослідження

5.3.1 Стан фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету у пацієнтів до та після лікування

У практично здорових осіб ФІ був на рівні $(76,2 \pm 1,8) \%$, ПФ – на рівні $(8,9 \pm 0,26)$, сНСТ – $(30,3 \pm 1,3) \%$ та іНСТ – $(50,4 \pm 1,2) \%$. Слід зазначити, що відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів розподілялось наступним чином: 72 % нейтрофілів, що брали активну участь в фагоцитозі, фагоцитували не менш 5 мікробних клітин, 19 % – 3-4 й 9 % – мали 1-2 мікробну клітину, тобто у здорових осіб 72 % нейтрофілів мали високу фагоцитарну активність.

Показники функціональної активності фагоцитів у пацієнтів основної групи до початку лікування відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін показників фагоцитарної ланки у пацієнтів II клінічної групи,
($M \pm m$)

Клінічні групи хворих	Показники фагоцитозу			
	ФІ, (%)	ПФ, (у.о.)	Активність спонтанного НСТ-тесту, (%)	Активність індукованого НСТ-тесту, (%)
Результати при надходженні, (n=50)	$70,86 \pm 0,73^*$	$6,72 \pm 0,1^*$	$23,28 \pm 0,58^*$	$50,26 \pm 0,9$
Результати на 30 добу з надходження, (n=27)	$63,22 \pm 0,75^*$	$6,54 \pm 0,1$	$21,7 \pm 0,52^*$	$48,16 \pm 0,89^*$
Контрольна група, (n=20)	$76,2 \pm 1,8$	$8,9 \pm 0,26$	$30,3 \pm 1,3$	$50,4 \pm 1,2$

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

У пацієнтів з переломами НШЦ, які були госпіталізовані на 4 день та пізніше після травми, показники фагоцитарної ланки були нижче у порівнянні з показниками контролю: відсоток лейкоцитів, які фагоцитували

тест-мікроби, в середньому, в 1,1 разу ($p < 0,05$), кількість фагоцитованих мікробів – в 1,3 разу ($p < 0,05$), показники сНСТ-тесту – в 1,3 разу ($p < 0,05$). І тільки показники іНСТ-тесту були на рівні показників практично здорових людей. Зниження ФІ вказує на активну участь нейтрофілів крові у місцевій запальній реакції.

Аналіз відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів встановив, що розподіл нейтрофілів за здатністю поглинати мікробні клітини був наступним: 51 % нейтрофілів, що брали активну участь в фагоцитозі, фагоцитували не менш 5 мікробних клітин, 38 % – 3-4 й 11 % – мали 1-2 мікробну клітину (рис. 5.6).

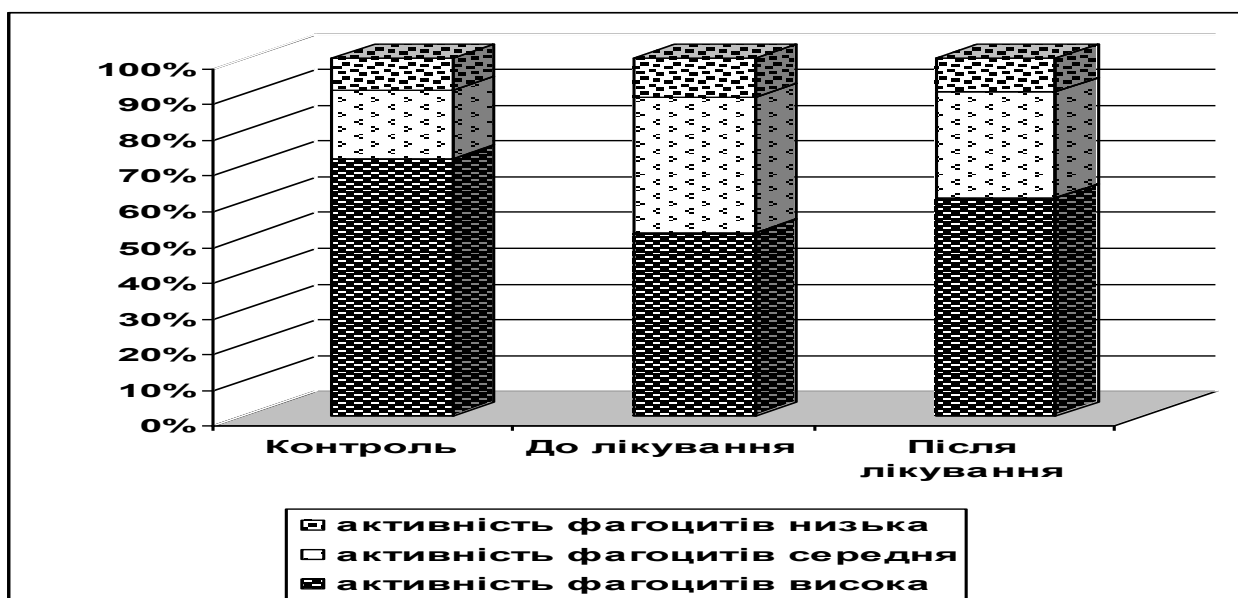


Рис. 5.6 Розподіл нейтрофілів за здатністю поглинати мікробні клітини у II групі до лікування.

Після лікування відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів розподілялось наступним чином: 67 % нейтрофілів, що брали активну участь в фагоцитозі, фагоцитували не менш 5 мікробних клітин, 33 % – 3-4 й 10 % – мали 1-2 мікробну клітину. Таким чином, після проведеного лікування показники фагоцитозу мали тенденцію до відновлення.

Отримані дані свідчать про достатню активність фагоцитів у хворих з переломами НЩ – кількість фагоцитів з низькою активністю майже однакова

в усіх групах порівняння, що зменшує ризик розвитку інфекційного запалення. Таким чином, призначення пероральних форм протимікробних засобів є недоцільним.

5.3.2 Цитокиновий профіль у пацієнтів до та після лікування

Дослідження цитокинового профілю у пацієнтів II групи до початку лікування встановило достовірні відміни показників, порівняно з показниками практично здорових пацієнтів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка змін цитокинового профілю у пацієнтів II клінічної групи

Рівень цитокінів, (пг/мл)		Групи пацієнтів		
		Результати при надходженні, (n=50)	Результати на 30 добу з надходження, (n=27)	Контрольна група, (n=20)
сироватка	ІЛ-1β	9,31±0,82*	3,5±0,12*	1,72±0,58
	ІЛ-10	4,46±0,42*	3,27±0,13*	5,41±0,13
	ІФН-γ	10,69±0,78	3,32±0,10*	12,76±1,89
слина	ІЛ-1β	8,01±0,83*	3,03±0,11*	2,33±0,59
	ІЛ-10	3,57±0,41*	2,82±0,11*	1,42±0,19
	ІФН-γ	8,89±0,76*	5,83±0,10*	6,26±1,21

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

Встановлено, що у практично здорових осіб в сироватке крові рівень цитокінів становив: ІЛ-1β – (1,72±0,58) пг/мл, ІЛ-10 – (5,41±0,13) пг/мл, ІФН-γ – (12,76±1,89) пг/мл. У слині рівень досліджених цитокінів був наступним: ІЛ-1β – (2,33±0,59) пг/мл, ІЛ-10 – (1,42±0,19) пг/мл, ІФН-γ – (6,26±1,21) пг/мл.

У пацієнтів з переломами НЩ у сироватці крові рівень цитокінів становив: ІЛ-1β – (9,31±0,82) пг/мл, ІЛ-10 – (4,46±0,42) пг/мл, ІФН-γ –

(10,69±0,78) пг/мл, а у слині був наступним: ІЛ-1 β – (8,01±0,83) пг/мл, ІЛ-10 – (3,57±0,41) пг/мл, ІФН- γ – (8,89±0,76) пг/мл.

Згідно отриманих результатів, рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β , як в сироватці крові, так і в слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи, був достовірно ($p < 0,01$) вище, в середньому, в 5,4 та 3,4 разу відповідно, порівняно з показниками практично здорових осіб.

У хворих з переломами рівень ІЛ-10 в сироватці крові був, в середньому, нижче в 1,2 разу ($p < 0,05$), тоді як в слині – навпаки, вище, в середньому, в 2,5 разу ($p < 0,01$), порівняно з показниками групи практично здорових осіб.

У пацієнтів з переломами НЩ, рівень ІФН- γ в сироватці крові достовірно не відрізнявся від показників практично здорових осіб, тоді як в слині осіб з переломами відмічалось достовірне підвищення цього цитокіну, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,05$).

Аналіз рівня цитокінів через місяць з моменту надходження до стаціонару після проведеного лікування встановив, що у пацієнтів, які не приймали антимікробні засоби в усіх біологічних рідинах, що досліджувались (сироватка й слина), в середньому, рівень ІЛ-1 β знижувався, відповідно, в 2,7 ($p < 0,01$) та 2,6 ($p < 0,01$) разу, рівень ІЛ-10 — в 1,4 ($p < 0,05$) та 1,3 разу ($p < 0,05$), а рівень ІФН- γ – в 3,2 ($p < 0,01$) та 1,5 ($p < 0,01$) разу. Проте, зазначені показники все одно не досягали рівня показників осіб контрольної групи.

Особливу увагу ми надали зазначеним показникам в слині, оскільки слизова оболонка порожнини рота є найкращим фізіологічним бар'єром на шляху інфекції, а її захисні фактори залежать від розчинених у ній біологічних сполук, здатних обумовлювати неспецифічну резистентність організму групи (рис. 5.7).

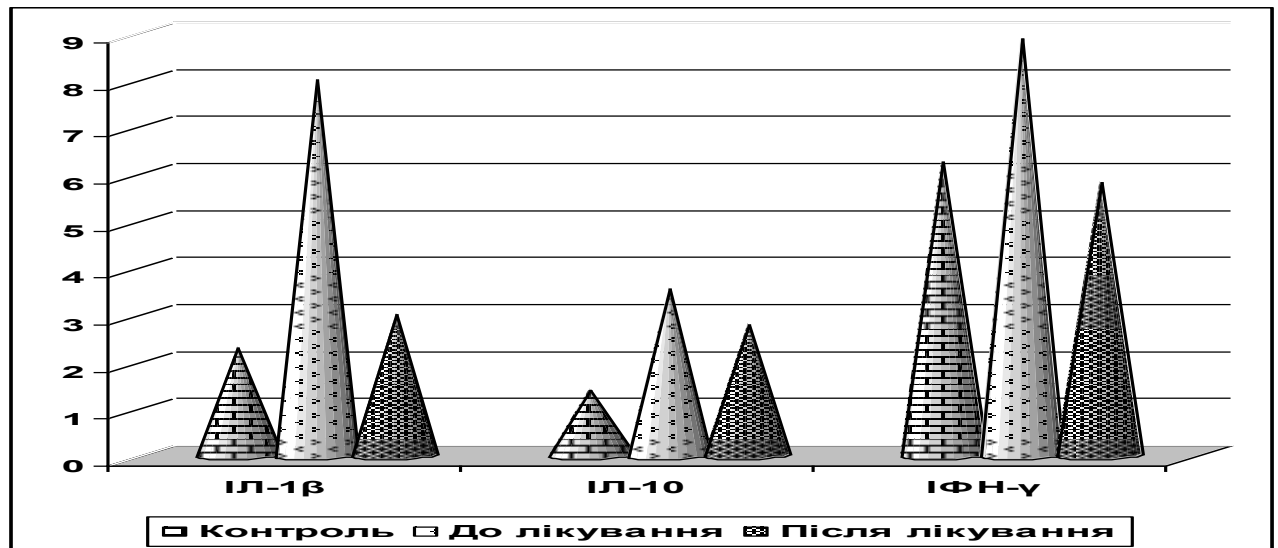


Рис. 5.7 Зміна показників цитокінового профілю в слині.

З'ясовано, що в слині рівні всіх досліджених цитокінів при надходженні до стаціонару були досить високими, порівняно з показниками практично здорових осіб. Причому рівень ІФН-γ був самим високим, що свідчить про достатній рівень місцевого імунітету та високу здатність організму хворих до протиінфекційного захисту.

Таким чином, поглиблене вивчення рівня ІФН-γ в слині травмованих осіб надає передумови для коректного втручання в запальний процес щільних тканин зубів. До того ж, вивчення показників цитокінового профілю в слині є не тільки інформативним, а й не ін'єкційним методом, який є більш прийнятним для хворих.

5.3.3 Стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування

З'ясовано, що у практично здорових осіб рівень секреторного імуноглобуліну А склав $(118,96 \pm 1,18)$ мг/мл, а лізоциму – $(56,96 \pm 1,75)$ мкг/мл. У пацієнтів з переломами ці показники були наступними: рівень sIgA – $(161,44 \pm 5,22)$ мг/мл та лізоциму – $(48,46 \pm 1,35)$ мкг/мл. Порівняння показників основної групи з показниками практично здорових осіб, встановило, що у пацієнтів з переломами нижньої щелепи концентрація секреторного IgA була вищою, в середньому, в 1,4 ($p < 0,05$) разу, а лізоциму,

напроти, нижчою, в 1,2 ($p < 0,05$) разу порівняно з особами контрольної групи (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів II клінічної групи при надходженні та після лікування

Клінічні групи хворих	Середні показники місцевого антимикробного імунітету, ($M \pm m$)	
	sIgA, (мг/л)	лізоцим, (мкг/мл)
Результати при надходженні, (n=50)	161,44 $\pm$ 5,22	48,46 $\pm$ 1,35*
Результати на 30 добу з надходження, (n=27)	136,12 $\pm$ 1,56*	47,62 $\pm$ 0,95*
Контрольна група, (n=20)	118,96 $\pm$ 1,18	56,96 $\pm$ 1,75

Примітка : * - достовірні відміни у порівнянні з КГ ($p < 0,05$).

При порівнянні результатів пацієнтів II групи після проведеного лікування з'ясовано, що рівень sIgA достовірно знижувався (рис. 5.8).

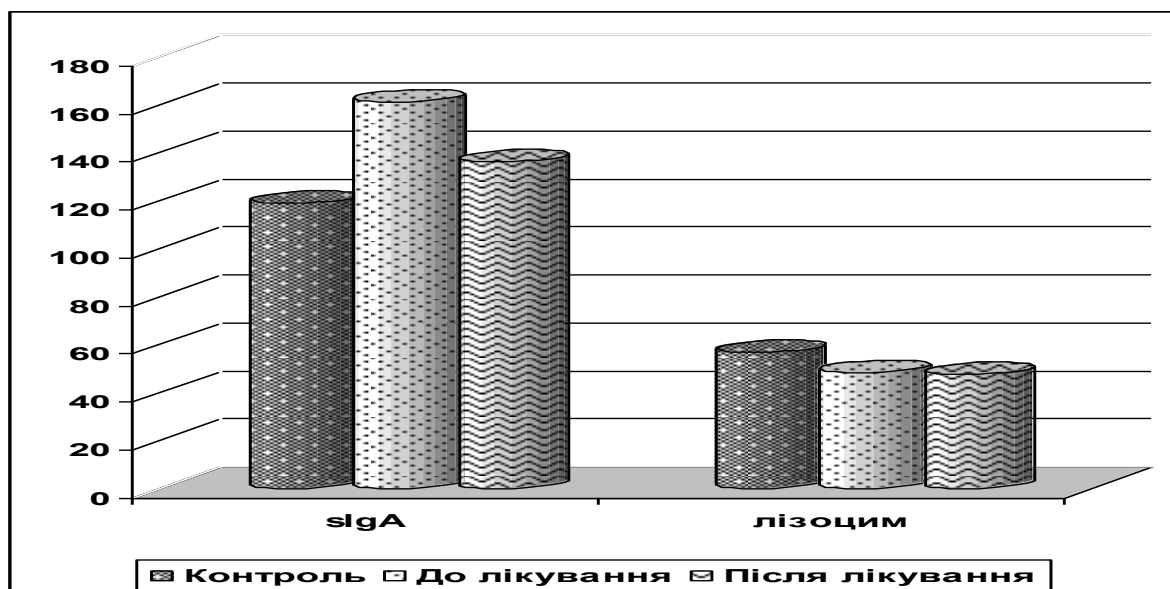


Рис. 5.8 Зміна показників місцевого імунітету в слині.

Так, порівняно з вихідними показниками в слині пацієнтів II клінічної групи рівень sIgA знижувався, в середньому, в 1,2 разу ($p < 0,05$), тоді як рівень лізоциму практично не змінювався. Оскільки лізоцим перешкоджає

проникненню бактерій до внутрішнього середовища організму та стимулює фагоцитоз, відповідність його показників фізіологічній нормі у травмованих вказує на достатній стан місцевого імунітету хворих.

Все вище вказане диктує необхідність визначення стану місцевого імунітету для подальшого диференційованого призначення схеми медикаментозного лікування хворих з переломами нижньої щелепи.

5.4 Мікробіологічні дослідження

У таблиці 5.6 наведені сумарні дані мікробного пейзажу у хворих основної групи в момент надходження до стаціонару та через 7-9 днів після припинення курсу антибіотиків.

Таблиця 5.6

Мікробіологічна характеристика біоценозів, ізольованих з ротової порожнини від хворих з переломами нижньої щелепи до та після лікування без застосування системних антибіотичних засобів

№ п/п	Представники родів та видів мікроорганізмів	Строки обстеження хворих (n=50)			
		до лікування		через 14 днів після госпіталізації	
		частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)	частота вилучення мікроорганізмів (%)	щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)
1	2	3	4	5	6
1	<i>Streptococcus spp</i> з α-гемолітичними властивостями	92,0	7,5±0,6	84,0	5,5±0,9*
2	<i>Streptococcus spp</i> з β-гемолітичними властивостями	18,0	4,6±0,9	8,0	3,5±0,4*
3	<i>Staphylococcus spp</i> , у т.ч.	30,0	3,8±0,4	4,0*	3,1±0,1

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6
4	<i>S. aureus</i>	16,0	3,5±0,1	2,0	3,3
5	<i>Enterococcus spp</i>	28,0	4,4±0,5	20,0	3,4±0,2*
6	<i>Stomatococcus spp</i>	6,0	5,4±0,8	0	-
7	<i>Corynebacterium spp</i>	20,0	4,5±0,2	4,0	3,2±0,2*
8	<i>Lactobacillus spp</i>	4,0	3,2±0,1	2,0	3,4
9	<i>Haemophilus spp</i>	24,0	5,3±0,3	16,0	3,6±0,4*
10	<i>Neisseria spp</i>	82,0	6,3±0,3	76,0	3,8±0,6*
11	<i>Moraxella spp</i>	8,0	4,7±0,2	0	-
12	НФГНБ ¹	24,0	3,4±0,2	6,0*	3,3±0,2
13	Enterobacteriaceae	52,0	4,9±0,9	42,0	3,2±0,1*
14	<i>Veillonella spp</i>	8,0	4,0±1,0	6,0	3,5±0,5
15	<i>L. buccalis</i>	8,0	3,1±0,1	4,0	3,0
16	<i>Peptostreptococcus spp</i>	8,0	4,0±1,0	4,0	3,5±0,5
17	<i>Peptococcus sp</i>	4,0	3,9±0,2	2,0	3,0
18	<i>Actinomycetes spp</i>	4,0	3,6±0,4	0	-
19	<i>Bacteroides spp</i>	10,0	4,4±0,85	2,0	3,0*
20	<i>Porphyromonas spp</i>	6,0	4,9±0,3	0	-
21	<i>Prevotella spp</i>	8,0	4,6±0,4	0	-
22	<i>Fusobacterium spp</i>	8,0	5,1±0,6	2,0	3,0*
23	<i>Candida spp</i>	6,0	3,1±0,1	2,0	3,1

Примітка: ¹ НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії родів *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*.

* різниця достовірна між показниками (p<0,05).

Основна група хворих була пролікована без застосування антибіотиків у схемі лікування.

За результатами досліджень встановлено, що така етіотропна терапія менш негативно впливає на індигенну мікрофлору порожнини рота. Частота виділення α-гемолітичних стрептококів та нейсерій статистично залишилась

незмінною і становила 84,0 та 76,0 % відповідно. Натомість щільність колонізації обстеженого біотопу вказаними бактеріями зменшилась у 100-1000 разу і становила $\lg (5,5 \pm 0,9)$ КУО/г для стрептококів та $\lg (3,8 \pm 0,6)$ КУО/г для нейсерій ($p < 0,05$). Досягнуті показники характерні для еубіотичного стану мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини. Вказана тенденція простежувалась і стосовно умовно-патогенних коринебактерій, ентерококів та мікробів роду *Haemophilus*. Звертає на себе увагу, що інші представники симбіотичної мікрофлори (лактобактерії, мораксели, вейлонелли, пептострептококи), які виділялися з низькою частотою до лікування (у 4-8% обстежених), після надання медичної допомоги або не вилучались у досліджуваному матеріалі, або показники їх заселення залишалися без змін.

Етіотропна терапія без застосування антибіотиків не так активно впливала на представників грампозитивних гнієрідних бактерій, як у контрольній групі. Так, персистенція β -гемолітичних стрептококів відмічена у 4 пацієнтів (8%), а плазмокоагулюючий стафілокок – у одного хворого. Популяційний рівень стрептококів статистично знизився до $\lg (3,5 \pm 0,4)$ КУО/г, а стафілококів – залишився без змін.

Показники заселення обстеженого біотопу грамнегативними аллохтонними бактеріями після лікування знизилися, але залишилися на достатньо істотному рівні. Ізоляти НФГНБ родів *Acinetobacter*, *Alcaligenes* персистували у біоценозах у 4 разу рідше і реєструвались у 6,0 % обстежених ($p < 0,05$). Ступінь заселення вказаними бактеріями залишався без змін і становив $\lg (3,3 \pm 0,2)$ КУО/г. Ентеробактерії, навпроти, за частотою вилучення (42,0 %) статистично не відрізнялись від показників до лікування, але ступінь заселення ними слизових оболонок достовірно знижувався у 8-10 разу і становив $\lg (3,2 \pm 0,1)$ КУО/г.

До позитивних результатів лікування хворих з переломами нижньої щелепи за схемою, що включала з протимікробних засобів антисептичні препарати місцевої дії, слід віднести зниження сумарної частоти вилучення

грамнегативних анаеробних мікробів з 32% до 4% ($p < 0,05$). Штами *Bacteroides sp* та *Fusobacterium sp* ізолювано лише у двох пацієнтів у кількості, що була достовірно нижчою від показників до проведення терапії. Ізоляти *Porphyromonas spp* та *Prevotella spp*, які до лікування колонізували обстежений біотоп у кількості lg 4,6-4,9 КУО/г, через 14 днів після госпіталізації не ідентифікувались.

Дріжджеподібні гриби роду *Candida* після застосування вказаної схеми лікування персистували на слизових оболонках лише у одного хворого у кількості lg 3,1 КУО/г.

У якості ілюстрації нижче наводяться короткі виписки з медичних карток стаціонарних хворих з травматичними переломами нижньої щелепи.

Хворий С., 1989 року народження (історія хвороби №28542). Звернувся 14.11.12 зі скаргами на біль, набряк в ділянці кута нижньої щелепи з лівого боку, біль при рухах нижньої щелепи в ділянці кута ліворуч, обмеження відкривання рота. Зі слів хворого травму отримав годину тому - був побитий невідомим. Свідомість не втрачав, нудоти, блювоти, порушення координації не зазначав. З перенесених захворювань відзначає дитячі інфекції, ОРВІ. Наявність хронічних загальносоматичних захворювань і алергічних реакцій заперечує.

Дані об'єктивного дослідження: загальний стан задовільний, температура тіла $36,8^{\circ}\text{C}$. Конфігурація обличчя змінена за рахунок помірного колатерального набряку м'яких тканин інфраорбітальної ділянки з правого боку, в ділянці кута нижньої щелепи з лівого боку. Визначається підшкірна гематома верхнього і нижнього повік правого ока, в інших ділянках шкірні покриви фізіологічної забарвлення. Регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. При дослідженні нижньої щелепи визначається патологічна рухливість уламків, крепітація, симптоми прямого й непрямого осьових навантажень позитивні в ділянці кута з лівого боку, симптом «щаблі» не визначається. Відкривання рота обмежене до 3 см, болісно. Прикус не порушений. Слизова оболонка в ділянці 38 зубу блідо-рожева, волога,

цілісність не порушена. На рентгенограмі нижньої щелепи в прямій, лівій боковій проекціях (рис. 4.7) визначається порушення цілісності щелепи у вигляді лінійного дефекту кісткової тканини з чіткими краями в ділянці кута щелепи з лівого боку, зміщення кісткових фрагментів не визначається. 38 зуб - ретенований, коріння сформовані, розташовується в щілині перелому.



Рис. 5.9 Рентгенограма нижньої щелепи хворого С. у прямій проекції.



Рис. 5.10 Рентгенограма нижньої щелепи хворого С. у лівій боковій проекції.

Загальний аналіз крові: Лейкоцити – $7,6 \times 10^9 / \text{л}$, еритроцити – $4,5 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобін – $146 \text{ г} / \text{л}$, ШОЕ – $6 \text{ мм} / \text{год.}$; лейкоформула: лімфоцити – 18%, нейтрофіли – 72%, моноцити – 8%, еозинофіли – 2%. Біохімічний аналіз крові: Са – $0,86 \text{ ммоль} / \text{л}$; Р – $0,37 \text{ ммоль} / \text{л}$; КФ – $142 \text{ нмоль} / (\text{с} \cdot \text{л})$; ЛФ – $884 \text{ нмоль} / (\text{с} \cdot \text{л})$; ТБК-АП – $7,81 \text{ мкмоль} / \text{л}$; Каталаза – $2,68 \text{ у.о.}$; СОД – $2,33 \text{ од.акт} / \text{мл}$. Визначення рівня гідроксипроліну у сечі: $6,98 \text{ мкмоль} / \text{л}$. Імунограма сироватки крові: ФІ – 70,41%; ПФ – 6,68 у.о.; сНСТ – 23,74%; іНСТ – 51,02%; ІЛ-1 β – $10,02 \text{ пг} / \text{мл}$; ІЛ-10 – $4,78 \text{ пг} / \text{мл}$; ІФН- γ – $9,99 \text{ пг} / \text{мл}$. Імунограма ротової рідини: ІЛ-1 β – $7,89 \text{ пг} / \text{мл}$; ІЛ-10 – $3,84 \text{ пг} / \text{мл}$; ІФН- γ – $8,56 \text{ пг} / \text{мл}$; sIgA – $159,06 \text{ мг} / \text{л}$; лізоцим – $47,96 \text{ мкг} / \text{мл}$.

Діагноз: Травматичний ангулярний перелом нижньої щелепи з лівого боку без зміщення відламків. Забій м'яких тканин інфраорбітальної ділянки з правого боку. Гематома повік правого ока.

В умовах місцевого знеболення Sol.Ultracaini D.S. Forte 4% - 6 ml проведено накладення двощелепних назубних шин Тігерштедта з зачіпними петлями. Зроблена ручна репозиція відламків, прикус фіксований в звичному для хворого положенні міжщелепними гумовими тягами.

Проведена контрольна рентгенографія - положення уламків задовільне. Призначено: Анальгін 50% - 2 мл + дімедрол 1% - 1 мл внутрішньом'язово одноразово після операції, Супрастин 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на день 5 днів, обробка порожнини рота розчином декаметоксину.

15.11.12. Перша доба після операції.

Хворий пред'являє скарги на дискомфорт від шин, зазначає незначний біль в ділянці нижньої щелепи зліва. Загальний стан задовільний. Температура тіла $36,8^{\circ}\text{C}$. При огляді: набряк м'яких тканин зменшився, шкірні покриви фізіологічної забарвлення. Шини спроможні, прикус фіксований у звичному для хворого положенні.

17.11.12. 3 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла $36,5^{\circ}\text{C}$. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічного

забарвлення. Пальпація безболісна, підщелепні лімфатичні вузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведена заміна гумових тяг.

19.11.12. 5 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,5°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічного забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація безболісна, регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні.

21.11.12. 7 доба після операції.

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,7°C. При огляді: Конфігурації обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічної забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація безболісна, регіонарні лімфовузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведена заміна гумових тяг. Хворий виписується зі стаціонару.

14.01.13. 31 доба після операції (амбулаторний прийом).

Хворий скарг не пред'являє. Стан задовільний, температура тіла 36,7°C. При огляді: Конфігурація обличчя не змінена. Шкірні покриви фізіологічної забарвлення. Патологічної рухливості уламків не визначається, пальпація безболісна, регіонарні лімфовузли не пальпуються. Шини спроможні, прикус фіксований в звичному для хворого положенні. Проведене зняття шин.

Біохімічний аналіз крові: Са – 0,85 ммоль / л; Р – 0,52 ммоль / л; КФ – 96 нмоль / (с·л); ЛФ – 792 нмоль / (с·л); ТБК-АП – 5,27 мкмоль/л; Каталаза – 3,64 у.о.; СОД – 3,58 од.акт/мл. Визначення рівня гідроксипроліну у сечі: 5,66 мкмоль/л. Імунограма сироватки крові: ФІ – 64,02%; ПФ – 6,64 у.о.; сНСТ – 22,98%; іНСТ – 49,96%; ІЛ-1 β – 3,62 пг/мл; ІЛ-10 – 3,36 пг/мл; ІФН- γ – 3,33 пг / мл. Імунограма ротової рідини: ІЛ-1 β – 2,96 пг/мл; ІЛ-10 – 2,79 пг/мл; ІФН- γ – 5,9 пг/мл; sIgA – 137,22 мг/л; лізоцим – 48,08 мкг/мл.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Питання удосконалення методів лікування переломів нижньої щелепи продовжує залишатися у центрі уваги багатьох хірургів-стоматологів. Існуючі на сьогоднішній день дослідження свідчать про багатоманітність методик, засобів та пропозицій щодо оптимізації умов репаративного остеогенезу, профілактики ускладнень, скороченню термінів лікування. У той же час потрібно сказати, що деякі напрямки практично не розроблені.

У сучасній літературі докладно обґрунтовані загальні принципи медикаментозного лікування хворих з цією патологією. Для профілактики запальних ускладнень переломів нижньої щелепи запропоновані різні фармакологічні препарати. Серед них провідну роль відіграють антибіотики, застосування яких в значній мірі запобігає виникненню гнійних ускладнень, нестероїдні протизапальні засоби, гіпосенсибілізуючі, анагетичні препарати, антисептики.

Однак практично недослідженими є алгоритми, диференційовані підходи призначення цих препаратів. До того ж в багатьох випадках при наявності відповідних факторів (молодий вік хворого, відсутність супутніх захворювань, «свіжість» перелому, гігієнічний догляд за порожниною рота, повноцінне і вітамінізоване харчування та ін.) об'єм та структура медикаментозного лікування можуть бути значно зменшені.

Небезпека, яка криється в нерозумному використанні антибіотиків, зокрема, зростання антимікробної резистентності, привертає загальну увагу. У публікаціях експертів наводяться досить переконливі докази грізних наслідків неправильного використання антибіотиків і висловлюються заклики до їх розумного застосування, зокрема в стоматології. Однак лікарі прагнуть попередити неприємні наслідки стоматологічних втручань, і їх переконання, що багато проблем в ротовій порожнині обумовлені інфекціями, стимулює призначення антибіотиків. Необхідно відзначити, що на сьогоднішній день не вироблено єдиних підходів і стандартів

застосування антибактеріальних препаратів при травмі щелепно-лищевої ділянки.

У сучасних умовах нашого часу тенденцією стає диференційований підхід до лікування хворого з урахуванням особливостей травми і стану хворого.

У проведеному нами дослідженні порівняння результатів лікування 80 хворих з переломами нижньої щелепи при наявності чи за відсутності антибіотиків у схемі лікування виявлена деяка закономірність перебігу репаративних процесів, що не залежала від методу медикаментозного лікування і проявлялася у типовості метаболічних реакцій. Ступінь же виразності цих реакцій не була однаковою при різних методах лікування. Виявлені відмінності у характері біохімічних, імунологічних та мікробіологічних показників. Усі хворі знаходилися на лікуванні у клініці хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії Харківського національного медичного університету. У дослідження включалися хворі з травматичними переломами нижньої щелепи віком 18-35 років без запальних явищ у ділянці перелому, що до отримання травми вважали себе практично здоровими. У відповідності з метою і поставленими задачами дослідження всі пацієнти були довільно розподілені на 2 групи: I група – пацієнти, яким вводилися антибіотики під час лікування; II група – хворі, які у схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. Усім пацієнтам проводилося комплексне лікування, що включало в себе: репозицію та іммобілізацію уламків шляхом двощелепного шинування; видалення зуба з щілини перелому по показанням; медикаментозна терапія, яка різнилася у пацієнтів різних груп.

Контроль ефективності лікування, що проводилося, вівся за допомогою клінічного спостереження та лабораторних досліджень (біохімічних, імунологічних, мікробіологічних).

Серйозної уваги заслуговує точка зору, що нормальний перебіг регенераторних процесів у вигляді остеогенезу можна активізувати за

рахунок прискорення метаболізму лише у невеликій ступені, таке прискорення вимірюється днями, максимум тижнями. Однак досягнути більшого прискорення обмінних процесів неможливо через строго визначені біологічні константи. Вищезазначені автори вважають основною задачею створення оптимальних умов у здоровому до травми організмі для перебігу відновних процесів. До оптимізуючих засобів вони відносять засоби, що впливають на обмін – анаболіки, кобальт у вітаміні В₁₂, муміє та інші препарати, що нормалізують мінеральний обмін, до місцево діючих факторів – магнітне поле, УВЧ, інші засоби фізіотерапії, нарешті, хірургічні втручання.

У світлі даної думки стає зрозумілим безуспішність спроб значного скорочення термінів лікування хворих з переломами нижньої щелепи з неускладненим перебігом, але стає ясною необхідність конкретизації у застосуванні існуючих на сьогоднішній день можливостей загального та місцевого впливу, доцільності їх застосування у тому чи іншому конкретному випадку задля створення оптимальних умов зростання уламків.

Вивчення динаміки біохімічних показників у післятравматичному періоді залежно від наявності антибіотиків у схемі лікування є актуальним та сприятиме прогнозуванню перебігу травми та покращенню лікування.

З'ясовано, що стан маркерів ремодулювання кісткової тканини у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування відрізнявся за певними показниками від аналогічних показників контрольної групи. Так, при травмі, в ротовій рідині достовірно збільшувався рівень кальцію, кислої фосфатази й гідроксипроліну та було відмічено тенденцію до підвищення лужної фосфатази й зниження фосфору.

Також нами відмічена залежність ступеня підвищення рівня остеорезорбції та кісткоутворення від часу після отримання травми. Такі відхилення у рівні біохімічних маркерів можуть бути обумовлені порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини внаслідок травми.

Відомо, що фосфор потрібен для нормального утворення тканин кісток, тому, на нашу думку, тенденція до зниження його рівня у слині може бути викликана переходом фосфору із позаклітинної рідини у внутрішньоклітинну. А це, в свою чергу, призводить до підвищення рівня кальцію.

Підвищення рівня кислої фосфатази, з нашої точки зору, може бути обумовлено розвитком запального процесу внаслідок травми й збільшенням активності остеобластів за рахунок стресу. Збільшення рівня гідроксипроліну, який є біохімічним маркером розпаду колагену, також може свідчити про посилення процесів остеорезорбції.

Визначено, що у пацієнтів обох клінічних груп після проведеного лікування всі досліджені показники виходили на рівень показників контрольної групи та достовірно не відрізнялись між собою.

Аналізуючи отримані результати зазначимо, що процеси регенерації кісткової тканини щелепи пов'язані зі здатністю ротової рідини брати участь у процесах мінералізації. Причому спектр мінеральних компонентів досить великий. Найбільш вагомими є кальцій і фосфор, які безпосередньо приймають участь в процесах мінералізації кісткової тканини. Їх співвідношення (Ca/P) в ротовій рідині повинно бути на рівні 1,33-2,1, причому найбільш оптимальним для процесів утворення кісткової тканини є 1,67.

З'ясовано, що співвідношення Ca/P в контрольній групі склало, в середньому, 1,59.

До початку лікування співвідношення Ca/P в обох клінічних групах складало, в середньому, 3,1. Після лікування, у пацієнтів, які не приймали антимікробні засоби, співвідношення Ca/P складало, в середньому, 1,63, тоді як у хворих, що отримували антибактеріальні препарати – 1,57. Тобто, в групі осіб, що не приймали антибіотики, у ротовій рідині утворювались більш сприйнятливі умови для відтворення кісткової тканини.

Про процеси перекисного окислення ліпідів й антиоксидантної системи судили за вмістом проміжних продуктів пероксидації, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) та активності ферментів антиоксидантної системи – каталази і супероксиддисмутази.

Дослідження стану вільнорадикальних процесів й антиоксидантного захисту у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування встановило, що показники які досліджувались, мали достовірну відміну від аналогічних показників ПОЛ і АОА контрольної групи.

Відомо, що інтенсивність ПОЛ значною мірою залежить від стану антиоксидантного захисту. З'ясовано, що у пацієнтів з переломами НЩ проміжні продукти пероксидації були в середньому, на рівні $(8,02 \pm 0,36)$ мкмоль/л, а активність каталази й супероксиддисмутази, відповідно, склала $(2,71 \pm 0,17)$ у.о. та $(2,39 \pm 0,22)$ од.акт/мл. Тобто, при переломах рівень процесів ПОЛ збільшувався, в середньому, в 1,6-1,9 разу ($p < 0,05$), тоді як активність ферментів антиоксидантного захисту знижувалась, в середньому, в 1,4-1,45 разу ($p < 0,05$).

З нашої точки зору, процеси первинної запальної відповіді призводять до погіршення трофіки тканин ротової порожнини, а це, в свою чергу, викликає ще більші порушення окисного метаболізму тканин. Погіршення мікроциркуляції при травмі посилюється ще й тим, що ПОЛ знижують антиагрегаційну здатність тканин пародонту. Утворюються лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати, які блокують мікроциркуляторне русло. Це посилює ішемію тканин, сприяє подальшому розвитку набряку.

Через місяць після проведеного лікування у пацієнтів обох груп показники антиоксидантного захисту й стану вільнорадикальних процесів нормалізувались. Однак, у пацієнтів, які не отримували антибіотики, показники інтенсивності вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту організму виходили на рівень аналогічних показників практично здорових осіб. Порівняно з вихідними показниками, у пацієнтів цієї групи після лікування рівень ТБК-активних продуктів знижувався, в середньому, в

1,56 разу ($p < 0,01$), а рівні каталази й супероксиддисмутази підвищувались, відповідно, в 1,37 ($p < 0,01$) та 1,5 разу ($p < 0,01$).

При застосуванні антибактеріальних засобів показники стану ПОЛ-АОА нормалізувались більш повільно. Так, рівень ТБК-АП у пацієнтів, що отримували антибіотики, знижувався, в середньому, в 1,15 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними показниками. Рівень ферментів АОС підвищувався, в середньому, в 1,2-1,37 разу ($p < 0,05$), проте все одне не досягав рівня показників контрольної групи.

Порівняння досліджених показників між клінічними групами хворих встановило, що у пацієнтів, які при лікуванні не отримували протимікробні препарати, рівень проміжних продуктів пероскидації був в середньому, в 1,35 разу ($p < 0,05$) нижче, чим рівень ТБК-АП у осіб, що отримували стандартну терапію з застосуванням антибіотиків. Така інтенсифікація ПОЛ свідчить про низьку спроможність антиоксидантної системи хворих протистояти окисним реакціям та вказує на можливий несприятливий перебіг запалення й хронізацію процесу.

Рівень ферментів антиоксидантного захисту організму підвищувався в обох клінічних групах. Проте, тільки показники активності супероксиддисмутази в обох клінічних групах виходили на рівень показників практично здорових осіб. Рівень каталази у пацієнтів II клінічної групи був, в середньому, в 1,12 разу ($p < 0,05$) нижче, порівняно з аналогічними показниками I клінічної групи.

На нашу думку, таке виражене порушення рівноваги в АОС пов'язано не тільки з розвитком окисного стресу, а й з навантаженням антибактеріальними препаратами, які є потужними імунодепресантами і на тлі дисбалансу імунореактивності спричиняють додаткове пригнічення гомеостазу. Це, можливо, сприяє посиленню процесів окисної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо. Надмірне утворення активних кисневих метаболітів, в свою чергу, призводить до накопичення продуктів ПОЛ, які при зниженні функціонування антиоксидантних систем негативно

впливають на різні ланки гомеостазу й можуть стати однією з причин розвитку ускладнень. Отримані результати підтверджують дані літератури.

Таким чином, лабораторні дослідження щодо показників ПОЛ і АОС, як на початковому етапі (надходження до стаціонару), так і в процесі лікування, надають можливість судити про порушення рівноваги в АОС, свідчити про тяжкість і ступень патологічного процесу, прогнозувати подальший перебіг захворювання та призначати об'єктивну медикаментозну терапію.

Наступною метою стало вивчення фагоцитарної ланки імунітету у пацієнтів з переломами нижньої щелепи із різними схемами медикаментозного лікування.

Вивчення фагоцитарної активності проводили, визначаючи фагоцитарний індекс (ФІ) та показник фагоцитозу (ПФ). Дослідження кисневого метаболізму нейтрофілів проводили за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ). За здатністю до відновлення НСТ судили про киснезалежні механізми біоцидної дії фагоцитів, оскільки НСТ-тест розглядається як цитохімічний критерій завершеності фагоцитозу.

Встановлено, що функціональна активність фагоцитів у пацієнтів обох груп до початку лікування відповідала рівню фізіологічної норми: в середньому, показники ФІ склали $(68,83 \pm 0,94) \%$, а ПФ – $(6,25 \pm 0,15)$ у.о. Метаболічна активність нейтрофілів теж була на рівні референс-показників лабораторії: в середньому, показники спонтанного НСТ-тесту (сНСТ) склали $(22,94 \pm 0,63) \%$, а індукованого (іНСТ) – $(50,22 \pm 1,18) \%$.

Згідно з сучасними уявленнями, при переломах нижньої щелепи розвивається комплекс місцевих та загальних порушень, типовий для гострої травми взагалі, який активізує гіпоталамо–гіпофіз-адреналову систему. Це супроводжується викидом в кров стрес-гормонів (глюкокортикоїдів, кортизолу і АКТГ), що впливають на імунну систему, знижуючи її активність й неспецифічну резистентність.

Таким чином визначено, що на момент надходження пацієнтів до стаціонару, фагоцитарна ланка імунітету функціонувала без відхилень від вікових норм, встановлених для практично здорових людей.

Наступним етапом досліджень стало вивчення реакцій неспецифічного імунітету на застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування.

Встановлено, що у пацієнтів II клінічної групи після лікування показники фагоцитозу практично не відрізнялись від показників при надходженні хворих до стаціонару. Тоді як у пацієнтів I клінічної групи після проведеного лікування всі досліджені показники достовірно ($p < 0,01$) знижувались порівняно з вихідними показниками. Так, ФІ знижувався, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,01$), ПФ – в 1,35 разу ($p < 0,01$), сНСТ – в 1,6 разу ($p < 0,01$), іНСТ – в 2,2 разу ($p < 0,01$). Це вказує на порушення фагоцитарної активності і киснезалежних механізмів біоцидної дії фагоцитів під впливом антибактеріальних препаратів.

Аналіз показників фагоцитарної ланки між групами показав, що у пацієнтів II групи, ФІ був, в середньому, в 1,3 разу ($p < 0,01$), ПФ – в 1,45 разу ($p < 0,01$), сНСТ – в 1,55 разу ($p < 0,01$), іНСТ – в 2,16 разу ($p < 0,01$) вище, порівняно з аналогічними показниками пацієнтів I групи. У пацієнтів, які отримували в комплексі терапії протимікробні засоби, спостерігали нижчі показники індукованого НСТ-тесту: в середньому, 22,33 %, проти 48,16 % у пацієнтів, яким не проводили антибіотикотерапію.

Порівняння відношення числа фагоцитованих тест-мікробів до числа активних фагоцитів встановило, що кількість фагоцитів з високою активністю у пацієнтів II групи була вище в 1,4 разу, тоді як кількість фагоцитів з низькою активністю була нижче в 1,3 разу, порівняно з пацієнтами I групи.

Таким чином, за результатами досліджень, встановлено, що у осіб, які отримували антибактеріальні препарати, порівняно з пацієнтами, які не приймали протимікробні засоби, здатність фагоцитів поглинати й руйнувати

мікроорганізми була достовірно нижчою. Зазначене свідчить про пригнічення протимікробними засобами фагоцитарної ланки імунітету. Тобто, нераціональне використання антибактеріальної терапії у всіх без виключення пацієнтів з переломами нижньої щелепи може призводити до неефективної боротьби з патогенами за рахунок зниження неспецифічної резистентності макроорганізму, а також призводити до виникнення антибіотикостійких штамів, що може сприяти генералізації інфекційного процесу.

Дослідження цитокінового профілю у пацієнтів двох основних груп до початку лікування встановило достовірні відміни показників, порівняно з показниками умовно здорових пацієнтів.

Згідно отриманих результатів, рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β , як в сироватці крові, так і в слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи, був достовірно ($p < 0,05$) вище, в середньому, в 3,41-5,05 разу, порівняно з показниками практично здорових осіб. Таке підвищення ІЛ-1 β вказує на розвиток місцевого запального процесу, можливо, за рахунок дії стресу та наявності змін проникності стінок капілярів.

Встановлено, що у хворих з переломами рівень ІЛ-10 в сироватці крові був, в середньому, нижче в 1,15 разу ($p < 0,05$), тоді як в слині – навпаки, вище, в середньому, в 2,53 разу ($p < 0,05$), порівняно з показниками контрольної групи. На нашу думку, це пов'язано з «передислокацією» даного цитокіну на місцевий рівень для захисту ушкоджених тканин від гіперзапалення (протизапальна дія на етапі активного розвитку запального процесу на місцевому рівні). Таким чином, за зміною рівня ІЛ-10 в біологічних рідинах пацієнтів можливо прогнозувати активність перебігу запального процесу.

Визначено, що у пацієнтів з переломами НЩ, рівень ІФН- γ в сироватці крові достовірно не відрізнявся від показників практично здорових осіб, тоді як в слині осіб з переломами відмічалось достовірне підвищення цього

цитокіну, в середньому, в 1,45 разу ($p<0,05$). Таке збільшення рівня ІФН- γ в слині, з нашої точки зору, вказує на активацію місцевих механізмів захисту.

Наступна ланка досліджень була присвячена визначенню рівня цитокінів після терапії (з застосуванням та без застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування).

Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів в біологічних рідинах був достовірно ($p<0,01$) нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. Так, рівень ІЛ-1 β був, в середньому, нижче в 3,9-4,8 разу, рівень ІЛ-10 – в 2,7-3,2 разу, а ІФН- γ – в 7,3-12,2 разу. Тобто, у осіб, які отримували в комплексі терапії протимікробні препарати, відбувалось пригнічення продукції як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Це свідчить про розвиток дисбалансу в імунній системі пацієнтів.

Таким чином, на тлі прийому протимікробних препаратів відбувається різке зниження імунореактивності хворих, а це, в свою чергу, може призводити до погіршення процесів відновлення кісткової тканини. Отримані дані підтверджують висновки науковців про те, що антибактеріальні препарати є потужними імунодепресантами [10-13].

У пацієнтів, які не приймали антимікробні засоби, рівень цитокінів знижувався порівняно з показниками до лікування, але більш повільно, ніж у хворих, що отримували антибактеріальні препарати. Так, в середньому, в усіх біологічних рідинах що досліджувались, рівень ІЛ-1 β був нижче в 2,6-2,7 разу ($p<0,05$), рівень ІЛ-10 — в 1,2-1,4 разу ($p<0,05$), рівень ІФН- γ – в 2,7-2,8 разу ($p<0,05$) у порівнянні з вихідними показниками. Однак, не зважаючи на досить високі показники цитокінового профілю пацієнтів II клінічної групи, вони все одно не досягали рівня показників осіб контрольної групи (практично здорові особи).

Порівняння показників між клінічними групами встановило, що у II клінічній групі кількість ІЛ-1 β в слині була, в середньому, в 4,8 разу ($p<0,01$) вище, а в сироватці крові – в 3,9 разу ($p<0,01$) вище аналогічних показників I

клінічної групи. Така ж тенденція була відмічена й для ІЛ-10 та ІФН- γ : рівень ІЛ-10 в слині був, в середньому, вище в 3,2 разу ($p < 0,01$), в сироватці – в 2,77 разу ($p < 0,01$); а рівень ІФН- γ в слині був, в середньому, вище в 12,3 разу ($p < 0,01$), в сироватці крові – в 7,3 разу ($p < 0,01$). Тобто, у осіб II клінічної групи (не отримували антибіотики), порівняно з відповідними показниками хворих, які отримували протимікробні препарати, рівень цитокінів був достовірно вищим ($p < 0,01$). Це свідчить про спроможність організму пацієнтів з переломами НЩ до захисту від розвитку аутоімунних процесів та вказує на подальший сприятливий прогноз перебігу хвороби.

Особливу увагу ми надали зазначеним показникам в слині, оскільки слизова оболонка порожнини рота є найкращим фізіологічним бар'єром на шляху інфекції, а її захисні фактори залежать від розчинених у ній біологічних сполук, здатних обумовлювати неспецифічну резистентність організму групи.

У хворих, які в комплексі терапії отримували протимікробні препарати, рівень всіх досліджених цитокінів був достовірно нижче ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, що не отримували антибіотики. Це свідчить про пригнічення імунітету протимікробними засобами, що, в свою чергу, може обумовлювати додаткове ослаблення захисних сил організму. Тобто, зниження імунореактивності макроорганізму може обумовити неефективну боротьбу з патогенами, створити умови для формування недостатності локальних і системних механізмів ефективного захисту, що, в свою чергу, може стати однією з причин розвитку синдрому вторинної імунної недостатності.

Метою наступної ланки досліджень стало порівняння концентрацій sIgA та лізоциму в слині обстежених пацієнтів.

З'ясовано, що досліджувані показники місцевого імунітету осіб контрольної та клінічних груп до лікування відповідали рівню референс-показників. Тобто, визначено, що місцева ланка імунітету функціонувала без відхилень від вікових норм, встановлених для практично здорових людей.

Наступним етапом досліджень стало вивчення реакцій місцевого імунітету на застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування.

З'ясовано, що у пацієнтів обох груп після проведеного лікування рівень sIgA достовірно знижувався. Так, порівняно з вихідними показниками в слині пацієнтів II клінічної групи рівень sIgA знижувався, в середньому, в 1,18 разу ($p < 0,05$), тоді як рівень лізоциму практично не змінювався. Однак, не дивлячись на зниження sIgA після проведеного лікування у пацієнтів, що в комплексній терапії не отримували антибактеріальні препарати, вміст sIgA та лізоциму в слині відповідав референтним значенням лабораторії.

У пацієнтів I клінічної групи вміст sIgA та лізоциму в слині достовірно ($p < 0,05$) знижувався, відповідно в 1,57 й 1,56 разу, у порівнянні з вихідними показниками та був нижчим за відповідні референс-показники.

Порівняння показників місцевого імунітету у осіб, які отримували антибіотики, встановило достовірні відміни за відповідними показниками пацієнтів II клінічної групи з референтними значеннями. Так, рівень sIgA в слині пацієнтів, що приймали протимікробні засоби був нижче, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, які не застосовували антибактеріальні засоби та в 2,1 разу ($p < 0,01$), порівняно з показниками практично здорових осіб.

Вміст лізоциму в слині осіб I клінічної групи порівняно з хворими II клінічної групи був нижче, в середньому, в 1,6 разу ($p < 0,01$), а порівняно з практично здоровими особами – в 2,07 разу ($p < 0,01$).

Таким чином, отримані дані підтверджують пригнічуючу дію антибактеріальних препаратів на імунну систему. Вказане диктує необхідність визначення стану місцевого імунітету для подальшого диференційованого призначення схеми медикаментозного лікування хворих з переломами нижньої щелепи.

Підсумовуючі отримані результати зазначимо, що у хворих, які в комплексі терапії отримували протимікробні препарати, рівень всіх

досліджених показників був достовірно нижче ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, що не отримували антибіотики. Це свідчить про пригнічення протимікробними засобами імунітету, що в свою чергу, може обумовлювати додаткове ослаблення захисних сил організму. Тобто, зниження імунореактивності макроорганізму може обумовити неефективну боротьбу з патогенами, створити умови для формування недостатності локальних і системних механізмів ефективного захисту, що, в свою чергу, може стати однією з причин розвитку синдрому вторинної імунної недостатності.

При порівнянні результатів мікробіологічних досліджень виявлено, що терапія II клінічної групи (без застосування антибактеріальних препаратів) менш негативно впливає на індигенну мікрофлору порожнини рота. Частота виділення, наприклад, α -гемолітичних стрептококів, умовно патогенних коринебактерій, нейсерій та мікробів роду *Haemophilus* залишилися на вихідному рівні, хоча щільність колонізації достовірно знизилася у 10-1000 разів ($p < 0,05$). Представники симбіотичної мікрофлори (стоматокки, лактобактерії, мораксели, ентерококи та ін.), які виділялися з низькою частотою до лікування, після надання медичної допомоги або не вилучалися у досліджуваному матеріалі, або показники їх заселення залишалися без змін. Етіотропна терапія без застосування антибіотиків не так активно впливала, як у I клінічній групі, на представників гнієрідних бактерій. Хоча показники заселення їх після лікування хворих знизилися, але залишилися на достатньо істотному рівні.

Застосування антибіотиків у схемі лікування дозволило зменшити кількість представників НФГНБ та гнієрідних бактерій (у т.ч. β -гемолітичних стрептококів, *S. aureus*) до нульових показників. До позитивних результатів також слід віднести відсутність зростання частоти вилучення грамнегативних анаеробних мікробів, що спостерігалися у хворих у разі госпіталізації у пізні строки. До того ж, щільність заселення слизової оболонки порожнини рота зазначеними бактеріями була невисокою ($\lg 4,0-4,5$ КУО/г).

Поряд зі зменшенням показників частоти вилучення бактерій та щільності мікробної колонізації, застосування антибіотиків дало і негативні наслідки. Значних порушень зазнала симбіотична мікрофлора. Це, в першу чергу, стосується α -гемолітичних стрептококів. Частота їх виділення та щільність заселення зменшилась у 1,8 разу ($p < 0,05$). Такі зрушення у ценозах можуть призвести до послаблення природного захисного бар'єру не тільки у локальних травмованих ділянках тканин, але й у межах усієї ротової порожнини.

Однак під впливом антибіотиків відбулося селекційне зростання більш ніж у 2 разу ентерококів, чого не спостерігалось у II клінічній групі. Та обставина, що збільшилась тільки частота їх виділення, тоді як показники щільності залишилися на вихідному рівні, свідчить, що етіологічно значущі зміни у субпопуляціях можуть досить реально відбуватися при різних комбінаціях й інтенсивності антибіотикотерапії. Тим більше, що пошуки оптимального вибору протимікробних препаратів ще не закінчені. Про це свідчить недостатня ефективність етіотропного лікування у разі домінування в ділянці перелому ентеробактерій. Хоча під впливом антибіотиків частота їх вилучення зменшилась, але вона залишалась на досить високих показниках.

Поряд зі зменшенням субпопуляційної чисельності більшості асоціантів ротової порожнини після прийому антибіотиків, вони спричиняють також і появу нових співчленів мікробних угруповань. Включення у ценози дріжджоподібних грибів можливо доцільно віднести до перестороги, оскільки щільність їх у місцях заселення низька. Але високі показники виділення цих мікробів й обмежений арсенал протигрибкових препаратів примушує віднести такі зміни у мікрофлорі до підґрунтя високого ризику розвитку ускладнень.

Якщо провести порівнювальні підсумки впливу проведеного лікування на мікрофлору порожнини рота хворих з переломами нижньої щелепи обох груп, то терапія I клінічної групи, як зазначалося вище, була більш результативна щодо гнієрідних бактерій, а медикаментозний супровід II

клінічної групи не сприяв селекційному збільшенню ентерококів та дріжджеподібних грибів.

Таким чином, проведені дослідження продемонструвало відсутність різниці у результатах лікування хворих молодого віку з травматичними переломами нижньої щелепи при наявності чи за відсутності антибіотиків у схемі медикаментозної терапії, що дозволяє диференціювати їх призначення та використовувати більш раціонально відповідно до рекомендацій ВООЗ.

ВИСНОВКИ

1. Переломи нижньої щелепи спостерігаються найчастіше серед травм щелепно-лицевої ділянки (67,3-87,1% випадків). Від 65,8 до 82,0% переломів нижньої щелепи локалізуються в межах зубного ряду і, отже, є відкритими. Відтак виникає питання щодо об'єму медикаментозної терапії, необхідної при лікуванні перелому нижньої щелепи в межах зубного ряду, особливо в осіб молодого віку, які складають більшість пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару. У дисертаційній роботі вирішене науково-практичне завдання підвищення ефективності лікування переломів нижньої щелепи за рахунок розробки показань до застосування антибіотиків у хворих молодого віку без проявів супутньої соматичної патології, госпіталізованих у перші дві доби після травми.
2. Встановлено, що при зіставленні рівнів кількісних і якісних показників перебігу загоєння переломів нижньої щелепи у досліджуваних групах хворих статистично достовірного їх розходження не виявлено. Середній термін розсмоктування інфільтрату склав $4,5 \pm 0,9$ дні у I групі, $4,3 \pm 0,6$ дні у II групі. Термін зникнення болю в ділянці перелому нижньої щелепи у хворих I групи склав $3,7 \pm 0,8$ дні, у хворих II групи $3,4 \pm 0,5$ дні.
3. Встановлено, що дослідження маркерів ремодулювання кісткової тканини не виявили достовірних відмінностей у результатах лікування I і II клінічних груп. У пацієнтів, які при лікуванні не отримували протимікробних препаратів, рівень проміжних продуктів пероксидації був в середньому, в 1,35 разу ($p < 0,05$) нижчим, ніж рівень ТБК-АП у осіб, що отримували стандартну терапію з застосуванням антибіотиків.
4. Отримані результати імунологічних досліджень підтвердили пригнічуючу дію антибактеріальних препаратів на імунну систему (фагоцитарну ланку, цитокіновий статус, показники місцевого

імунітету). У пацієнтів, які отримували антибіотики виявлені порушення киснезалежних механізмів біоцидної дії фагоцитів: величини показників індукованого НСТ-тесту у пацієнтів, яким не проводили антибіотикотерапію, склали в середньому 48,16% проти 22,33% у осіб, які отримували антибактеріальні препарати. Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. У ротовій рідині пацієнтів, що приймали антибіотики, рівень sIgA був нижчим, у середньому, в 1,4 разу ($p < 0,01$), вміст лізоциму був нижчим, у середньому, в 1,6 разу ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами, які не застосовували антибактеріальних засобів.

5. При порівняльному вивченні мікрофлори порожнини рота у досліджуваних групах хворих встановлено, що застосування антибіотиків викликає кількісне зменшення субпопуляцій індигенної мікрофлори, гноєрідних бактерій, однак сприяє селекції ентерококів і дріжджоподібних грибів, а схема лікування пацієнтів без застосування антибіотиків менш інтенсивно, порівняно з наявністю антибактеріальної терапії, пригнічує індигенну мікрофлору, гноєрідні бактерії, проте не викликає селекції ентерококів і дріжджоподібних грибів. Після лікування в I групі ентеробактерії вилучалися у 83,3% хворих, *Candida spp.* у 50,0% хворих, у II групі у 20,0% та 2,0% відповідно.
6. Результати дослідження активності протестованих антисептичних засобів *in vitro* показують їх ефективність стосовно штамів бактерій, стійких до антибіотиків системної дії. Сумарний відсоток чутливих та помірно-стійких штамів до декаметоксину становив 91,1; до хлоргексидину біглюконату – 76,8; гексетидину – 57,1.
7. На підставі вивчення безпосередніх та віддалених (до 0,5 року) результатів лікування хворих віком 18-35 років без використання

антибіотиків запропоновано медикаментозний комплекс, що включає гіпосенсибілізуючі, нестероїдні протизапальні засоби системної дії та антисептичні препарати для місцевого застосування. Використання комплексу забезпечує 96% спостережень перебігу переломів нижньої щелепи без ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим з травматичними переломами тіла і кута нижньої щелепи без супутніх хронічних захворювань внутрішніх органів, у віці від 18 до 35 років, госпіталізованим не пізніше 2 діб з моменту травми, при відсутності ознак запалення у ділянці перелому після репозиції та іммобілізації уламків не рекомендоване застосування антибіотиків.
2. Протягом іммобілізації нижньої щелепи рекомендовано призначати гіпосенсибілізуючі препарати, нестероїдні протизапальні засоби системної дії у терапевтичних дозах та антисептичні препарати для місцевого застосування (декаметоксин).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев С.Б. Реабілітація постраждалих з переломами нижньої щелепи із застосуванням пелюїдотерапії : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Алексеев С.Б. ; Укр. мед. стомат. акад. – Полтава, 2003. – 22 с.
2. Анісімова Л.А. Ефективність застосування Кальцеміну та Терафлексу в комплексному лікуванні перелому нижньої щелепи на тлі пародонтиту / Л.А.Анісімова // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 40-43.
3. Архипов В.Д. Повреждения челюстно-лицевой области мирного времени / Архипов В.Д., Дорофеев В.М., Наумова Т.А. // Диагностика, лечение и реабилитация больных с повреждениями челюстно-лицевой области. – Смоленск, 1981 – С. 41-44.
4. Бадзошвили Н.Г. Изучение особенностей клинического течения и методов лечения переломов нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бадзошвили Н.Г. – Москва, 1974 – 35 с.
5. Барер Г.М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / Г.М. Барер, Е.В.Зорян. – Москва : Литера, 2006. – 568 с.
6. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области / Ю.И. Бернадский. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2006. – 456 с.
7. Бессонова С.С. Влияние ретаболила и тирокальцитонина на белковый и минеральный обмен костей скелета при переломе нижней челюсти / Бессонова С.С., Петрович Ю.А. // Стоматология. – 1976. - № 1. – С. 8-11.
8. Бик Я.Г. Рентгеноморфологическая характеристика репаративной регенерации нижней челюсти под влиянием фонофореза в эксперименте / Бик Я.Г., Гоцко Е.В. // Стоматология. – 1982. – № 1. – С. 13-15.
9. Билич Г.Л. Фармакология регенерации : фило-, онтогенетические и биохимические аспекты // Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточной пролиферации : тез. VII Всесоюз. конф. по

- вопросам регенерации и клеточного деления. – Москва, 1985. – Ч. 1. – С. 17-20.
10. Боймурадов Ш.А. Динамика иммунных показателей при применении иммуномодулина у больных с переломом нижней челюсти / Ш.А.Боймурадов // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 34-36.
 11. Боровой В.Н. Комплексное лечение переломов нижней челюсти с применением плазменного потока аргона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Боровой Владимир Николаевич ; Смолен. гос. мед. акад. – Смоленск, 2001. – 18 с.
 12. Варганова Н.В. Рентгенологическая и функциональная характеристика реабилитации больных при переломах нижней челюсти / Варганова Н.В., Осипов В.Ю. // Актуальные вопросы реабилитации в стоматологии. – Москва, 1986. – С. 84-86.
 13. Варес Я.Е. Діагностично-лікувальна тактика щодо третіх молярів, розташованих у щілині ангулярних переломів нижньої щелепи (власний досвід) / Я.Е. Варес, А.А. Філіпський, Т.А. Філіпська // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2012, № 4. – С. 99-105.
 14. Варес Я.Е. Клінічно-експериментальне обґрунтування нових методів лікування пацієнтів із травматичними пошкодженнями кісток лицевого скелета : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Варес Ян Евальдович ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. — Львів, 2010. — 35 с.
 15. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : наказ М-ва охорони здоров'я України . – [Чинний від 2007-04-05]. – Київ : МОЗ України, 2007. – 78 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Вказівки. Накази).
 16. Винницкий Л.И. Проблема клинического применения иммунокорректоров в хирургической практике / Л.И. Винницкий // Антибиотики и химиотер. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 12-16.

17. Герасименко М.Ю. Ультрафонофорез и фотофорез мази «Хондроксид» в комплексном лечении переломов нижней челюсти / Герасименко М.Ю., Хамитова Г.С., Байков М.А. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 4. – С. 36-38.
18. Гордійчук М.А. Комплексне лікування переломів нижньої щелепи при корекції умов репаративних процесів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Гордійчук М.А. ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2010. – 21 с.
19. Гордіюк М.М. Лікування запальних ускладнень переломів нижньої щелепи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Гордіюк М.М. – Полтава, 1993. – 38 с.
20. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии / В.К. Гостищев. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2007 – 761 с.
21. Гоцко Е.В. Стимуляция репаративной регенерации лицевого скелета фонофорезом метилурацила / Гоцко Е.В., Бик Я.Г. // Стоматология. – Киев, 1986. – Вып. 21. – С. 87-90.
22. Григоров С.М. Патогенетичні механізми, діагностика та профілактика ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Григоров Сергій Миколайович ; Харк. нац. мед. ун-т. – Харків, 2012. – 38 с.
23. Гулюк А.Г. Профилактика осложнений консолидации при переломах нижней че-люсти у больных со структурно-метаболическими изменениями костной ткани [Електронний ресурс] / А. Г. Гулюк, А. Э. Тащян, Л. Н. Гулюк // Вісник стоматології. - 2012. - № 2. - С. 65-71. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/VSL_2012_2_22.pdf.
24. Дерябин Е.И. Лазерное излучение и некогерентная инфракрасная терапия при лечении переломов нижней челюсти // Стоматология. – 2001. - № 6. – С. 35-37.
25. Дмитриева В.С. Влияние магнитного поля на заживление переломов нижней челюсти / Дмитриева В.С., Меленчук Т.М., Пильтяй С.В. //

- Функциональная диагностика в стоматологии. – Москва, 1984. – С. 102-103.
26. Дудин А.Б. Низкочастотная магнитотерапия в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.21 / Дудин А.Б. ; Перм. гос. мед. ин-т. – Пермь, 1987. – 15 с.
27. Дудин А.Б. Роль низкочастотной магнитотерапии в профилактике травматического остеомиелита при переломах нижней челюсти / Дудин А.Б., Мозговая С.В., Боровков О.П. // Профилактика стоматологических заболеваний : V Всерос. съезд стоматологов : тез. докл. – Новосибирск, 1988. – С. 101-102.
28. Дунаев М.В. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 ; 14.01.16 / Дунаев Михаил Васильевич ; Моск. мед. стомат. акад. им. Н.А. Семашко. – Москва, 1983. – 24 с.
29. Дуфаш Ихсан Халиль Мухаммед. Функциональная реабилитация пострадавших с переломами нижней челюсти с учетом динамики локальных мышечных нарушений : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дуфаш Ихсан Халиль Мухаммед . – Киев, 2007 – 20 с.
30. Евдокимов А.И. К вопросу об удалении зуба, находящегося в линии перелома челюсти // Травматология и восстановительная хирургия челюстно-лицевой области. – Ленинград, 1959. – С. 19-22.
31. Ерокина Н.Л. Ранняя диагностика осложненного течения переломов нижней челюсти и обоснование иммунокоррекции : автореф. дис. ... канд. мед. : 14.01.16 / Ерокина Н.Л. ; Волгогр. мед. акад. — Волгоград, 1998. — 20 с.
32. Ерокина Н.Л. Современные методы обследования и обоснование патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.21 / Ерокина Н. Л. ; Волгогр. гос. мед. ун-т Росздрава. – Волгоград, 2009. – 41 с.

33. Ефимов Ю.В. Переломы нижней челюсти и их осложнения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Ефимов Юрий Владимирович ; [Центр. НИИ стоматологии]. – Москва, 2004. – 234 с. : ил.
34. Зуев В.П. Патогенез, клиника и лечение гнойно-воспалительных осложнений переломов лицевого скелета : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.П. Зуев. – Москва, 1983 – 34 с.
35. Иващенко Н.И. Травмы лица у юношей (опыт и размышления) / Н.И. Иващенко. – Москва : Медицина, 2006. – 328 с.
36. Изосимов А.А. Оптимизация комплексного лечения переломов нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Изосимов А.А. ; ПГМА им. Е. А. Вагнера Росздрава. – Уфа, 2007. – 23 с.
37. Изучение иммунологической активности лизоцима *in vitro* у больных с травмами челюстных костей, осложненными гнойной инфекцией / Царев В.Н., Булгаков В.С., Виноградова Н.И., Панкратов А.С. // Стоматология. – 1985. – № 2. – С.42-43.
38. Каліновський Д.К. Лікування та реабілітація постраждалих з переломами нижньої щелепи, що зловживають алкоголем : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.22 / Каліновський Д.К.; Укр. мед. стомат. акад. — Полтава, 2003. — 22 с.
39. Калужская С.М. Сравнительная эффективность различных комплексов физиотерапии в лечении переломов нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.21 / Калужская Светлана Макаровна ; АООТ «Стоматология». – Москва, 1993. – 19 с.
40. Камышников В.С. Справочник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с. : ил.
41. Карасюнок Е.А. Новые варианты профилактики воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти // Комплексная профилактика стоматологических заболеваний : тез. докл. – К., 1984. – С. 123-124.

42. Карасюнок Е.А. Экспертная оценка непосредственных и отдаленных результатов нового лечебно-профилактического комплекса в реабилитации больных с переломами нижней челюсти / Карасюнок Е.А., Ясницкий Б.Ю., Снегирев В.П. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний : тез. докл. – Киев, 1989. – С. 147-148.
43. Кац А.Г. Изменение величины кровотока при лечении неосложненного перелома нижней челюсти с применением лазера / Кац А.Г., Робустова Т.Г., Вавилина Л.А. // Стоматология. – 1987. – № 2. – С. 38-40.
44. Кельбедин Н.А. Вакуум-электрофорез в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти // Воен.- мед. журн. – 1983. – № 1. – С. 48-49.
45. Керівництво з хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії / за ред. О.О. Тимофєєва – Київ : Рута, 2004. – 1062 с.
46. Клинико-микробиологические исследования при парадонтитах. – Москва, 1987. – 21 с. – (Нормативный документ МЗ СССР. Методические рекомендации).
47. Ковальчук, Л.В. Иммунокоррекция цитокинами / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, В.А. Левченко // Вестник РГМУ. – 2002. – № 3 (24). – С. 6.
48. Козлов В.А. Применение добавочного парентерального питания в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти при прогнозировании развития травматического остеомиелита / Козлов В.А., Маркелов И.М., Панакаев Р.Б. // Метод. рекомендации. – Ленинград : Б. и., 1985. – 14 с.
49. Коррекция иммунного статуса у больных с травматическим остеомиелитом нижней челюсти / Н.В.Шабанова, А.С.Борзенко, Е.В.Фомичев [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии : сб. науч. ст. – Рязань, 1999. – С. 174-176.
50. Кужонов Д.Т. Стоматологический статус больных с переломами нижней челюсти и его влияние на развитие воспалительных осложнений:

- автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 ; 14.00.27 / Кужонов Д.Т. ; Кабардино-Балкар. гос. ун-т. – Нальчик, 2005. – 21 с.
51. Кулагин В.М. Биоэлектрическая стимуляция и профилактика осложнений при лечении переломов нижней челюсти средствами межчелюстной иммобилизации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кулагин В.М. ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Ленинград, 1984. – 19 с.
 52. Лабинская А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований / Лабинская А.С., Блинкова А.П., Ещина А.С. – Москва : Медицина, 2004. – 576 с.
 53. Лазерная терапия и лазеры в стоматологии / Владимиров Ю.А., Прохончуков А.А., Жижина Н.А. [и др.]. – Москва : РГМУ, 2005. – 50 с.
 54. Лечение переломов нижней челюсти с применением гипербарической оксигенации / И.С. Карапетян, А.И. Воложин, Р.А. Дружинина, Н.Н. Олейник // Стоматология. – 1985. – № 3. – С. 35-38.
 55. Лещинский А.Ф. Комплексное использование лекарственных средств и физических факторов при различной патологии / Лещинский А.Ф., Улащик В.С. – Киев : Здоров'я, 1988. – 240 с.
 56. Ломницкий И.Я. Клинико-рентгенологическая характеристика заживления переломов нижней челюсти после применения излучения гелий-неонового лазера / Ломницкий И.Я., Гоцко Е.В. // Стоматология. – 1985. – № 3. – С. 38-40.
 57. Мазуркявичус Ю.П. Диагностика репаративной регенерации нижней челюсти / Мазуркявичус Ю.П., Терционас П.В., Кубилиус Р.З. // Новое в терапевтической, детской и хирургической стоматологии : тез. докл. – Москва, 1987. – Т. 2 – С. 229-231.
 58. Мазуркявичус Ю.П. Динамика заживления переломов нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Мазуркявичус Ю.П. ; Моск. гос. мед. стомат. ин-т им. Н.А. Семашко. – Москва, 1986. – 17 с.

59. Мазуркявичюс Ю.П. О репаративной регенерации переломов нижней челюсти // Актуальные вопросы изучения механизмов гомеостаза. – Каунас, 1983. – С. 62.
60. Макаренков, В.В. Профилактика воспалительных осложнений переломов нижней челюсти с использованием инфракрасного лазерного и магнитолазерного излучения / В.В. Макаренков, А.Г. Шаргородский // Стоматология. 1998. – № 4. – С. 20-22.
61. Маланчук В.А. Фактори ризику виникнення посттравматичних ускладнень у хворих з відкритими переломами нижньої щелепи / Маланчук В.А., Копчак А.В. // Вісник стоматології . – 2002, № 2. – С.18-20.
62. Малевич О.Е. Местная гипотермия в ближайшем посттравматическом периоде при переломах нижней челюсти / Малевич О.Е., Комок А.С. // Стоматология. – 1989. – № 4. – С. 30-32.
63. Малышев В.А. Переломы челюстей / В. А. Малышев, Б.Д. Кабаков. – 2-е изд., перераб. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2005. – 224 с.
64. Маркина М.Л. Иммунокоррекция с применением тактивина и кемантана в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Маркина М.Л.; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т МЗ РФ. – Москва, 2001. – 21 с.
65. Матрос-Таранец И.Н. Лечение переломов нижней челюсти (по материалам клиники челюстно-лицевой хирургии Донецкого медицинского университета за 1990-1999 гг.) / И.Н. Матрос-Таранец // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2001. – № 1. – С. 75-82
66. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинич. лаб. диагностике : в 2 т. / [В. В. Алексеев и др.] ; под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с. : ил.
67. Методичні рекомендації «Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами» МОЗ України. – Харків, 2000. – 35 с.

68. Миелопид: иммунокорригирующая активность при переломах лицевых костей и травматическом остеомиелите / Степаненко Р.Н., Рязанов Н.К., Молдокулов О.А., Власенко Р.Я. // Иммунология. – 1991. - № 1. – С. 44-47.
69. Михайлов А.А. Превентивная антибактериальная терапия при хирургическом лечении больных с посттравматическими деформациями лицевого черепа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.21 / Михайлов Андрей Анатольевич ; ЦНИИ стоматологии. – Москва, 2002. – 20 с.
70. Міжнародна статистична класифікація хвороб (МКХ - X). Короткий адаптований варіант для використання в Україні / МОЗ України, Центр медичної статистики. - Київ: МОЗ України, 1998. – 307 с.
71. Морозова М.В. Эффективность сочетанного применения сукцината натрия, лазеромагнитотерапии и электростимуляции в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Морозова Марина Владимировна ; Кубан. гос.мед. акад. – Краснодар, 2002. – 23 с.
72. Мустафаев М.Ш. Профилактика воспалительных осложнений переломов нижней челюсти с использованием озвученных растворов иммунокорректора / Мустафаев М.Ш., Хараев З.Ф., Тарчокова Э.М. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – № 4, Т. 12. – С. 226.
73. Наказ МОЗ України № 566 від 23.11.2004 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями "ортопедична стоматологія", "терапевтична стоматологія", "хірургічна стоматологія", "ортодонтія", "дитяча терапевтична стоматологія", "дитяча хірургічна стоматологія"» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html.
74. Немсадзе О.Д. Применение остеогенных стимуляторов при лечении травм и остеомиелитов челюстных костей : автореф. дис.. ... д-ра мед. наук : 14.01.21 ; 14.0120 / Немсадзе О.Д. – Казань, 1983. – 40 с.

75. Нимаев Б.Ц. Пути оптимизации лечения больных с переломами нижней челюсти на фоне дисплазии соединительной ткани : автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Нимаев Б.Ц. ; Омская гос. мед. акад. – Омск, 2000. – 21 с.
76. Новосядлая Н.В. Клинико-иммунологические параллели осложненного и неосложненного течения переломов нижней челюсти и возможности иммунокоррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.36 ; 14.00.21 / Новосядлая Н.В. ; Рост. гос. мед. ун-т. – Ростов-на-Дону, 2000. – 25 с.
77. Новые методы физиотерапевтического лечения травматических повреждений нижней челюстно-лицевой области / Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Алексеев С.Б., Хахелева Т.Н. // Травма. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 195-199.
78. Олейник Н.Н. Лечение переломов нижней челюсти с применением гипербарической оксигенации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 ; 14.01.16 /Олейник Надежда Николаевна ; Моск. мед. стомат. акад. им. Н.А. Семашко. – Москва, 1983. – 19 с.
79. Определитель бактерий Берджи : в 2-х т. / под ред. Хоулта Дж., Крига Н., Снита П., Стейли Дж., Уилльямса С. ; пер. с англ. под ред. Заварзина Г.А. – 9-е изд. – Москва : Мир, 1997. – Т. 1. - 432 с.
80. Осложнения травматических повреждений челюстно-лицевой области : инфраструктура, предпосылки возникновения, лечение / И. Н. Матрос-Таранец [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – Т. 5 , № 1 – С. 21-25.
81. Особенности иммунных расстройств и эффективность их коррекции у больных с хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти / А.М.Земсков, Н.Г.Коротких, И.Б.Нектаревская [и др.] // Стоматология. – 2001. – № 6. – С. 31-34.
82. Панкратов А.С. Анализ современной эпидемиологической картины переломов нижней челюсти // Рос. стомат. журнал. – 2001. – № 4. – С. 26-30.

83. Пархимович Н.Н. Гелий-неоновый лазер в комплексном лечении травматических неосложненных переломов нижней челюсти / Пархимович Н.Н., Крищанович А.Ю. // Здравоохранение Белоруссии. – 1986. – № 1. – С. 60-61.
84. Патент 7674796 В2. Сполучені Штати Америки, МПК А61К31/506, С07D405/14, С07D409/14, С07D403/12, С07D403/14, С07D417/14, С07D401/14, А61Р35/00, С07D413/14, С07D513/04. Pyrimidine derivatives for the treatment of abnormal cell growth / M.J. Luzzio, J.C. Kath ; заявник та патентовласник Pfizer Inc. – № 12/059,889 ; заявл. 31.03.08 ; опубл. 09.03.10.
85. Переломы нижней челюсти. Прогнозирование течения, специализированная помощь, реабилитация больных : метод. рекомендации / Уразалин Ж.Б., Ибрагимова Р.С., Курмангалиев З.К., [и др.]. – Алма-Ата. – 1989.
86. Пинелис И.С. Применение гепарин-электрофореза при лечении больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. – 1982. – № 4 – С. 37-38.
87. Понуровская Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения селена в комплексном лечении больных с переломом нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Понуровская Е.А. ; Иркут. гос. мед. ун-т . – Иркутск, 2009. – 23 с.
88. Порівняльна характеристика ефективності нестероїдних протизапальних препаратів, які застосовуються при лікуванні захворювань щелепно-лицьової області / О.О. Тимофєєв, Н.О. Ушко, О.О. Тимофєєв [та ін.] // Соврем. стоматология. – 2013, № 4. – С. 95-106.
89. Правила надлежащей клинической практики (GCP) в Европейском Союзе. Хельсинская Декларация Медицинской Ассоциации // Провизор. – 1997. – № 15. – С. 11-15.
90. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-

профилактических учреждений» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.lawrussia.ru/bigtexts/law_2312/index.htm.

91. Рабухина Н.А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцев. – 2-е изд., стер. – Москва : МИА, 2003. – 449, [2] с.
92. Результаты применения лазеротерапии в сочетании с фитотерапией при лечении хронических травматических остеомиелитов нижней челюсти / Березовская Н.А., Гарлаускайте И.Ю., Довбыш Н.А., Ходорович П.В. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний : тез. докл. – Киев, 1989. – С. 128-129.
93. Руденко А.Т. Питание больных с травмой лица и челюстей и уход за ними / Б.Д. Кабаков, А.Т. Руденко – Ленинград : Медицина, 1977. – 134 с.
94. Рузин Г.П. Влияние медико-географических русловий на течение переломов нижней челюсти / Рузин Г.П., Захаров Ю.С. // Стоматология. – 1986. – № 4. – С. 40-42.
95. Рузин Г.П. Программное обеспечение прогнозирования течения перелома нижней челюсти / Рузин Г.П., Чередниченко А.И. // X международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов 24-26 мая 2005 г., Санкт-Петербург : материалы конф. / Санкт-Петербург. мед. акад. последиплом. образования. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 159.
96. Руман Г.М. Магнитотерапия переломов нижней челюсти / Руман Г.М., Рылюк А.Ф. // Диагностика, лечение и реабилитация больных с повреждениями челюстно-лицевой области : сб. науч. тр. – Смоленск, 1981. – Т. 64. – С. 75-77.
97. Саленков В.Р. Применение электростимуляции в комплексной реабилитации больных с переломами нижней челюсти // Актуальные вопросы реабилитации в стоматологии. – Москва, 1986. – С. 87-89
98. Саленков В.Р. Влияние электростимуляции на кровообращение в зоне перелома нижней челюсти // Стоматология. – 1987. – № 2. – С. 31-34.

99. Сапагельдыев Н.Б. Динамика заживления инфицированного перелома нижнечелюстной кости при воздействии андекалина и контрикала / Сапагельдыев Н.Б., Баев Р.Ю. // Стоматология. – 1991. – № 1. – С. 17-19.
100. Саттон Д. Определитель патогенных и условно патогенных грибов : пер. с англ. / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. – Москва : Мир, 2001. – 486 с.
101. Семкин В.А. Медицинская реабилитация больных с переломами нижней челюсти и флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Семкин В.А. – Москва, 1981. – 24 с.
102. Симбирцев, А.С. Применение препарата «Беталейкин» в клинической практике / А.С. Симбирцев // TERRA MEDICA. – 2002. – № 2. – С. 10-12.
103. Скагер А.А. Хирургическая ангиостоматология. Кровообращение и регенирация / А.А. Скагер. – Рига : Зинатне, 1985. – 140 с.
104. Содержание кальция в сыворотке крови больных с переломами нижней челюсти в процессе лечения в регионах с различными медико-географическими условиями / В.Ф.Чистякова, Е.А.Карасюнок, Ю.С.Захаров [и др.] // Охрана окружающей среды и здоровья : тез. докл. – Полтава, 1986. – С. 103-104.
105. Соловьев М.М. Электростимуляция репаративного остеогенеза при остеопластике нижней челюсти / Соловьев М.М., Катинас Г.С. // Стоматология. – 1981. – № 4. – С. 27-30.
106. Способы объективной оценки результатов комплексного лечения травматического остеомиелита нижней челюсти с применением гипербарической оксигенации / Н.М. Александров, И.А. Сапов, Р.Ф. Низова [и др.] // Специализированная медицинская помощь – клинические аспекты : тез. докл. – Москва, 1982. – С. 89-90.
107. Стош Н.В. Действие постоянного магнитного поля на репаративный остеогенез в эксперименте / Стош Н.В., Подколзин А.А., Харлампович С.И. // Проблемы и перспективы научных исследований в теоретической и практической медицине. – Москва, 1980. – С. 186-190.

108. Стрюк Э.В. Оптимизация репаративного остеогенеза антиоксидантами при травме нижней челюсти в эксперименте / Стрюк Э.В., Чистякова В.Ф., Рузин Г.П. // Научно-технический прогресс и здоровье человека : тез. докл. – Полтава, 1987. – С. 115-116.
109. Тегза Н.В. Медико-экономическое обоснование применения сухих питательных смесей в питании военнослужащих с травмами и заболеваниями челюстно-лицевой области в лечебных учреждениях МО РФ: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / Тегза Н.В. ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.
110. Терапия инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : практ. рекомендации для врачей-стоматологов / сост. Ковалевский А.М., Романцов М.Г. – Санкт-Петербург, 2007 – 13 с.
111. Техника и методики физиотерапевтических процедур / под ред. В.М. Боголюбова. – Москва : Медицина, 2002 – 408 с.
112. Тимофеев А.Н. Анализ травматических повреждений нижней челюсти по материалам клиники челюстно-лицевой хирургии Главного военного госпиталя / А.Н. Тимофеев, В.Г. Шалыга, В.В. Коваленко // Вестник стоматологии. – 1997. – № 3. – С. 472-473.
113. Титова А.Т. Сочетанная травма челюстно-лицевой области / Титова А.Т., Лимберг А.А. // Травмы челюстно-лицевой области / под ред. Александрова Н.М., Аржанцева П.З. – Москва : Медицина, 1986. – С. 196-203.
114. Ткаченко С.С. Возможности воздействия рубинового лазера на регенерацию костной ткани / Ткаченко С.С., Мясников А.П., Руцкий В.В. // Ортопедия, травматология, протезирование. – 1978. – № 3. – С. 81-85.
115. Травматология челюстно-лицевой области / под ред. В.О. Кенбаева. – Шымкент, 2006. – 118 с.
116. Тургунов К. Минеральный состав крови у больных с переломами нижней челюсти, леченных мумие-асиль / Тургунов К., Арифджанов

- А.К., Жаббаров Б.Н. // Клинич. стоматология. – Ташкент, 1982. – С. 58-61.
117. Тургунов К. Постоянный электрический ток в комплексном лечении переломов нижней челюсти / Тургунов К., Саидкаримова У.А., Жаббаров Б.Н. // Основные стоматологические заболевания : сб. науч. тр. – Ташкент, 1983. – С. 51-54.
 118. Уразалин Ж.Б. Комплексное лечение переломов нижней челюсти : метод. рекомендации / Уразалин Ж.Б., Лурье Т.М. – Москва : Б. и., 1985. – 21 с.
 119. Фаренюк О.О. Використання внутрішньоротових репозиційно-фіксуючих пристроїв в лікуванні хворих з переломами нижньої щелепи [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Фаренюк О.О. ; АМН України, Ін-т стоматології, Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса : [б. в.], 2002. – 17 с.
 120. Федотов С.Н. Иммунокорригирующее лечение при переломах нижней челюсти у жителей европейского Севера / С.Н.Федотов, В.А.Лызганов // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 26-28.
 121. Харькова И.А. Ранняя диагностика и фармакологическая профилактика травматического остеомиелита нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Харькова И.А. ; Волгогр. мед. акад. – Волгоград, 1998. – 19 с.
 122. Хегай Д.М. Патогенетическое обоснование комплексного лечения посттравматического послеоперационного остеомиелита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.15 / Хегай Д.М. ; С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова . – Санкт-Петербург, 2010. – 20 с.
 123. Чегринцев С.В. Структура пошкоджень щелепно-лицевої ділянки / Чегринцев С.В., Готь І.М. // Практична медицина. – 1999. - № 7/8. – С. 66-68.
 124. Челюстно-лицевой травматизм в промышленном мегаполисе : современный уровень, тенденции, инфраструктура / Матрос-Таранец И.Н. [и др.] – Донецк, 2001. – 193 с.

125. Чередніченко О.І. Показання і протипоказання до збереження зубу в щілині перелому на основі багатофакторного комп'ютерного аналізу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Чередніченко Анатолій Іванович ; Харків. нац. мед. ун-т. – Харків, 2012. – 20 с.
126. Швырков М. Б. Неогнестрельные переломы челюстей / М.Б. Швырков, В.В. Афанасьев, В.С. Стародубцев. – Москва : Медицина, 1999. – 334 с.
127. Чистов В.Б. Влияние низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера на активность щелочной фосфатазы при неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите // Стоматология. – 1989. – № 6. – С. 13-15.
128. Ярыгин Н.В. Энзимо- и иммунотерапия в комплексном лечении больных с посттравматическим остеомиелитом (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.22 / Ярыгин Н.В. ; НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского . – Москва, 2003. – 38 с.
129. A comparative study of mandibular fractures in the United States and Turkey [Electronic resource] / S. Simsek, B. Simsek, A.O. Abubaker, D.M. Laskin // International Journal Oral Maxillofac Surgery. – 2007. – Vol. 36, no 5. – P. 395–3977. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016%2fj.ijom.2006.11.010>.
130. A retrospective study of mandibular fracture in a 40-month period [Electronic resource] / F.P. de Matos, M.F.M. Arnez, C.E. Sverzut, A.E. Trivallato // International Journal Oral Maxillofac Surgery. – 2010. – Vol. 39, no 1. – P. 10–5. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016%2fj.ijom.2009.10.005>.
131. A Systematic Review of Prophylactic Antibiotics in the Surgical Treatment of Maxillofacial Fractures Original Research Article [Electronic resource] / Jens O. Andreasen, Simon S. Jensen, Ole Schwartz, Yören Hillerup // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2006. – Vol. 64, Issue 11. – P. 1664-1668. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2006.02.032>.

132. Abubaker A.O. Postoperative antibiotic prophylaxis in mandibular fractures : A preliminary randomized, double– blind, and placebocontrolled clinical study [Electronic resource] / Abubaker A.O., Rollert M.K. // Journal Oral and Maxillofac Surg. – 2001. – Vol. 59, Issue 12. – P. 1415-1419. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1053/joms.2001.28272>.
133. Adalarasan S. Prophylactic Antibiotics in Maxillofacial Fractures : A Requisite? [Electronic resource] / S. Adalarasan, A. Mohan, S. Pasupathy // Journal of Craniofac. Surg. – 2010. – Vol. 21, Issue 4. – P. 1009-1011. – Режим доступа : http://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2010/07000/Prophylactic_Antibiotics_in_Maxillofacial.15.aspx.
134. Adi M. An analysis of mandibular fractures in Dundee, Scotland (1977–1985) [Electronic resource] / Adi M., Ogden G.R., Chisholm D.M. // British Journal Oral Maxillofacial Surgery. – 1990. – Vol. 28, Issue 3. – P. 194–199. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/0266-4356\(90\)90088-3](http://dx.doi.org/10.1016/0266-4356(90)90088-3).
135. Ali Ghalib Mutar Mahdi. A retrospective analytic study of mandibular fracture patterns in two different periods in Baghdad [Electronic resource] / Ali Ghalib Mutar Mahdi*, Issam Abdul Aziz Ali // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology. – 2013. – Vol. 25, Issue 3. – P. 205–209. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2012.08.006>.
136. Allan B.P. Fractures of the mandible. A 35-year retrospective study [Electronic resource] / B. Allan, C. Daly // International Journal Oral Maxillofac Surgery . – 1990. – Vol. 19, no 5. – P. 268–271. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016%2fS0901-5027\(05\)80417-5](http://dx.doi.org/10.1016%2fS0901-5027(05)80417-5).
137. Al-Moraissi E. A. What Method for Management of Unilateral Mandibular Angle Fractures Has the Lowest Rate of Postoperative Complications? A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic resource] / Al-Moraissi E. A., Ellis E. // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2014. – Т. 72. – №. 11. – С. 2197-2211. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.05.023>.

138. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Electronic resource] / World Health Organization. – 2014 – Режим доступа : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
139. Anwar M. Surgical Management of Mandibular Fractures by Different Treatment Modalities [Electronic resource] / Anwar M., Haider Z. // Journal of Surgery Pakistan (International). – 2013. – Vol. 18, no 4. – С. 167-171. – Режим доступа : <http://www.jsp.org.pk/Issues/JSP%2018%20%284%29%20Oct-Dec%202013%20PDF/Muhammad%20Anwar%20OA.pdf>.
140. Asadi Syed Ghias. The aetiology of mandibular fractures at an urban centre [Electronic resource] / Asadi Syed Ghias, Asadi Zenobia // The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health. – 1997. – Vol. 117, Issue 3. – P. 164–167. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1177/146642409711700308>.
141. Bacterial pathogenesis : a molecular approach [Electronic resource] / Wilson B. A. [et al.]. – Ed. 3. – Washington : American Society for Microbiology (ASM), 2011. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1128/9781555816162>.
142. Baliga S.D. The Evaluation of Efficacy of Post-Operative Antibiotics in the Open Reduction of the Zygomatic and Mandibular Fracture : A Prospective Trial [Electronic resource] / S.D. Baliga, A. Bose, S. Jain // Journal Maxillofac. Oral Surg. – 2013. – Vol. 13, Issue 2. – P. 165-175. – Режим доступа : <http://link.springer.com/article/10.1007/s12663-013-0492-9>.
143. Batstone M. Transfer of facially injured road trauma victims and its impact on treatment [Electronic resource] / Batstone M., Nonsour F., Pattel P. // ANZ. Journal Surgery. – 2005. – Vol. 75, Issue 6. – P. 401-414. – Режим доступа : <http://dx.DOI:10.1111/j.1445-2197.2005.03403.x>.
144. Bennett, M.H. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union [Electronic resource] / Bennett, M. H., Stanford, R. & Turner, R. // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – No. 1. – CD004712. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674962>.

145. Bikard D. Innate and adaptive immunity in bacteria : mechanisms of programmed genetic variation to fight bacteriophages [Electronic resource] / Bikard D., Marraffini L.A. // Current opinion in immunology. – 2012. – Vol. 24, Issue 1. – P. 15-20. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2011.10.005>.
146. Boyar H. Biophysical investigation of the effects of antioxidants on normal and diabetic rat bone tissues at molecular level : a thesis submitted to the graduate school of natural and applied sciences[Electronic resource] / H.Boyar. – Ankara, Middle East Technical University, 2004. – 148 p. – Режим доступа : <https://etd.lib.metu.edu.tr/upload/12605038/index.pdf>.
147. Characterization of mandibular fractures using 64-slice multidetector CT [Electronic resource] / Ogura I., Kaneda T., Mori S. [et al.] // Dentomaxillofacial Radiology. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 392-395. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/67127210>.
148. Cheung R. A retrospective analysis of 327 mandible fractures [Electronic resource] / Cheung R., Donoff R.B., Curalnick W.C. // Journal Oral and Maxillofacial Surgery. – 1983. – Vol. 41. – P. 305-312. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572706>.
149. Choffnes E.R. Antibiotic Resistance : Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies : Workshop Summary / E.R. Choffnes, D.A. Relman, A. Mack ; Institute of Medicine of the National Academies. – Washington : The national academies press, 2010. – 474 p.
150. Chole R.A. Antibiotic prophylaxis for facial fractures. A prospective, randomized clinical trial [Electronic resource] / Chole R.A., Yee J. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1987. – Vol. 113. – P. 1055. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391\(88\)90237-6](http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391(88)90237-6).
151. Chrcanovic B. R. Open versus closed reduction : comminuted mandibular fractures [Electronic resource] // Oral and maxillofacial surgery. – 2012. – Vol. 17, Issue 1. – P. 95-104. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1007%2fs10006-012-0349-2>.

152. Chrcanovic B.R. 1,454 mandibular fractures: a 3-year study in a hospital in Belo Horizonte, Brazil [Electronic resource] / Chrcanovic B.R., Abreu M.H., Freire-Maia B, Souza LN // *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. – 2012. – Vol. 40, Issue 2. – P. 116–123. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2011.03.012>.
153. Comparative analysis of trends in the treatment of mandibular fractures [Electronic resource] / David Ongodia, Zhi Li, Hai-Hua Zhou, Zu-Bing Li // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. – 2013. – Vol. 26, Issue 3. – P. 276-279. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2013.01.005>.
154. Comparison of treatment outcomes associated with early versus late treatment of mandible fractures: a retrospective chart review and analysis [Electronic resource] / Lucca M., Shastri K., McKenzie W. [et al.] // *Journal Oral and Maxillofac Surg.* – 2010. – Vol. 68, Issue 10. – P. 2484-2488. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.01.024>.
155. Complication rates associated with different treatments for mandibular fractures [Electronic resource] / Moreno J.C., Fernández A., Ortiz J.A., Montalvo J.J. // *Journal Oral and Maxillofac Surg.* – 2000. – Vol. 58, Issue 3. – P. 273-280. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(00\)90051-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(00)90051-X).
156. Complications and the time to repair of mandible fractures [Electronic resource] / Biller J.A., Pletcher S.D., Goldberg A.N., Murr A.H. // *Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115, Issue 5. – P. 769-772. – Режим доступа : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.MLG.0000157328.10583.A7/abstract>.
157. Complications and the time to repair of mandibular fractures [Electronic resource] / Biller J.A., Pletcher S.D., Goldberg A.N., Murr A.H. // *Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115. – P. 769-772. – Режим доступа : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.MLG.0000157328.10583.A7/abstract>.

158. Complications of mandibular fractures [Electronic resource] / Moulton-Barrett R., Rubinstein A.J., Sal-zhauer M.A. [et al.] // *Annals of Plastic Surgery*. – 1998. – Vol. 41, Issue 3. – P. 258–63. – Режим доступа : http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/1998/09000/Complications_of_Mandibular_Fractures_.6.aspx.
159. Craniofacial trauma : an assessment of risk related to timing of surgery [Electronic resource] / Derdyn C., Persing J.A., Broaddus W.C. [et al.] // *Plast Reconstr Surg*. – 1990. – Vol. 86, Issue 2 . – P. 238-245, discussion P. 246–247. – Режим доступа : http://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/1990/08000/Craniofacial_Trauma__An_Assessment_of_Risk_Related.5.aspx.
160. Davis T.R. Non-steroidal anti-inflammatory agents in the management of Colles' fractures [Electronic resource] / Davis T.R., Ackroyd C.E. // *British Journal Clinical Pract.* – 1988. – Vol. 42, no 2. – P. 184-189. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3063314>.
161. Differences in the location and multiplicity of mandibular fractures in Kuwait, Canada and Finland during the 1990s. [Electronic resource] / K.Oikarinen, L. Thalib, G.K.Sandor [et al.] // *Medical Principles and Practice*. – 2005. – Vol.14, № 1. – P. 10-15. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1159%2F000081917>.
162. Dimitriou R. Current concepts of molecular aspects of bone healing [Electronic resource] / Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P.V. // *Injury*. – 2005. – Vol. 36, Issue 12. – P. 1392–404. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2005.07.019>.
163. Does perioperative glucocorticosteroid treatment correlate with disturbance in surgical wound healing after treatment of facial fractures? A retrospective study [Electronic resource] / H. Thorén, J. Snäll, E. Kormi [et al.] // *Journal Oral and Maxillofac. Surg.* – 2009 – Vol. 67, Issue 9. – P. 1884-1888. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.089>.
164. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy / corresponding author [Electronic resource]

- / Calderon M.A. // Clinical and Translational Allergy. – 2012. – Vol. 2. – P. 1-20. – Режим доступа : <http://www.ctajournal.com/content/2/1/20>.
165. Early versus delayed repair of facial fractures in the multiply injured patient [Electronic resource] / Weider L., Hughes K., Ciarochi J., Dunn E. // American Surgeon. – 1999. – Vol. 65, Issue 8. – P. 790–793. – Режим доступа : <http://connection.ebscohost.com/c/articles/2106121/early-versus-delayed-repair-facial-fractures-multiply-injured-patient>.
166. Effect of ageing on healing of bilateral mandibular condyle fractures in a rat model [Electronic resource] / H. Tatsumi, K. Hideshima, T. Kanno [et al.] // International Journal Oral and Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 43, Issue 2. – P. 185–193. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2013.07.742>.
167. Effect of calcium supplementation on bone dynamics of the maxilla, mandible and proximal tibia in experimental osteoporosis [Electronic resource] / Shirai H., Sato T., Oka M. [et al.] // Journal of oral rehabilitation. – 2002. – Vol. 29, Issue 3. – P. 287-294. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896847>.
168. Effect of treatment delay on man-dibular fracture infection rate [Electronic resource] / Czerwinski M., Parker W.L., Correa J.A., Williams H.B. // Plast Reconstr Surg. – 2008. – Vol. 122, Issue 3. – P. 881–885. – Режим доступа : <http://dx.doi: 10.1097/PRS.0b013e3181811a3c>.
169. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures : an experimental study in rabbits [Electronic resource] / Erdoğan, Ö., Esen, E., Üstün, Y. [et al.] // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2006. – Vol. 64, Issue 2. – P. 180-188. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2005.10.027>.
170. Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis [Electronic resource] / Hübler, R., Blando, E., Gaião, L. [et al.] // Lasers in medical science. – 2010. – Vol. 25, Issue 2. – P. 213-219. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548055>.
171. Ellis E. (III). Outcomes of patients with teeth in the line of mandibular angle fractures treated with stable internal fixation [Electronic resource] / Ellis E.

- 3rd // *Journal Oral and Maxillofac Surg.* – 2002. – Vol. 60, Issue 8. – P. 863-865. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1053/joms.2002.33852>.
172. Ellis E. (III). Ten years of mandibular fractures: an analysis of 2,137 cases [Electronic resource] / E. Ellis III, K.F. Moos, A. el-Attar // *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology.* – 1985. – Vol. 59, Issue 2. – Pp. 120–129. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90002-7](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(85)90002-7).
173. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events [Electronic resource] / Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 47. – P. 735-743. – Режим доступа : <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/6/735.full.pdf>.
174. Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty [Electronic resource] / Reuben S.S., Fingerroth R., Krushell R., Maciolek H. // *Journal Arthroplasty.* – 2002. – Vol. 17, Issue 1. – P. 26-31. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805921>.
175. Fixation of mandibular fractures with 2.0–mm miniplates : review of 191 cases [Electronic resource] / Cabrini Gabrielli M.A., Real Gabrielli M.F., Marcantonio E., Hochuli–Vieira E. // *Journal Oral and Maxillofac Surg.* – Vol. 61, Issue 4. – P. 430-436. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1053/joms.2003.50083>.
176. Fox A.J. Mandibular angle fractures : two-miniplate fixation and complications [Electronic resource] / Fox A.J., Kellman R.M. // *Arch Facial Plastic Surg.* – 2003. – Vol. 5, No 6. – P. 464-469. – Режим доступа : <http://archfaci.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=480117>.
177. Fractures of the mandible: a review of 580 cases [Electronic resource] / R.A. Olson, R.J. Fonseca, D.L. Zeitler, D.B. Osbon // *Journal Oral Maxillofac Surgery.* – 1982. – Vol. 40, Issue 1. – P. 23–28. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(82\)80011-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(82)80011-6).
178. Fridrich K.L. Changing trends with mandibular fractures: a review of 1,067 cases [Electronic resource] / Karl L. Fridrich , Gustavo Pena-Velasco, Robert A.J. Olson // *Journal Oral Maxillofac Surgery.* – 1992. – Vol. 50, Issue 6. – P.

- 586–589. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391\(92\)90438-6](http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391(92)90438-6)
179. Furr A.M. Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures [Electronic resource] / Furr A.M., Schweinfurth J.M., May W.L. // *Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116, Issue 3. – P. 427-430. – Режим доступа : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.MLG.0000194844.87268.ED/abstract>.
 180. Gajraj N.M. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing [Electronic resource] / Gajraj N.M. // *Reg Anesth Pain Med*. – 2003. – Vol. 28, no 5. – P. 456-465. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556138>.
 181. Hagiwara T. Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis [Electronic resource] / Hagiwara T. & Bell W. H. // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2000. – Vol. 28, Issue 1. – P. 12-19. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851668>.
 182. Hall S.C. Mandibular fractures in an American inner city: the Harlem Hospital Center experience [Electronic resource] / S.C. Hall, F.A. Ofodile // *Journal National Medical Association*. – 1991. – Vol. 83, no 5. – P. 421–423. – Режим доступа : http://www.researchgate.net/publication/21281407_Mandibular_fractures_in_an_American_inner_city_the_Harlem_Hospital_Center_experience.
 183. Hara K. Collagen-related abnormalities, reduction in bone quality, and effects of menatetrenone in rats with a congenital ascorbic acid deficiency [Electronic resource] / K.Hara, Y.Akiyama // *Journal Bone Miner. Metab*. – 2009. – Vol. 27, no 3. – P. 324-332. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333680>.
 184. Histologic study of the effect of laser therapy on bone repair [Electronic resource] / Blaya, D., Guimarães, M., Pozza, D. [et al.] // *Journal Contemp Dent Pract*. – 2008. – Vol. 9, no 6. – P. 41-48. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784858>.

185. Identification of mandibular fracture epidemiology in Canada: enhancing injury prevention and patient evaluation [Electronic resource] / Czerwinski M., Parker W.L., Chehade A., Williams H.B. // Canadian Journal of Plastic Surgery. – 2008. – Vol. 16, no 1. – P. 36–40. – Режим доступа : http://www.pulsus.com/journals/pdf_frameset.jsp?jnlKy=6&atlKy=7885&isArt=t&jnlAdvert=Plastics&adverifHCTp=&sTitle=Identification%20of%20mandibular%20fracture%20epidemiology%20in%20Canada%3A%20Enhancing%20injury%20prevention%20and%20patient%20evaluation%2C%20Pulsus%20Group%20Inc&VisitorType=Physician.
186. Impacted tooth in mandibular fracture line: treatment with closed reduction [Electronic resource] / Baykul T., Erdem E., Dolanmaz D., Alkan A. // Journal Oral and Maxillofac Surgery. – Vol. 62, Issue 3. – P. 289-291. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2003.06.007>.
187. Incidence and patterns of mandibular fractures during a 5-year period in a London teaching hospital [Electronic resource] / Arif Rashid, Josiah Eyeson, Diana Haider, Daniel van Gijn, Kathleen Fan // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2013. – Vol. 51, Issue 8. – P. 794–798. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.04.007>.
188. Jaicks R.R. Early fracture fixation may be deleterious after head injury [Electronic resource] / Jaicks R.R., Cohn S.M., Moller B.A. // Journal of Trauma -Injury Infection & Critical Care. – 1997. – Vol. 42, Issue 1. – P. 1–5, discussion 5–6. – Режим доступа : http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/1997/01000/Early_Fracture_Fixation_may_be_Deleterious_after.1.aspx.
189. Kamulegeya A. Oral maxillofacial fractures seen at a Ugandan tertiary hospital: a six-month prospective study [Electronic resource] / Kamulegeya A , Francis L, Kate K. // Clinics (Sao Paulo). – 2009. – Vol. 64, no 9. – P. 843-848. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322009000900004>.
190. Kolk A. Long-term results of ORIF of condylar head fractures of the mandible : A prospective 5-year follow-up study of small-fragment

- positional-screw osteosynthesis (SFPSO) [Electronic resource] / Kolk A., Neff A. // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2015. – Vol. 43, Issue 4. – С. 452-461. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2015.02.004>.
191. Komplikation und verzögerte Bruchheilung bei Kieferfrakturen / Joos U., Schilli W., Niederdtlmann H., Scheibe B. // Dtsch. Zahnärztl. Ztschr. – 1983. – Bd. 38, № 4. – S. 387-388.
192. Lee K.H. Epidemiology of mandibular fractures in a tertiary trauma centre [Electronic resource] / K.H. Lee // Emergency Medicine Journal. – 2008. – Vol. 25, no 9. – P. 565–568. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1136%2femj.2007.055236>.
193. Lovato C. Infection rates following perioperative prophylactic antibiotics versus postoperative extended regimen prophylactic antibiotics in surgical management of mandibular fractures [Electronic resource] / Lovato C., Wagner J.D. // Journal Oral and Maxillofac Surg. – 2009. – Vol. 67, Issue 4. – P. 827–832. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.093>.
194. Malanchuk V.O. Risk factors for development of infection in patients with mandibular fractures located in the tooth-bearing area [Electronic resource] / Malanchuk V.O., Kopchak A.V. // Journal Craniomaxillofac Surgery. – 2007. – Vol. 35, Issue 1. – P. 57-62. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2006.07.865>.
195. Maloney P.L. Early immobilization of mandibular fractures : a retrospective study [Electronic resource] / Maloney P.L., Welch T.B., Doku H.C. // Journal Oral and Maxillofac Surg. – 1991. – Vol.49, Issue 7. – P. 698–702, discussion P. 702–703. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(10\)80230-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(10)80230-7) , [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(10\)80231-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(10)80231-9).
196. Management of mand-ible fractures [Electronic resource] / Stacey D.H., Doyle J.F., Mount D.L., Snyder M.C., Gutowski K.A. // Plast Reconstr Surg. – 2006. – Vol. 117, Issue 3. – P. 48e–60e. – Режим доступа : <http://dx.doi:10.1097/01.prs.0000209392.85221.0b>.

197. Management of mandibular fractures in a developing country: a review of 314 cases from two urban centres in Nigeria [Electronic resource] / Adeyemo W.L., Iwegbu I.O., Bello S.A. [et al.] // World Journal Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 32, no 12. – P. 2631–2635. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1007%2fs00268-008-9773-8>.
198. Mandibular fracture severity and patient health status are associated with postoperative inflammatory complications [Electronic resource] / Gordon P.E., Lawler M.E., Kaban L.B., Dodson T.B. // Journal Oral Maxillofac Surg. – 2011. – Vol. 69, Issue 8. – P. 2191-2197. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.071>.
199. Mandibular fractures in Jordanians : a comparative study between young and adult patients [Electronic resource] / M.A. Qudah, T.Al. Khateeb, A.B. Bataineh, M.A. Rawashdeh // Journal Craniomaxillofacial Surgery. – 2005. – Vol. 33, № 2. – P. 103-106. – Режим доступа : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101051820400126X?np=y#>.
200. Maxillofacial Fractures in the Province of Pescara, Italy : A Retrospective Study [Electronic resource] // ISRN Otolaryngology. – 2014. - Vol. 2014, Article ID 101370. – 4 p. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155%2F2014%2F101370> <http://dx.doi.org/10.1155/2014/101370>.
201. Mehra P. Internal fixation of mandibular angle fractures : a comparison of 2 techniques [Electronic resource] / Mehra P. Murad H. // Journal Oral and Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 66, Issue 11. – P. 2254-2260. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.024>.
202. Michaius I. Evaluation of bone mineral density in children with multiple bone fractures [Electronic resource] / I.Michaius // Ortttopediia Traumatologia Rehabilitacija. – 2008. – Vol. 10. – P. 602-612. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153549>.
203. Miles B.A. The efficacy of postoperative antibiotic regimens in the open treatment of mandibular fractures : a prospective randomized trial [Electronic resource] / Miles B.A., Potter J.K., Ellis E. 3rd // Journal Oral and Maxillofac

- Surg. – 2006. – Vol. 6, Issue 4. – P. 576-582. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2006.01.003>.
204. Molecular structure of the bony tissue after experimental trauma to the mandibular region followed by laser therapy [Electronic resource] / Rochkind S., Kogan G., Luger E. G. [et al.] // Photomedicine and laser surgery. – 2004. – Vol. 22, Issue 3. – P. 249-253. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315733>.
205. Munante-Cardenas J. L. Etiology, Treatment, and Complications of Mandibular Fractures [Electronic resource] / Munante-Cardenas J. L., Nunes P. H. F., Passeri L. A. // Journal of Craniofacial Surgery. – 2015. – Vol. 26, Issue 3. – P. 611-615. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0000000000001273>. <http://dx>.
206. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing [Electronic resource] / Beck A., Salem K., Krischak G. [et al.] // Oper Orthop Traumatol. – 2005. – Vol. 17, Issue 6. – P. 569-578. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369754>.
207. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [Electronic resource] / Giannoudis P.V., MacDonald D.A., Matthews S.J. [et al.] // Journal Bone Joint Surg Br. – 2000. – Vol. 82, no 5. – P. 655-658. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963160>.
208. Ogundare B.O. Pattern of mandibular fractures in an urban major trauma centre [Electronic resource] / B.O. Ogundare, A. Bonnick, N. Bayley // J Oral Maxillofac Surg. - 2003. – Vol. 61, Issue 6. – P. 713–718. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1053/joms.2003.50118>.
209. Pavan Kumar B. Open Reduction and Internal Fixation of Mandibular Fractures [Electronic resource] / Pavan Kumar B., Sumanth Krishna, Rahul // Indian Journal of Dental Advancements. – 2009. – Vol. 1, Issue 1. – P. 72-75. – Режим доступа : <http://www.nacd.in/component/simpledownload/?task=download&fileid=docs%2Fpdf%2F1%2F1%2F1.1.72.pdf>.

210. Preliminary investigation into the effects of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis in goats [Electronic resource] / El-Hakim I. E., Azim A. M. A., El-Hassan M. F. A. & Maree S. M // International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2004. - Vol. 33, Issue 1. – P. 42-47. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14690658>.
211. Pretel H. Effect of low - level laser therapy on bone repair : Histological study in rats [Electronic resource] / Pretel, H., Lizarelli, R.F. & Ramalho L.T. // Lasers in surgery and medicine. – 2007. – Vol. 39, no 10. – P. 788-796. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081142>.
212. Quality of life in treatment of mandibular fractures using closed reduction and maxillomandibular fixation in comparison with open reduction and internal fixation–A randomized prospective study [Electronic resource] / Omeje K. U. [et al.] // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2014. – Vol. 42, Issue 8. – С. 1821-1826. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2014.06.022>.
213. Retrospective analysis of two hundred thirty-five pediatric mandibular fracture cases [Electronic resource] / Eskitascioglu T., Ozyazgan I., Coruh A. [et al.] // Annals of Plastic Surgery. – 2009. - Vol. 63, Issue 5. – P. 522-530. – Режим доступа : http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2009/11000/Retrospective_Analysis_of_Two_Hundred_Thirty_Five.13.aspx.
214. Serena-Gómez E. Complications of mandible fractures related to substance abuse [Electronic resource] / Serena-Gómez E., Passeri L.A. // Journal Oral Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 66, Issue 10. – P. 2028-2034. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.022>.
215. Shetty V. Teeth in the line of fracture [Electronic resource] / Shetty V., Fremiller F. // Journal Oral and Maxillofac. Surg. – 1989. – Vol. 47, Issue 12. – P. 1303-1306. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391\(89\)90729-5](http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391(89)90729-5).
216. Singh R.P. Antimicrobial prophylaxis in open reduction and internal fixation of compound mandibular fractures : a collaborative regional audit of outcome

- [Electronic resource]/ R.P. Singh, L.M. Carterb, P.H. Whitfield // British Journal Oral and Maxillofac. Surg. – 2013. – Vol. 51, Issue 5. – P. 444-447. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.019>.
217. Teeth in the line of mandibular fractures : epidemiology, management and complications [Electronic resource] / Schaffer M. [et al.] // Revista de Chirurgia e Traumatologia Bucomaxilo-facial. – 2013. – Vol. 13, №. 2. – С. 23-30. – Режим доступа : <http://www.revistacirurgiabmf.com/2013/2/3.pdf>.
218. The effects of molar tooth involvement in mandibular angle fractures treated with rigid fixation [Electronic resource] / Ramakrishnan J., Shingleton A., Reeves D. [et al] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 140, no 6. – P. 845-848. – Режим доступа : <http://oto.sagepub.com/content/140/6/845.full.pdf+html>.
219. The epidemiology of mandibular fractures treated at the Toronto general hospital: a review of 246 cases [Electronic resource] / A.J. Sojot, T. Meisami, G.K. Sandor, C.M. Clokie // Jornal Canadian Dental Association. – 2001. – Vol. 67, no 11. – P. 640–644. – Режим доступа : <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-67/issue-11/640.pdf>.
220. The pattern of the maxillofacial fractures-a multicentre retrospective study [Electronic resource] / A.N. Shankar [et al.] // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2012. – Vol. 40, no 8. – P. 675-679. – Режим доступа : http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ShoppingCartURL&_method=add&_eid=1-s2.0-S1010518211002782&_ts=1435241264&md5=2d62a74003decb31d3b738e560aa6b4a.
221. The use of ketorolac in lumbar spine surgery: a cost-benefit analysis [Electronic resource] / Turner D.M., Warson J.S., Wirt T.C. [et al.] // Journal Spinal Disord. – 1995. – Vol. 8, Issue 3. – P. 206-212. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7670211>.
222. Tooth in the line of angle fractures : The impact in the healing process. A retrospective study of 112 patients [Electronic resource] / Zanakakis S. [et al.] // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2015. – Vol. 43, Issue. 1. – С. 113-116. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2014.10.020>.

223. Tooth in the line of fracture: its prognosis and its effects on healing [Electronic resource] / Rai S. [et al.] // Indian Journal of Dental Research. – 2011. – Vol. 22, Issue 3. – С. 495. – Режим доступа : <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2011;volume=22;issue=3;epage=495;epage=496;aulast=Rai;type=0>.
224. Treatment and complications of mandibular fractures: a 10-year analysis [Electronic resource] / van den Bergh B., Heymans M.W., Duvekot F., Forouzanfar T. // Journal Craniomaxillofac Surg. – 2012. – Vol. 40, Issue 10. – P. e108-e111. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2011.07.013>.
225. Ultrasound to stimulate mandibular bone defect healing: a placebo-controlled single-blind study in rats [Electronic resource] / Schortinghuis J., Ruben J. L., Raghoobar G. M., & Stegenga B. // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2004. – Vol. 62, Issue 2. – P. 194-201. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762752>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2003.06.006>.
226. Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty [Electronic resource] / Camu F., Beecher T., Recker D.P., Verburg K.M. // American Journal Therapy. – 2002. – Vol. 9, Issue 1. – P. 43-51. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782819>.
227. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Electronic resource] / World Health Organization. – 2001. – Режим доступа : http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
228. Why should we start from mandibular fractures in the treatment of panfacial fractures? [Electronic resource] / Yang R. [en al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2012. – Vol. 70, Issue 6. – P. 1386-1392. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2011.11.006>.
229. Zachariades N. Papadimitriou I (1995) Complications of treatment of mandibular fractures with compression plates [Electronic resource] / N.

Zachariades, I. Papademetriou // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology. – 1995. – Vol. 79, no 2. – P. 150-153. – Режим доступа : [http://dx.doi.org/10.1016%2fS1079-2104\(05\)80272-0](http://dx.doi.org/10.1016%2fS1079-2104(05)80272-0).

230. Zallen R.D. A study of antibiotic usage in compound mandibular fractures [Electronic resource] / R.D. Zallen, J.T. Curry // Journal Oral and Maxillofac. Surg. – 1975. – Vol. 33, Issue 6. – P. 431-434. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1055204>.