

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»**

На правах рукописи

АГАДЖАНЯН БЕНИАМИН ЯКОВЛЕВИЧ

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ
ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

3.1.7. –стоматология

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Амхадова Малкан Абдрашидовна**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ (обзор литературы).....	13
1.1. Особенности стоматологического и соматического статуса у пациентов старших возрастных групп.....	13
1.2. Некоторые аспекты этиопатогенеза одонтогенных гнойно- воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп.....	22
1.3. Современные подходы к повышению эффективности лечения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно- лицевой области у пациентов старших возрастных групп.....	33
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Клиническая характеристика больных.....	39
2.2. Клинические методы исследования.....	41
2.3. Методы лечения больных.....	42
2.4. NO-терапия.....	44
2.5. Методы клеточной диагностики.....	47
2.6. Метод компьютерного микроэлектрофореза.....	50
2.7. Метод хемилюминесцентного анализа.....	51
2.8. Методы статистической обработки результатов.....	53
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ.....	54
3.1. Результаты клинической оценки обследованных пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области в	

зависимости от возраста.....	54
3.2. Результаты лабораторной оценки обследованных пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области в зависимости от возраста.....	58
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НО-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ.....	65
4.1. Исследование возрастных особенностей морфофункционального статуса нейтрофильных гранулоцитов.....	65
4.2. Показатели морфофункционального статуса нейтрофильных гранулоцитов как критерии НО-терапии у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами.....	76
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НО-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ.....	83
5.1. Показатели морфофункционального статуса тромбоцитов как критерии эффективности НО-терапии у пациентов разных возрастных групп.....	83
5.2. Показатели морфофункционального статуса эритроцитов как критерии эффективности НО-терапии у пациентов разных возрастных групп.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

И_п – индекс полиморбидности

МНО – международное нормализованное отношение

НГ – нейтрофильные гранулоциты

НЧ – нижняя челюсть

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ХЛ_{акт} – активированная хемилюминесценция

ХЛ_{сп} – спонтанная хемилюминесценция

ЧЛО – челюстно-лицевая область

НК – естественные киллерные клетки

QPI – компьютерный фазовый имиджинг

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема высокой распространенности воспалительных осложнений после амбулаторных стоматологических хирургических вмешательств, связанных с кариесом, нежизнеспособными зубами, перикоронитом или пародонтозом не теряет своей актуальности, несмотря на повышение качества оказания медицинской специализированной помощи, усовершенствование известных и внедрения новых методов диагностики и лечения в клиническую практику врача-стоматолога [Сипкин А.М. с соавт., 2018; Меллин Р.В. с соавт., 2021; Амхадова М.А. с соавт., 2022; Böttger S. et al., 2021]. Удельный вес больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области составляет около 20 % пациентов, обращающихся в стоматологические поликлиники, и более 40 % получающих стационарное хирургическое лечение [Макаров А.Е. с соавт., 2022; Fusconi M. et al., 2019; Ghali S. et al., 2021].

Поэтому вопросы лечения пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, продолжают оставаться одними из наиболее сложных и актуальных в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [Тимофеев А.А. с соавт., 2015; Романенко И.П. с соавт., 2017; Сипкин А.М. с соавт., 2018; Александров С.С., 2019; Амхадова М.А. с соавт., 2019; Bayetto K. et al., 2020; Bertrand K. et al., 2018; Kusumoto J. et al., 2022; Zawisłak E, Nowak R., 2022]. Это связано с тем, что в последние годы наблюдается увеличение общего количества больных с острыми и хроническими воспалительными процессами, которые характеризуются более тяжелым течением с преобладанием воспалительной реакции по типу альтерации, нарастающими явлениями эндотоксикоза, глубокими расстройствами функций жизненно важных органов и систем [Харитонов Ю.М., Киков Р.Н., 2015; Конев С.С. с соавт., 2017; Боев И.А. с соавт., 2018; Степанов Е.А. с соавт., 2019; Kundapur V. et al., 2017; Weise H. et al., 2019; Ogura I. et al., 2022; Vilén S.T. et al., 2023].

Изложенное определяет проведения исследований, направленных на изучение эффективности лечения больных старших возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области за счет проведения адекватной комплексной терапии.

Степень разработанности темы исследования. Одной из групп риска развития гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенного генеза являются пациенты стоматологических учреждений старших возрастных групп. У лиц пожилого возраста клиническое течение воспалительного процесса имеет свои особенности. Они обусловлены повышенной восприимчивостью их организма к внедрению инфекции, возникающей в результате изменения реактивности нервной системы, снижения противомикробного иммунитета, противовирусной и противоопухолевой защиты и т.д. [Blankson P.K. et al., 2019; Aliabadi E. et al., 2021; Henry A. et al., 2021]. Кроме того, общее состояние таких больных, в отличие от самочувствия молодых лиц, остается чаще всего удовлетворительным, температура тела повышается незначительно, изменения в периферической крови выражены мало. Воспаление развивается менее остро, болевая реакция слабо выражена, участок инфильтрата и отек мягких тканей обычно не достигают больших размеров, однако воспалительные инфильтраты рассасываются гораздо медленнее, а репаративные процессы ослаблены [Губин М.А. с соавт., 2017; Сербин А.С., Алешанов К.А., 2018; Мухамедова Ш., Муратова Н., 2021; Priyamvada S., Motwani G., 2017; Tormes A.K. et al., 2018; Blankson P.K. et al., 2019; Pesis M. et al. 2019; Pham Dang N. et al., 2020]. В результате изменяется клиническая картина заболевания, характер и тяжесть осложнений, ухудшается качество жизни больного, что ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс. Общее состояние больного может также усугубляться отсутствием своевременных лечебно-профилактических мероприятий, запоздавшим или неадекватным лечением.

Все вышесказанное диктует необходимость поиска новых высокоинформативных критериев объективной оценки риска развития одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний, разработки адекватной тактики ведения больных старших возрастных групп с использованием обоснованных, эффективных методов лечения, способствующих благоприятному исходу патологического процесса.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных старших возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области за счет проведения адекватной комплексной терапии под контролем новых диагностических критериев.

Задачи исследования:

1. Установить качественные и количественные различия состава микробиоты очага воспаления в области послеоперационной раны при проведении амбулаторных хирургических операций у пациентов разных возрастных групп.

2. Изучить особенности клеточного гомеостаза у больных молодого, среднего и пожилого возраста с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области на основе анализа морфофункционального состояния клеток периферической крови (эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов) с использованием технологии компьютерного фазового имиджинга (QPI), оценить их роль в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний.

3. Провести мониторинг эффективности патогенетического лечения одонтогенных гнойно-воспалительных процессов, включающего процедуры лазеро- и НО-терапии, у пациентов разных возрастных групп.

4. Разработать критерии экспресс-оценки эффективности оказания специализированной медицинской помощи, направленной на снижение частоты хронизации одонтогенной гнойно-воспалительной патологии, больным старших возрастных групп на основе биофизических и морфоденситометрических показателей клеток крови.

Научная новизна исследования. По результатам микробиологического исследования выявлены качественные и количественные различия состава микробиоты очага воспаления в области послеоперационной раны при проведении амбулаторных хирургических операций у пациентов разных возрастных групп. Впервые проведено комплексное исследование морфофункционального состояния клеточного гомеостаза у больных различного возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области методами оперативного анализа унифицированных биофизических и морфоденситометрических показателей живых циркулирующих клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов).

На основе данных клинико-лабораторного обследования установлена взаимосвязь тяжести воспалительного процесса с динамикой показателей морфофункционального состояния эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов периферической крови больных различных возрастных групп с одонтогенными абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. Предложены новые критерии оперативной и безреагентной оценки эффективности комплексного лечения больных разных возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами на основе биофизических и морфоденситометрических показателей клеток крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании полученных результатов предложены практические рекомендации по совершенствованию оказания лечебной помощи пациентам старших возрастных групп с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области путем использования в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий процедур НО-терапии.

Мониторирование цитоморфометрических критериев при обследовании пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области обеспечивает возможность наиболее рационального

применения физиотерапевтического лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области с учетом возрастных особенностей пациента.

Объективная экспресс-оценка состояния и риска хронизации воспалительного процесса с использованием морфоденситометрических показателей клеток крови у пациентов разных возрастных групп позволяет своевременно применять адекватную тактику лечения и получать существенный клинический эффект, а также уменьшить число осложнений и сократить сроки лечения.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование включало проведение анализа отечественной и иностранной литературы, а также клинико-лабораторную часть. Информационный поиск проводился с использованием международных информационных баз PubMed и Google Scholar, MEDLINE.

Клиническая часть работы представляет собой когортное проспективное исследование с мониторингом заявленных клинико-лабораторных параметров. Все результаты обработаны методами параметрической и непараметрической статистики.

Представленный в настоящей работе методологический подход направлен на обеспечение комплексного диагностического и лечебно-профилактического подхода к лечению гнойно-воспалительных процессов одонтогенного генеза у пациентов разных возрастных групп.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Анализ клинико-микробиологических параллелей при оценке состояния микрофлоры гнойной раны челюстно-лицевой области и ее чувствительности/резистентности к используемым антимикробным препаратам при реализации персонализированного подхода и повышении качества лечения пациентов.

2. Особенности клеточного гомеостаза у больных молодого, среднего и пожилого возраста с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области определяют характер течения гнойно-

воспалительного процесса и эффективность проводимого патогенетического лечения.

3. Биофизические и морфоденситометрические показатели клеток могут быть использованы в качестве критериев оперативной и безреагентной оценки эффективности комплексного лечения больных разных возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами.

Достоверность и обоснованность результатов исследования определяются достаточным объемом выборки и сроками исследования, четко сформулированными критериями включения/исключения, сопоставимостью исследуемых групп, постановкой соответствующих целей, задач, применением современных методов обработки и анализа полученных данных, согласно современной парадигме доказательной медицины.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты работы внедрены в практику при обследовании и лечении больных старших возрастных групп в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» (г. Ставрополь). Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с курсантами на кафедре хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и на кафедре стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет.

Апробация работы. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на III, IV и V Всероссийской конференции «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2010, 2011, 2012); XLVI Научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края (Ставрополь, 2012); Всероссийской конференции «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2012); VIII Московском международном конгрессе «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва,

2015); Conference «High medical technologies in XXI century» (Бенидорм, Испания, 2016); Conference SPIE (Сан-Франциско, США, 2017); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: теория, технология, методология и практика» (Уфа, Россия, 2022). Диссертационная работа апробирована на совместном заседании секции «Стоматология» Учёного совета и кафедр: хирургической стоматологии и имплантологии, стоматологии, ортопедической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии, ортодонтии и детской стоматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (2022 г.).

Личный вклад соискателя. Клинические наблюдения, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных проведены автором самостоятельно. Автором лично были освоены методики витальной компьютерной фазово-интерференционной микроскопии (технология количественного фазового имиджинга (QPI)) клеток крови, микроэлектрофореза, с использованием которых проведено исследование морфофункционального состояния нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов периферической крови практически здоровых лиц и больных разных возрастных групп с одонтогенными абсцессами и флегмонами, проведена математическая обработка полученных данных. Клинические наблюдения, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных проведены автором самостоятельно.

Публикации. Результаты исследований отражены в 15 публикациях (в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК). Подготовлено учебно-методическое пособие «Оценка видовой принадлежности и чувствительности микрофлоры у пациентов с хроническими формами одонтогенного верхнечелюстного синусита».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография

включает 213 источника литературы, из них 134 отечественных и 79 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 18 таблицами.

ПРОБЛЕМА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ (обзор литературы)

1.1. Особенности стоматологического и соматического статуса у пациентов старших возрастных групп

Официальная статистика последних десятилетий убедительно свидетельствует об изменении демографической структуры населения мира в сторону увеличения численности людей пожилого и старческого возраста. Объективный процесс старения общества характерен для множества стран мира. В России доля относящихся к возрастной группе 60 лет и старше составляет порядка 25–30 %. По данным переписей населения, в 1989 году людей старше трудоспособного возраста было 18,5 %, в 2002 году – 20,5 %, а на начало 2010 года – 21,6 %. При этом к группе пожилого возраста относится практически пятая часть всего населения (около 30 млн), старческого – более 11% (3,2 млн человек). По расчетам к 2020 году доля лиц пенсионных возрастов достигнет 26%, а к 2030 году превысит 28% [Анисимов В.Н. с соавт., 2017; Кабашова Е.В., 2014; Ольховская Е.Б., 2003; Nguyen H. et al., 2018; Paz A. et al., 2018].

В 2001 году экспертами ВОЗ было выполнено одно из первых исследований по ожидаемой продолжительности здоровой жизни (ОПЗЖ). Из 191 страны по этому показателю Россия заняла 107-е место. В период оценки в нашей стране мужчинам 65 лет оставалось 8,5 года ОПЗЖ, а женщинам – 12,7 года. По сравнению с Японией, возглавляющей список по ОПЗЖ, у российских мужчин показатель ниже на 9,2 года, у женщин – на 8 лет.

Демографическое старение в России отличается от такового в других странах рядом особенностей, подразумевающих значительную гендерную асимметрию: численность женщин в России превышает численность мужчин более чем на 10 миллионов. В последнее десятилетие в России достигнуты

впечатляющие успехи в области снижения смертности и роста ожидаемой продолжительности жизни населения: ожидаемая продолжительность жизни населения страны увеличилась с 64,8 лет в 2003 г. до 70,9 лет: у мужчин с 58,5 до 65,3 лет, у женщин с 71,9 до 76,5 лет [Будилова Е.В. с соавт., 2016; Попова Л.А., Тараненко Н.Н., 2016].

По мнению В.Н. Крутько и Т.М. Смирнова (2012) увеличение доли пожилых в демографической структуре страны обусловлено целым рядом причин, находящихся во взаимосвязи. Наряду с низкой рождаемостью, политическими и экономическими факторами постарение российского населения обусловлено и биологическим аспектом, вследствие которого люди, не относящиеся по возрасту к категории пожилых, имели признаки преждевременного старения.

За период с 1990 года по 1999-й изменился показатель смертности мужчин: отмечавшийся в начале периода уровень для 60-летних, стал характерным для 56-летних. Очевидно, что радикальные преобразования государственного устройства данного периода провели к ухудшению демографической ситуации и преждевременному старению населения, максимально охватившему мужскую его часть в трудоспособном возрасте [Крутько В.Н., Смирнова Т.М., 2012].

Тем не менее, по данным Росстата на май 2023 года, ОПЖ (ожидаемая продолжительность жизни) составляет 73,4, что несколько превышает цифры допандемийного периода. Предварительные показатели 2022 года с учетом гендерных различий имеют следующие значения:

- для мужчин – 67,6 года (рост на 2,1 года к 2021-му);
- для женщин – 77,79 года (рост почти на 3,3 года);
- для обоих полов – 72,76 года.

Другими словами, ОПЖ за 2022 год показывает рекордный прирост – 2,7 года, а к 2030 году государство стремится увеличить ОПЖ до 78 лет.

Вследствие роста доли пожилых в структуре населения увеличивается процент обратившихся за стоматологической помощью пациентов старшего

возраста. Стоматологический статус отражает закономерные инволютивные процессы в полости рта, связанные с утратой зубов и нарушением функции зубочелюстной системы, что, в общем, присуще старению организма [Дзевишек Ю.А. с соавт., 2016].

Следовательно, стоматологам необходимо учитывать данную тенденцию при работе с рассматриваемой категорией населения. Специалистам необходимо опираться на новейшие данные эпидемиологических исследований и использовать инновации, способные минимизировать дискомфорт и обеспечить качественные результаты в ходе оказания стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста [Аболмасов Н.Г. с соавт., 2006; Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2011; Иорданишвили А.К. с соавт., 2010, 2011, 2012; Цимбалистов А.В. с соавт., 2006; Юшманова Т.Н. с соавт., 2007; Desvarieux M. et al., 2010, 2013; Griffin S.O. et al., 2009; Lang N.P. et al., 2009; Linden G.J. et al., 2009; Kamimura A. et al., 2017].

Изучение стоматологического статуса россиян старших возрастных групп приводит к выводу о том, что у лиц пожилого и старческого возраста ротовая полость находится в неудовлетворительном состоянии: до 64,2 % имеют полную потерю зубов. При этом стоматологически здоровыми могут считаться только 5,5 % обследованных в возрасте 60–69 лет, и только 1,2 % – в возрасте 70–79 лет [Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2008; Ольховская Е.Б., 2003; Сагина О.В., 2005; Султанахмедова Б.С., 2016].

Для пожилых людей проблема здоровья полости рта особенно актуальна, причем качество их жизни в полной мере определяется как отсутствием или наличием эстетических дефектов, так и способностью/неспособностью сохранять отчетливую речь, без чего весьма затруднительно поддерживать социальную активность. Наконец, нормальное функционирование ЖКТ также начинается со здоровья полости рта. [Ботабаев Б.К., 2007; Меликян И.А. с соавт., 2017; Chen C.Y. et al., 2007]. В первую очередь пациенты данной категории страдают от частичной или

абсолютной адентии, которая наблюдалась у 21,4–64,2 % обследованных. Нарушения работы жевательного аппарата, затруднявших собственно жевание, отмечались у 33–50 % обследованных; 15–30,8 % предъявляли жалобы на дискомфорт и не были удовлетворены состоянием полости рта [Иорданишвили А.К. с соавт., 2014; Митронин А.В с соавт., 2007; Ниязов А.Н. с соавт., 2009].

У большинства пожилых, порядка 62 %, отмечаются жалобы хотя бы на патологические состояния полости рта, около до 30 % лиц рассматриваемой категории ощущают в той или иной мере социальную изолированность вследствие этого. Порядка 15 % обследованных, не имеющих адентии, тем не менее нуждаются в срочной стоматологической помощи. При этом в лечении заболеваний пародонта нуждаются 69–90 %, а кариеса – 26-37 % пациентов [Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2008; Боярова С.К., 2011; Линник Л.Н., 2010; Линник Л.Н. с соавт., 2011; Ольховская Е.Б., 2003; Waldman H.B. et al., 2012].

Следует признать, что стоматологический статус пациента определяется общим состоянием его здоровья, индивидуальными особенностями старения, а также уровнем финансовой обеспеченности, от которого зависит доступность своевременного стоматологического лечения. Поэтому его оказание лицам пожилого и старческого возраста должно проводиться с учетом перечисленных обстоятельств [Каусова Г.К., Камиева Н.А., 2017; Кузнецов С.В., 2016].

По мере старения лицам старшей возрастной группы все сложнее соблюдать правила гигиены полости рта, качество ухода как за ротовой полостью, так и за протезными конструкциями снижается. Наряду с этим в ЧЛЮ, как и во всем организме, происходят возрастные изменения, а также развиваются изменения, обусловленные функциональными нарушениями, хроническими заболеваниями, деструктивными привычками. Вследствие этого такие пациенты нуждаются в регулярном наблюдении у стоматологов

и, как правило, в проведении лечения [Ушницкий И.Д. с соавт, 2013; Юшманова Т.Н. с соавт., 2007].

В число деструктивных изменений в ЧЛЮ, провоцируемых процессами старения, входят заболевания зубов и пародонта; поражения слизистой рта, в частности, неоплазии и преканцерозы, частичная или полная адентия; беспокоящие симптомы системных заболеваний, проявления побочных эффектов от принимаемых медикаментов; болевой синдром [Родина Т.С., 2015; Юшманова Т.Н. с соавт., 2007].

При этом многие патологические изменения ЗЧС, формирующиеся под влиянием возрастных особенностей организма, обусловлены индивидуальными параметрами здоровья конкретной персоны: зубы у людей разрушаются несинхронно, степень поражения, как правило, меняется постепенно, потеря зубов возможна в течение всей жизни пациента. Состояние полости рта, здоровье слизистой оболочки ротовой полости и пародонта зависят от разных факторов, а не только от возраста [Алимский А.В с соавт., 2004; Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2008; Ризаев Ж.А. с соавт., 2018; Садыкова О.М., 2017].

Кроме того, пациенты старшей возрастной группы вынуждены принимать лекарственные препараты, в списке побочных действий которых указаны сухость слизистых, снижение выработки слюны, гипертрофия десневого края. Однако отменить назначения таких средств невозможно по жизненно важным показаниям, в первую очередь это касается пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Побочные действия свойственны и гипотензивным препаратам, нейролептикам и антидепрессантам. [Родина Т.С., 2015; Юшманова Т.Н. с соавт., 2007; Kalache A., Gatti A., 2003].

В силу перечисленных причин геронтостоматология приобретает особую актуальность, а предметом ее пристального внимания становится здоровье слизистой ротовой полости, поскольку пациенты старшего возраста часто страдают хроническими заболеваниями, на фоне которых могут развиваться патологии в полости рта [Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2008; Пинелис

Ю.И., 2014]. По наблюдениям целого ряда специалистов, у многих пациентов в возрасте 65 лет и старше отмечаются признаки трофических поражений, сосуды микроциркуляторного русла слизистой щек деформированы, вследствие чего часть капилляров не участвует в обеспечении кровоснабжения тканей ЧЛЮ. Количество капилляров на 1 мм² площади слизистой оболочки щек ниже средних нормальных значений. В результате компенсаторный потенциал органов полости рта существенно снижен [Ткаченко Т.Б., 2007; Пинелис Ю.И., 2014; Ризаев Ж.А. с соавт., 2018; Цимбалистов А.В. с соавт., 2006].

Как следствие, снижается устойчивость организма человека к негативному воздействию инфекций, проникающих через ротовую полость. Попавшие в нее патогены могут провоцировать как развитие местных очагов инфекции. Они в свою очередь ослабляют местный же иммунитет, а также снижают иммунный потенциал всего организма. Тяжесть течения стоматологических заболеваний определяется, в частности, резистентностью тканей, составом и количеством образующейся слюны, которая служит важным препятствием на пути инфицирования полости рта и органов пищеварения [Павленко Э.М., 2017; Пинелис Ю.И., 2014; Усова Н.Ф., 2015; Cranendonk D.R. et al., 2017; Navinan M.R. et al., 2014].

Наряду с изменением местного иммунитета, определенное значение в развитии стоматологических заболеваний имеют структурные и функциональные сбои в работе иммунной системы, являющей инструментом регуляции гомеостаза, которые возникают под воздействием различных внешних и внутренних факторов. Эти изменения обусловлены возрастными инволютивными процессами и относятся к физиологическим транзиторным иммунодефицитам [Дрягин В.Г. с соавт., 2012; Лищук Н.Г., Провоторов В.Я., 2017; Пинелис Ю.И., 2010].

В работах И.П. Антроповой и Б.Г. Юшкова (2014) и других авторов приводятся данные об ухудшении параметров свертываемости крови у пациентов рассматриваемой возрастной группы, в частности, отмечается

гиперкоагуляция, а также сокращение АЧТВ, тромбинового времени, замедление фибринолиза, МНО ниже 1, увеличение количества РФМК. Превышение нормы РФМК на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы свидетельствует о патологии общего и местного гемостаза, активации процесса коагуляции. Данное явление провоцируется повышенной экспрессией тканевого фактора [И.П., Антропова Юшков Б.Г., 2014; Воробьев П., 2012; Пинелис Ю.И., 2010].

В медицинской литературе ведется широкая дискуссия о взаимовлиянии заболеваний внутренних органов и патологий зубочелюстной системы у пожилых и пациентов старческого возраста [Борисова Е.Н., 2004; Бондаренко И.В. с соавт., 2005; Сапронова О.Н., 2012; Caughey G.E. et al., 2008; Desvarieux M. et al., 2010, 2013]. При этом в основном изучалась корреляция между определенным видом заболевания и состоянием зубочелюстной системы.

Однако у лиц старшего возраста наблюдается не только ухудшение общего самочувствия вследствие старения. У таких пациентов часто отмечается сочетание патологий внутренних органов, нервной системы, кровоснабжения и т.д., нередко у них выявляются до пяти хронических болезней [Глазунов О.А., Корнейчук А.Е., 2016; Demmer R.T. et al., 2008; Holtfreter B. Et al., 2012; Lang N.P. et al., 2009; Linden G.J. et al., 2009].

Пациенты старших возрастных групп имеют сопутствующие заболевания (коморбидная патология), которые, с одной стороны, в совокупности влияют на состояние полости рта, с другой – отягощают прогноз стоматологического лечения [Духанина И.В. с соавт., 2016; Иорданишвили А.К. с соавт., 2011; Проценко А.С., Романов А.И., 2012].

Не вызывает сомнения подверженность людей старшего возраста развитию комплекса различных патологий, обусловленных снижением сопротивляемости организма возбудителям болезней и его ресурса, а также уменьшением способности к адаптации во внешней среде [Духанина И.В. с соавт., 2016; Фомичёв Е.В. с соавт., 2011; Newton J.P., 2006].

По данным Лазебника Л.Б. с соавторами (2005, 2013, 2015) заболеваемость у лиц пожилого возраста в 2, а у лиц старческого возраста – в 3 раза выше, чем у людей трудоспособного возраста. Поэтому является очевидным, что демографические особенности современного общества становятся в значительной степени определяющими для средне- и долгосрочных перспектив развития отечественной медицины, они ставят ряд проблем перед клиницистами вообще и стоматологами, в частности [Лазебник Л.Б., 2005, 2013, 2015].

При выборе плана стоматологического лечения лиц пожилого и старческого возраста необходимо ориентироваться на особенности их организма. Однако в настоящее время специфика патологических процессов в полости рта у этой категории пациентов, влияние на них хронических болезней в тех случаях, когда имеет место фактор коморбидности все еще недостаточно изучены. По этой причине остается актуальным вопрос прогнозирования эффективности выбранной программы терапии [Духанина И.В. с соавт., 2016; Лазебник Л.Б. с соавт., 2013; Цимбалистов А.В. с соавт., 2006].

С целью получения объективной оценки зависимости стоматологического статуса и реабилитационного прогноза от соматических и коморбидных состояний используются два показателя, или индекса, определяющий гомеостаз пациентов разных возрастных групп. Один из них – CIRS(G) (Cumulative illness Rating Scale for Geriatric Patients), или кумулятивный рейтинговый показатель заболеваний у гериатрических больных. Этот индекс отражает влияние совокупности всех патологий на индивидуум, причем с учетом тяжести заболеваний. Второй – СИФС, или суммарный индекс физического состояния. Это интегральная величина, характеризующая адаптационные возможности организма [Арьев А.Л. с соавт., 2008; Kirkhus L. et al., 2016; Muth C. et al., 2018; Salvi F. et al., 2008; von Buedingen F. et al., 2018; Watt J. Et al., 2017].

Для вычисления CIRS(G) по четырехбалльной системе учитывается наличие заболеваний следующих систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, желудочно-кишечного тракта, а также патология гемопоэза, органов зрения и ЛОР-патология, опорно-двигательного аппарата, неврологические и психиатрические болезни. Значение рассчитывается как сумма баллов по каждому из них. В зависимости от формы течения проставляются баллы, при отсутствии заболевания ставится 0; при легкой или купированной – 1; средней – 2; тяжелая или постоянно значимая неконтролируемая хроническая проблема – 3; очень тяжелая (угрожающая жизни) – 4 балла. CIRS (G) применяют в клинике внутренних болезней, психиатрии и неврологии [Kirkhus L. et al., 2016; Salvi F. et al., 2008].

Индекс СИФС рассчитывается по формуле:

$$\text{СИФС} = 1,011\text{ЧП} + 0,014\text{САД} + 0,008\text{ДАД} + 0,014\text{В} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} - 0,27,$$
 где ЧП – частота пульса, САД и ДАД – систолическое и диастолическое давление, В – возраст, МТ – масса тела, Р – рост.

При величинах СИФС не выше 2,59 баллов адаптивная способность считается удовлетворительной. Значение индекса в пределах от 2,60 до 3,09 балла говорит о напряженности системы адаптации; о ее неудовлетворительном состоянии свидетельствуют значения 3,10–3,49 балла; о срыве – значения 3,5 балла и выше.

По данным Аръевой Г.Т. и Аръева А.Л. (2008, 2013) между СИФС и объемом необходимой стоматологической санации есть прямая зависимость, а индекс CIRS(G) связан с показателями отягощенного стоматологического анамнеза и объемом необходимой стоматологической санации. Данные индексы отражают гомеостаз организма пациента и, опосредованно, его стоматологический статус. Следовательно, они могут быть использованы для прогнозирования результатов лечения стоматологических заболеваний (градация – хорошая, удовлетворительная и неопределенная) [Аръева Г.Т., Аръев А.Л., 2013; Аръев А.Л. с соавт., 2008].

Оценка по индексам CIRS(G) и СИФС адаптивного потенциала у пациентов в возрасте до 59 лет и в группе 60–74 года приводит к выводу о благоприятном прогнозе стоматологического лечения. Однако у лиц старше 75 лет значения данных индексов свидетельствуют о высокой вероятности неблагоприятного исхода [Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2013; Арьев А.Л. с соавт., 2008; Сапронова О.Н., 2012].

На основании изложенного можно сделать вывод о прямой связи между наличием у пациентов рассматриваемой возрастной категории одного или нескольких заболеваний внутренних органов и стоматологическим статусом, а также резервом адаптации зубочелюстной системы. Эту корреляцию необходимо учитывать при выборе курса лечебных мероприятий, профилактических мер, реабилитационных процедур у возрастных пациентов стоматологического профиля.

1.2. Некоторые аспекты этиопатогенеза одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп

В последние годы отмечается рост частоты гнойно-септических заболеваний ЧЛО, а именно: абсцессы и флегмоны мягких тканей ЧЛО одонтогенного генеза, а также увеличение числа таких грозных осложнений, как флегмоны дна полости рта, корня языка, флегмоны шеи, возникающие в результате распространения гнойного процесса из тканей челюстно-лицевой области, медиастинит, сепсис, тромбоз лицевых вен и синусов твердой мозговой оболочки [Дурново Е.А. с соавт., 2012; Романенко И.П. с соавт., 2017; Сипкин А.М. с соавт., 2018; Bertrand K., et al., 2018].

Анализ данных по состоянию стоматологического статуса пожилых пациентов и лиц старческого возраста показывает, что именно у этой категории высокий риск острых одонтогенных воспалительных заболеваний, составляющих одну из важных проблем геронтостоматологии [Серпионов

С.Ю. с соавт., 2014; Фомичев Е.В. с соавт., 2011; Desvarieux M. et al., 2010, 2013].

Доля страдающих ГВЗ от общего числа пациентов хирургического профиля в среднем составляет около 35–40 %, среди хирургических больных, обращающихся в стоматологические поликлиники, с ГВЗ порядка 10–20 %, а в челюстно-лицевых стационарах таких пациентов практически половина, т.е. 50 % больных. В структуре ГВЗ, поражающих ЧЛЮ, особое место принадлежит флегмонам одонтогенной этиологии (35–60 % больных), наиболее тяжелым заболеваниям, приводящим при распространении процесса в 28–50 % случаев к смертельному исходу [Матчин А.А. с соавт., 2014; Фомичёв Е.В. с соавт., 2011; Alotaibi N. et al., 2015].

Доля пациентов старшей возрастной группы, обращающихся за хирургической стоматологической помощью в специализированные стационары по поводу инфекционных воспалительных заболеваний ЧЛЮ и шеи, составляет почти 26 %, причем 9,6 % госпитализированных в стоматологические стационары – пациенты пожилого возраста. Как правило, такие больные нуждаются в неотложном медицинском вмешательстве, а нередко и в экстренном [Алимский А.В., Вусатый В.С., 2006; Крайнов С.В. с соавт, 2014; Михальченко В.Ф. с соавт., 2016; Newton J.P., 2006; Tormes A.K. et al., 2018].

Особенностью одонтогенных очагов инфекции является то, что дефекты твердых тканей зуба, являющиеся входными воротами для микроорганизмов, не замещаются естественным путем. Это обуславливает постоянное дополнительное инфицирование тканей челюстно-лицевой области, способствует формированию очагов хронической инфекции и установлению хрупкого динамического равновесия, которое может быть нарушено при изменении общей и местной резистентности организма, наличии сопутствующих заболеваний, повышении вирулентности инфекционного начала или повреждении соединительно-тканной капсулы,

окружающей инфекционный очаг [Арьева Г.Т. с соавт., 2006; Ксембаев С.С., Ямашев И.Г., 2006; Фомичев Е.В. с соавт., 2017].

Очаг одонтогенной инфекции является не просто причиной формирования соматической патологии, определяющей высокий уровень заболеваемости населения, но и фактором, снижающим адаптационный резерв организма и, в конечном счете, ускоряющим темп преждевременного старения [Рыжак Г.А. с соавт., 2012; Dahl K.E. et al., 2016; Kundapur V. et al., 2017; Nunes C.I., Abegg C., 2008].

К причинам повышения численности больных с гнойно-септическими заболеваниями ЧЛЮ, увеличения тяжести течения ГВЗ и неблагоприятных исходов относят следующие факторы:

- существенное изменение качественного состава микрофлоры с возрастом: монокультуры (стафилококк, стрептококк) или ассоциации стафилококков со стрептококками, диплококками, грамотрицательными палочками замещаются патогенными неспорообразующими анаэробными бактериями и анаэробно-аэробными ассоциациями из 3–4 видов, между которыми возникают сложные антагонистические и синергические отношения [Ву В.К. с соавт., 2014; Файзуллина Г.А. с соавт., 2016];
- снижение иммунного ответа организма вследствие естественного старения, высокая подверженность инфекционным заболеваниям, рост вероятности возникновения аллергических реакций [Дидковский Н.А. с соавт., 2016; Латюшина Л.С. с соавт., 2008; Фомичев Е.В. с соавт., 2017; Яременко А.И., 2007];
- рост агрессивных проявлений окружающей среды, широкое применение антибиотиков и других препаратов медицинского назначения, использование в быту поверхностно-активных веществ и синтетических материалов, ухудшение экологической обстановки, избыточное применение консервантов и химических добавок при

изготовлении продуктов питания, высокие психоэмоциональные нагрузки и т.п. [Походенько-Чудакова И.О. с соавт., 2010];

- ослабление антиоксидантной системы организма вследствие нарушения баланса антиоксидантов и прооксидантов в связи с целым рядом причин, таких как возрастное снижение активности антиоксидантных ферментов; врожденная энзимопатия антиоксидантных ферментов, несоблюдение человеком правил здорового питания и правильного образа жизни, а также под влиянием стресса [Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., 2006; Gao M. et al., 2011];
- патологии и хронические заболевания, осложняющие воспалительные процессы в полости рта и провоцирующие развитие их в хронические [Абаев Ю.К, 2005; Боев И.А. с соавт., 2018; Сапронова О.Н., 2012; Фомичев Е.В. с соавт., 2011; Morimoto Y., 2003 ;Huang T.T., 2005];
- рост численности пациентов пожилого возраста, имеющих низкий стоматологический статус, на который оказывает негативное влияние сочетание старения и истощения ресурса организма, дисфункция жизненно важных органов и систем, нарушения микроциркуляции крови в ЧЛЮ и кровообращения в целом, а также низкая регенеративная способность и консервация очагов воспаления в пределах локации [Гук А.С., 2007; Рыжак Г.А. с соавт., 2012; Шевченко Л.В. с соавт., 2018];
- поздняя обращаемость больных с очагами хронической одонтогенной инфекции за медицинской помощью, которая связана с недостаточной санитарно-просветительной работой врачей [Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2013; Духанина И.В. с соавт., 2016; Робустова Т.Г., 2006; Тимофеев А.А., 2007];
- поздняя диагностика заболевания и развившихся осложнений, высокий процент диагностических ошибок (30–50 %), неправильная тактика лечения в догоспитальный период, самолечение [Кулаков А.А. с соавт.,

2010; Погоцкий А.К., 2008; Фомичев Е.В. с соавт., 2011; de Souza C.S. et al., 2016; Sina H et al., 2013].

Интенсивность воспалительного процесса в тканях ЧЛЮ зависит от опасности возбудителя инфекции, состояния общего иммунитета индивидуума, характерного локального реактивного иммунного ответа и кровообращения в данной области. Этим обстоятельством объясняется тяжелое состояние пациентов в случаях локализации флегмоны в области дна ротовой полости, околоушном пространстве и в шейном отделе [Фомичев Е.В. с соавт., 2011; Bernard L. et al., 2010; Jones R. et al., 2010; Sarna T. et al., 2012; Suárez A. et al., 2014].

Специалисты признают, что наряду с ростом доли пожилых в числе госпитализируемых по поводу острых одонтогенных воспалительных заболеваний зубочелюстной системы в последнее время произошли и значительные изменения качественного характера в клиническом течении этой нозологии. На современном этапе ГВЗ ЧЛЮ отличаются широким спектром неоднозначных симптомов. Число пациентов, чей первичный диагноз не подтвердился после госпитализации, достигает до 60 % от общего количества поступивших на лечение в стационар [Громов А.Л. с соавт., 2018].

У пациентов молодого и среднего возраста ГВЗ носят агрессивный характер, развиваются стремительно, общее состояние быстро ухудшается, причем воспалительный процесс охватывает все новые анатомические зоны. В 65 % таких случаев требуется проведение хирургического лечения, нередко выполняется 2–3 оперативных вмешательства и более, нередко приходится прибегать не только к интенсивной стоматологической терапии, но и к реанимационным мероприятиям [Гук А.С., 2007; Суханов А.Е., 2011].

Совершенно иная картина наблюдается у пациентов старшего возраста. Симптомы ГВЗ выражены неявно, поскольку иммунитет у этой возрастной категории ослаблен, в связи с чем диагностика инфекционного заболевания в

ЧЛО может быть затруднена [Сапронова О.Н., 2012; Фомичев Е.В. с соавт., 2011].

Однако отсутствие острых проявлений ГВЗ у пожилых пациентов не делает воспалительные заболевания у них менее опасными. Наоборот, у людей пожилого и старческого возраста ГВЗ имеют хронический, атипичный характер, они могут сопровождаться осложнениями в виде нагноений, медиастинита, абсцесса мозга, сепсиса, которые становятся причиной смерти.

При одонтогенном остеомиелите пожилые пациенты не обнаруживают признаков острого заболевания. У них, в отличие от больных в более молодом возрасте, отмечается субфебрильная температура тела, общее состояние, на первый взгляд, кажется удовлетворительным. Показатели анализа крови от нормальных мало отличаются. Лейкоциты не превышают 15×10^9 /л, лейкоцитарная формула может быть незначительным сдвинута влево, возможна лейкопения. Косвенным признаком ГВЗ служат следы белка, обнаруженные в моче.

Эти данные подтверждает в своем исследовании Б.Ю. Гумилевский с соавт. (2014), в которых также отмечается, что ГВЗ у пожилых развивается постепенно, жалоб на острые болевые ощущения нет, область образования инфильтрата обычно небольшая, отечность пораженных мягких тканей умеренная, секвестрация редко бывает обширной, тотального поражения челюсти, как правило, не происходит. Очаги воспаления рассасываются медленно [Гумилевский Б.Ю. с соавт., 2014].

Если у пожилых больных ГВЗ локализовано в ветви нижней челюсти, то, как правило, оно протекает в форме мелкоочагового хронического остеомиелита без образования секвестров. Однако, поскольку рассасывание очагов у таких пациентов происходит крайне медленно, хирургическое лечение требуется начинать немедленно, поскольку ожидание развития процесса до тех пор, пока секвестры станут ярко выраженными и появится возможность обнаружить их посредством рентгенологического исследования, может привести к нежелательным последствиям. Следует учитывать низкую

интенсивность регенеративных процессов у рассматриваемой категории больных, в связи с чем секвестральная капсула может быть слабо выражена, а ее контуры – нечеткими, что вызывает определенные сложности при проведении секвестрэктомии. К тому же отсутствие достаточно прочного костного регенерата может привести к формированию патологического перелома в ходе хирургического лечения [Удальцова Н.А. с соавт., 2005; Maffulli N. et al., 2016].

Особенности образования и развития ГВЗ в форме абсцессов и флегмон в ЧЛЮ у лиц пожилого и старческого возраста, что следует подчеркнуть еще раз, обусловлены снижением устойчивости к гноеродным возбудителям инфекции вследствие снижения эффективности компенсаторно-приспособительных механизмов, которым относится ослабление барьерных систем, активности фагоцитов в соединительной ткани, снижение выработки антител. Кроме того, неочевидность клинической картины ГВЗ объясняется сочетанием нескольких видов патологий у большинства пациентов старшего возраста. ГВЗ у 95–100 % больных из этой категории воспалительный процесс возникает и прогрессирует на коморбидности, что приводит к более тяжелым формам флегмоны [Алимский А.В., Вусатый В.С., 2006; Абаев Ю.К., 2005; Затолокин, В.Д. с соавт., 2007; Фомичев Е.В. с соавт., 2011].

К летальному исходу неизбежно приводит встречающееся у пожилых молниеносное течение одонтогенного остеомиелита, когда ГВЗ приобретает генерализованную – септикотоксическую/септикопиемическую, форму. Если подострые ГВЗ могут длиться 6–8 месяцев и переходить в хронический вариант, то молниеносное течение развивается, что понятно по названию, критически быстро, вызывая общий сепсис, иногда флебит вен лица и тромбоз кавернозного синуса [Бу В.К. с соавт., 2014; Arias-Chamorro B. et al., 2011; Krakowiak P.A., 2011].

Форма протекания одонтогенных ГВЗ определяется, как уже упоминалось, активностью возбудителя и способностью конкретного организма к действенному иммунному ответу. Так как у пожилых лиц

иммунологический статус снижен, без стоматологической помощи преодолеть негативное воздействие патогенов организму не удастся. Пораженный кариесом зуб становится источником инфекции, по мере разрушения его твердых тканей болезнетворная микрофлора проникает через канал корня зуба в окружающие мягкие ткани. В них постепенно накапливаются антигены. При достижении ими критической массы образуются гранулемы, далее, вследствие ослабленного иммунитета, развивается периодонтит или остеомиелит [Baltensperger M., Eyrich G., 2008].

Многие специалисты в качестве важнейших причин развития острых состояний при одонтогенных ГВЗ в ЧЛО отмечают следующие:

- рост скорости движения молекул воды в очаге воспаления;
- нарушение микроциркуляции крови в очаге поражения, повышение кровяного давления в экстра- и интракраниальных сосудистых системах, изменением минутного объема циркулирующей крови;
- снижение местного иммунитета тканей очага острого одонтогенного воспаления [Гандылян К.С. с соавт., 2015; Конев С.С. с соавт., 2016].

Разрушение костных структур ЧЛО в случае острых ГВЗ происходит под влиянием комплекса экзо- и эндогенных факторов. К факторам внешней природы относят воздействие липополисахаридов и водорастворимого экстракта грамотрицательных микроорганизмов, а также пептидогликанов бактерий, капсулярного материала. К числу внешних следует отнести простагландины (в первую очередь E₂) и цитокины, в частности, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли. Кроме того, усиливают и ускоряют резорбцию костных структур ЧЛО выделяемые гранулярными клетками – полиморфноядерными лейкоцитами ферменты, способные разрушать экстрацеллюлярный матрикс, который формируется структурными белками коллагенов, эластина, протеогликанами и гликопротеидами, в том числе за счет фибронектина и ламинина [Снимщикова И.А. с соавт., 2008; Agarwal A. et al., 2014; Bertrand K. et al., 2018; George E.L. et al., 2018; Greenstein G., Greenstein B., 2015; Oizumi T. et al., 2016; Lew D.P., Waldvogel F.A., 2004].

Надо подчеркнуть, что при отсутствии активации восстановительной реакции инфильтрат осумковывается и остается в пределах своей локализации, таким образом воспаление становится хроническим. В тех случаях, когда на организм оказывается негативное воздействие, например, переохлаждение, повторное инфицирование, стресс, возможно образование новых участков поражения, затрагивающие не только ЧЛЮ, но и другие отделы и системы жизнедеятельности (органы дыхания, мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы и др.).

Что касается гомеостаза, то ГВЗ приводят к негативным нарушениям его состояния, которые обусловлены сбоями в системе кровоснабжения, в первую очередь, снижением сосудистого тонуса, расстройствами микрогемодикуляции и регионарного кровообращения, которые являются доминирующими в различных фазах воспаления, взаимосвязанными и неразделимыми. Актуальность этих проблем при ГВЗ в ЧЛЮ обусловлена дисфункцией трансапиллярного обмена, к которой неизбежно приводит патология микрососудистого русла.

Виды расстройств микрогемодикуляции:

- деформация микрососудов, включая их сужение, расширение и разрывы, кровоизлияния; дисфункция биосинтеза биологически активных веществ, деструкция и регенерация поврежденных клеток эндотелия, нарушение структуры базальных мембран, повреждения вследствие активной миграции лейкоцитов, изменения проницаемости, воспалительная пролиферация сосудов и их обратное развитие);
- нарушения внутрисосудистых параметров (скорость кровотока, свертываемость, патологические изменения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, макрофагов, дефекты фибринолиза, реологические свойства);
- внесосудистые изменения (экстравакулярные отеки, нарушение лимфодинамики, периваскулярная инфильтрация, изменение

межклеточного вещества) [Кабанова А.А., Козловский В.И., 2015; Нестеров О.В., Нестерова Е.Е., 2009].

Также нарушения микрососудистой гемоциркуляции могут быть вызваны сдавливанием сосудов русла увеличивающимся в объеме инфильтратом. В случаях локализации очага острого воспаления в костной ткани показатели внутрикостной гипертензии могут превышать нормальные в 6,5–9 раз. Эти показатели характеризуют состояние интракраниального сосудистого тонуса и косвенно свидетельствуют о неблагополучии в системе микрогемоциркуляции, что, в свою очередь, говорит о развитии воспаления до проявления его клинических симптомов [Кабанова А.А., 2016; Кабанова А.А., Козловский В.И., 2015].

Установлено, что болезнетворные микроорганизмы способны ускорять тромбообразование в сосудах вследствие образования коагулянта. Так, например, стафилококковый токсин способен вызывать спазм гладких мышц, непосредственно влияя на стенку сосуда, и нарушение микрогемоциркуляции, что является причиной формирования отека, а также тяжелых гипоксических изменений, развивающихся в тканях. Это приводит к быстрому развитию нарушений регионарного кровообращения, их наиболее тяжелые проявления наблюдаются на фоне диабета, сосудистых проблем, серповидно-клеточной анемии, лейкемии, остеопатии и др. [Нестеров О.В., Нестерова Е.Е., 2009; Eid A.J., Berbari E.F., 2012; Hart B., 2012; Maldonado-Rodríguez M. et al., 2011; Thumbigere-Math V. et al., 2009].

Кроме того, микроциркуляция крови у пациентов с ГВЗ может быть вызвана деформацией эндотелиальных клеток сосудов под действием нейтрофилов в качестве составляющей иммунной реакции. При деструкции эндотелиоцитов происходит выброс медиаторов воспаления, активируется калликреин-кининовой система. Высвобождается брадикинин, расширяющий сосуды микроциркуляторного русла и повышающий их проницаемость. Этот пептид способствует воспалению, влияет на реологические свойства крови и повышает свертываемость крови, при этом антитромбиновая активность

падает. Происходят качественные изменения фибриногена с выпадением его в виде фибрина и фибриноида. В результате начинается закупорка капилляров и прекапилляров, то есть нарушается микрогемодициркуляция, что влечет гипоксию и некроз тканей [Кабанова А.А., 2016; Нестеров О.В., Нестерова Е.Е., 2009; Bal Z.S. et al., 2012; Thein R. et al., 2013].

В ряде исследований установлены характерные изменения показателей гемостаза по мере формирования одонтогенной флегмоны. Авторы отмечают повышение в 1-е и 3-и сутки времени рекальцификации плазмы и ее толерантность к гепарину, повышение фибринолитической активности. По мнению А.И. Хасанова (2009), данные изменения указывают на активацию компенсаторных возможностей организма, в связи с чем указанные показатели могут быть полезны для оценки тяжести и прогноза ГВЗ, а также вероятности тромбоза [Хасанов А.И., 2009; 2010; Kloeters O. et al., 2017; Ferguson P.J., Sandu M., 2012; Schaub R.L., Rodkey M.L., 2012].

Таким образом, своевременная и адекватная диагностика тяжести состояния пациентов с одонтогенными ГВЗ вызывает затруднения у специалистов в силу недостаточной информативности стандартных технологических решений, применяемых в качестве инструмента обследования. Сложности возникают при оценке характера воспалений в костных структурах ЧЛО, а также стадии и прогноза развития процесса. В связи с этим перспективным направлением совершенствования диагностики ГВЗ одонтогенного характера являются дополнительные методы лабораторной исследований. Является очевидным, что изучение нарушений на клеточном и микрогемодициркуляторном уровнях имеет большое значение для понимания механизмов патогенеза одонтогенных ГВЗ в ЧЛО.

1.3. Современные подходы к повышению эффективности лечения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп

Проблема лечения ГВЗ занимает одну из ведущих позиций в хирургии. Благодаря новым методам и технологиям удалось добиться прогресса и удовлетворительных результатов в стоматологическом лечении ГВЗ в ЧЛО у больных старшей возрастной группы. Однако для решения целого ряда проблем, таких как необходимость сокращения длительности периода лечения, его стоимости, устранения дефектов эстетического плана и исключения осложнений, требуются новые решения.

В настоящее время при лечении ГВЗ лица и шеи безусловной является активная хирургическая тактика: широкое вскрытие гнойных ран (на всю длину инфильтратов), использование активных дренажных систем, частые перевязки с растворами антисептиков. Вследствие сложной природы патогенеза ГВЗ и возникновения лекарственной устойчивости у возбудителей методы оперативного вмешательства и способы обработки раневой поверхности постоянно совершенствуются, в план лечения включаются инновационные технологии и препараты [Походенько-Чудакова И.О., Кабанова А.А., 2017].

Транзиторные иммунодефицитные состояния, низкая регенеративная активность, нарушение микроциркуляции крови, полиморбидность, истощение ресурса органов и систем стареющего организма обуславливают необходимость назначения многочисленных дополнительных геропротекторных методов лечения на основе разнообразных физических факторов [Флейшер Г.М., 2017].

В настоящее время в процессе лечения как одонтогенных, так и других воспалений широко применяются физиотерапевтические процедуры. Они оказывают благотворное влияние на организм, ограничивая пространство очагов воспаления, повышают местный иммунитет, усиливают воздействие лекарственных средств за счет стимуляции рецепторов нервной системы.

Если ГВЗ не имеет острой формы или находится в начальной стадии, назначаются физиопроцедуры УВЧ минимальной интенсивности без гипертермического воздействия, благодаря чему вкупе с другими методами развитие воспалительного процесса блокируется. В случае острых ГВЗ физиотерапия способствует локализации очага воспалений.

При выборе метода физиотерапевтического воздействия необходимо учитывать фазу ГВЗ, общее состояние здоровья, допустимость применения при выявленных хронических болезнях и особенности иммунной системы [Недосейкина Т.В. с соавт., 2014; Походенько-Чудакова И.О., Кабанова А.А., 2017; Халилов М.А., 2007; Халилов М.А. с соавт., 2006; 2010].

В настоящее время для купирования ГВЗ в хирургии все чаще используется монооксид азота (NO), получаемого с помощью аппарата, генерирующего экзогенный оксид азота из атмосферного воздуха. Аппарат «Плазон» используют в режимах деструкции, коагуляции и NO-терапии, интенсивность продукции NO дозируется временем воздействия (экспозицией) и изменением содержания молекул в газовом потоке путем регулировки расхода газа в потоке и расстояния от выходного отверстия до объекта [Веревкина Н.Ю., 2016; Выренков Ю.Е. с соавт., 2014; Ефименко Н.А., 2003; Марченко С.Б., Макаrenchенко В.Е., 2012; Шулутко А.М. с соавт., 2018].

Теоретическим обоснованием применения данного метода являются установленные данные, что оксид азота – один из универсальных и регуляторов биохимических и физиологических процессов в живом организме.

Монооксид азота вырабатывается организмом человека ферментативным путем для регуляции тканевого обмена и поддержания сосудистого тонуса. Соединение играет огромную роль в заживлении ран, поскольку имеет бактерицидные и антикоагулянтные свойства, активирует иммунную и противоопухолевую защиту и т.д. В клетках организма молекулы эндогенного NO непрерывно синтезируются с помощью NO-

синтаз (NOS). Субстратом для них является аминокислота L-аргинин, который в процессе окисления трансформируется в цитруллин. Необходимый уровень NO обеспечивается эндотелиальной и нейрональной изоформами синтаз оксида азота – eNOS и nNOS, функционирующих в эндотелии сосудов и нервной ткани [Веревкина Н.Ю., 2016; Выренков Ю.Е. с соавт., 2014; Jiang C.H. et al., 2012; Wang T., Xia Y., 2012].

Монооксид азота NO представляет собой короткоживущую (5–30 секунд) молекулу, поэтому она способна оказывать воздействие самые близкие к ней клетки. Это эндогенное соединение вырабатывается быстро, в малых концентрациях (100 мкм/кг). Помимо позитивного влияния NO в высокой концентрации может провоцировать ряд патологических состояний, таких как септический шок, ишемические и язвенные поражения органов и др. [Василец В.Н., Шехтер А.Б., 2012; Karpets Iu.V. et al., 2012; Yu H. et al., 2012].

На фоне повреждения тканей и активации воспалительного процесса развивается дефицит эндогенного монооксида азота, а свободные радикалы, в частности, супероксид-анионы и пероксинитрит, образуются в чрезмерных количествах. Организм человека реагирует на них увеличением концентрации антиоксидантов, таких как глутатионпероксидаза, цистеин, аскорбат, токоферол и др., далее под действием NO-синтазы синтезируется повышенное количество эндогенного NO [Василец В.Н., Шехтер А.Б., 2012; Ялаева И.Г. с соавт., 2015; Gopalakrishnan B. et al., 2012; Kutner A.J. et al., 2013; Mikoyan V.D. et al., 2017; Shekhter A.B. et al., 2019; Vanin A., Poltorakov A., 2009].

Такое повышение является реакцией на присутствие липополисахаридов, лимфокинов и других элементов бактериальных инфекций. Также как ответ на них активируется индуцибельная форма NO-синтазы (iNOS). iNOS обнаружена в составе самых разных клеток – в макрофагах и моноцитах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, фибробластах, кардиомиоцитах, гепатоцитах и мегакариоцитах и др.

[Веревкина Н.Ю., 2016; Выренков Ю.Е. с соавт., 2014; Ялаева И.Г. с соавт., 2015; Bogdan C., 2015; El-Haj L., Bestle M.H., 2017; Lee M. et al., 2017; Nazarov S.B. et al., 2012; Shafran Y. et al., 2012].

Тяжесть течения ГВЗ определяется нарушениями кровотока в микрососудистом русле, а также макрофагальной дисфункцией, функциональными сбоями в процессе фагоцитоза, пролиферацией фибробластов, патологиями сосудистой и нервной системы. Эти проблемы становятся еще более актуальными у возрастных пациентов, доля которых в общем числе страдающих ГВЗ достигает 12–15 %. Воспалительные процессы у них усугубляются истощением иммунного ресурса, набором хронических болезней, среди которых превалируют сахарный диабет и патологии сердечно-сосудистой системы, им требуется длительное лечение, часто возникают осложнения [Василец В.Н., Шехтер А.Б., 2012; Мальцев П.А. с соавт., 2010; Торгованова Е.А. с соавт., 2010; Adler B.L., Friedman A.J., 2015; Maffulli N. Et al., 2016].

Для таких пациентов NO-терапия оказывается весьма эффективной, так как технология базируется на механизме действия эндогенного NO и его значении в пато- и саногенезе патологий разной этиологии. Считается, что NO-терапия, в том числе и при сочетании с деструктивно-коагуляционным воздействием воздушно-плазменных потоков, способна оказывать полифункциональное воздействие на клетки и ткани организма пациента, а именно:

- значительно уменьшает болевые ощущения;
- ускоряет очищение ран и гнойных очагов от гнойно-некротического экссудата и девитализированных тканей;
- нормализует микроциркуляцию и усиливает кровообращение;
- обладает выраженным антибактериальным эффектом;
- купирует воспаление;
- активизирует фагоцитарную функцию нейтрофилов и макрофагов;
- повышает синтез цитокинов;

- улучшает антиоксидантную защиту;
- индуцирует пролиферацию фибробластов;
- ускоряет рост и созревание грануляционной ткани;
- способствует рубцеванию и эпителизации дефектов.

Взаимодействие молекул монооксида азота с железосодержащими соединениями, такими как гемоглобин, митохондриальные ферменты, ферменты синтеза белка и ДНК цикла Кребса, считается прямым. Непрямые эффекты NO с образованием либо нитрозилирующего, либо окислительного стресса [Покровский В.И., Виноградов Н.А., 2005; Шулутко А.М. с соавт., 2017, 2018; Ялаева И.Г. с соавт., 2015; Chamchoi A. et al., 2018; Liu C. et al., 2014; Salgado M.T. et al., 2015; Sun B. et al., 2012; Wo Y. et al., 2016].

NO-терапия реализует потенциал экзогенного оксида азота, молекулы которого способны проникать сквозь здоровые ткани и через раневую поверхность, восполняя дефицит эндогенного монооксида азота [Сереженков В.А. с соавт., 2006], благодаря чему можно обеспечить необходимое воздействие на очаги воспаления глубокой локализации. Специалисты отмечают высокую эффективность лечения ГВЗ, в том числе в ЧЛО, очаговых воспалений неясной этиологии, трофических язв, ожоговых поражений, повреждений радиационного происхождения и др. экзогенным оксидом азота [Василец В.Н., Шехтер А.Б., 2012; Ефименко Н.А. с соавт., 2005; Снимщикова И.А. с соавт., 2007; Ялаева И.Г. с соавт., 2015; Kumar S. Et al., 2017; Shu X. et al., 2015].

Антибактериальные свойства экзогенного NO подтверждены экспериментально. Соединение, как и эндогенный NO, тормозит рост патогенов, от его воздействия погибают вирусы, бактерии, грибы, простейшие. К тому же NO-терапия пролонгирует действие лекарственных препаратов вследствие их концентрации в лимфе [Гостищев В.К. с соавт., 2006].

Показано стимулирующее действие NO на микроциркуляцию крови. Проведено теоретическое моделирование процесса диффузии молекул NO

через кожу и слизистую оболочку. Однако механизм черезкожного действия NO на микроциркуляцию окончательно не ясен [Лапитан Д.Г. с соавт., 2012].

Анализ данных клинических исследований показал, экзогенный NO увеличивает интенсивность кислородзависимых обменных процессов на клеточном уровне. Происходит восстановление до нормы размеров нейтрофильных гранулоцитов, улучшается качественный состав циркулирующей популяции [Осипян Э.М., Гандылян К.С., 2008; Shu X. et al., 2015].

Следует отметить, что метод обладает высокой социальной значимостью в общей и гнойной хирургии. По данным разных лечебных учреждений, применение NO-терапии послеоперационных ран в 2,5–3 раза уменьшает число осложнений (расхождение швов, нагноение др.), сокращает время заживления осложненных ран на 30–40 %, снижает летальность в 2 раза [Хасанов А.Г. с соавт., 2010; Чернеховская Н.Е. с соавт., 2013; Шулутко А.М. с соавт., 2017, 2018; Kumar S. Et al., 2017].

Активное применение метода в различных областях медицины требует дальнейшего детального изучения возможных механизмов воздействия экзогенного NO на клетки и ткани при различных патологических состояниях, разработки адекватных клинических методик и объективных критериев для оценки их эффективности, определения показаний и противопоказаний NO-терапии; изучения возможности комбинирования NO-терапии с другими методами физиотерапии.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Обследование отобранных участников проводилось с 2008 по 2022 год на базе кафедры хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ и отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» (г. Ставрополь).

В диссертации обобщены данные обследования 96 пациентов с ГВЗ мягких тканей ЧЛО одонтогенного генеза (абсцессами и флегмонами околочелюстных клетчаточных пространств ЧЛО). Из них 57 человек, или 59,4 % мужского пола, 39, или 40,6 %, – женского. Возраст обследованных: 18–78 лет, средний возраст составлял $49,6 \pm 7,3$ года.

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (протокол №19 от 23 декабря 2021 года). Все участники подписали документ о добровольном и информированном согласии.

Участники исследования объединялись в группы в соответствии с классификацией [Шабалин В.Н. с соавт., 2005], принятой с учетом соотношения между биологическим и хронологическим возрастом населения, а именно:

- 25 лет – 44 года – молодой возраст;
- 45–60 лет – средний;
- 60 лет – 74 года – пожилой;
- 75–89 лет – старческий.

Критерии включения в настоящие исследования: наличие показаний к проведению амбулаторных стоматологических операций в полости рта;

выявленные случаи осложнений хирургического лечения, которые относились к рубрике «К12.2 Флегмона и абсцесс области рта» по классификации МКБ-10 (в редакции 2016 г.); возраст пациентов от 25 до 89 лет.

Критерии исключения: возрастные группы до 25 лет; отказ от выполнения рекомендаций врача; беременные женщины; пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения; сопутствующая патология в стадии декомпенсации; эндокринные заболевания, злокачественные новообразования.

Критерии невключения: отказ от участия в исследовании.

В зависимости от выбранного и проведенного курса лечения пациенты случайным образом были объединены в 2 группы. Первую (основную) группу составили 54 пациента, в комплексное лечение которых дополнительно были включены процедуры НО-терапии, вторая, контрольная, группа численностью 42 человека, в постоперационном периоде получала традиционное и лазерное лечение.

Хронобиологическое и гендерное распределение обследованного контингента представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1 – Возрастной и гендерный состав обследованных пациентов

Возраст (лет)	Количество			
	Мужчины		Женщины	
	абс. к-во	%	абс. к-во	%
25–44	22	22,9	14	14,6
45–60	18	18,8	12	12,5
60–74	12	12,5	7	7,3
≥75	5	5,2	6	6,2
ВСЕГО	57	59,4	39	40,6

С целью установления эталонных показателей нормы мы обследовали 46 добровольцев – практически здоровых людей, представлявших все

рассматриваемые возрастные категории. При этом к участию в исследовании допускались лица, не имевшие заведомо превышающих критические значения показателей в общеклинических и биохимических анализах крови.

Таблица 2 – Возрастной и гендерный состав группы здоровых добровольцев

Возраст (лет)	Количество			
	Мужчины		Женщины	
	абс. к-во	%	абс. к-во	%
25–44	6	13	6	13
45–60	6	13	6	13
60–74	7	15,3	4	8,8
75 и старше	5	10,9	6	13
ВСЕГО	24	52,2	22	47,8

Группы участников исследования можно считать репрезентативными и сопоставимыми по возрастным признакам.

2.2. Клинические методы исследования

Для диагностики мягких тканей ЧЛО с целью выявления абсцессов и флегмон применялись общепринятые стандартные методики обследования:

- физикальные – общий осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация;
- лабораторные – общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма с показателями ПТИ, АЧТВ;
- микробиологическое исследование;
- рентгенография, ультразвуковое исследование.

В ходе клинического обследования был собран анамнез каждого участника, установлены жалобы, перенесенные болезни и хронические патологии, проведен анализ объективных показателей общего состояния больного, для чего измерялось давление, ЧСС, температура тела и др.

Особое внимание уделялось определению симптомов интоксикации и характеристикам гнойно-некротического процесса в ЧЛО. Требовалось выявить участки болезненности и отечности мягких тканей, степень распространенности и очаги локализации ГВЗ. Также проводился осмотр с целью выявления болезненности и уплотнений в региональных лимфатических узлах, их спаянность с кожей и подлежащими тканями, кожу проверяли на предмет наличия гиперемии, припухлостей. Методом пальпации обследовали лицевые кости, отмечалась степень подвижности НЧ.

В ходе осмотра ротовой полости рта отмечались особенности состояния слизистой рта, альвеолярных отростков, а также наличие рубцов, свищей, характер отделяемого из них. Оценивалось состояние зубочелюстной системы, подверженность кариесу, полнота зубной формулы, поражение твердых тканей зубов, их подвижность.

Рентгенография костных структур ЧЛО выполнялась в прямой и боковой проекции с целью обнаружения признаков остеомиелита, очагов деструкции, распространенности и степени выраженности остеопороза.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) использовали для выявления локализации и протяженности гнойного очага.

При необходимости проводились консультации смежных специалистов: терапевта, эндокринолога, анестезиолога.

2.3. Методы лечения больных

Все участники перенесли хирургическое вмешательство и последующее консервативное лечение, им были удалены причинные зубы, наложены первичные швы. При наличии осложнений при поступлении таким больным проводилось вскрытие и дренирование флегмон.

Послеоперационное лечение включало курс антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, физиолечение, терапию экзогенным оксидом азота.

Консервативное лечение госпитализированных пациентов начиналось с определения чувствительности патогенной флоры к антибиотикам, назначались антибактериальные препараты 2–3 видов препаратов из разных групп. Результаты терапии определялись посредством бактериологического исследования и течению процесса регенерации раневой поверхности. Для улучшения общего состояния пациентов внутривенно вводились глюкозо-калиевый, солевые, белковые растворы, назначались витамины, антигистаминные и десенсибилизирующие средства как в пред-, так и в послеоперационный период.

По показаниям применялись препараты иммунозаместительной терапии (специально обработанная донорская плазма). В период стабилизации и реконвалесценции назначались в комбинации иммуномодулирующие и иммуностимулирующие средства (тамерит, тимолин, тимоген).

Кроме того, комплексная терапия включала промывание гнойных ран через двухпросветные дренажные трубки, а также осуществлявших отток с дистального края каждого поврежденного клетчаточного пространства.

За счет дренажа происходил свободный отток гнойного отделяемого очага воспаления, и обработку полостей антисептиками, такими как хлоргексидин, диоксидин, фурациллин, и протеолитическими ферментами. В случаях глубокой локализации флегмон назначался диализ и активная аспирация в течение 3–5 суток гнойного отделяемого. В течение 2–4 дней до 2 раз в сутки проводилось промывание антисептическим 0,1 %-ным раствором лавасепта, для приготовления которого 1,0 мл концентрата лавасепта разводится в 1000,0 мл раствора Рингера. Такой раствор лавасепта обладает целым рядом преимуществ, таких как гипоаллергенность, малотоксичность, широкий спектр антимикробного действия.

Пациентам с сопутствующими патологиями необходимая помощь оказывалась при участии других специалистов.

Физиотерапевтическое лечение было направлено для улучшения кровообращения и метаболических процессов, противоотечного, противовоспалительного и обезболивающего действия и включало NO-терапию (основная группа) и лазеротерапию (группа сравнения).

При проведении лазеротерапии воздействие на очаги ГВЗ в ЧЛО проводили импульсным инфракрасным лазерным аппаратом АЛСКПТ-01 «Оптодан». Чрескожно на зоны каротидных синусов с обеих сторон воздействовали импульсным лазерным излучением, длина волны которого составляла 0,89 мкм, мощность – 2–3 Вт, частота – 40–50 Гц, экспозиция – до 240 с на каждое поле. Курс лечения предусматривал 5–7 процедур.

2.4. NO-терапия

Согласно выбранной программе комплексной терапии 64 пациента основной группы наряду с традиционными схемами лечения дополнительно были назначены физиотерапевтические процедуры, воздействующие экзогенным оксидом азота (рис. 1). Эта инновационная медицинская технология разработана по принципу воздействия эндогенного монооксида азота на ткани человеческого организма.



Рисунок 1. – Проведение сеанса NO-терапии больному Н.

Разработанный прибор производит за счет охлаждения воздушной плазмы поток газа, содержащего в необходимом для получения терапевтического эффекта количестве молекулы оксида азота (NO). Это и есть NO-терапия, которая, как уже отмечалось, достаточно действенна при лечении ГВЗ.

В качестве источника плазменных и NO-содержащих газовых потоков, генерируемых из атмосферного воздуха, использовали аппарат «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСВП/NO-01 «ПЛАЗОН®» (рис. 2). Данная разработка разрешена к серийному выпуску и применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол №4 от 20 апреля 2000 г.). Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ02.В08571.



Рисунок 2. – Аппарат «Плазон»

Применение дополнительного охладителя лабиринтного типа позволяло полностью охладить воздушно-плазменный поток (ВПП) до температуры окружающей среды. Для получения узконаправленного NO-содержащего газового потока (NO-СГП) комнатной температуры устанавливали манипулятор в гнездо дополнительного охладителя и включали его. Охлажденный поток подавался к объекту через гибкую силиконовую трубку и металлический наконечник, который выполнен в виде

тонкостенной трубки диаметром 4 мм из биологически инертных материалов. Локализация и фокусировка достигалась калибровкой выходного отверстия наконечника, оптимальный диаметр которого был менее 1 мм. Металлический наконечник герметично подсоединяли к установленной в полости дренажной трубки (трубке подачи). NO-СГП закачивался в обрабатываемую полость, а находящийся в ней газ вытекал через другую трубку, которая связывала полость с окружающим пространством (трубка сброса) (рис. 3).

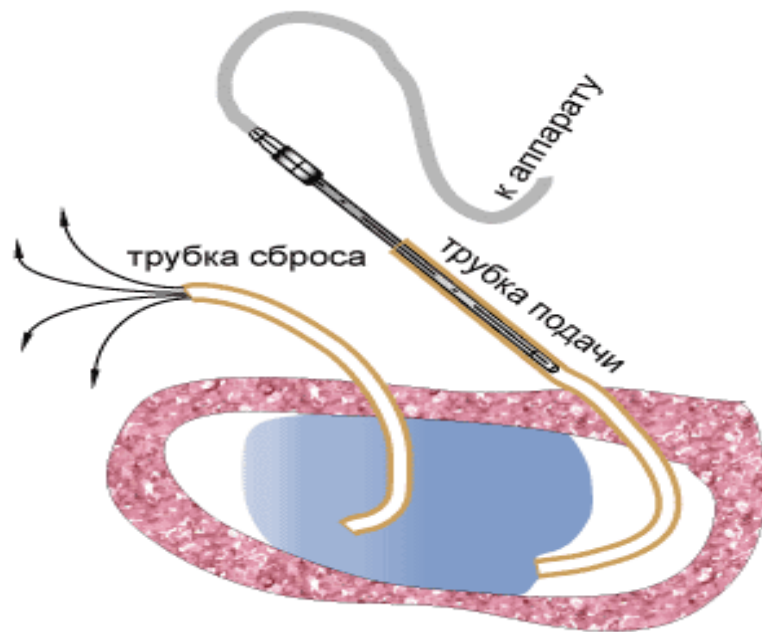


Рисунок 3. – Принципиальная схема проведения процедуры NO-терапии

Курс NO-терапии для одного больного включал проведение одного сеанса в течение 5–7 дней. Начинался курс через 2–3 дня после оперативного вмешательства, перед сеансом в обязательном порядке проводилась антисептическая обработка раны. Для обработки глубоких отделов раны нами использовались двухпросветные дренажные трубки, в тонкий отдел которых вводились либо средней толщины одноразовая игла для инъекций, либо бронюли, используемые для катетеризации периферических вен, через которые проводился диализ костной раны и подключение манипулятора при

проведении NO-терапии. Дезинфекция манипуляторов проводили спиртовым раствором, так как непосредственного контакта с раной не осуществлялось.

При использования аппарата «Плазон» в режиме NO-терапии режим по расходу воздуха был минимальный или нормальный, дистанция от выходного отверстия манипулятора до раны составляла 0,7–1,0 см. Продолжительность воздействия на одно поле не превышала 1 минуты. На патологический очаг размером свыше 7 см воздействовали с двух зон: в глубокие отделы костной раны направлялся поток газа через перфорированный дренаж в течение 1 минуты, на поверхностные области раны воздействовали по 30 секунд на правый и левый отделы раны под углом 45° к поверхности участков здоровой кожи.

Если рана была меньших размеров, применялось однократное воздействие в течение 1 минуты при равномерном перемещении манипулятора по всей поверхности патологического очага.

Объективными критериями ограничения воздействия нами считалось начало эпителизации при нормальном расходе воздуха и полная эпителизация – при минимальном расходе воздуха.

Субъективными критериями ограничения воздействия являлись плохое самочувствие больного, неприятные ощущения при проведении процедуры, аллергические реакции на антибактериальные средства обработки раны.

Объективными критериями окончания и Эффективности Лечение оценивалось как эффективное и завершалось, если достигались следующие результаты: снижение болевого синдрома, закрытие свищевых ходов, улучшение общего самочувствия больного и т.д.

Осложнений при проведении NO-терапии нами не отмечено. У всех больных было зарегистрировано заживление раны первичным натяжением.

2.5. Методы клеточной диагностики

В качестве препаратов для исследований использовались пробы периферической крови участников из всех возрастных групп, в частности,

наиболее информативные в нашем случае лейкоциты, эритроциты и тромбоциты.

Кровь в объеме 2–3 мл набирали из локтевой вены. В качестве стабилизатора препарата крови в пробирке применялся гепарин (25 ед. препарата на 1 мл крови). В целях исследования морфофункционального состояния выполнялась сепарация эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных гранулоцитов посредством 40-минутного центрифугирования проб в пробирках на скорости $1,5 \times 10^3$ об/мин.

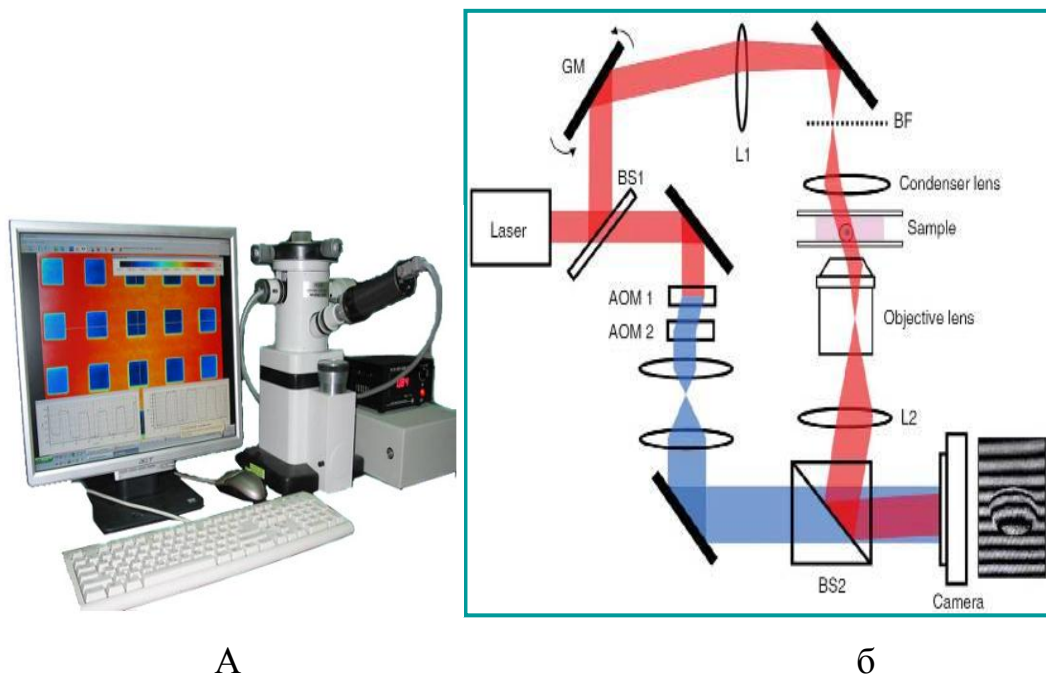
В пробирках получали 2 интерфазы (кольца): верхняя образовывалась на границе «плазма – фиколл» (плотность 1,077) – мононуклеары; нижняя – «фиколл – фиколл» (плотность 1,077–1,119) – гранулоциты. Кольцо нейтрофилов на границе градиента собирали и отмывали физраствором дважды в течение 5–7 мин на скорости 1000 об/мин. Эритроциты периферической крови отмывались в растворе 0,3М сахарозы. Чтобы получить обогащенную тромбоцитами плазму, кровь центрифугировали в течение 10 минут на 1000 об/мин.

Исследования проводились посредством аппаратно-программного комплекса БИОНИ (АПК БИОНИ), в структуру которого входит модуль компьютерной фазово-интерференционной микроскопии «Биони-КФМ», реализующий технологию количественного фазового имиджинга, а также модуль микроэлектрофореза «Биони-МЭФ». Показатели состояния клеток оценивались методом электронной микроскопии и хемилюминесцентного анализа (Рисунок 4).

Количественный фазовый имиджинг лимфоцитов. Полученной взвесью, содержащей эритроциты, тромбоциты и нейтрофилы, заполнялась камера Горяева. Это предметное стекло специальной конструкции, с оптическими свойствами, с масштабированным зеркальным покрытием на рабочей поверхности.

В течение 3–5 минут клетки осаждались на зеркальную поверхность, после чего производилась выемка клеточного материала из камеры в объеме

не менее 100 единиц. Подготовленный образец изучался с помощью микроскопа с 30-кратным увеличением. Увеличение в канале регистрации было 500-кратным (рис. 4).



**Рисунок 4. – Аппаратно-программный комплекс «Биони» (а);
оптическая схема (б)**

В основе принципа действия микроскопа положен метод восстановления волнового фронта. Благодаря оптическим элементам световой пучок, прошедший сквозь объект, сопоставляется с опорным, отраженным от высококачественного зеркала. Аналоговый сигнал преобразуется в цифровой с последующей записью распределения фаз в виде цифровой матрицы ax, y размером $m \times n$, где m – число строк, n – число столбцов. Значения ax, y представляют собой оптическую толщину объекта H в точке с координатами x, y : $H(X,Y)=[n(x,y)-nc]'h(x,y)$, где $n(x,y)$ – показатель преломления, $h(x,y)$ – физическая толщина в направлении Z , nc – показатель преломления среды.

Данные обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение и восстановление фазового портрета клетки отображался на экране монитора компьютера. Количественные параметры определялись

отдельно – посредством программных средств, разработанных в среде MATLAB. Интерферограммы обрабатывали и сохраняли фазовые изображения клеток.

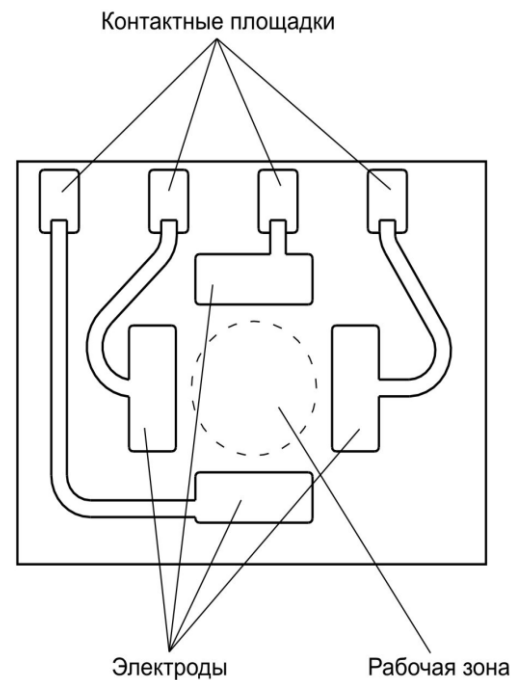
Измерялись и оценивались оптико-геометрические характеристики клеток каждой группы, а именно: средние значения диаметра, периметра, высоты, площади и объема НГ, эритроцитов и тромбоцитов. Результаты измерений и расчетов параметров каждого вида клеток отражены в Таблицах 11–18 и на графиках.

2.6. Метод компьютерного микроэлектрофореза

При проведении исследований на модуле микроэлектрофореза «Биони-МЭФ» пробы клеток (эритроциты) помещали в 0,3 М раствор сахарозы, с помощью дозатора (около 40 мкл взвеси клеток) заполняли электрофоретическую камеру (рис. 5).



А



б

Рисунок 5 – Модуль АПК БИОНИ для электрофоретических цитологических исследований «Биони-МЭФ» (а), электрофоретическая ячейка (б).

На электроды камеры подавали напряжение, наблюдали 2–3 полных колебания клеток, производили запись клеточного микроэлектрофореза в 3 пробах для каждого образца. Для каждой клеточной популяции оценивали электрокинетические параметры:

- среднее значение амплитуды колебаний и ее стандартное отклонение;
- долю неподвижных клеток относительно их общего количества;
- количество пригодных к обработке клеток.

2.7. Метод хемилюминесцентного анализа

В отличие от иммуноферментных технологий хемилюминесцентный анализ по целому ряду оценочных показателей предпочтителен. Он выполняется за более короткий промежуток времени и позволяет получить достаточно точные количественные характеристики изучаемых клеточных субстанций. В основе технологии лежит явление люминесценции, то есть способности молекул выделять световую энергию при переходе из одного состояния в другое, причем сила свечения является абсолютным показателем.

Благодаря этому свойству метод оказался точным и высокоинформативным при изучении обусловленных возбудителями воспалительных реакций, сопровождающихся высвобождением активных кислородных соединений, приводящих к гибели мембранных структур. К ним относятся, в первую очередь, супероксидный анион, пероксид водорода и гидроксильный радикал. Однако интенсивность собственного свечения исследуемых клеток крови невысока, причем у лиц старшего возраста люминисцентные свойства клеток в существенной степени снижаются. Чтобы восполнить этот недостаток, применяют активаторы, позволяющие усилить хемилюминесценцию во много раз. В частности, клеточные субстанции обрабатывают люминолом (о-аминофталонитрилгидразид), под действием которого интенсивность свечения увеличивается и становится пригодной для регистрации прибором.

Регистрируемый датчиком поток отображается в виде графика. По оси X откладывается время, по оси Y – интенсивность излучения, которая определяется как число фотонов, приходящееся на поверхность датчика в единицу времени. Кривая ХЛ исследуемых клеток характеризуется уровнем спонтанной ($ХЛ_{сп.}$) и активированной ($ХЛ_{акт.}$) люминесценции (рис. 6).

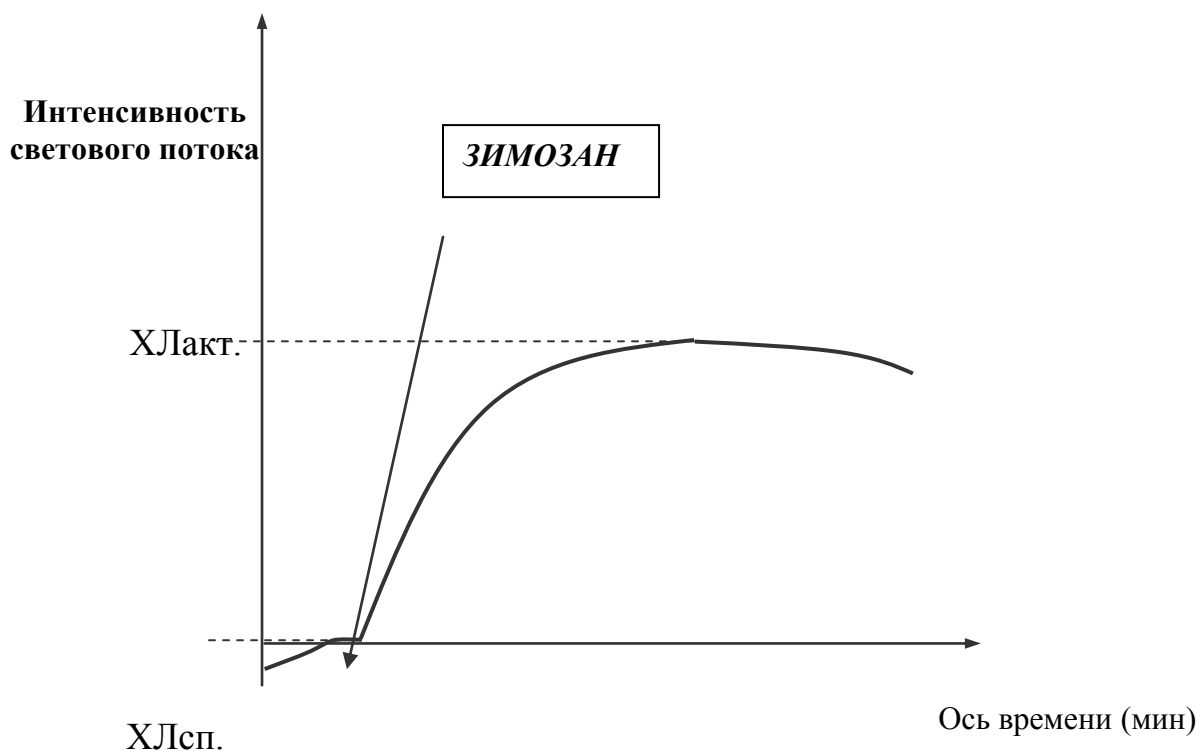


Рисунок 6 – Кривая зависимости ХЛ фагоцитирующих клеток от активации клеток зимозаном, момент времени введения в пробу зимозана обозначен стрелкой

Исследование проводилось с использованием хемилюминометра ХЛМ-3. Для реагента, активирующего клетки, применялся зимозан. В измерительную термостатическую кювету поместили 750 мкл среды Хенкса, 50 мкл клеточной взвеси, 150 мкл 0,1М раствора люминола, после чего фиксировали максимальное значение $ХЛ_{сп.}$. Через интервал в 5 минут в пробу добавляли 50 мкл взвеси зимозана, опсонизированного человеческой сывороткой, и регистрировали максимальную величину индуцированной $ХЛ_{акт.}$.

Запись и оценку результатов проводилась посредством компьютерной системы MacLab-Macintosh по программе Chart v3.4.3.

Чтобы оценить степень соответствия исследованных нейтрофилов функциональной норме, рассчитывали по приведенной далее формуле значение хемилюминесцентного индекса $I_{хл}$ с учетом данных спонтанной ХЛ и индуцированной ХЛ. $I_{хл}$ отражает резервный потенциал клеток:

$$I_{хл} = \frac{ХЛ_{акт} - ХЛ_{сп}}{ХЛ_{сп}}, \text{ где}$$

$ХЛ_{сп.}$ – максимальное значение спонтанного теста,

$ХЛ_{акт.}$ – максимальное значение теста хемилюминесценции с усилением зимозаном.

2.8. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов выполнялась с помощью наиболее часто применяемых алгоритмов среды MatLab и математического пакета «Statistica 6». Аналитическая обработка выборок экспериментальных и клинических данных включала расчет средних арифметических значений, определение достоверности вычислением погрешности, а также величин дисперсии, среднего квадратичного отклонения и анализа асимметричности распределения. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по критериям Вилкоксона – Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова и t-критерия Стьюдента. Приемлемый уровень значимости был принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Результаты клинической оценки обследованных пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области в зависимости от возраста

Под нашим наблюдением находились 96 больных в возрасте от 18 до 78 лет, средний возраст составлял $49,6 \pm 7,3$ лет, страдавших от абсцессов и флегмон ЧЛЮ. В трех первых группах (молодого, среднего и пожилого возраста) преобладали мужчины – 22,9, 18,8 и 12,5 %. В группе старческого возраста соотношение мужчин и женщин было практически равнозначным (5,2 и 6,2 %). Большинство пациентов составили лица трудоспособного (молодого и среднего) возраста. У 32 (33,3 %) пациентов были диагностированы одонтогенные абсцессы. При обследовании местно определялась ограниченная припухлость, болезненная при пальпации, наблюдалась гиперемия кожи и слизистой оболочки полости рта, было затруднено открывание рта. В таблице 3 приведены клинические симптомы у пациентов с одонтогенными абсцессами.

Таблица 3. – Основные клинические симптомы у обследованных пациентов с одонтогенными абсцессами

Симптом	Выраженность	Количество пациентов n (%)			
Гноетечение	Слабовыраженное	0	2 (6,3)	3 (9,4)	4 (12,5)
	Умеренное	4 (12,5)	5 (15,6)	7 (21,9)	3 (9,4)
	Обильное	4 (12,5)	0	0	0
Размер инфильтрата	Незначительный	2 (6,3)	2 (6,3)	3 (9,4)	5 (15,6)
	Умеренный	5 (15,6)	7 (21,9)	4 (12,5)	5 (15,6)
Региональный лимфаденит		3 (9,4)	4 (12,5)	2 (6,3)	2 (6,3)
Возраст (лет)		25–44	45–60	60–74	≥75

В таблице 4 представлено распределение 64 (66,7 %) больных с флегмонами по степени распространенности гнойного воспалительного процесса.

Таблица 4. – Распределение больных с флегмонами челюстно-лицевой области по степени распространенности поражения гнойным процессом в зависимости от возраста

Распространенность	Количество пациентов n (%)			
Возраст, лет	25–44	45–60	60–74	≥75
1 клетчаточное пространство	10 (15,6)	6 (9,4)	7 (10,9)	3 (4,7)
2 и более клетчаточных пространств	15 (23,4)	13 (20,3)	6 (9,4)	4 (6,3)

У 26 (40,6 %) пациентов гнойно-воспалительный процесс распространялся на 1 клетчаточное пространство, у 38 (59,4 %) – на 2 и более клетчаточных пространств.

В таблице 5 приведены клинические симптомы у пациентов с одонтогенными флегмонами.

Таблица 5. – Основные клинические симптомы у обследованных пациентов с одонтогенными флегмонами

Симптом	Выраженность	Возраст (лет) /, количество пациентов n (%)			
		25–44	45–60	60–74	≥75
Гноетечение	Слабовыраженное	0	0	0	0
	Умеренное	6 (9,4)	17	13	9 (14,1)
	Обильное	3 (4,7)	9 (14,1)	5 (7,8)	2 (3,1)
Размер инфильтрат	Незначительный	7 (10,9)	9 (14,1)	7 (10,9)	5 (7,8)
	Умеренный	12 (18,8)	11 (17,2)	9 (14,1)	4 (6,3)
Региональный лимфаденит		9 (14,1)	15 (23,4)	10(15,6)	7 (10,9)

Характер сопутствующей патологии у 96 обследованных пациентов представлен в таблице 6.

Таблица 6. – Структура сопутствующих заболеваний

Заболевания	Количество пациентов в группе, чел. (%)			
Сердечно-сосудистые заболевания	7 / 19,4	11 (36,7)	14 (73,7)	8(72,7)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	13(36,1)	12 (40,0)	11(57,9)	5(45,4)
Заболевания печени и желчевыводящих путей	9 (25)	6 (20,0)	8(42,1)	5(45,4)
Заболевания мочевыделительной	6 (16,7)	4 (13,3)	5(26,3)	5(45,4)
Заболевания органов дыхания	4 (11,1)	5 (16,7)	5(26,3)	4(36,4)
Заболевания эндокринной системы	3 (8,3)	4 (13,3)	5(26,3)	4(36,4)
Возраст	25–44	45–59	60–74	74–90

Чтобы оценить степень влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть течения ГВЗ у пациентов, вычисляли индекс полиморбидности (I_n), представляющий собой среднее количество заболеваний, приходящееся на одного больного в каждой возрастной группе [Лазебник Л.Б., 2000].

Мы получили следующие значения: у пациентов молодого возраста $I_n = 2,79 \pm 0,39$, среднего – $I_n = 3,88 \pm 0,67$, пожилого – $I_n = 5,53 \pm 0,34$, старческого – $I_n = 7,13 \pm 0,37$ ($M \pm m$).

Особенности стоматологического статуса обследованных пациентов отражены в таблице 7.

Период от первых клинических проявлений заболевания до обращения пациентов в стационар, в среднем, составил $4,9 \pm 0,3$ сут. Позднее обращение было обусловлено тем, что 69 (71,9 %) больных лечились самостоятельно и

не обращались за медицинской помощью. 27 (28,1 %) пациентов получали своевременное амбулаторное лечение у врача стоматолога.

Таблица 7. – Особенности стоматологического статуса обследованных пациентов

Заболевания	Количество			
Возраст	25–44	45–59	60–74	74–90
Пародонтит, осложнен- ный кариес	9 (25,0%)	12 (40,0%)	10 (52,6%)	9 (81,8%)
Частичная вторичная адентия	12 (33,3%)	26 (86,7%)	15 (78,9%)	11 (100,0%)
Периодонтит в стадии обострения	4 (11,1%)	5 (16,7%)	5 (26,3%)	4 (36,4%)

Причинами обращения к врачу послужили следующие симптомы: ухудшение общего самочувствия, высокая температура тела, боль, нарушение глотания, ограничение открывания рта, наличие припухлости. При этом отмечено, что у больных старше 60 лет, несмотря на более тяжелое общее состояние, такие клинические проявления, как болевые ощущения, отечность и покраснение кожи, общая слабость, носили стертый характер и были слабее, чем у пациентов в возрасте от 25 до 59 лет.

Болевой синдром в зоне поверхностных флегмон у пациентов старше 60 лет, как правило, практически отсутствовал, легкий дискомфорт ими ощущался лишь в момент пальпации, причем даже на участках максимальной высоты острого флегмонозного воспаления. Не исключено, что это может быть обусловлено характерным для данных возрастных групп ослаблением восприимчивости периферических нервов, а также эластозом, истончением слоя подкожно-жировой клетчатки, процессом атрофии дермы.

Клиническим подтверждением образования флегмон мягких тканей наряду с локальными симптомами служат выявляемые лабораторными методами патологические изменения гемодинамических параметров,

интоксикация, водно-электролитный дисбаланс, нарушения белкового обмена, которые свидетельствующие о тяжести состояния пациентов.

В целом при обращении общее состояние у 65 (67,7 %) пациентов расценивалось как удовлетворительное, у 25 (27,1 %) человек – средней тяжести, у 5 (5,2 %) человек – как тяжелое.

Повышение температуры выше $37,5^{\circ}$ в группах молодого, среднего, пожилого и старческого возрастов наблюдалась у 47,2, 43,3, 26,3 и 27,3 %, соответственно; субфебрильная температура отмечалась у 16,7, 26,7, 42,1 и 45,4 %, соответственно; у 27,8, 30,0, 31,6 и 27,3 % температура колебалась в пределах верхней границы нормы.

Что касается артериального давления, то у большинства обследованных показатели оставались в пределах нормы (у 59 пациентов, или у 61,4 %), однако у 37 человек (38,5 %) значения систолического АД были повышены. Значения показателей ЧСС у всех участников приближались к верхней границе нормы: $81,6 \pm 3,3$ ударов в минуту в среднем.

3.2. Результаты лабораторной оценки обследованных пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области в зависимости от возраста

Ярко выраженного лейкоцитоза у обследованных не наблюдалось: у госпитализированных участников значения определялись в пределах нормальных и составляли $7,3 \pm 1,9 \times 10^9$ л. Только у 31 пациента (32,3 %) число лейкоцитов достоверно ($p < 0,05$) превышало нормальные показатели ($4,0-9,0 \times 10^9$ л) и составляло $14,5 \pm 1,3 \times 10^9$ л. Скорость оседания эритроцитов также не принимала критических значений: СОЭ не превышала значений верхней границы нормы и составляла в среднем $14,8 \pm 4,4$ мм/час (норма: 2–15 мм/час). Достоверно превысили ($p > 0,05$) норму показатели СОЭ у 17 пациентов (17,7 %), средние значения у которых достигали $26,4 \pm 4,7$ мм/час.

Результаты анализа обсемененности очага воспаления у обследованных больных представлены в таблице 8.

Таблица 8. – Показатели обсемененности очага воспаления у больных с одонтогенными флегмонами

Микроб	Абсолютные значения	Содержание, %
1	2	3
Гр(+) кокки, в т.ч.	95	98,9
Stapylococcus в т.ч.	35	36,4
S.aureus	5	5,2
CNS(Hly+)	12	12,5
S.epidermidis		
S.haemolyticus	13	13,5
Микроб	Абсолютные значения	% содержания
Stapylococcus. spp	5	5,2
Streptococcus , в т.ч.	49	51
S.gr.viridans	27	28,1
S. гр.А	3	3,1
S.intermedius		
S.gr.D	12	12,5
Streptococcus.spp	7	7,3
Enterococcus. , в т.ч.	9	9,3
E.faecium	8	8,3
Enterococcus.spp.	1	1
Micrococcus spp		
Гр(-) кокки	3	2
Neisseria spp		
N.flava	1	2
Br.cataralis		
Гр(-)палочки , в т.ч.	3	3,1
E.coli	2	2,1
Klebsiella	1	1

1	2	3
<i>E.aerogenes</i>		
<i>S.marcescens</i>		
<i>C.freundii</i>		
<i>P.aeruginosa</i>		
<i>A.baumannii</i>		
Др. грибы, <i>Candida</i> spp		
Гр(+)палочки, в т.ч.	2	2
Гр(+)палочки	2	2
Роста нет	23	
Всего культур	96	

В исследованных пробах в основном содержались обнаружившие признаки роста грамположительные кокки (98,9 %), более половины из них составляли стрептококки (51 %), из них 28,1 % приходилась на *S. группы viridans*. Стафилококки составляли 36,4 %, из них доля *S.haemolyticus* составила 13,5 %, *CNS (Hly+)* – 12,5 %, *Staphylococcus. spp* – 5,2 %. Что касается условно-патогенных грамотрицательных бактерий, то они были выявлены в единичных количествах, их содержание не превышало 3,1 %.

В пораженных ГВЗ участках были выявлены как монокультуры, так ассоциации микроорганизмов. В таблице 9 представлены данные по их составу: монокультуры встречались в более чем 40 % проб и составили 42,7 %. Среди ассоциаций преобладали 2-компонентные – 9,4 %, в 2,1 % случаев встречались 3- и 4-компонентные ассоциации.

Таблица 9. – Структура микробного пейзажа раневого отделяемого больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами

Кол- во проб	Отсутствие роста		Моно- культуры		Ассоциации, компонентность							
					2-комп.		3-комп.		4-комп.		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
96	25	26	41	42,7	9	9,4	2	2,1	2	2,1	13	13,5

Очевидно, что в составе патогенов ассоциации не достигали высоких концентраций, тогда как монокультуры явно преобладали. Следует отметить, что в составе ассоциаций встречались грамположительные кокки (*S.viridans*, *St.spp*, *S.gr.D*) в сочетании с энтерококками и дрожжеподобными грибами.

В научной литературе дискутируется вопрос о ведущей роли инфекционного возбудителя при гнойно-некротических процессах в ЧЛО. Многие специалисты, в том числе в области микробиологии, отмечают, что основная роль на настоящем этапе уже не принадлежит стафилококкам. Полученные нами результаты соответствуют данным о значимой роли грамположительных кокков в развитии патологического процесса, однако в нашем случае ведущими оказались стрептококки.

В связи с тем, что эффективность антибактериальной терапии при ГВЗ, независимо от локализации очагов поражения, определяется чувствительностью возбудителей инфекции к антибиотикам, мы изучили данные антибиотикограмм основных возбудителей гнойно-некротических процессов НЧ, результаты этой работы представлены в таблице 10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводилось с использованием стандартных дисков с антибиотиками.

Результаты определения антибиотикочувствительности микроорганизмов оценивали по следующим критериям: 90–100 % чувствительных к антибиотику изолятов – абсолютная чувствительность; 80–90 % – отличная чувствительность; от 70–80 % – хорошая чувствительность; ниже 70 % – чувствительность не имеет практического значения.

Установлено, что три препарата проявили максимальную активность по отношению к коагулозонегативным стафилококкам (CNS): гликопептид ванкомицин (100 %), пенициллинозореzистентный препарат – оксациллин (90 %) и карбапенем-имипенем-циластатин (90 %). Минимальная чувствительность CNS была зарегистрирована по отношению к пенициллину (20 %), ампициллину (40 %) и цефотаксиму (40 %). В отношении грамположительного кокка *S.aureus* абсолютной чувствительностью

обладали ванкомицин, тетрациклин и рифампицин (по 100 %). Отсутствие эффекта показали препараты пенициллина и ампициллина. Группа *Streptococcus* spp. – *Enterococcus* spp. проявляла максимальную чувствительность к ванкомицину (100 %), тетрациклину (100 %) и рифампицину (100 %).

Таблица 10. – Показатели чувствительности к антибиотикам основных возбудителей раневого отделяемого у больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами

Антибиотики, ингибирующие синтез		CNS(Hly) n = 5, %	St.aureus n = 2, %	Str.spp – Enteroc.spp n = 2, %	Гр(-) палочки n = 2, %
Структура	Название препарата	Абс/отн	Абс/отн	Абс/отн	Абс/отн
Клеточная стенка	Пенициллин	1/20	-	1/50	-
	Оксациллин	4/90	1/50	1/50	-
	Ампициллин	2/40	-	1/50	-
	Карбенициллин	3/60	1/50	1/50	-
	Амоксиклав	3/60	1/50	-	-
	Цефалексин	3/60	1/50	-	-
	Цефазолин	3/60	1/50	1/50	-
	Цефамандол	3/60	1/50	1/50	-
	Цефотаксим	2/40	1/50	-	1/50
	Цефтриаксон	3/60	1/50	-	-
	Имипенем	4/90	1/50	1/50	2/100
	Ванкомицин	5/100.0	2/100,0	2/100,0	-
Белки	Эритромицин	3/60	1/50	1/50	-
	Линкомицин	4/90	1/50	1/50	-
	Тетрациклин	3/60	2/100	2/100	-
	Доксициклин	3/60	1/50	1/50	-
	Гентамицин	3/60	1/50	1/50	1/50,0
	Тобрамицин	3/60	1/50	1/50	-
	Амикацин	3/60	1/50	1/50	-
	Хлорамфеникол	3/60	1/50	1/50	-
Нуклеиновые кислоты	Рифампицин	3/60	1/50	2/100	-
	Офлоксацин	4/90	1/50	1/50	2/100
	Ципрофлоксацин	3/60	2/100	1/50	1/50
	Пефлоксацин	3/60	1/50	1/50	1/50

В отличие от грамположительных грамотрицательные возбудители имели более высокую чувствительность к антибактериальным препаратам. Максимальным эффектом против грамотрицательных палочек обладали имипенем (100 %), а также фторхинолон – офлоксацин (100 %).

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, показали, что максимальная активность воздействия по отношению к основным возбудителям ГВЗ у наших пациентов проявлялась при назначении препаратов из групп гликопептидов, карбапенемов, фторхинолонов и цефалоспоринов.

Средняя продолжительность лечения обследованных пациентов составила $9,3 \pm 1,7$ дней. Из них у 53 пациента (55,2 %) длительность лечения составила меньше 9 дней, а у 43 (44,8 %) – более 9 дней. Наиболее эффективным оказался комплекс лечебных мероприятий, включавший консервативную терапию с применением сочетания двух видов антибиотиков (группы пенициллинов и макролидов) в течение 7–9 суток. Эффект от антибактериальной терапии достигался на 5–6 сутки.

Анализ результатов обследования пациентов разных возрастных групп с одонтогенными абсцессами и флегмонами свидетельствует о том, что процессы старения и присущие лицам старше 60 лет хронические болезни оказывают существенное влияние на течение ГВЗ, в том числе в ЧЛЮ, что проявляется в некотором замедлении регенеративных процессов на фоне негативных обменных и иммунных изменений у большинства пациентов данной возрастной группы.

Всем пациентам, принимавшим участие в нашем исследовании, была оказана медицинская помощь в полном объеме в условиях стационара. Они прошли комплексный курс хирургического лечения и консервативной терапии включавшей антибактериальное, противовоспалительное и симптоматическое лечение.

Оценку клинической эффективности различных схем комплексного лечения одонтогенных гнойно-воспалительных процессов проводили путем сравнения динамики субъективного и объективного статуса пациентов, сроков и степени нормализации показателей, полученных лабораторными методами.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась, с одной стороны, одинаковыми условиями проведения медицинских процедур и с другой – объединением участников в группы методом случайного отбора, тем самым практически исключался фактор субъективности при формировании групп.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Клиническое течение и исход абсцессов и флегмон ЧЛО обуславливает множество факторов: иммунобиологическое состояние организма, патогенные свойства возбудителя, реологические свойства крови и др. Поэтому изучение их особенностей и диагностика нарушений являются определяющими в научном обосновании течения, способов лечения и прогнозирования возможных осложнений у больных с гнойно-воспалительными процессами.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) – мультифункциональные клетки. Они создают первый защитный барьер организма на пути инфекции, вызванной бактериями, грибами, вирусами, а также от собственных мутировавших или поврежденных клеток.

По мнению специалистов, возрастные изменения НГ могут быть связаны с их количественными и качественными характеристиками. Мы предприняли попытку оценить морфофункциональный статус НГ у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными флегмонами экспресс-методом витальной морфометрии.

4.1. Исследование возрастных особенностей морфофункционального статуса нейтрофильных гранулоцитов

Анализ количественных показателей не выявил достоверной разницы в содержании лейкоцитов у практически здоровых добровольцев молодого, среднего, пожилого и старческого возраста (табл. 11).

Все изменения оставались в диапазоне нормативных значений. Можно говорить только о тенденции к снижению количества лейкоцитов у лиц пожилого и старческого возраста.

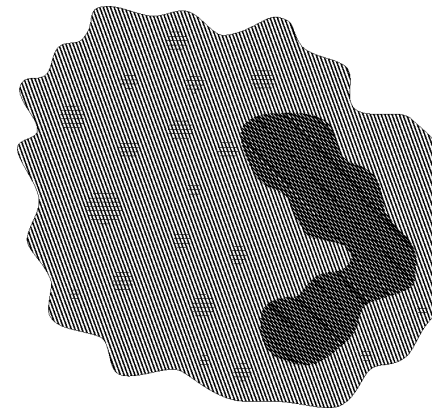
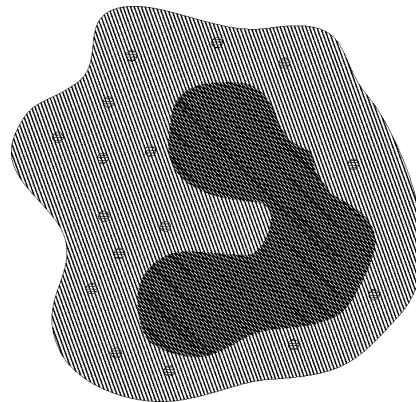
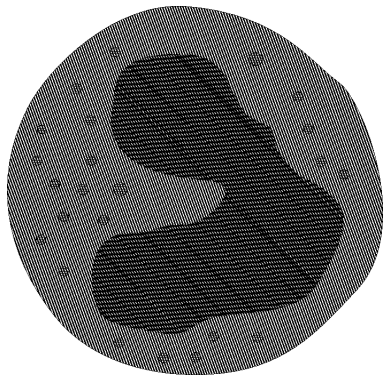
Таблица 11. – Показатели клинического анализа крови практически здоровых добровольных участников в разных возрастных группах

Показатель	Возраст, лет				
	25–44	45–59	60–74	75–90	Норма
WBC ($0 \times 10^9/l$)	$5,9 \pm 1,7$	$5,4 \pm 1,1$	$4,76 \pm 1,3$	$4,93 \pm 1,2$	4,0–9,0

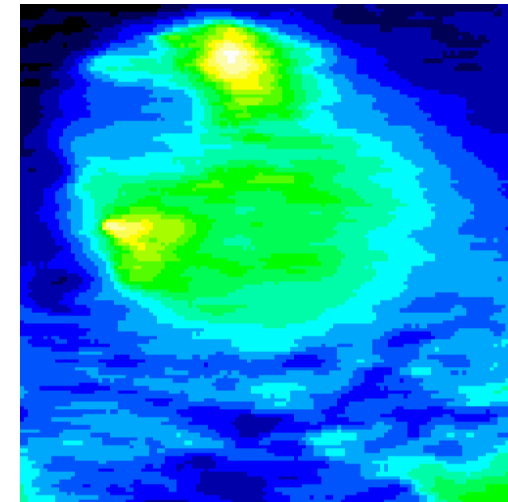
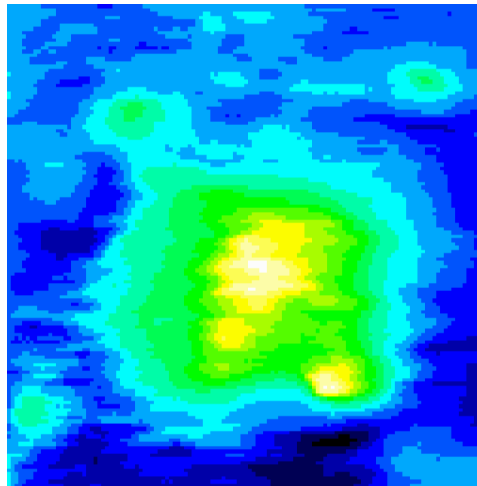
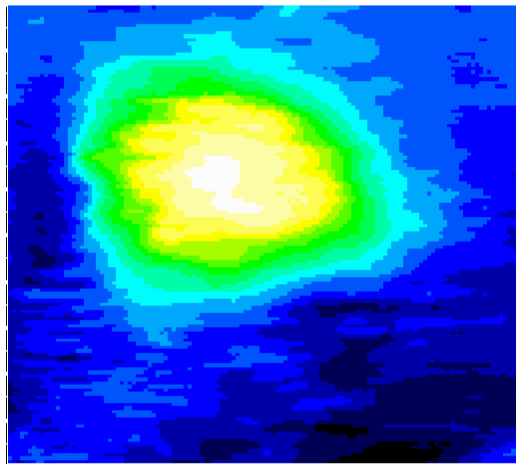
Схема морфологических типов и типичные фазово-интерференционные портреты живых НГ представлены на рисунке 7 (1). Каждый портрет сопровождается схематическим изображением (серого цвета) НГ, отображающим характерные особенности клеток соответствующего типа. Не имеющая патологических деструкций клетка НГ – это неправильной, приближающейся к шарообразной, формы микробиоструктура, поверхность которой имеет четкие контуры. Ее основной объем занимает слой цитоплазмы с невысокой плотностью и образовавшиеся псевдоподии. На рисунке 7 (1) эта область образует внешний контур, отмеченный зеленым цветом.

Следующий, более плотный слой цитоплазмы обволакивает ядро, он и составляет тело клетки, на рисунке эта локация обозначена ярко-желтым. Центральный объем клетки занимает ее ядро, оно имеет сложную форму и сегментированную структуру, на рисунке 7 (1) выделено бледно-желтым цветом. На трехмерном изображении НГ отчетливо просматривается структура его поверхности, она неровная, с выступами и углублениями. НГ имеют сложное строение, это клетки, имеющие явно выраженные области, отличающиеся плотностью, соответственно, с разными анизотропными свойствами. В качестве базы для классификации типов клеток служит их оценка по следующим признакам: выявлены или нет изменения строения клетки и деформации структуры; есть ли деструктивные повреждения поверхности; наличие псевдоподий, гранул, вакуолей и т.п.

А



В



I тип

II тип

III тип

Рисунок 7. – Типы нейтрофильных гранулоцитов.

А – структурные схемы НГ. В – фазово-интерференционные портреты живущих НГ

В зависимости от уровня функциональной активности выделяют следующие морфологические типы НГ: I тип – клетки округлой формы с четко выраженными границами. Поверхность неравномерная, бугристая. Цитоплазма плотная, компактная, утолщенная по периферии. Ядра несегментированные бобовидные или (реже) сегментированные, расположены в центре или по периферии цитоплазмы.

II тип – клетки разнообразной формы и размера с неровной поверхностью. Контур отчетливый, но асимметричный, неправильной формы. В отличие от клеток I типа, плотность цитоплазмы увеличивается по направлению к центру, а на периферии она ниже. В цитоплазме отдельных клеток определяется зернистость. Отмечаются хорошо сформированные и четко очерченные псевдоподии (от 2–3 и более). Ядро, преимущественно сегментированное, расположено слегка асимметрично.

III тип – клетки разнообразной формы и размера с нечеткими размытыми очертаниями. Цитоплазма просветленная, рыхлая, с нарушенной структурой и опустошенными гранулами, сильно вакуолизированная. Ядро сегментированное, расположено асимметрично, на периферии клетки.

Установлено, что, как мы видим на рисунке 7 (2), в пуле циркулирующих нейтрофилов периферической крови лиц молодого возраста содержание неактивных клеток I типа составляет $23,5 \pm 3,1\%$, число функционально-активных зрелых нейтрофилов (II морфологический тип) – $68,3 \pm 4,3\%$, а дегенеративно измененных, исчерпавших свой функциональный резерв (III морфологический тип) – $8,2 \pm 2,8\%$.

Для лиц среднего и пожилого возраста отмечен тренд к уменьшению доли неактивных клеток циркулирующей популяции НГ – $22,8\%$ и $22,8\%$ соответственно, а также тенденция роста числа видоизмененных, дефектных клеток – $11,3\%$ и $12,1\%$. Те же тенденции к изменению качественного состава клеток НГ обнаружены и у добровольных участников в возрасте 75 лет и старше (рис. 8).

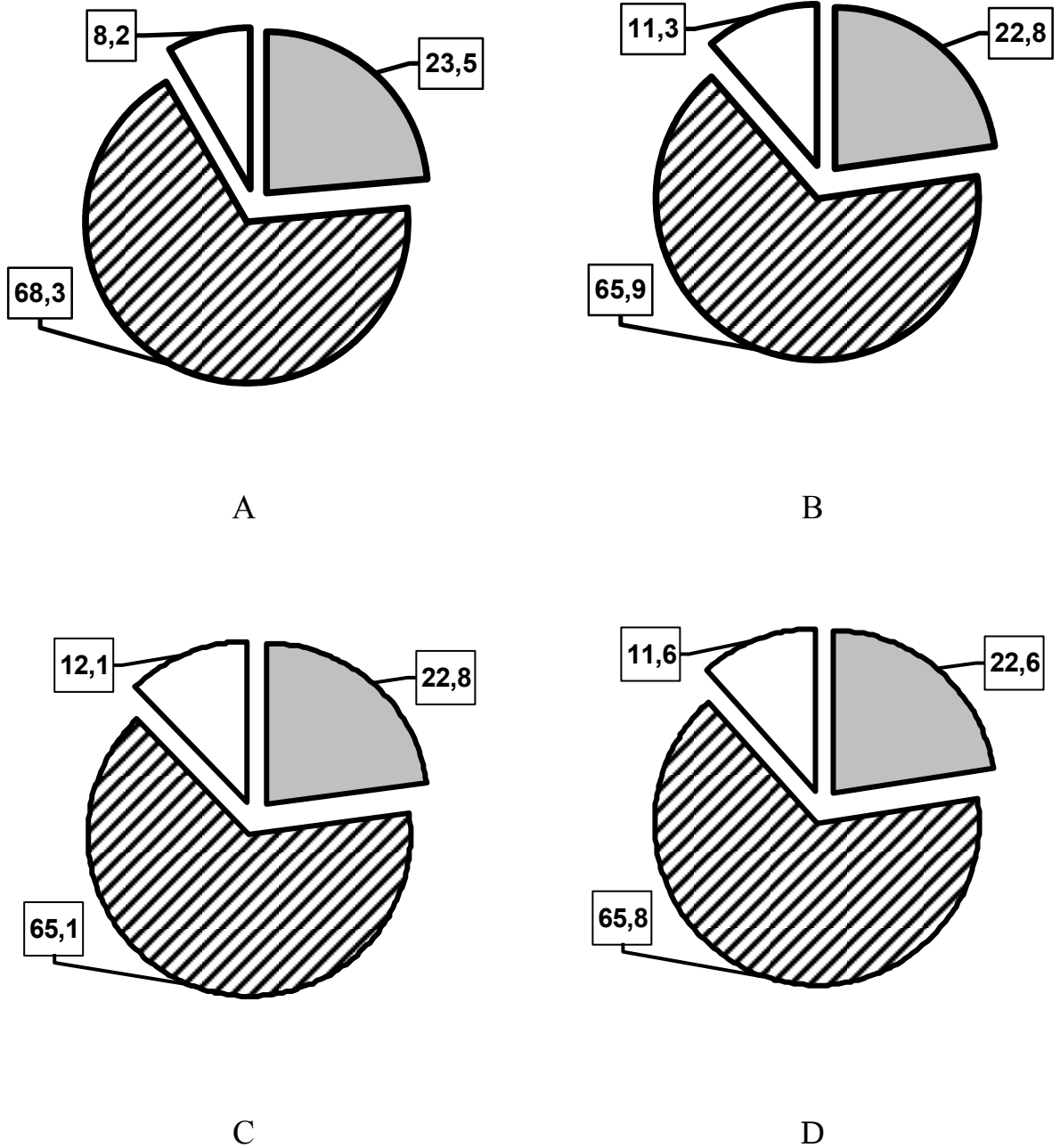


Рисунок 8 – Соотношение морфологических типов нейтрофильных гранулоцитов периферической крови соматически здоровых лиц (%) молодого (А), среднего (В) пожилого (С) и старческого (D) возраста

I тип
 II тип
 III тип

В таблице 12 представлены средние значения оптико-геометрических размеров исследованных клеток НГ у практически здоровых лиц рассматриваемых четырех возрастных категорий.

Таблица 12 – Отличия средних значений размеров нейтрофильных гранулоцитов периферической крови практически здоровых добровольных участников в зависимости от их возраста ($M \pm \delta$)

Возраст, лет	Диаметр, (D), мкм	Периметр, (P), мкм	Высота, (H), мкм	Площадь, (S), мкм ²	Объем, (V), мкм ³
25–44 (n = 12)	11,5 ± 2,9	35,2 ± 4,1	2,8 ± 0,6	68,4 ± 18,5	86,5 ± 35,6
45–59 (n = 12)	13,4 ± 3,1	38,2 ± 3,8	2,9 ± 0,7	74,5 ± 19,2*	75,4 ± 19,1
60–74 (n = 11)	13,9 ± 2,9*	39,1 ± 5,1	2,7 ± 0,9	89,5 ± 31,4*	83,2 ± 37,5
75–90 (n = 11)	13,1 ± 2,5*	38,3 ± 4,7	2,7 ± 0,9	85,2 ± 27,6*	79,1 ± 30,2

***Примечание:** достоверно по отношению к данным лиц молодого возраста, при $p < 0,05$

При анализе фазово-интерференционных изображений следует учитывать, что размерные параметры их фазового портрета содержат информацию не только о пространственно-объемных характеристиках клетки, но и ее оптических свойствах, в частности о внутриклеточной анизотропии. Величина показателя преломления, измеряемая в каждой точке цитообъекта, непосредственно зависит от концентрации, химического состава, агрегатного состояния внутриклеточного вещества, наличия или отсутствия органелл и включений. Изменение любого из указанных условий находит отражение в характерных локальных трансформациях фазового изображения клетки.

Диаметр и периметр могут непосредственно отражать все изменения формы клеток, связанные с появлением псевдоподий по мере активации нейтрофила и реализации его основных эффекторных реакций (фагоцитоза, эндоцитоза, киллинга, переваривания, выделения биологически активных продуктов). Величина фазовой высоты зависит от особенностей состояния

ядерных структур и гранулярного аппарата клетки. Площадь и объем нейтрофилов также характеризуют степень активации, дегрануляции и вакуолизации нейтрофилов.

Сравнительный анализ параметрических показателей и состава НГ позволяет сделать вывод о тренде на возрастание трех параметров клеток – диаметра, периметра (длины условной окружности) и площади по мере увеличения возраста обследованных с высокой достоверностью ($p < 0,05$); при этом изменения оставшихся двух параметров – фазовой высоты и объема оказались разнонаправленными и недостоверными.

Исследования проводились биометрическими методами согласно стандартному трехуровневому протоколу. Оптико-геометрические показатели каждой из содержащихся в обработанных пробах клеток изучались и анализировались; сравнивались полученные средние величины показательных размеров клеточных структур; характер разнородности популяции (по гистограммам распределения клеток в соответствии с их морфологическими характеристиками).

На рисунке 9 представлено 5 гистограмм, каждая из них отображает распределение клеток НГ здоровых молодых добровольцев-участников в зависимости от конкретного геометрического параметра. Полученные гистограммы показывают, что распределение носит ассиметричный характер, для количественной оценки которого использовался специфический показатель критерий оценки – индекс асимметричности (ИА). Если амплитуды на гистограммах имеют пиковый характер, то значения ИА приближаются к единице, что свидетельствует о неравномерности распределения, что хорошо видно на Рисунке 9 (D, P, S), что, в свою очередь, означает неоднородность (деформацию) клеток по данному параметру. В тех случаях, когда значения ИА существенно меньше единицы, гистограмма отображается как симметричная картина и распределение является симметричным, или нормальным.

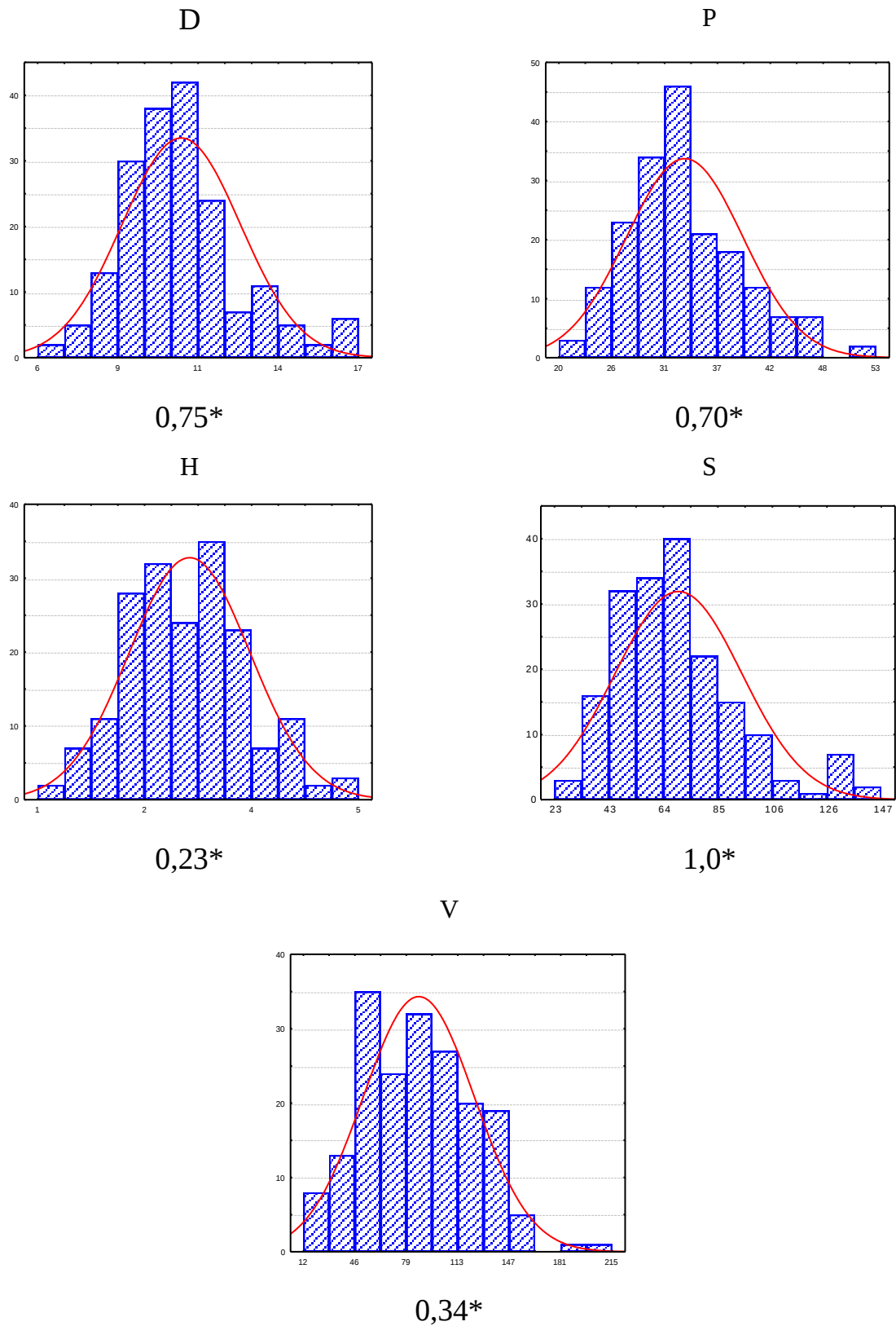


Рисунок 9. – Распределение клеток ЛГ по данным проб периферической крови практически здоровых участников-добровольцев (на гистограммах показаны зависимости от значений диаметра (D), высоты (H), периметра (P), площади (S) и объема (V). Для каждой гистограммы рассчитано значение индекса асимметичности (*))

Полученные нами значения указывают на тенденцию роста неоднородности (гетерогенности) клеток нейтрофильных групп по мере старения организма человека, во всяком случае этот фактор актуален для обследованных 60 лет и старше. Рассчитанные величины ИА представлены в таблице 13.

Таблица 13. – Значения индекса асимметричности ИА для разных возрастных групп обследованных

Возраст, лет	Значение				
	D	P	H	S	V
25–44	0,75,	0,70,	0,23,	1,0	0,34
45–59	0,78	0,83,	0,42,	1,12	0,51
60–74	0,87,	0,91,	0,56,	1,15	0,67
75–90	0,75	0,81,	0,47	1,10	0,79

Как видим, значения ИА у пациентов старших возрастных групп приближаются к единице по таким параметрам, как объем, площадь, периметр и диаметр. Как указывают В.В. Шувалова и соавт. (2008), антибактериальный потенциал фагоцитов обусловлен так называемым респираторным взрывом, вызывающим синтезирование активного кислорода в мембране клеток и активацию фермента НАДФ-оксидазы, которая генерирует супероксидный радикал O_2^- , способный трансформироваться в другие соединения, такие как H_2O_2 (перекись водорода), $HOCl$, N -хлорамины, гидроксильные радикалы (OH) с выраженным антимикробным действием.

Для качественной характеристики процесса кислородного обмена, определяющего фагоцитарные способности НГ, применялся хемилюминесцентный (ХЛ) анализ (рис. 10). При сравнении данных участников становится очевидным, что показатель интенсивности свечения $ХЛ_{сп}$ клеток НГ практически здоровых добровольцев в возрасте не младше 25, но не старше 44 лет, составляющая $0,14 \pm 0,03$ mV, выше, чем у лиц

старше 45 лет: $-0,11 \pm 0,04$ mV и $0,1 \pm 0,03$ mV. Таким образом, полученные значения доказывают, что возрастные изменения происходят и на клеточном уровне, и снижение параметров интенсивности свечения по мере старения указывает на ослабление активности циркулирующих НГ. ХЛ_{акт} у лиц молодого возраста составила $0,98 \pm 0,21$ mV. В более старших группах величина ХЛ_{акт} достоверно снижалась: $0,97$ ($p > 0,05$) и $0,81$ mV ($p < 0,05$) соответственно.

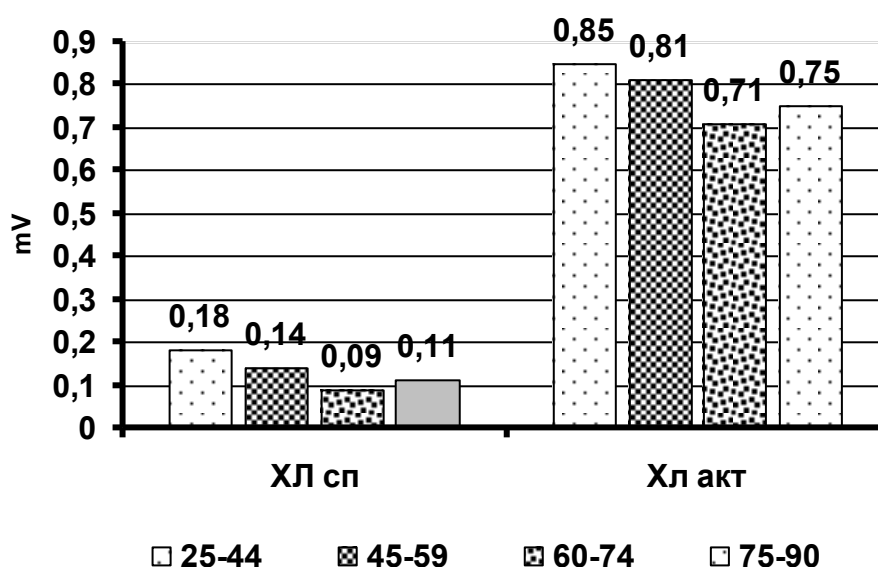


Рисунок 10. – Сравнение интенсивности спонтанной (ХЛ_{сп}) и активированной (ХЛ_{акт}) хемилюминесценции НГ в пробах практически здоровых участников рассматриваемых возрастных групп

Вычисленный по отобранным пробам практически здоровых участников обследования не старше 44 лет хемилюминесцентный индекс клеток НГ составил $6,0 \pm 1,4$ у.е., однако у добровольцев из остальных групп, то есть от 45 лет и старше, получены следующие цифры: $7,8 \pm 1,6$ у.е. (для пожилых) и $7,1 \pm 1,4$ у.е. (старческий возраст). Это означает, что у лиц молодого возраста потенциал клеток НГ имеет достаточно высокие значения, чтобы противостоять вторжению бактериальных продуктов или других нейтрофилстимулирующих агентов. Также подтверждается, что процесс естественного старения ослабляют важнейшие защитные свойства НГ.

Этому явлению способствует целый ряд факторов, таких как замедление внутриклеточных обменных процессов, снижение чувствительности рецепторов, старение собственно нейтрофилов, дисбаланс цикла отмирания поврежденных клеток.

Таким образом, приведенные данные цитометрического и хемилюминесцентного анализа подтверждают взаимосвязь изменений структуры и функциональной полноценности НГ. Благодаря разработке метода компьютерной фазовой морфометрии живых клеток НГ у современных исследователей появилась возможность получения качественных и количественных характеристик их клеточных структур. Измеряются параметры здоровых и неполноценных клеток, дающие представление о степени их соответствия норме, изучается структура клетки и ее составляющих, в частности, ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение, анизотропные свойства, четкость контуров и целостность поверхности мембран, наличие зернистости, вакуолей и др.

Полученные указанным методом параметры дают возможность параллельно изучить сохранность функциональных свойств НГ, включая их степень активности, способность к включению защитного механизма и проявления защитной функции. Комплексный анализ всех перечисленных показателей позволяет на основе полученных витальных оптико-геометрических показателей фазовых образов составить полную морфофункциональную характеристику группы НГ, что, в свою очередь, позволяет судить о ресурсных возможностях механизма противомикробной защиты и неспецифической резистентности.

Анализ результатов полученных в ходе исследования НГ позволяет сделать вывод о связи деформации их морфологической структуры под воздействием возрастных изменений с ослаблением клеточного иммунитета, ослаблением фагоцитарной активности НГ и резервных возможностей фагоцитов.

4.2. Показатели морфофункционального статуса нейтрофильных гранулоцитов как критерии NO-терапии у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами

Проблема оптимального выбора комплексной терапии ГВЗ и эффективных препаратов для местной обработки очагов поражения с учетом применения процедур, в основу воздействия которых положены различные биофизические принципы, обеспечивающие процессы качественного очищения и ускоряющие заживление гнойных ран, а также полное прекращение воспалительного процесса, в хирургической клинике остается весьма актуальной.

В связи с этим после проведения хирургического лечения все пациенты с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами были разделены на 2 группы. Группу NO-терапии составили 51 больной (20 – молодого, 14 – среднего, 11 – пожилого и 6 – старческого возраста) с одонтогенными абсцессами (15) и флегмонами (36); группу лазеротерапии 45 больных (16 – молодого, 16 – среднего, 8 – пожилого и 5 – старческого возраста) с одонтогенными абсцессами (17) и флегмонами (28).

В качестве критериев оценки эффективности были выбраны три наиболее информативных показателя, позволяющих полностью охарактеризовать морфофункциональный статус НГ: процент функционально активных НГ (II морфологический тип); средняя площадь циркулирующих клеток и хемилюминесцентный индекс.

На рисунке 11 представлены результаты мониторинга содержания функционально активных НГ у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными флегмонами. Как видим, у обследованных больных во всех возрастных группах при госпитализации процент функционально-полноценных зрелых нейтрофилов (II морфологический тип) был снижен на 7–10 % по сравнению с возрастной нормой. Повторный анализ морфофункционального состояния нейтрофилов проводили на 7–8 сутки

после начала терапии (NO-терапии или лазеротерапии). На фоне лечения экзогенным оксидом азота отмечено достоверное увеличение процента функционально активных НГ (65–69 %).

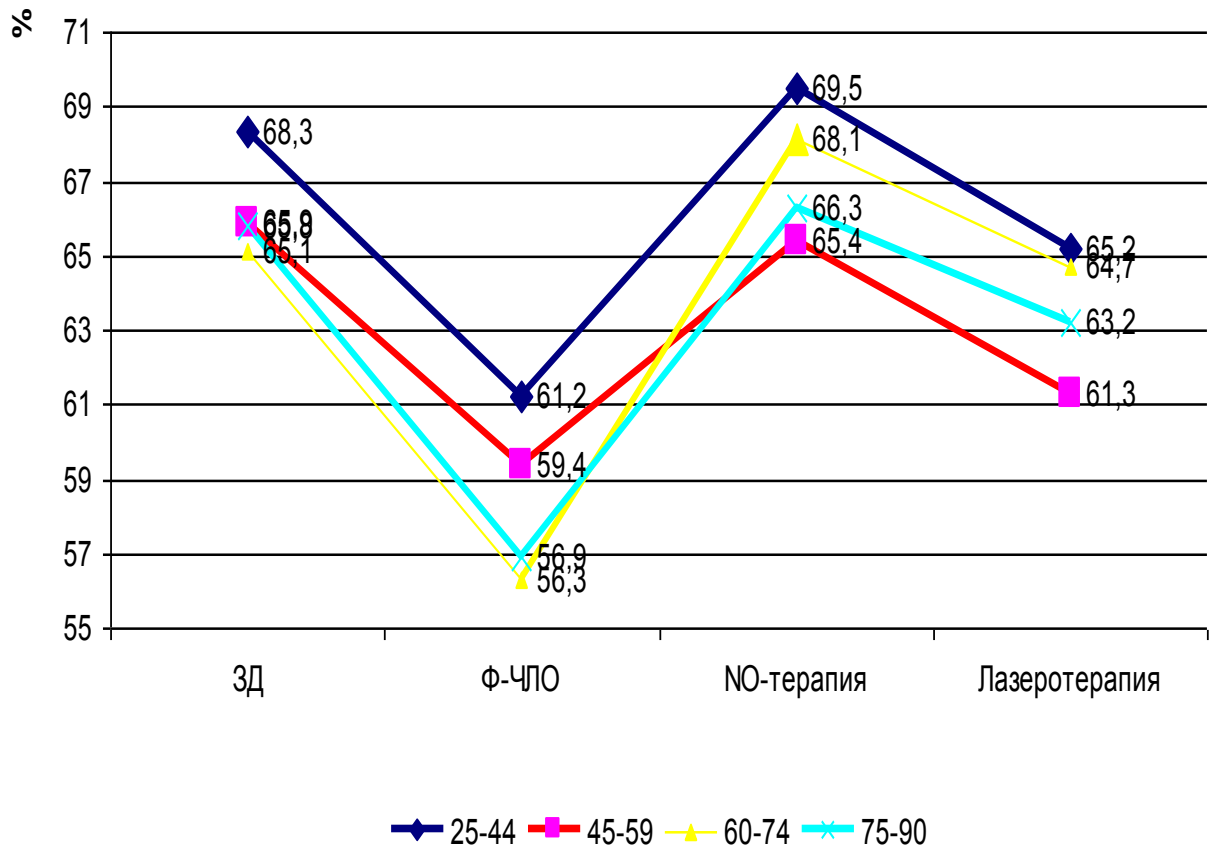


Рисунок 11. – Динамика содержания функционально активных НГ у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными ГВЗ при проведении различных методов физиотерапевтического лечения (ЗД – здоровые добровольцы; ФА–ЧЛО – флегмоны/абсцессы челюстно-лицевой области)

В группе сравнения изменения оказались менее выраженными: содержание активных нейтрофилов находилось в диапазоне 61–65 %.

В таблице 14 представлены суммарные результаты проведенного сравнительного анализа динамики среднепопуляционных значений площади нейтрофилов периферической крови обследованных пациентов.

Таблица 14. – Данные для сравнения средних значений площади циркулирующих НГ периферической крови пациентов с одонтогенными ГВЗ разных возрастных групп ($M \pm \delta$)

Возраст, лет/ кол-во, чел.	Площадь клеток (мкм^2)			
	ЗД	ФА–ЧЛО	НО-терапия	Лазеротерапия
25–44 / 12	$68,4 \pm 18,5$	$89,8 \pm 32,0^{**}$	$70,5 \pm 28,3$	$72,8 \pm 28,5$
45–59 / 12	$74,5 \pm 19,2^*$	$88,5 \pm 26,9^{**}$	$71,4 \pm 29,2^*$	$74,9 \pm 29,3^*$
60–74 / 11	$89,5 \pm 31,4^*$	$94,3 \pm 31,4$	$85,9 \pm 31,1^*$	$90,2 \pm 31,0^*$
75–90 / 11	$85,2 \pm 27,6^*$	$93,8 \pm 32,1^{**}$	$83,7 \pm 25,4^*$	$87,3 \pm 27,9^*$

Примечание: *достоверно по отношению к данным лиц молодого возраста, при $p < 0,05$

** достоверно по отношению к данным возрастной нормы, при $p < 0,05$

ЗД – здоровые добровольцы;

ФА–ЧЛО – флегмоны/абсцессы челюстно-лицевой области

Мы обратили внимание на то, что если сравнить показатели практически здоровых участников и те же показатели, но в группах пациентов с одонтогенными ГВЗ, то имеет место достоверное увеличение средних в популяции значений площади: 31,3, 18,8, 5,4 и 10,1 % соответственно. Указанные морфометрические признаки соответствуют состоянию напряжения неспецифической защиты: увеличение средних в популяции значений площади клеток формируется за счет высокого процента функционально неполноценных нейтрофилов с элементами внутриклеточной деструкции.

На 7–8 сутки после начала лечения в основной группе средние значения площади снижались практически до показателей здоровых людей. В группе сравнения изменения имели аналогичный, но менее выраженный характер. Обращают внимание высокие значения среднего квадратичного

отклонения для каждого из морфометрических показателей. Данный факт отражает достаточно большую гетерогенность популяции циркулирующих клеток, связанную, по-видимому, с активными процессами нормализации и стабилизации клеточного состава НГ.

Рисунок 12 иллюстрирует динамику хемилюминесцентного индекса НГ (ХМИ) в процессе мониторингирования их морфофункционального состояния. Снижение ХМИ, по всей вероятности, объясняется ослаблением фагоцитарного ресурса клеток НГ отсутствием у них способности активно противодействовать негативному действию бактериальной интервенции.

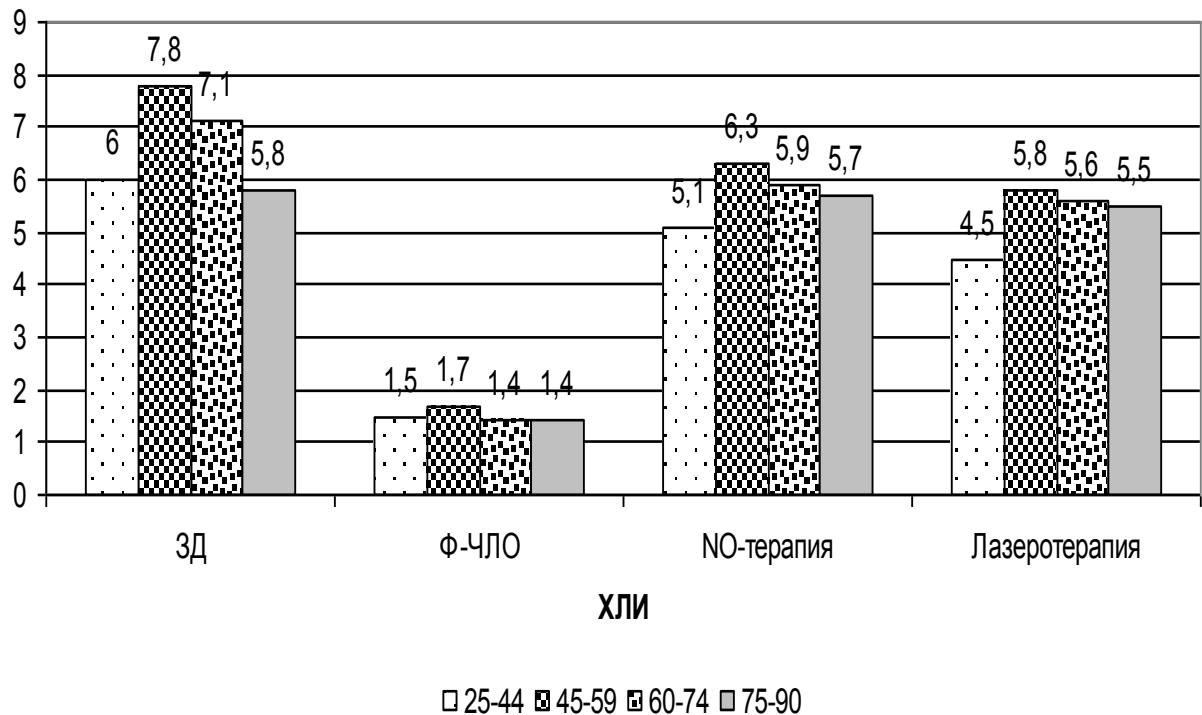


Рисунок 12. – Динамика хемилюминесцентного индекса НГ у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными ГВЗ при проведении различных методов физиотерапевтического лечения, где ЗД – здоровые добровольцы; ФА–ЧЛО – флегмоны/абсцессы челюстно-лицевой области; ХЛИ – хемилюминесцентный индекс

На 5–7 сутки на фоне лечения в обеих группах наблюдения наблюдалась нормализация функциональной активности нейтрофилов,

наиболее явно выраженная в основной группе пациентов, получавших терапию экзогенным оксидом азота.

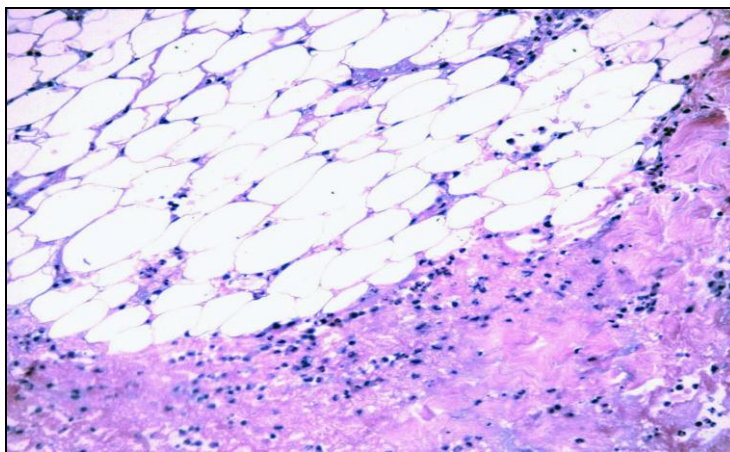
Лечебное действие физических методов терапии определяется его многофакторным влиянием на основные патогенетические механизмы развития ГВЗ, и в первую очередь, противовоспалительным, вазоактивным, иммуномодулирующим и другими эффектами. Оба метода показали достаточную эффективность. Однако применение NO-терапии в послеоперационном периоде у пациентов с ГВЗ в ЧЛО оказалось более эффективным, причем максимальный эффект отмечался у пожилых пациентов и старше.

Для подтверждения реальных эффектов воздействия NO-терапии мы изучили патоморфологической характеристики мягких тканей ЧЛО, затронутые воспалительными процессами, сразу после вскрытия очага абсцесса, а затем на 8–10-е сутки после курса комплексной терапии.

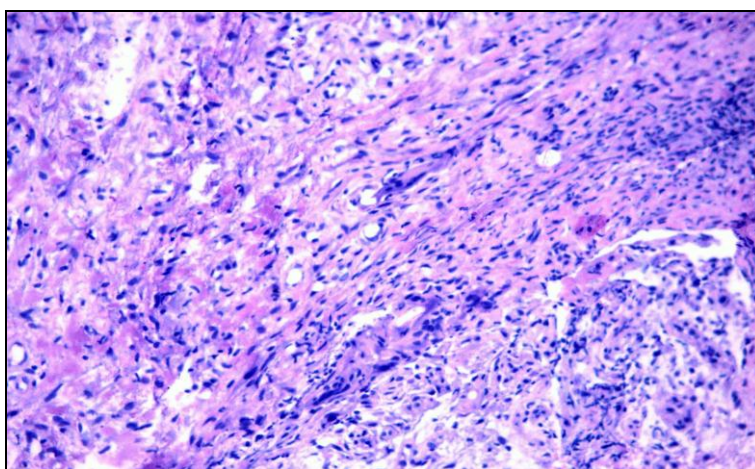
Процесс регенерации затронутых воспалением областей включает три следующие одна за другой стадии: 1-я стадия – заполнение раневого пространства жировой клетчаткой, подвергающейся затем воспалительным изменениям и атрофии; 2-я – замещение жировой клетчатки грануляционной тканью, образующейся на ее месте; 3-я – смена грануляционной ткани фиброзной тканью и рубцом.

Для двух первых стадий, длительность которых обычно составляет 12–14 дней, характерно сначала наличие резко выраженного гнойного воспаления с высоким содержанием в инфильтрате сегментоядерных элементов, особенно НГ. У пациентов с одонтогенными ГВЗ на фоне проведения NO-терапии аналогичная по составу картина наблюдалась раньше на 57 суток, уже на 7-е сутки проводимого лечения (рис. 13).

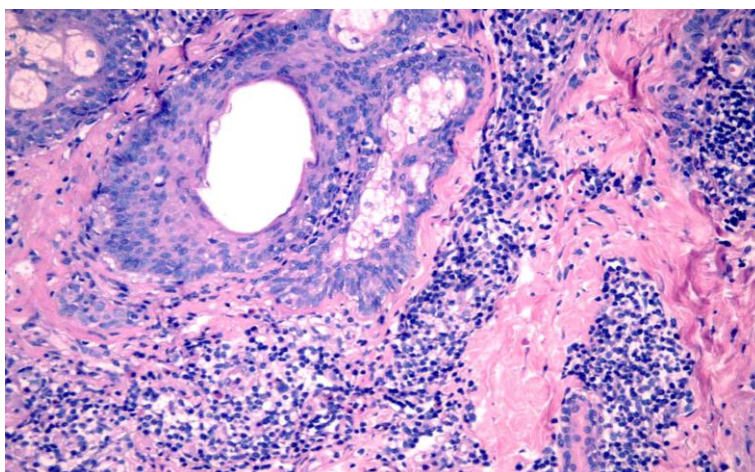
В более поздние сроки (12-е сутки наблюдения) в содержимом инфильтрата уменьшалось количество клеток НГ и увеличивалось число лимфоцитов, преимущественно за счет Т-клеток.



А



В



С

Рисунок 13. – Стадии заживления. А – инфильтрация подкожной жировой клетчатки сегментоядерными лейкоцитами на ранних стадиях заживления (x125). В – появление большого количества гистиоцитарных и макрофагально-моноцитарных элементов (x400). Окраска гематоксилином-эозином). С – интенсивная лимфоидная инфильтрация в дерме (x250). Окраска гематоксилином-эозином

Процесс регенерации тканей сопровождается сначала появлением в слое дермы и в подкожной жировой клетчатке моноцитов и макрофагов, а позже – многоядерных клеток рассасывания инородных тел. В случае если процесс заживления нарушается, то в инфильтрате обнаруживается большое количество сегментоядерных нейтрофилов, макрофагов очень немного, а многоядерных клеток нет.

Таким образом, полученные результаты позволили не только количественно охарактеризовать особенности морфофункционального состояния клеточного звена неспецифической резистентности больных ГВЗ, но и оценить роль проводимого физиотерапевтического лечения, продемонстрировав высокую эффективность НО-терапии и лазерного излучения при лечении ГВЗ.

Выявленные нами дефекты клеточных структур в пробах периферической крови подтверждают ослабление врожденного иммунитета при воздействии возбудителей ГВЗ и наличие связи между развитием воспалительных процессов, компонентами инфильтрата и иммунной реакцией пациента.

Следовательно, для практически достоверного определения тяжести состояния больного с ГВЗ безусловно необходимо выявить потенциал иммунной системы организма, в противном случае невозможно подобрать и оценить эффективность курса лечения. Компьютерная морфометрия в этом случае может считаться предпочтительным методом исследования клеток крови. Помимо низкой травматичности и сравнительно небольшого объема материала – достаточно порядка 5 мл крови, относительной дешевизны, так не требуются дорогостоящие реактивы, программная компьютерная технология позволяет изучать витальные клетки, как их строение, структуру, так и физические характеристики; оперативно получать результаты исследований и обрабатывать их с применением универсальных критериев оценки.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НО-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Расстройства микроциркуляции у больных с гнойно-воспалительными процессами могут быть связаны не только с нарушением ее сосудистого компонента, но и внутрисосудистого звена. К числу проблем внутрисосудистого характера относятся нарушения реологических свойств крови. Эта характеристика, в свою очередь, определяется такими показателями, как вязкость, содержание белка, концентрация эритроцитов, скорость кровотока. Поскольку кровь представляет собой взвесь, важнейшим ее показателем является суспензионная стабильность. Она обеспечивается за счет отрицательных зарядов как у эритроцитов, так и у тромбоцитов, а также соотношением между белковыми компонентами, содержащимися в плазме, – альбуминами, глобулинами и фибриногеном. Если же под воздействием адсорбции положительно заряженных крупных молекул, чаще всего это либо глобулины либо фибриноген, отрицательный заряд эритроцитов уменьшается, такие эритроциты начинают слипаться, в конце концов происходит существенное снижение суспензионной стабильности крови.

Соответственно, нарушен и процесс активации и агрегации тромбоцитов, возрастает тромбогенный потенциал крови, усиливается вязкость крови, что также повышает способность эритроцитов к агрегации и нарушает тромборезистентность эндотелия сосудов. В связи с этим нами были проведены исследования по оценке морфофункционального состояния тромбоцитов и эритроцитов периферической крови.

5.1. Показатели морфофункционального статуса тромбоцитов как критерии НО-терапии у пациентов разных возрастных групп

Морфофункциональное состояние тромбоцитов оценивали экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии. В ходе анализа изучались

4 основных морфологических типа живых тромбоцитов, характеризующих ту или иную степень их активации (рис. 14).

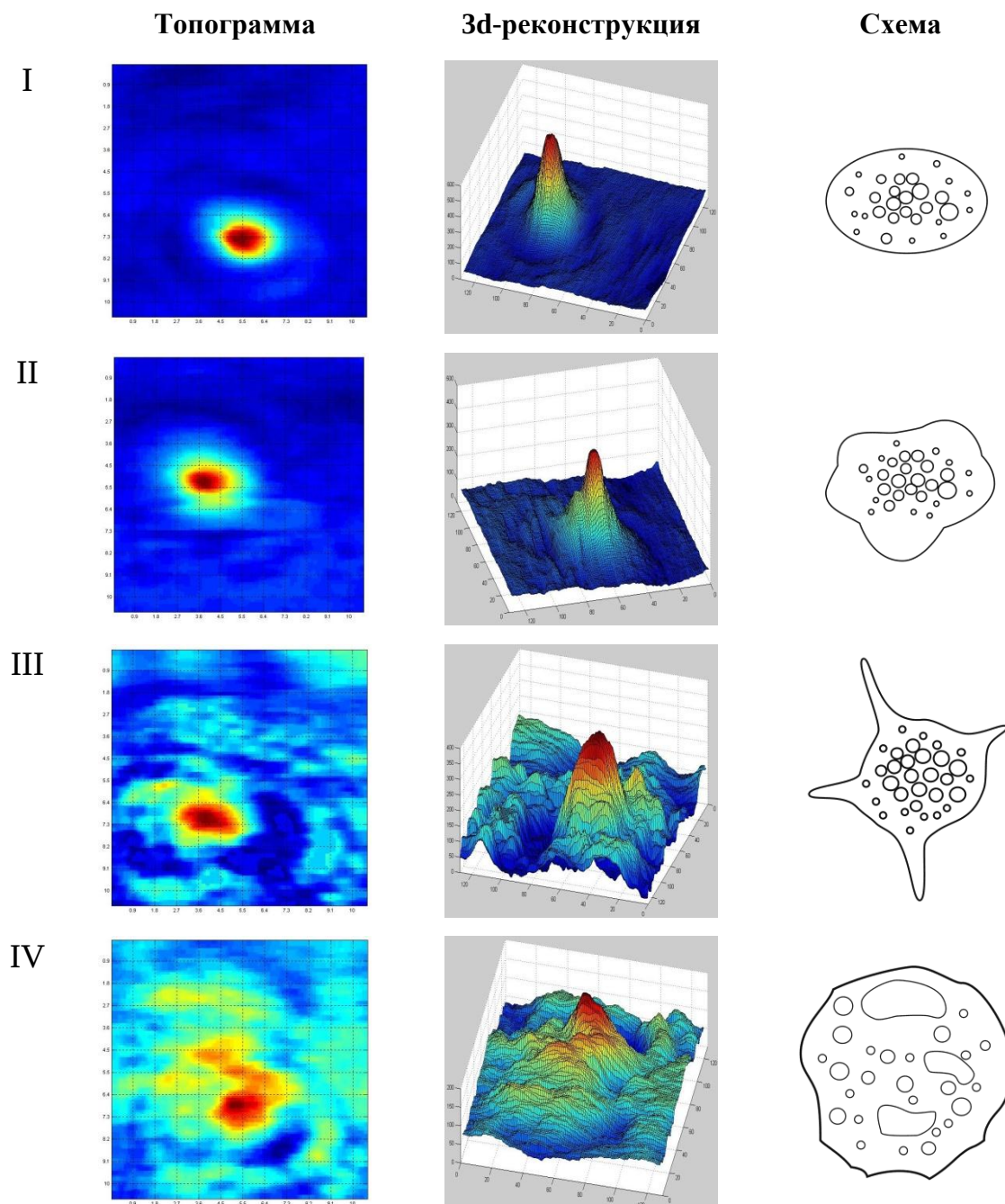


Рисунок 14. – Живые тромбоциты периферической крови; фазово-интерференционные портреты (топограммы и 3D-реконструкции) и схемы. I, II, III, IV – функциональные типы клеток

Основой для дискриминации структурно измененных клеток служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие или отсутствие и размеры псевдоподий. В ходе изучения строения тромбоцитов

были выявлены все 4 функциональных типа. Физиологической норме соответствовала большая часть тромбоцитов, они имели плоско-округлую форму, поверхность которых была гладкой или складчатой. Эти гладкие и складчатые клетки относятся к I типу и принадлежат к так называемым формам покоя, их доля в норме составляет до 63 % от общего числа.

Если же у тромбоцитов с такими же параметрами – плоские, округлые, поверхность или гладкая, или рифленая, но добавлялись не более трех отростков (псевдоподий), а их длина не превышала диаметра тромбоцита. Описанные псевдоподии представляют собой отростки поверхностной мембраны. Тромбоциты с такими свойствами относят ко II морфологическому типу, они являются эхиноцитами 1 класса, с низким уровнем активации, на них приходится до 21 % от всех рассматриваемых в данном случае клеток.

К III типу относят тромбоциты с 2–5 длинными, превышающими диаметр клетки отростками, это эхиноциты 2 класса. Они могут иметь разнообразные формы, начиная от плоских дискоцитов и заканчивая образованиями асимметричной, неправильной формы.

К IV морфологическому типу относятся дегенеративно измененные тромбоциты, исключительно неправильной формы, неравномерная поверхность которых покрыта множеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями. Функциональный потенциал тромбоцитов этого типа исчерпан.

Что касается тромбоцитов II и III типа, имеющих многочисленные, разнообразные по размерам отростки на мембранах, а также различные деформации тела клетки, вызванные перестройкой цитоскелета и структуры грануломера, то у них наблюдаются признаки функциональной активности.

Число высоко активированных клеток с длинными отростками составляет 12 % (III тип), а дегенеративных (IV тип) – всего 4 %.

На рисунке 15 представлено соотношение морфологических типов тромбоцитов периферической крови у практически здоровых добровольцев

молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. Очевидно, что с возрастом увеличивается число активированных тромбоцитов, снижается процент форм покоя.

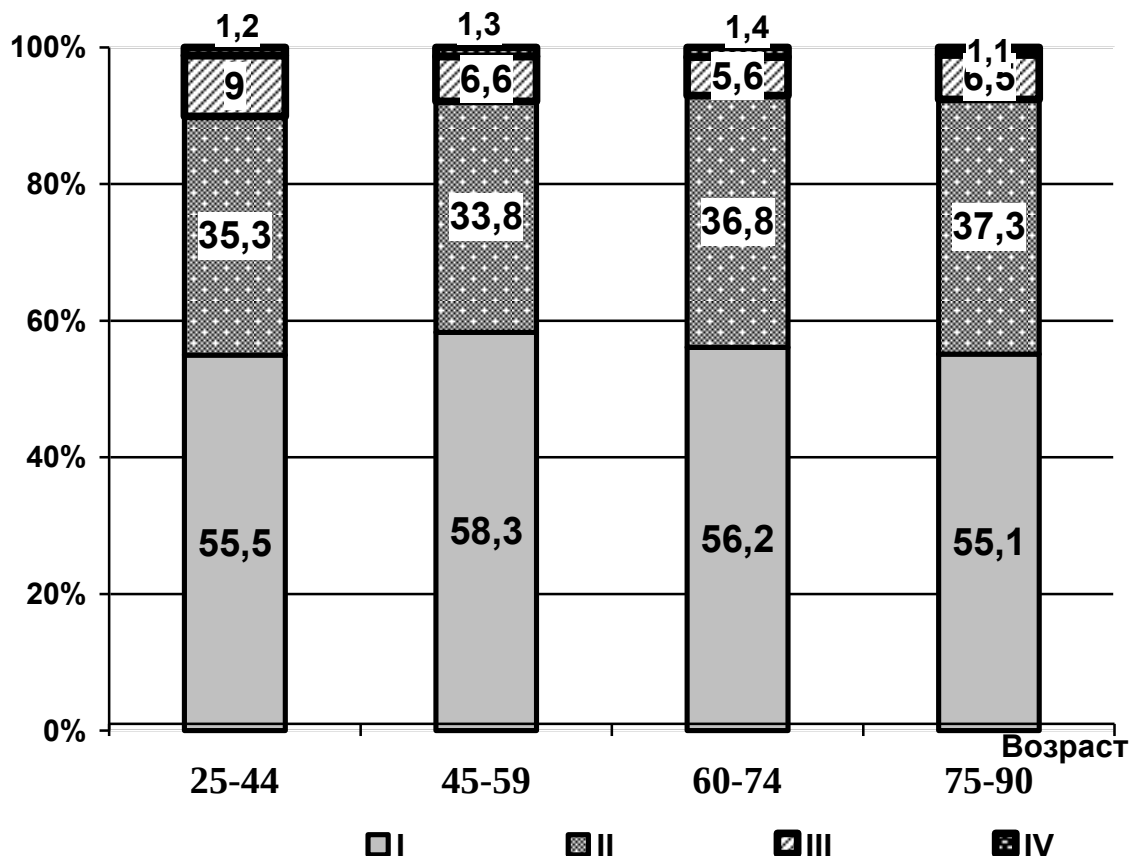


Рисунок 15 – Распределение морфологических типов тромбоцитов периферической крови практически здоровых лиц в зависимости от возрастной категории (%)

Сравнение геометрических параметров тромбоцитов позволил выявить некоторые закономерности их морфометрических характеристик у доноров в различных возрастных группах (табл. 15).

В ходе их изучения удалось обнаружить, что такие средние размерные показатели, как диаметр, периметр и площадь всего на 3–5 % превышали значения циркулирующих тромбоцитов у практически здоровых добровольцев среднего возраста по сравнению с данными характеристиками у молодых.

Таблица 15. – Размерные параметры тромбоцитов периферической крови практически здоровых добровольцев разных возрастных групп ($M \pm \delta$)

Возраст, лет	Диаметр (D), мкм	Периметр (P), мкм	Высота (H), мкм	Площадь (S), мкм ²	Объем (V), мкм ³
25–44	$2,94 \pm 0,70$	$8,63 \pm 2,39$	$1,01 \pm 0,36$	$4,94 \pm 2,64$	$1,99 \pm 1,25$
45–59	$2,86 \pm$	$8,44 \pm$	$1,03 \pm 0,38$	$4,67 \pm$	$1,90 \pm 1,12$
60–74	$2,96 \pm 0,71$	$8,68 \pm 2,32$	$1,04 \pm 0,36$	$5,17 \pm 2,81$	$2,20 \pm 1,37^*$
75–90	$2,98 \pm 0,63$	$8,35 \pm 2,11$	$1,02 \pm 0,31$	$4,85 \pm 2,25$	$1,83 \pm 1,18$

Примечание: * – достоверно относительно группы молодого возраста, при $p < 0,05$

Фазовая высота клеток, отражающая состояние тромбоцитарного грануломера, остается практически неизменной. В группах пожилого и старческого возраста практически все морфометрические показатели тромбоцитов оказались сопоставимыми с показателями добровольцев молодого возраста.

В качестве критериев оценки воздействия NO на тромбоцитарное звено гемостаза мы выбрали три наиболее информативных показателя, позволяющих полностью охарактеризовать морфофункциональный статус тромбоцитов: процент клеток покоя (I морфологический тип), средний диаметр и фазовую высоту циркулирующих клеток.

На рисунке 16 представлены результаты мониторинга содержания форм покоя тромбоцитов у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными ГВЗ в процессе проведения процедур физиотерапии.

Из рисунка видно, что в условиях гнойно-воспалительного процесса у больных во всех возрастных группах наблюдается резкое снижение тромбоцитов покоя в циркуляции. На фоне лечения экзогенным оксидом азота отмечено восстановление функционального статуса тромбоцитов. Лазеротерапия оказывает аналогичный эффект на структуру тромбоцитарной популяции.

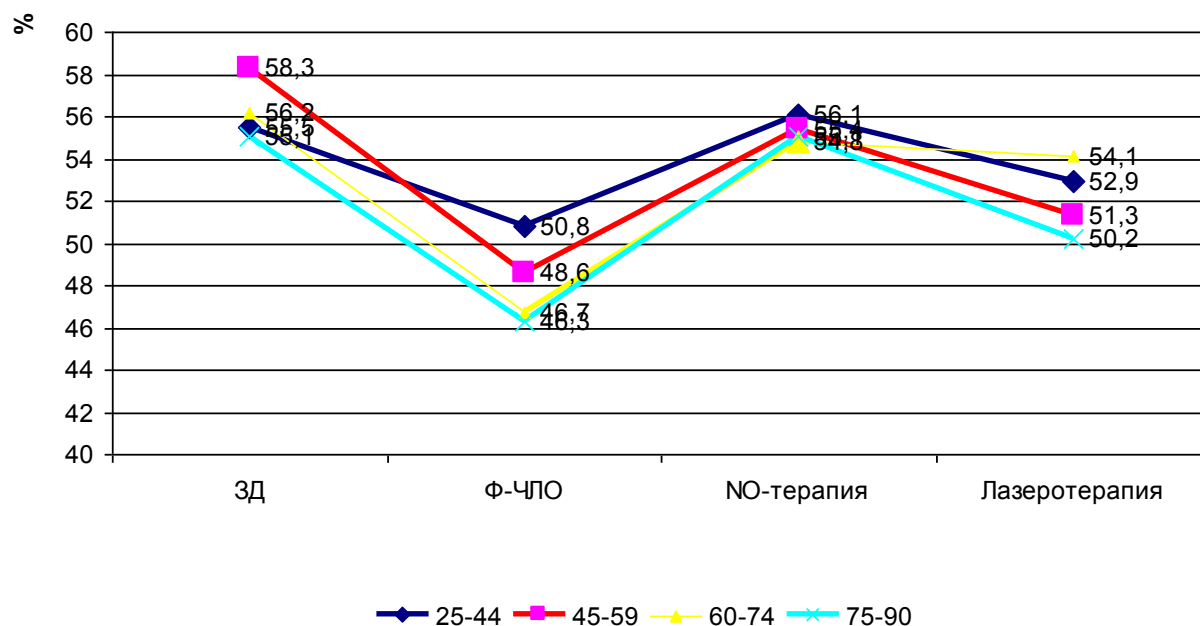


Рисунок 16. – Динамика содержания тромбоцитов покоя у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными флегмонами при проведении различных методов физиотерапевтического лечения; ЗД – здоровые добровольцы; Ф-ЧЛО – флегмоны челюстно-лицевой области

В таблице 16 суммированы результаты анализа динамики средних в популяции значений диаметра тромбоцитов периферической крови обследованных пациентов.

Таблица 16. – Сравнение средних величин диаметра циркулирующих тромбоцитов у пациентов с одонтогенными флегмонами ($M \pm \delta$)

Возраст, лет / кол- во, чел	Диаметр клеток (мкм)			
	ЗД	Ф-ЧЛО	НО-терапия	Лазеротерапия
25–44 / 12	$2,94 \pm 0,70$	$3,15 \pm 1,09$	$3,02 \pm 0,93$	$3,04 \pm 0,70$
45–59 / 12	$2,86 \pm 0,68^*$	$3,26 \pm 0,97^{**}$	$3,06 \pm 0,98$	$2,96 \pm 1,18$
60–74 / 11	$2,96 \pm 0,71$	$3,27 \pm 0,99^{**}$	$3,11 \pm 0,85$	$3,08 \pm 0,95$
75–90 / 11	$2,98 \pm 0,63$	$3,17 \pm 0,98^{**}$	$3,09 \pm 0,93$	$3,00 \pm 0,99$

Примечание: * достоверно по отношению к данным лиц молодого возраста, при $p < 0,05$

** достоверно по отношению к данным возрастной нормы, при $p < 0,05$

Диаметр клеток достоверно увеличивался у больных с флегмонами челюстно-лицевой области, по видимому, за счет увеличения субпопуляции активированных клеток. В процессе лечения в обеих группах наблюдался эффект нормализации показателей тромбоцитов.

В таблице 17 приведены результаты анализа фазовой высоты живых клеток, которая может служить показателем состояния грануломера тромбоцитов. Снижение фазовой высоты свидетельствует о том, что гранулы опустошены либо в результате реакции выброса биологически активных компонентов, либо вследствие исходной функциональной несостоятельности клеток.

Таблица 17. – Средние значения высоты циркулирующих тромбоцитов периферической крови пациентов с одонтогенными флегмонами разных возрастных групп ($M \pm \delta$)

Группа сравнения	ЗД	Ф–ЧЛО	НО-терапия	Лазеротерапия
Возраст, лет / кол-во, чел	Фазовая высота клеток (мкм)			
25–44 / 12	$1,01 \pm 0,36$	$0,9 \pm 0,23$	$1,03 \pm 0,22$	$1,01 \pm 0,29$
45–59 / 12	$1,03 \pm 0,38$	$0,8 \pm 0,30$	$1,01 \pm 0,18$	$1,00 \pm 0,28$
60–74 / 11	$1,04 \pm 0,36$	$0,8 \pm 0,26$	$1,02 \pm 0,16$	$1,01 \pm 0,26$
75–90 / 11	$1,02 \pm 0,31$	$0,9 \pm 0,32$	$1,03 \pm 0,11$	$1,00 \pm 0,21$

Примечание: *достоверно по отношению к данным лиц молодого возраста, при $p < 0,05$

** достоверно по отношению к данным возрастной нормы, при $p < 0,05$

ЗД – здоровые добровольцы; Ф–ЧЛО – флегмоны челюстно-лицевой области

Мониторирование данного показателя продемонстрировало, что на 7–8 сутки воздействия лазерного излучения и экзогенного оксида азота средняя

фазовая высота соответствовала нормативным возрастным величинам практически здоровых добровольцев.

Исследование тромбоцитов с целью оценки их способности к активации, а также структурных и функциональных изменений является важной задачей, так как понимание механизмов, лежащих в их основе, расширяет возможности профилактики и коррекции нарушений в системе гемостаза, не только отягощающих течение заболевания, но нередко определяющих его исход.

По данным, которые мы получили, очевидно прослеживается явная связь между наличием ГВЗ и изменением морфофункционального статуса тромбоцитов периферической крови, а именно: увеличение размерных параметров, повышение активационного статуса.

Представленные данные позволяют заключить, что оба физических метода терапии оказывают практически равнозначный эффект на тромбоцитарное звено гемостаза, способствуя снижению активационного статуса клеток (увеличению тромбоцитов покоя) и стабилизации их структурно-объемных параметров, что свидетельствует о снижении угрозы агрегации клеток, тромбогенного потенциала крови и, соответственно, улучшении процесса микроциркуляции.

5.2. Показатели морфофункционального статуса эритроцитов как критерии NO-терапии у пациентов разных возрастных групп

Свойства эритроцитов в высокой степени определяются их отрицательными электрическими зарядами, благодаря которым, например, обеспечивается способность этих клеток не слипаться. Также они обеспечивают транспорт кислорода и углекислого газа, аминокислот, поглощение токсинов и т.д. Огромную роль в этой безъядерной клетке играет цитоплазматическая мембрана, она обеспечивает эритроциту высокую эластичность, обладает специфическими электрофизиологическими

характеристиками. Собственно, эта мембрана и обладает отрицательным зарядом, она же обеспечивает трансмембранный обмен.

Поскольку величина электрического заряда поверхностных мембран эритроцитов зависит прежде всего от их физико-химической структуры и от свойств окружающей клетку среды, то наблюдающиеся при патологических состояниях изменения величины электрического заряда клеток крови могут быть обусловлены или нарушением клеточных структур, или изменениями среды, окружающей клетку.

По нашему мнению, регистрация тонких изменений морфофункционального состояния мембран эритроцитов может оказаться информативной в плане решения задач ранней диагностики и профилактики многих заболеваний, в том числе и гнойно-воспалительных заболеваний. В связи с этим, в рамках настоящего исследования мы оценили электрокинетические показатели эритроцитов венозной крови практически здоровых добровольцев и пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области.

Установлено, что в группе добровольцев молодого возраста доля неподвижных эритроцитов в циркулирующей популяции составляла 4,91 %, средняя амплитуда колебаний подвижных клеток – 8,52 мкм (табл. 18).

Таблица 18. – Электрокинетические показатели эритроцитов периферической крови здоровых добровольцев разных возрастных групп ($M \pm \delta$)

Показатели	Возраст, лет			
	25–44	45–59	60–74	75–90
Кол-во пригодных к обработке клеток	267 $\pm$ 41,73	245 $\pm$ 42,3 5	203 $\pm$ 38,52	217 $\pm$ 33,96
Количество неподвижных клеток, %	4,91 $\pm$ 0,27	5,04 $\pm$ 0,24	4,79 $\pm$ 0,31	4,99 $\pm$ 0,51
Средняя амплитуда, мкм	8,52 $\pm$ 1,42	9,43 $\pm$ 1,32	7,62 $\pm$ 0,85	6,93 $\pm$ 0,78

В подгруппе здоровых добровольцев 45–59 лет процент неподвижных клеток не превышал 5,04 %, а пожилого (60–74 года) – 4,79 %, средняя амплитуда колебаний 9,43 и 7,62 мкм соответственно.

Рисунок 17 иллюстрирует динамику изменения электрокинетических показателей пациентов разных возрастных групп с ГВЗ.

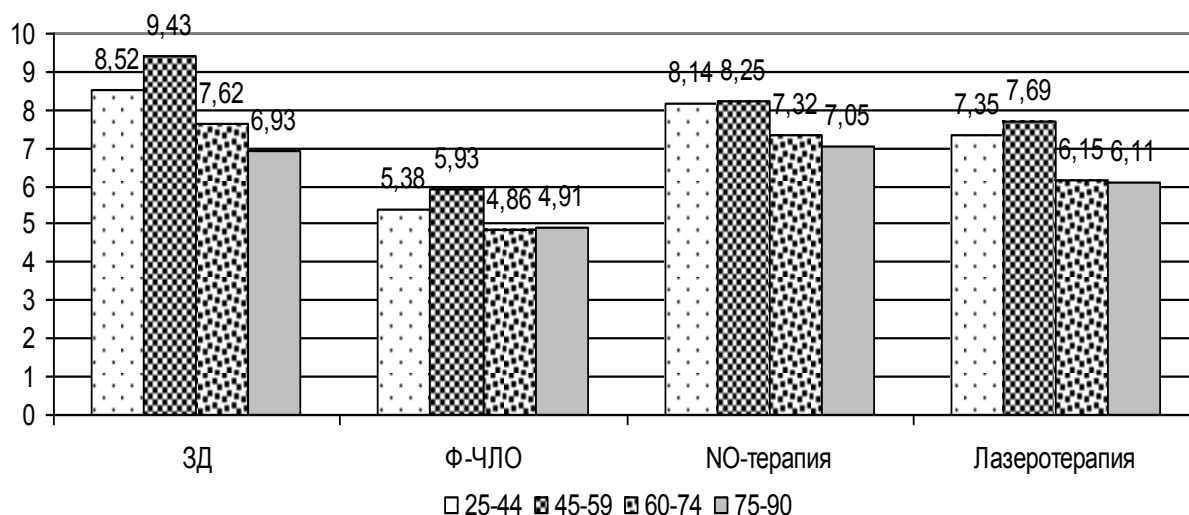


Рисунок 17. – Динамика средней амплитуды колебаний эритроцитов у пациентов разных возрастных групп с одонтогенными ГВЗ при проведении различных методов физиотерапевтического лечения; ЗД – здоровые добровольцы; ФА-ЧЛО – флегмоны/абсцессы челюстно-лицевой области

У больных с ГВЗ более чем в полтора раза снижалась амплитуда колебаний – 5,38, 5,93, 4,86 и 4,91 мкм в группах больных молодого, среднего, пожилого и старческого возраста.

Электрофоретическая подвижность эритроцитов, безусловно, зависит от их мембранно-клеточных характеристик и опосредована перестройками белок-липидной составляющей мембран при изменении баланса антиоксидантных систем клетки. Зарегистрированное нами снижение отрицательного заряда у пациентов с флегмонами определяет повышение агрегабельности эритроцитов и свидетельствует о нарушении реологических свойств крови.

Можно считать, что снижение отрицательного заряда на поверхности мембран клеток циркулирующих эритроцитов происходит вследствие прогрессирования ГВЗ. Показатель может служить информативным критерием для оценки действенности выбранного курса терапии, фармацевтических препаратов и физиотерапевтических процедур, а также профилактических мер.

Под действием экзогенного оксида азота мы наблюдали восстановление мембранного потенциала эритроцитов периферической крови обследованных больных практически до нормативных значений, что является косвенным показателем улучшения микроциркуляции. В группе пациентов с лазеротерапией эффект был выражен несколько слабее.

В ходе изучения проб периферической крови участников нашего исследования нами было обнаружено, что к деструктивным изменениям в структуре эритроцитов приводят как одонтогенные ГВЗ, так и другие патологии, при этом нарушается стабильность отрицательного заряда. В связи с этим метод клеточного микроэлектрофореза весьма эффективен как дополнительный вариант оценки функциональных особенностей эритроцитов.

Трансформации клеточных мембран играют важнейшую роль в развитии патологических процессов, а понимание их природы позволит делать самый точный выбор программы регенерации пораженных локаций и определять действенность принимаемых решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГВЗ в ЧЛЮ до настоящего времени являются одним из частых и непредсказуемых в своем развитии патологических состояний организма, что определяет социальную значимость и актуальность проблемы их диагностики, лечения и профилактики развития опасных для жизни осложнений.

Обследованы 96 пациентов с ГВЗ мягких тканей ЧЛЮ одонтогенного генеза (абсцессами и флегмонами ЧЛЮ). В гендерном отношении распределение имело параметры: 57 мужчин, или 59,4 % пациентов, соответственно остальные 39 – женщины, или 40,6 %. Возрастной диапазон обследованных больных составил от 18 до 78 лет (средний возраст $49,6 \pm 7,3$ лет).

Для определения показателей нормы нами были обследованы 46 практически здоровых добровольцев молодого, среднего, пожилого и старческого возраста мужского пола. В первых трех обследованных группах (молодые, среднего возраста и пожилые) преобладали мужчины – 22,9, 18,8 и 12,5 %. В группе старческого возраста соотношение мужчин и женщин было практически равнозначным (5,2 и 6,2 %). Большинство пациентов составили лица трудоспособного (молодого и среднего) возраста.

У 32 (33,3%) пациентов были диагностированы одонтогенные абсцессы, у 64 (66,7 %) – одонтогенные флегмоны. У 26 (40,6 %) пациентов гнойно-воспалительный процесс распространялся на 1 клетчаточное пространство.

С целью определения достоверной оценки влияния наличия хронических или сочетанных патологических состояний в каждой из рассмотренных возрастных групп рассчитывался индекс полиморбидности I_{Π} , это отношение: число заболеваний/один больной (Лазебник Л.Б., 2000). Мы получили следующие значения: у пациентов молодого возраста составил $I_{\Pi} = 2,79 \pm 0,39$, среднего – $I_{\Pi} = 3,88 \pm 0,67$, пожилого – $I_{\Pi} = 5,53 \pm 0,34$, старческого – $I_{\Pi} = 7,13 \pm 0,37$ ($M \pm m$).

Период от первых клинических проявлений заболевания до обращения пациентов в стационар, в среднем, составил $4,9 \pm 0,3$ сут. Позднее обращение было обусловлено тем, что 69 (71, 9 %) больных лечились самостоятельно и не обращались за медицинской помощью. 27 (28,1 %) пациентов получали своевременное амбулаторное лечение у врача стоматолога.

Причинами обращения к врачу послужили следующие симптомы: ухудшение общего самочувствия, высокая температура тела, боль, нарушение глотания, ограничение открывания рта, наличие припухлости. При этом отмечено, что у больных пожилого и старческого возраста, несмотря на более тяжелое общее состояние, внешние клинические признаки – болевой синдром, отечность и покраснение кожных покровов, общая слабость – имели неявно выраженные проявления в сравнении с участниками более молодого возраста.

Несколько болезненные ощущения у пациентов отмечались при пальпировании флегмон, тем не менее пожилые пациенты не проявляли заметных болевых реакций на данной стадии обследования и не жаловались на острую боль даже на высоте острого флегмонозного воспаления. Не исключено, что это может быть связано с деградацией нервных окончаний периферической системы, а также свойственной возрасту постепенной атрофией кожных слоев.

Наряду с перечисленными негативными проявлениями местного характера, флегмоны мягких тканей вызывают водно-электролитический дисбаланс, ухудшение показателей крови и белкового обмена, совокупность таких проявлений неизбежно провоцирует общее тяжелое состояние. Оно у 65 (67,7 %) наших пациентов при обращении расценивалось как удовлетворительное, у 25 (27,1 %) человек – как средней тяжести, а 5 (5,2 %) человек находились в тяжелом состоянии.

Повышение температуры выше $37,5^{\circ}$ в группах молодого, среднего, пожилого и старческого возрастов наблюдалась у 47,2, 43,3, 26,3 и 27,3 %, соответственно; субфебрильная температура отмечалась у 16,7, 26,7, 42,1 и

45,4 %, соответственно; температура у наших участников не превышала нормы, но принимала значения на ее верхней границе: 27,8, 30,0, 31,6 и 27,3 %.

Измерения показали, что большинство участников – 61,4 %, или 59 человек – практически не имели отклонений от нормы цифр артериального давления, менее половины группы – 38,5 %, или 37 человек, имели повышенные значения, говорящие о гипертензии. Средние цифры частоты сердечных сокращений имели значения ЧСС = $81,6 \pm 3,3$ ударов в минуту.

Общая концентрация лейкоцитов у поступивших обследованных оставалась в пределах нормальных значений: $7,3 \pm 1,9 \times 10^9$ л, за исключением 31 пациента (32,3%), у которых этот показатель достоверно ($p < 0,05$) превышал норму и составлял $14,5 \pm 1,3 \times 10^9$ л, в отличие от принимаемых нормальными $4,0-9,0 \times 10^9$ л. Что касается показателя СОЭ, значения лежали в пределах верхней границы нормы: $14,8 \pm 4,4$ мм/час, при норме 2–15 мм/час. Из общего числа обследованных лишь у 17 пациентов (17,7 %) средний показатель значения СОЭ достоверно ($p > 0,05$) превышал $26,4 \pm 4,7$ мм/час.

Качественный и количественный состав условно-патогенных бактерий в отобранных нами пробах изучался подробно. В среде с наличием роста преобладали грамположительные кокки – 98,9 %. Анализ видового состава позволил обнаружить, что стрептококки составляли среди них 51 %, в свою очередь, среди стрептококков существенно большую популяцию составляли *S. группы viridans* – 28,1 %, следующая многочисленная группа – стафилококки, их обнаруживалось порядка 36,4 %. В их число (приведены по частоте встречаемости) входили *S. haemolyticus* – 13,5 %, *CNS (Hly+)* – 12,5 %, *Staphylococcus. spp* – 5,2 %. Повторим, что число грамотрицательных условных патогенов имело единичные значения – 3,1 %.

Микроорганизмы в очаге воспаления у больных встречались как в монокультуре, так и в составе ассоциации. Как видно из Таблицы 10, монокультуры встречались в более чем 40 % проб и составили 42,7 %. Среди

ассоциаций преобладали 2-компонентные – 9,4 %, в 2,1 % случаев встречались 3- и 4-компонентные ассоциации.

Полученные нами результаты свидетельствуют о преобладании монокультур по сравнению с ассоциациями. Следует отметить, что в составе ассоциаций встречались грамположительные кокки (*S.viridans*, *St.spp*, *S.gr.D*) в сочетании с энтерококками и дрожжеподобными грибами. В научной литературе дискутируется вопрос о ведущей роли инфекционного возбудителя при гнойно-некротических процессах челюстно-лицевой области. По мнению многих авторов основная роль на настоящем этапе уже не принадлежит стафилококкам. Полученные нами результаты соответствуют данным о роли грамположительных кокков в развитии патологического процесса, однако в нашем случае ведущими оказались стрептококки.

В связи с тем, что для лечения воспалительного процесса любой локализации необходим правильный подбор антибактериальных препаратов, были изучены антибиотикограммы основных возбудителей гнойно-некротических процессов нижней челюсти. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводилось с использованием стандартных дисков с антибиотиками.

Результаты определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам оценивали по следующим критериям: 90–100 % чувствительных к антибиотику изолятов – абсолютная чувствительность; от 80 до 90 % – высокая чувствительность; от 70 до 80 % – хорошая чувствительность; ниже 70 % – чувствительность не имеет практического значения.

Установлено, что в отношении коагулазонегативных стафилококков (CNS) наибольшей активностью обладали гликопептид – ванкомицин (100 %), пенициллиназорезистентный препарат – оксациллин (90 %) и карбапенем-имипенем-циластатин (90 %). Минимальная чувствительность

CNS была зарегистрирована по отношению к пенициллину (20 %), ампициллину (40 %) и цефотаксиму (40 %).

В отношении грамположительного кокка *S.aureus* абсолютной чувствительностью обладали ванкомицин, тетрациклин и рифампицин (все – 100 %). Отсутствие эффекта обнаружено у пенициллина и ампициллина.

Группа *Streptococcus* spp. – *Enterococcus* spp. проявляла максимальную чувствительность к ванкомицину (100 %), тетрациклину (100 %) и рифампицину (100 %).

Грамотрицательные возбудители характеризовались более высокой резистентностью к антибактериальным препаратам по сравнению с грамположительной флорой.

Наибольшей активностью в отношении грамотрицательных палочек обладали имипенем (100 %), а также фторхинолон – офлоксацин (100 %).

Таким образом, максимальная эффективность противодействия инфекциям, вызывающим ГВЗ у больных, наблюдалась при назначении медицинских препаратов групп гликопептидов, карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов.

Положительный клинический эффект наблюдался при лечении с применением двух видов антибиотиков (группы пенициллинов и макролидов) в течение 7–9 суток. Положительный бактериологический эффект – на 5–6 сутки.

Средняя продолжительность лечения обследованных пациентов составила $9,3 \pm 1,7$ дней. Из них у 53 пациента (55,2 %) длительность лечения составила меньше 9 дней, а у 43 (44,8 %) – более 9 дней.

Анализ результатов обследования пациентов разных возрастных групп с одонтогенными абсцессами и флегмонами свидетельствует о том, что пациентам пожилого и старческого возрастов свойственны связанные с процессами старения состояния организма, которые оказывают существенное влияние на как на развитие, так и на лечение заболевания и находят

отражение в некотором замедлении регенераторных процессов на фоне обменных и иммунных изменений у большинства больных указанных групп.

Всем участникам оказана в полном объеме стационарная медицинская помощь, включавшая хирургическое лечение, антибактериальную, противовоспалительную и симптоматическую терапию.

Оценку клинической эффективности различных схем комплексного лечения ГВЗ проводили путем сравнения динамики субъективного и объективного статуса пациентов, сроков и степени нормализации лабораторных показателей.

В настоящей работе мы предприняли попытку изучить и оценить морфофункциональный статус некоторых клеток (нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов и эритроцитов), которые являются непосредственными участниками патогенеза ГВЗ с учетом возрастных особенностей пациентов.

При исследовании нейтрофилов анализ количественных показателей не выявил достоверной разницы в содержании лейкоцитов у практически здоровых добровольцев молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. Все изменения оставались в диапазоне нормативных значений. Можно говорить только о тенденции к снижению количества лейкоцитов у лиц пожилого и старческого возраста.

Среди клеток циркулирующих НГ периферического русла у лиц от 25 и до 44 лет, то есть молодых, содержание неактивных клеток I типа составляет $23,5 \pm 3,1 \%$, число функционально-активных зрелых нейтрофилов (II морфологический тип) – $68,3 \pm 4,3 \%$, а дегенеративно-измененных, исчерпавших свой функциональный резерв (III морфологический тип) – $8,2 \pm 2,8 \%$.

Для аналогичных НГ пациентов двух старших групп число неактивных клеток снижалось: $22,8$ – у пожилых и $22,8 \%$ – у старческого возраста. Количество дегенеративных форм клеток у них увеличивалось: $11,3$ и $12,1 \%$ соответственно.

Аналогичные изменения зарегистрированы и у обследованных добровольцев в возрасте старше 75 лет. Величины диаметра и периметра непосредственно отражают все изменения формы клеток, связанные с появлением псевдоподий по мере активации нейтрофила и реализации его основных эффекторных реакций (фагоцитоза, эндоцитоза, киллинга, переваривания, выделения биологически активных продуктов). Величина фазовой высоты зависит от особенностей состояния ядерных структур и гранулярного аппарата клетки. Площадь и объем нейтрофилов также характеризуют степень активации, дегрануляции и вакуолизации нейтрофилов.

Если сравнивать тенденции изменения таких параметров, как диаметр, периметр, площадь, то у всех здоровых участников старше 75 лет с достоверностью $p < 0,05$ явно прослеживалась тенденция роста данных клеточных параметров. Что касается фазовой высоты и объема, эти параметры менялись разнонаправленно, считать их достоверными не представляется возможным.

В качестве метода фагоцитарной активности НГ был использован хемилюминесцентный (ХЛ) анализ. Были определены значения $X_{\text{сп}}$ для НГ в группах здоровых участников из разных возрастных групп, у молодых практически здоровых добровольцев $X_{\text{сп}} = 0,14 \pm 0,03 \text{ mV}$, у лиц среднего и пожилого возрастов – $0,11 \pm 0,04 \text{ mV}$ и $0,1 \pm 0,03 \text{ mV}$, соответственно. Величины данных параметров подтверждают, что по мере старения фагоцитарный потенциал НГ падает. Та же тенденция характерна и для явления активированной люминесценции: у молодых участников $X_{\text{акт}} = 0,98 \pm 0,21 \text{ mV}$. С возрастом с высокой достоверностью ($p > 0,05$) и для средней, и для пожилой группы, величина активированной хемилюминесценции снижалась: $X_{\text{акт}} = 0,97$ и $X_{\text{акт}} = 0,81 \text{ mV}$.

Мы также вычислили значение индекса ХМИ для этих же обследованных, которое составил $6,0 \pm 1,4 \text{ у.е.}$; соответственно, для двух оставшихся возрастных групп этой категории значения были выше: $7,8 \pm 1,6$

у.е. и $7,1 \pm 1,4$ у.е. Увеличение перечисленных индексов – $X_{\text{сп}}$, $X_{\text{акт}}$ и ХМИ по мере взросления участников также говорят о том, что потенциал активности клеток НГ в отношении противостояния выявленным нами возбудителям ГВЗ максимален у представителей молодого возраста. Однако целый ряд изменений, обусловленных возрастом и сопутствующими ему негативными проявлениями, в конечном счете приводит к снижению указанного ресурсного потенциала. Нам представляется, что главными факторами снижения следует считать недостаточность рецепторной функции НГ, уменьшение скорости внутриклеточных обменных процессов и старением НГ вследствие дисбаланса программируемой гибели функционально неполноценных клеток.

Итак, совокупность итоговых данных позволяет считать, что на клеточном уровне трансформация НГ, обуславливающая нарушения их размерных параметров, морфологической структуры и ослабляющая фагоцитарную активность, приводит к ослаблению неспецифического иммунитета.

Все пациенты с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами были разделены на 2 группы. Группу НО-терапии составили 51 больной (20 – молодого, 14 – среднего, 11 – пожилого и 6 – старческого возраста) с одонтогенными абсцессами (15) и флегмонами (36); в группу лазеротерапии входили 45 больных (16 – молодого, 16 – среднего, 8 – пожилого и 5 – старческого возраста) с одонтогенными абсцессами (17) и флегмонами (28).

В качестве критериев оценки эффективности были выбраны три наиболее информативных показателя, позволяющих полностью охарактеризовать морфофункциональный статус НГ: процент функционально активных НГ (II морфологический тип); средняя площадь циркулирующих клеток и хемилюминесцентный индекс.

У обследованных больных во всех возрастных группах при госпитализации процент функционально-полноценных зрелых нейтрофилов (II морфологический тип) был снижен на 7–10 % по сравнению с возрастной

нормой. Повторный анализ морфофункционального состояния нейтрофилов проводили на 7–8-е сутки после начала терапии (НО-терапии или лазеротерапии). На фоне лечения экзогенным оксидом азота отмечено достоверное увеличение процента функционально активных НГ (65–69 %).

В группе сравнения изменения оказались менее выраженными: содержание активных нейтрофилов находилось в диапазоне 61–65 %.

По сравнению с показателями практически здоровых добровольцев в группах пациентов с одонтогенными ГВЗ наблюдалось достоверное увеличение средних в популяции значений площадь 31,3, 18,8, 5,4 и 10,1 %, соответственно. Указанные морфометрические признаки соответствуют состоянию напряжения неспецифической защиты: увеличение средних в популяции значений площади клеток формируется за счет высокого процента функционально неполноценных нейтрофилов с элементами внутриклеточной деструкции.

На 7–8-е сутки после начала лечения в основной группе средние значения площади снижались практически до показателей здоровых людей. В группе сравнения изменения имели аналогичный, но менее выраженный характер. Обращают внимание высокие значения среднего квадратичного отклонения для каждого из морфометрических показателей. Данный факт отражает достаточно большую гетерогенность популяции циркулирующих клеток, связанную, по-видимому, с активными процессами нормализации и стабилизации клеточного состава НГ.

На 5–7 сутки на фоне лечения в обеих группах наблюдения наблюдалась нормализация функциональной активности нейтрофилов, наиболее явно выраженная в основной группе пациентов, получавших терапию экзогенным оксидом азота.

Лечебное действие физических методов терапии определяется его многофакторным влиянием на основные патогенетические механизмы развития ГВЗ, и в первую очередь, противовоспалительным, вазоактивным, иммуномодулирующим и другими эффектами. Оба метода показали

достаточную эффективность. Однако применение NO-терапии в послеоперационном периоде у пациентов с флегмонами ЧЛЮ оказалось более эффективным, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Нарушения реологических свойств крови характеризуются целым рядом особенностей. Они появляются внутрисосудистыми нарушениями вязкости крови и ее суспензионной стабильности. Последнее, в свою очередь, происходит вследствие уменьшения отрицательных зарядов эритроцитов и тромбоцитов под воздействием крупных положительно заряженных молекул – глобулинов и фибриногена, а также недостаточной скоростью кровотока.

Морфофункциональное состояния тромбоцитов оценивали экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии. Изучали 4 основных морфологических типа живых тромбоцитов, определявших выбранную нами степень их активации.

Мы выявили, что клетки покоя исследованных тромбоцитов в норме составляли 63 %; с низким уровнем активации (II тип) тромбоцитов было 21 %. Высоко активированных клеток с длинными отростками-антеннами (III тип) выявлено 12 %; дегенеративно измененных (IV тип) – всего 4 %. Вывод: с возрастом увеличивается число активированных тромбоцитов, снижается процент форм покоя.

Выявлено, что у практических здоровых участников среднего возраста наблюдался в пределах 3–5 %, то есть небольшой, рост средних по популяции размеров циркулирующих тромбоцитов – диаметра, периметра и площади, по сравнению с аналогичными размерами для младшей группы. Фазовая высота, отражающая состояние тромбоцитарного грануломера, оставалась практически неизменной. В группах пожилого и старческого возраста практически все морфометрические показатели тромбоцитов оказались сопоставимыми с показателями добровольцев молодого возраста.

В качестве критериев оценки воздействия NO на тромбоцитарное звено гемостаза мы выбрали три наиболее информативных показателя, позволяющих полностью охарактеризовать морфофункциональный статус

тромбоцитов: процент клеток покоя (I морфологический тип), средний диаметр и фазовую высоту циркулирующих клеток.

В условиях гнойно-воспалительного процесса у больных во всех возрастных группах наблюдается резкое снижение тромбоцитов покоя в циркуляции. На фоне лечения экзогенным оксидом азота отмечено восстановление функционального статуса тромбоцитов. Лазеротерапия оказывает аналогичный эффект на структуру тромбоцитарной популяции. Диаметр клеток достоверно увеличивался у больных с флегмонами челюстно-лицевой области, по-видимому, за счет увеличения субпопуляции активированных клеток. В процессе лечения в обеих группах наблюдался эффект нормализации показателей тромбоцитов. Мониторирование величины фазовой высоты продемонстрировало, что на 7–8 сутки воздействия лазерного излучения и экзогенного оксида азота показатель соответствовал нормативным возрастным величинам практически здоровых.

Электрический заряд клеток играет важную роль в газообмене, адсорбции веществ из внешней среды, образовании структуры клеточных скоплений и во всех остальных физиологических проявлениях жизни. Поэтому регистрация тонких изменений морфофункционального состояния мембран эритроцитов является информативной в плане решения задач ранней диагностики и профилактики многих заболеваний, в том числе и ГВЗ.

Мы определили и сравнили электрокинетические показатели эритроцитов венозной крови практически здоровых добровольных участников и пациентов с флегмонами ЧЛЮ. Установлено, что в группе добровольцев молодого возраста доля неподвижных эритроцитов в циркулирующей популяции составляла 4,91 %, средняя амплитуда колебаний подвижных клеток – 8,52 мкм. В подгруппе здоровых добровольцев в возрасте 45–59 лет процент неподвижных клеток не превышал 5,04 %, а пожилого возраста (60–74 лет) – 4,79 %, средняя амплитуда колебаний 9,43 и 7,62 мкм соответственно.

У больных ГВЗ более чем в полтора раза снижалась амплитуда колебаний – 5,38, 5,93, 4,86 и 4,91 мкм в группах больных молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, соответственно.

Под действием экзогенного оксида азота мы наблюдали восстановление мембранного потенциала эритроцитов периферической крови обследованных больных практически до нормативных значений, что является косвенным показателем улучшения микроциркуляции. В группе пациентов с лазеротерапией эффект был выражен несколько слабее.

Выявленные нами особенности морфофункционального состояния эритроцитов у обследованных пациентов, безусловно, не являются специфическими для данного заболевания. Однако в качестве дополнительного исследования клеточный микроэлектрофорез оказался достаточно информативным и полезным.

Анализ особенностей морфофункционального статуса эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в условиях возрастной нормы и при развитии патологического процесса имеет не только фундаментальное значение в плане изучения отдельных звеньев патогенеза ГВЗ, но и прикладное – как метод экспресс-оценки эффективности проводимой патогенетически обоснованной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В очаге воспаления одонтогенного генеза преобладают монокультуры бактерий (42,7 %) с высоким (до 98,8 %) содержанием грамположительных кокков. У пациентов старшего возраста отмечено значительное (в 1,5–2,0 раза) снижение бифидо- и лактобактерий, что является фактором риска развития послеоперационных осложнений.

2. Ведущую роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний играют снижение неспецифической резистентности, развитие гиперкоагуляции, нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови, субстратом развития которых является патологические изменения клеточного гомеостаза, превалирующие у пациентов пожилого и старческого возраста и связанные с нарушением морфофункционального статуса нейтрофилов (увеличением размерных параметров на 10 % и более; уменьшением числа функционально полноценных клеток до 56 %, снижением фагоцитарной активности (в 4 раза); тромбоцитов (уменьшение форм покоя на 5 % и более) и эритроцитов (снижение средней амплитуды колебаний в 1,5 раза и более).

3. Мониторинг состояния больных разных возрастных групп, получающих наряду с традиционной консервативной терапией различные методы физиолечения, показал, что НО-терапия является патогенетически ориентированным и наиболее эффективным методом комплексного лечения больных старших возрастных групп с одонтогенными абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области, корригирующим нарушения клеточного гомеостаза и клиническое течение гнойного процесса, что позволяет сократить сроки выздоровления пациентов старшего возраста в среднем в 1,5 раза за счет быстрой редукции местных и общих воспалительных реакций.

4. Объективными критериями эффективности проводимого комплексного лечения больных разных возрастных групп с одонтогенными ГВЗ ЧЛЮ являются морфоденситометрические параметры нейтрофилов

(оценка морфологических типов и размерных параметров) и электрокинетические показатели эритроцитов (средняя амплитуда колебаний и процент подвижных клеток), полученные с использованием отечественных безреагентных и оперативных методик.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Степень выраженности клинических проявлений, нарушения клинико-лабораторных показателей систем иммунитета, гемостаза и эритропоэза больных с одонтогенными ГВЗ имеет возрастоассоциированную закономерность, поэтому целесообразно выделять группы больных старших возрастов для разработки оптимального лечебного подхода, учитывающего патогенетические звенья заболевания.

2. Для улучшения результатов лечения больных старших возрастных групп с ГВЗ в программу комплексной терапии целесообразно включать обработку гнойной раны воздушно-плазменным потоком, генерируемым аппаратом «Плазон», который благоприятно влияет на течение раневого процесса в челюстно-лицевой области, оказывает бактерицидное действие, активизирует процесс регенерации и ускоряет заживление гнойной раны.

3. Многофакторная оценка состояния раневого процесса при проведении НО-терапии должна включать мониторинг клинических, бактериологических, морфометрических и электрокинетических показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – № 3. – С. 107–111.
2. Аболмасов, Н.Г. Геронтостоматология, качество жизни и проблемы реабилитации пациентов с полной адентией / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, И.А. Ковалева [и др.] // Медицинские вести регионов. – 2006. – №1. – С. 44–46.
3. Алимский, А.В. Возрастные изменения зубочелюстной системы / А.В. Алимский, В.Ф. Прикулс, В.С. Вусатый // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 26–29.
4. Алимский, А.В. Медико-социальные и организационные аспекты современной геронтостоматологии / А.В. Алимский, В.Ф. Прикулс, В.С. Вусатый // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 38–40.
5. Алимский, А.В. Особенности обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях социальной защиты населения Москвы и Московской области. / А.В. Алимский, В.С. Вусатый // Стоматология. – 2006. – № 1. – С. 74–77.
6. Анисимов, В.Н. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход / В.Н. Анисимов, В.Ю. Серпов, А.В. Финагентов [и др.]. // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 4. – С. 486–497.
7. Антропова, И.П. Формирование гемокоагуляционного потенциала крови в пожилом возрасте / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3 (49). – С. 89–91.
8. Арьев, А.Л. Полиморбидность как отягощающий фактор стоматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста /

А.Л. Арьев, А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – № 7. – С. 12–21.

9. Арьева, Г.Т. Геронтостоматология – объективная реальность / Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. – № 7. – С. 3–8.

10. Арьева, Г.Т. Стоматологический статус, стоматологическое здоровье и качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста (Часть 2) / Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. – № 3 (68). – С. 15–18.

11. Боев, И.А. Выраженность эндогенной интоксикации у пациентов с флегмоной лица и коморбидной патологией. / И.А. Боев, А.П. Годовалов, Г.И. Штраубе [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 71–75.

12. Бондаренко, И.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии./ И.В. Бондаренко, С.П. Сысолятин, О.В. Бондаренко // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 35–40.

13. Борисова, Е.Н. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста при различном состоянии общего здоровья. / Е.Н. Борисова // Клиническая геронтология. – 2004. – № 5–6. – С. 21–26.

14. Ботабаев, Б.К. Особенности эстетической и функциональной реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с применением дентальных имплантатов. / Б.К. Ботабаев // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 2. – С. 126–128.

15. Боярова, С.К. Распространение патологических процессов в тканях пародонта у пациентов пожилого возраста / С.К. Боярова // Пародонтология. – 2011. – Т. 16. – № 4. – С. 32–37.

16. Будилова, Е.В. Гендерные различия в продолжительности жизни и заболеваемость населения России / Е.В. Будилова, М.Б. Лагутин [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22. – № 9–10. – С. 8–9.

17. Вагина, И.Л. Современный подход в комплексном лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / И.Л. Вагина, И.С. Истомина, Н.М. Хелминская [и др.] // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17. – № 3. – С. 20–23.

18. Василец, В.Н. Медицинские и биологические применения плазменных источников окислов азота / В.Н. Василец, А.Б. Шехтер // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2012. – Т. 55. – № 4. – С. 21–25.

19. Веревкина, Н.Ю. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей оксидом азота / Н.Ю. Веревкина // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 2–3(63). – С. 37–40.

20. Виткина, Т.И. Переокисление липидов – антиоксидантная защита и фагоцитоз у больных старше 50 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Т.И. Виткина, О.Ю. Кытикова // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. – № 6. – С. 22–26.

21. Воробьев, П. Тромбозы, тромбоэмболии и старение / П. Воробьев // Врач. – 2012. – № 5. – С. 2–5.

22. Воробьев, П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – Москва : Ньюдиамед, 2004. – 140 с.

23. Ву, В.К. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абцессов и флегмон челюстно-лицевой области. / В.К. Ву, Д.С. Аветиков, С.Б. Кравченко / Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т.1. – № 2 (107). – С. 79–84.

24. Вусатый, В.С. Особенности обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях социальной защиты населения Москвы и московской области. / В.С. Вусатый, А.В. Алимский // Стоматология. – 2006. – № 1. – С. 74–77.

25. Выренков, Ю.Е. Применение монооксида азота в хирургической практике / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 1. – С. 33–40.

26. Гандылян, К.С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания, варианты течения различных клинических форм. / К.С. Гандылян, С.М. Карпов, И.П. Романенко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 4. – С. 394–398.

27. Глазунов, О.А. Стоматологический статус мужчин зрелого и пожилого возраста с генерализованным пародонтитом / О.А. Глазунов, А.Е. Корнейчук // Вестник стоматологии. – 2016. – № 1 (94). – С. 21–24.

28. Гостищев, В.К. Стрептококковая инфекция мягких тканей: особенности клиники, диагностики, лечения / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, Ф.А. Фархат [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 11. – С. 17–21.

29. Громов, А.Л. Новые алгоритмы диагностики тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции / А.Л. Громов, М.А. Губин, С.В. Иванов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 82–87.

30. Губин, М.А. Характеристика фоновой патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями лица и шеи / М.А. Губин, С.В. Иванов, А.Л. Громов [и др.] // Курский научно-практический вестник. Серия: Человек и его здоровье. – 2017. – № 2. – С. 45–48.

31. Гук, А.С. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области : руководство для врачей / Под ред. А.К.Иорданишвили. – СПб.: СпецЛит, 2007. – С. 11–59.

32. Гумилевский, Б.Ю. Влияние иммунокорригирующей терапии полиоксидонием на состояние местного иммунитета полости рта больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области / Б.Ю. Гумилевский, Е.В. Фомичёв, А.С. Сербин // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17). – № 3. – С. 665–667.

33. Дзевишек, Ю.А. О целесообразности разработки социально-значимых целевых программ профилактической стоматологии для лиц

пожилого и старческого возраста / Ю.А. Дзевишек, С.В. Кузнецов, О.В. Шевченко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 39.

34. Дидковский, Н.А. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 2 / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский [и др.] // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136. – № 2. – С. 173–180.

35. Дрягин, В.Г. Динамика иммунологического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста при остеоартрозах до и после тотального эндопротезирования / В.Г. Дрягин, Д.Б. Сумная, И.А. Атманский [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2 (39). – С. 20–21.

36. Духанина, И.В. Стоматологические симптомокомплексы соматических заболеваний: сравнительный анализ выявляемости врачами общей практики, скорой медицинской помощи и стоматологами / И.В. Духанина, С.В. Кузнецов, А.И. Хан [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 10. – С. 21–37.

37. Жилиев, С.Ю. Кооперативное участие оксида азота и эндотелина в гипероксической вазоконстрикции / С.Ю. Жилиев, О.С. Алексеева, Т.Ю. Постникова [и др.]. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 6. – С. 14–15.

38. Затолокин, В.Д. Воздействие оксида азота и локальной цитокинотерапии в лечении раневых осложнений экспериментального перитонита / В.Д. Затолокин, М.А. Халилов, С.И. Долгов // Актуальные вопросы хирургии. Сборник научно-практических работ, посвященный 90-летию кафедры общей хирургии РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 186–187.

39. Затолокин, В.Д. Некоторые аспекты заживления гнойных ран в эксперименте / В.Д. Затолокин, М.А. Халилов, А.С. Мошкин // Раны и раневая инфекция : материалы IV Всероссийской конференции общих

хирургов РФ с международным участием и Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии». – Ярославль, 2007. – С. 115–116.

40. Иорданишвили, А.К. Комплексное лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей старших возрастных групп / А.К. Иорданишвили, В.В. Самсонов, Л.Н. Солдатова [и др.] // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 1. – № 54. – С. 76–78.

41. Иорданишвили, А.К. О лечении заболеваний височно-нижнечелюстного сустава стоматологами-ортопедами в амбулаторных учреждениях различной формы собственности / А.К. Иорданишвили, А.А. Сериков, А.А. Поленс // Институт стоматологии. – 2010. – № 352). – С. 10–12.

42. Иорданишвили, А.К. Оценка стоматологической реабилитации людей старшей возрастной группы с патологией височно-нижнечелюстного сустава / А.К. Иорданишвили, В.В. Самсонов, А.А. Поленс // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 4. – С. 65–68.

43. Иорданишвили, А.К. Распространенность, особенности строения и состава твёрдых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп, страдающих повышенной стираемостью / А.К. Иорданишвили, О.Л. Пихур, В.В. Янковский [и др.] // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 51–53.

44. Кабанова, А.А. Показатели микроциркуляции у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области / А.А. Кабанова // Стоматолог. – Минск, 2016. – № 1 (20). – С. 66–67.

45. Кабанова, А.А. Показатели микроциркуляции у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А.А. Кабанова, В.И. Козловский // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4 (46). – С. 46–49.

46. Кабашова, Е.В. Статистический анализ факторов демографического старения населения / Е.В. Кабашова / Апробация :

ежемесячный научно-практический журнал. – Махачкала, 2014. – № 8. – С. 154–155.

47. Каусова, Г.К. Стоматологическая реабилитация лиц пожилого возраста – составная часть социальной реабилитации / Г.К. Каусова, Н.А. Камиева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 130–133.

48. Конев, С.С. Факторы, влияющие на степень тяжести протекания гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / С.С. Конев, Е.М. Шарипов, Т.В. Шарипова [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии : сборник. – 2017. – С. 185–187.

49. Крайнов, С.В. О демографических предпосылках геронто-стоматологии / С.В. Крайнов, В.Ф. Михальченко, А.Н. Попова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 287.

50. Крутько, В.Н. Человеческий капитал: проблема и ресурс инновационного развития России / В.Н. Крутько, Т.М. Смирнова // Российская акад. наук, Ин-т системного анализа РАН, Национальный геронтологический центр. – Москва : «Цифровичок». – 2012. – 227 с.

51. Кузнецов, С.В. О целесообразности междисциплинарного подхода к первичной специализированной стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста / С.В. Кузнецов // Стоматология для всех. – 2016. – №3. – С. 50–54.

52. Лазебник, Л.Б. Формирование полиморбидности в социуме / Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология – 2015. – Т. 21. – № 3–4. – С. 3–7.

53. Лазебник, Л.Б. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике. / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 9. – С. 3–8.

54. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б. Лазебник // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – № 12. – С. 1–7.

55. Лапитан, Д.Г. Медико-физические аспекты стимуляции микроциркуляции крови оксидом азота при лечении заболеваний ЛОР-органов / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин, В.М. Свистушкин [и др.] // Медицинская физика. – 2012. – № 1. – С. 61–68.

56. Латюшина, Л.С. Клинико-иммунологическая эффективность локальной иммунокоррекции у пациентов с одонтогенными флегмонами пожилого возраста / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин, А.П. Финадеев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 6. – С. 83–89.

57. Лепилин, А.В. Клеточный состав раневого отделяемого больных острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А.В. Лепилин, Д.А. Федотенкова, Р.Г. Бахтеева [и др.] // Dental Forum. – 2015. – № 4. – С. 51.

58. Линник, Л.Н. Комплексная реабилитация лиц старческого возраста с болезнями пародонта / Л.Н. Линник, Д.А. Трунин, Н.О. Захарова // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17. – № 5–6. – С. 27–30.

59. Линник, Л.Н. Показатели стоматологического здоровья пациентов преклонного возраста / Л.Н. Линник // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 7–8. – С. 199–203.

60. Лищук, Н.Г. Оценка показателей гуморального иммунитета у лиц пожилого возраста на фоне традиционной и иммунокорректирующей терапии рожки / Н.Г. Лищук, В.Я. Провоторов // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23. – № 9–10. – С. 39–40.

61. Мальцев, П.А. Использование монооксида азота в малоинвазивном хирургическом лечении абсцессов и флегмон мягких тканей челюстно-лицевой области. / П.А. Мальцев, В.П. Журавлев, В.В. Дарвин //

62. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 93–95.

63. Марахонич, Л.А. Эффективность клинического применения воздушно-плазменных по-содержащих газовых потоков в амбулаторно-поликлинических условиях / Л.А. Марахонич, В.И. Борденюк, А.В. Пекшев

[и др.] // Стационарозамещающие технологии : Амбулаторная хирургия. – 2016. – № 1–2. – С. 97–101.

64. Марченко, С.Б. Опыт применения плазменного скальпеля-коагулятора «ПЛАЗОН» в условиях гарнизонного военно-морского госпиталя / С.Б. Марченко, В.Е. Макаренко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – Т.1–2. – № 47–48. – С. 89–92.

65. Матчин, А.А. Одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области/ А.А. Матчин, С.Н. Блинова, Л.Н. Горбунова [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: сб. науч. тр. // Материалы областной конференции хирургов. Посвящается 70-летию Оренбургской государственной медицинской академии и 90-летию профессора З.К. Забегальской. – 2014. – С. 73–75.

66. Меликян, И.А. Особенности распространенности стоматологических заболеваний среди лиц пожилого возраста / И.А. Меликян, Г.Д. Ахмедов, В.А. Топорков [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 377–383.

67. Митронин, А.В. Стоматологический статус и клинко-лабораторные аспекты диагностики и течения болезней пародонта у пациентов старших возрастных групп / А.В. Митронин, Т.П. Вавилова, Е.Н. Сажина [и др.] // Пародонтология. – 2007. – № 2. – С. 3–8.

68. Михальченко, В.Ф. Геронтостоматология: актуальность и перспективы / В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев, И.В. Фирсова [и др.] // International Scientific and Practical Conference World science. – 2016. – Т. 2. – № 9 (13). – С. 19–22.

69. Недосейкина, Т.В. Современные направления комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи / Т.В. Недосейкина, А.А. Глухов, Н.Г. Коротких // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3–4. – С. 641–646.

70. Нестеров, О.В. Диагностика и коррекция нарушений микроциркуляторного русла при острых одонтогенных заболеваниях

челюстей / О.В. Нестеров, Е.Е. Нестерова // Практическая медицина. – 2009. – №1(33). – С. 77–78.

71. Нигматзянов, С.С. Клинико-экспериментальное обоснование применения плазменных технологий в гнойной хирургии : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / С.С. Нигматзянов // Уфа, 2004. – 26 с.

72. Николаев, М.П. Лечение хронических гнойных мезотимпанитов сеансами НО-терапии в сочетании с ультразвуковым орошением лекарственными растворами. / М.П. Николаев, В.М. Зайцев // Новая медицинская технология. Москва, 2006. – 18 с.

73. Ниязов А.Н. Частота заболеваний пародонта у лиц пенсионного возраста и ее влияние на развитие вторичной частичной адентии. / А.Н. Ниязов, Г.Э. Керимова, Л.К. Ибрагимова // Пародонтология. – 2009. – Т. 53. – № 4. – С. 33.

74. Новые подходы в лечении больных хроническим верхнечелюстным синуситом с применением оксида азота. / Е.А. Торгованова, В.М. Исаев, В.М. Свистушкин [и др.] // Российская оториноларингология. – 2010. – № 5. С. 54–59.

75. Ольховская, Е.Б. Некоторые аспекты современной геронтостоматологии / Е.Б. Ольховская // Стоматология для всех. – 2003. – № 1. – С. 14–19.

76. Осипян, Э.М. Эффективность комплексного лечения больных с остеомиелитом нижней челюсти одонтогенного или травматического генеза (клинико-экспериментальное исследование) / Э.М. Осипян, К.С. Гандылян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 43–46.

77. Павленко, Э.М. Метаболические изменения в ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста при генерализованном пародонтите. / Э.М. Павленко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Т. 1. – № 2 (136). – С. 382–386.

78. Перспективные направления лечения инфекционно-воспалительных процессов кожи и слизистых / И.А. Снимщикова, М.А. Халилов, И.А. Молдованов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 2–3. – С. 355.

79. Пинелис, И.С. Современные взгляды на антибактериальную терапию гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / И.С. Пинелис, Е.В. Турчина // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 182–188.

80. Пинелис, Ю.И. Влияние вилона на состояние факторов местной защиты полости рта у лиц пожилого и старческого возраста / Ю.И. Пинелис // Институт стоматологии. – 2010. – Т.1. – № 46. – С. 70–71.

81. Пинелис, Ю.И. Резистентность полости рта у людей пожилого и старческого возраста. / Ю.И. Пинелис // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 153–161.

82. Погоцкий, А.К. Рациональное использование антибактериальных препаратов у больных с одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / А.К. Погоцкий // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16. – № 2. – С. 67–70.

83. Покровский, В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 1. – С. 82–87.

84. Попова Л.А. Продолжительность жизни населения России: уроки прошлого и особенности современной динамики / Л.А. Попова, Н.Н. Тараненко // Россия: тенденции и перспективы развития ; ежегодный сборник. – Москва, 2016. – С. 543–548.

85. Походенько-Чудакова, И.О. Вопросы комплексного лечения одонтогенного сепсиса. современный взгляд на проблему и перспективы решения. / И.О. Походенько-Чудакова, А.А. Кабанова // Стоматолог. – Минск, 2017. – № 2 (25). – С. 52–58.

86. Проценко, А.С. Задачи стоматологической службы в комплексной реабилитации пациентов с соматической патологией / А.С.

Проценко, А.И. Романов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 4. – С. 52–54.

87. Ризаев, Ж.А. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста. / Ж.А. Ризаев, Н.С. Асадуллаев, Ж.У. Абдувакилов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2018. – № 3(145). – С. 382–385.

88. Робустова, Т.Г. Одонтогенные воспалительные заболевания : руководство для врачей / Под ред. Т.Г. Робустовой. – М.: Медицина, 2006. – 664 с.

89. Родина, Т.С. Особенности стоматологической патологии у лиц старших возрастных групп / Т.С. Родина // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23. – № 3. – С. 140–147.

90. Романенко, И.П. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и болевые феномены / И.П. Романенко, С.С. Конев, К.С. Гандылян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 42.

91. Руководство по применению аппарата «ПЛАЗОН» в хирургической практике. / Под редакцией Н.А. Ефименко. – ГИУВ МО РФ. – М.: 2003. – 96 с.

92. Сагина, О.В. Роль семейного врача-стоматолога в оказании стоматологической помощи населению России. / О.В. Сагина // Материалы XIV и XV Всероссийской научно-практической конференции и труды X съезда СтАР. М., 2005. – С. 201–202.

93. Садыкова, О.М. Оценка состояния полости рта у лиц пожилого и старческого возраста / О.М. Садыкова // Современная стоматология : сборник научных трудов, посвященный 125-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора Исаака Михайловича Оксмана. – 2017. – С. 331–335.

94. Сапронова, О.Н. Особенности соматического и стоматологического статуса пациентов старших возрастных групп. / О.Н. Сапронова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22–2 (141). – С. 69–73.

95. Сербин, А.С. Динамика показателей иммунного статуса у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорригирующей терапии. / А.С. Сербин, К.А. Алешанов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1. – № 2 (339). – С. 68–71.

96. Сереженков, В.А. Динамика уровня эндогенного и экзогенного оксида азота в тканях раны и органах крыс (ЭПР-спектроскопическая оценка) / В.А. Сереженков, А.Ф. Ванин, А.Б. Шехтер [и др.] // Русский врач. – 2001. – С. 35–39

97. Серпионов, С.Ю. Оценка тяжести состояния больныхс гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. / С.Ю. Серпионов, В.К. Татьянченко, В.Л. Богданов // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 36–37.

98. Сипкин, А.М. Организация медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Подмосковье. / А.М. Сипкин, И.А. Давыдов, Д.В. Ахтямов [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – № 1 (31). – С. 48–51.

99. Султанахмедова, Б.С. Современные актуальные проблемы геронтостоматологии. / Б.С. Султанахмедова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 30–34.

100. Суханов, А.Е. Комплексное лечение острых гнойных одонтогенных периоститов челюстей: Автор. дисс. ... канд. мед. наук / А.Е. Суханов. – СПб., 2011. – 21с.

101. Тимофеев, А.А. Основы челюстно-лицевой хирургии : учебное пособие / А.А. Тимофеев. – М.: МИА, 2007. – С. 215–231.

102. Тимофеев, А.А. Оценка антибактериальной эффективности цефуроксима при профилактике гнойно-воспалительных осложнений после заболеваний челюстно-лицевой области / А.А. Тимофеев, Н.А. Ушко, Е.И. Фесенко [и др.] // Современная стоматология. – 2015. – № 2 (76). – С. 65.

103. Ткаченко, Т.Б. Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта. / Т.Б. Ткаченко, А.П. Бобров, Г.А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 1. – С. 118–120.

104. Турчина, Е.В. Оценка эффективности применения антибиотиков в комплексе лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Турчина. – Иркутск, 2007. – С. 23.

105. Тяжелые осложнения одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (тромбофлебит вен лица, тромбоз кавернозного синуса, одонтогенный медиастинит): учеб.-метод. пособие / И.О. Походенько-Чудакова, О.П. Чудаков, А.З. Бармуцкая [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 158 с.

106. Удальцова, Н.А. Воспалительные процессы челюстно-лицевой области (вопросы патогенеза и лечения) / Н.А. Удальцова, Л.А. Ермолаева, Т.Т. Фаизов // Институт стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 74.

107. Усова, Н.Ф. Перспективы российской геронтостоматологии / Н.Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2015. – Т. 135. – № 4. – С. 125–130.

108. Участие эндогенных антимикробных пептидов в регуляции инфекционно-воспалительных процессов / И.А. Снимщикова, И.А. Шманева, М.А. Халилов [и др.] // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2008. – № 4 (63). – С. 50.

109. Ушницкий, И.Д. Клиническая характеристика состояния органов и тканей полости рта у лиц пожилого возраста республики Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, А.С. Рогалева, Ю.В. Чижов // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19. – № 1–2. – С. 48–52.

110. Файзуллина, Г.А. Особенности микрофлоры в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Г.А. Файзуллина, Ф.З. Мирсаева, А.Р. Мавзютов [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. – № 6. – С. 109–110.

111. Факторы риска в патогенезе одонтогенного периостита челюстей у взрослых людей в различных возрастных группах / Г.А. Рыжак, А.К. Иорданишвили, М.И. Музыкин [и др.] // Стоматология. – 2012. – Т. 13. – С. 641–649.

112. Флейшер, Г.М. Лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Г.М. Флейшер // Academy. – 2017. – № 5 (20). – С. 105–108.

113. Фомичёв, Е.В. Клинико-иммунологические особенности и лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста / Е.В. Фомичёв, Б.Ю. Гумилевский, А.С. Сербин // Пособие для врачей. – Волгоград, 2011. – 29 с.

114. Фомичев, Е.В. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е.В. Фомичев, А.Т. Яковлев, Е.Н. Ярыгина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2 (62). – С. 3–7.

115. Халилов, М.А. Влияние внутрибольничной инфекции на динамику гнойного процесса при использовании НО-терапии / М.А. Халилов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 112.

116. Халилов, М.А. Обоснование эффективности и сроков воздействия экзогенного оксида азота в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / М.А. Халилов, А.С. Мошкин // Научная жизнь. – Москва, 2007. – № 1. – С. 22–23.

117. Халилов, М.А. Особенности течения гнойной раны в условиях локальной иммунокоррекции с использованием миелопида и экзогенного оксида азота. / М.А. Халилов // Ученые записки Орловского

государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинскиенауки. – 2010. – № 2. – С. 217–222.

118. Халилов, М.А. Экзогенный оксид азота в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / М.А. Халилов, А.С. Мошкин // Вестник развития науки и образования. – Москва, 2007. – № 1 – С. 20–21.

119. Халилов, М.А. Экспериментальное обоснование топического применения иммунорегуляторных пептидов при гнойно-воспалительных процессах / М.А. Халилов, И.А. Снимщикова, И.А. Молдованов // Сборник статей, посвященный 85-летию Орловской городской больницы скорой медицинской помощи им. Н.А.Семашко. – Орёл, 2006. – С. 198–202.

120. Харитонов, Ю.М. Особенности проявления неклодистриальной анаэробной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи: сборник / Ю.М. Харитонов, Р.Н. Киков / Стоматология славянских государств // Сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции. / Под ред. А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. – 2015. – С. 307–311.

121. Хасанов, А.Г. Результаты применения плазменных потоков в комплексном лечении хронического остеомиелита / А.Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов, С.С. Нигматзянов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010 – Т. 3. – № 3. – С. 207–209.

122. Хасанов, А.И. Влияние узкоспектральных инфракрасных лучей на параметры гемеостаза у детей с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / А.И. Хасанов // Врач-аспирант. – 2010. – № 1 (38). – С. 98–103.

123. Хасанов, А.И. Показатели системы гемостаза у детей с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / А.И. Хасанов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – № 4. – С. 50–52.

124. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / Под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 304–312.

125. Хрипков, В.Н. Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных с хронической соматической патологией: сб. науч. тр. / В.Н. Хрипков, В.И. Королькова, А.А. Теунаева // Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии. Материалы VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа, I Межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым. – 2016. – С. 253–257.

126. Хрупкин, В.И. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений / В.И. Хрупкин., Л.А. Марахонич, Н.А. Ефименко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2005. – № 5. – С. 51–54.

127. Цимбалистов, А.В. Особенности стоматологического и соматического статуса пациентов пожилого и старческого возраста. / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, О.Л. Пихур [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11. – Вып. 4. – С.1–22.

128. Чернеховская, Н.Е. Влияние оксида азота и лазеротерапии на репаративные процессы в условиях гнойной раны. / Н.Е. Чернеховская, А.А. Чомаева, В.К. Шишло [и др.] // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17. – № 1. – С. 26–28.

129. Шевченко, Л.В. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у пациентов с полиморбидными состояниями – мультидисциплинарная проблема (обзор литературы) / Л.В. Шевченко, С.Г. Пахлеваян, Ю.И. Журавлев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41. – № 3. – С. 436–448.

130. Шулутко, А.М. Применение плазменных потоков у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей. / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Т.Р. Гогохия [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176. – № 1. – С. 65–69.

131. Шулутко, А.М. Плазменная хирургическая технология – от истоков до наших дней / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, В.И. Семиков [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 199–205.

132. Юшманова, Т.Н. Особенности стоматологического статуса и лечение заболеваний полости рта у лиц пожилого возраста / Т.Н. Юшманова, Н.Г. Давыдова, Н.В. Скрипова [и др.] // Медицинская экология. – 2007. – № 9. – С. 12–17.

133. Ялаева, И.Г. Комбинация оксид-азотной терапии и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран / И.Г. Ялаева, О.В. Киршина, П.П. Коновалов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – Т.2. – № 50. – С. 82–86.

134. Яременко, А.И. Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.И. Яременко. – СПб., 2007. – 37 с.

135. Adler, B.L. Nitric oxide therapy for dermatologic disease / B.L. Adler, A.J Friedman // Future Sci OA. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. FSO37.

136. Agarwal, A. Primary chronic osteomyelitis in the mandible: a conservative approach / A. Agarwal, N. Kumar, A. Tyagi, N. De // BMJ Case Rep. – 2014. – Pii : bcr2013202448.

137. Alotaibi, N. Criteria for admission of odontogenic infections at high risk of deep neck space infection. / N. Alotaibi, L. Cloutier, E. Khaldoun [et al.] // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2015. – Vol. 132. – № 5. – P. 261–264.

138. Arias-Chamorro, B. Multiple odontogenic abscesses. Thoracic and abdomino-perineal extension in an immuno competent patient / B. Arias-Chamorro // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2011. – Vol. 16, N 6. – P. 772.
139. Bal, Z.S. Tuberculous otomastoiditis complicated by sinus vein thrombosis. / Z.S Bal., S. Sen, K.B. Yildiz [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 6. – P. 608–609.
140. Baltensperger, M. Osteomyelitis of the jaws / M. Baltensperger, G. Eyrych // Springer: Berlin Heidelberg, 2008. – N 7. – P. 7–46.
141. Bernard, L. Two consecutive deep sinus tract cultures predict the pathogen of osteomyelitis. / L. Bernard, I. Uçkay, A. Vuagnat [et al.] // *P. Int. J. Infect Dis.* – 2010. – Vol. 14, N 5. – P. 390–393.
142. Bertrand, K. Osteomyelitis of the jaw: time to rethink the bone sampling strategy? / K. Bertrand, B. Lamy, M. de Boutray // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2018. – Vol. 37, N 6. – P. 1071–1080.
143. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients / V. Thumbigere-Math, M.C. Sabino, R. Gopalakrishnan [et al.] // *J. Oral. Maxillofac Surg.* – 2009. – Vol. 67, N 9. – P. 1904–1913.
144. Bogdan, C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. / C. Bogdan // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36, N 3. – P. 161–178.
145. Caughey, G.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G.E. Caughey // *BMC Public Health.* – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
146. Chamchoi, A. Decreased nitrite reeducates activity of deoxyhemoglobin correlates with platelet activation in hemoglobin E / β -thalassemia subjects / A. Chamchoi, S. Srihirun, K.Paiboonsukwong [et al.] // *PLoS One.* – 2018. - Vol. 13, N 9. – P. e0203955.
147. Chuman, H. Vasodilatory effects of antivascular endothelium growth factor (VEGF) antibody, corticosteroid, and nitric oxide on the posterior ciliary arteries / H. Chuman, N. Kawano, M. Kozawa, N. Nao-I // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 57, N 3. – P. 320–326.

148. Cranendonk, D.R. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Cellulitis Requiring Intensive Care / D.R. Cranendonk, L.A. van Vught, M.A. Wiewel [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2017. – Vol. 153, N 6. – P. 578–582.

149. Dahl, K.E. Oral health-related quality of life among adults 68–77 years old in Nord-Trøndelag, Norway / K.E. Dahl, N.J. Wang, D. Holst [et al.] // *Int J Dent Hyg.* – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 87–92.

150. De Souza, C.S. Toxigenic profile of methicillin-sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* isolated from special groups. / C.S. de Souza, C.M. Fortaleza, C.L. Witzel [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15. – P. 9–14.

151. Delay in diagnosis of femoral hematogenous osteomyelitis in adults: an elusive disease with poor outcome. / R. Thein, S. Tenenbaum, O. Chechick [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 85–88.

152. Desvarieux, M. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study./ M. Desvarieux, R.T. Demmer, D.R. Jacobs [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 6. – P.e000254.

153. Desvarieux, M. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) / M. Desvarieux, R.T. Demmer, D.R.Jr. Jacobs [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, N 7. – P. 1413–1421.

154. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: Relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes / A. Muscari, S. De Pascalis, A. Cenni [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99, N 6. – P. 1079–1084.

155. Effects of different manual periodontal probes on periodontal measurements / B. Holtfreter, D. Alte, C. Schwahn [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, N 11. – P. 1032–1041.

156. Effects of exogenous nitric oxide on the subcellular distribution and chemical forms of copper in tomato seedlings under copper stress / C.H. Jiang,

X.F. Wang, B. Yin [et al.] // Ying Yong Sheng Tai Xue Bao. – 2012. – Vol. 23, N 11. – P. 3033–3039.

157. Eid, A.J. Osteomyelitis: review of pathophysiology, diagnostic modalities and therapeutic options / A.J. Eid, E.F. Berbari // J. Med. Liban. – 2012. – Vol. 60, N 1. – P. 51–60.

158. El-Haj, L. Nitric oxide and sepsis / L. El-Haj, M.H. Bestle // Ugeskr Laeger. – 2017. – Vol. 179, N 44. – Pii: V01170086.

159. Ferguson, P.J. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis / P.J. Ferguson, M. Sandu // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14, N 2. – P. 130–141.

160. Gao M. Antioxidant components of naturally-occurring oils exhibit marked anti-inflammatory activity in epithelial cells of the human upper respiratory system / M. Gao // Respir Res. – 2011. – Vol. 12. – P. 92.

161. George, E.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective / E.L. George, Y.L. Lin, M.M. Saunders // Bone Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 104–109.

162. Gopalakrishnan, B. Detection of nitric oxide and superoxide radical anion by electron paramagnetic resonance spectroscopy from cells using spin traps / B. Gopalakrishnan, K.M. Nash, M. Velayutham [et al.] // J Vis Exp. – 2012. – N 66. – P. e2810.

163. Greenstein, G. Clinical management of acute orofacial infections / G. Greenstein, B. Greenstein // Compend Contin Educ Dent. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 96–103.

164. Griffin, S.O. Oral health needs among adults in the United States with chronic diseases/ S.O. Griffin, L.K. Barker, P.M. Griffin // J Am Dent Assoc. – 2009. – Vol. 140, N 10. – P. 1266–1274.

165. Hart B. Osteomyelitis (refractory) with literature review supplement / B. Hart // Undersea Hyperb. Med. – 2012. – Vol. 39. – № 3. – P. 753–757.

166. Jones, R. Maxillary, mandibular and chin advancement surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea / R. Jones, J. Badlani, C. Jones // Aust. Dent.

J.

– 2010. – Vol. 55, N 3. – P. 314–321.

167. Kamimura A. Association Between Health-Related Beliefs and Oral Health Behaviors Among Uninsured Primary Care Patients / A. Kamimura, B. Gull, S. Weaver [et al.] // J Prim Care Community Health. – 2017. – Vol. 8. – P. 115–121.

168. Karpets, Iu.V. Possible pathways of heat resistance induction in plant cells by exogenous nitrogen oxide. // Iu.V. Karpets, Iu.E .Kolupaev, T.O. Iastreba [et al.] // Tsitol. Genet. – 2012. – Vol. 46, N 6. – P. 28–35.

169. Kloeters, O. Markers of blood coagulation and fibrinolysis in patients with early and delayed microsurgical reconstructions in the lower extremities / O. Kloeters, D. Vasilic, P. Hupkens, D. Ulrich // J Plast Surg Hand Surg. – 2017. – Vol. 51, N 6. – P. 420–426.

170. Krakowiak, P.A. Alveolar osteitis and osteomyelitis of the jaws / P.A. Krakowiak // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 23, N 3. – P. 401–413.

171. Kumar, S. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule / S. Kumar, R.K. Singh, T.R. Bhardwaj // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 85. – P. 182–201.

172. Kundapur, V. Effect of Loss of Teeth and its Association with General Quality of Life using Geriatric Oral Health Assessment Index (Gohai) among Older Individuals Residing in Rural Areas / V. Kundapur, R. Hegde, M. Shetty // Int J Biomed Sci. – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 6–12.

173. Kutner, A.J. Use of nitric oxide nanoparticulate platform for the treatment of skin and soft tissue infections. / A.J. Kutner, A.J. Friedman // Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. – 2013. – Vol. 5, N 5. – P. 502–514.

174. Lang, N.P. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. / N.P. Lang, M.A. Schätzle, H. Loe // J Clin Periodontol. – 2009. – Vol. 36 (Suppl 10). – P. 3–8.

175. Lee, M. Immunobiology of Nitric Oxide and Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase / M. Lee, K. Rey, K. Besler [et al.] // Results Probl Cell Differ. – 2017. – Vol. 62. – P.181–207.
176. Linden, G.J. Antioxidants and periodontitis in 60-70-year-old men / G.J. Linden, K.M. McClean, J.V. Woodside [et al.] // J Clin Periodontol. – 2009. – Vol. 36, N 10. – P. 843–849.
177. Liu, C. Mechanism of faster NO scavenging by older stored red blood cells / C. Liu, X. Liu, J. Janes // Redox Biol. – 2014. – Vol. 2. – P. 211–219.
178. Maffulli, N. The management of osteomyelitis in the adult / N. Maffulli, R. Papalia, B. Zampogna // Surgeon. – 2016. – Vol. 14, N 6. – P. 345–360.
179. Maldonado-Rodríguez, M. Outcomes of osteomyelitis in patients with diabetes: conservative vs. combined surgical management in a community hospital in Puerto Rico / M. Maldonado-Rodríguez, Y. Cajigas-Feliciano, N. Torres-Torres // P. R. Health Sci J. – 2011. – Vol. 30, N 2. – P. 51–57.
180. McClain, S.L. Advances in the medical management of skin and soft tissue infections / S.L. McClain, J.G. Bohan, D.L. Stevens // BMJ. – 2016. – Vol. 355. – P. i6004.
181. Mikoyan, V.D. The binuclear form of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in animal tissues. / V.D. Mikoyan, E.N. Burgova, R.R. Borodulin [et al.] // Nitric Oxide. – 2017. – Vol. 62. – P. 1–10.
182. Muth, C. Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimedication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: results of a pragmatic cluster randomised controlled trial / C. Muth, L. Uhlmann, W.E. Haefeli [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, N 2. – P e017740.
183. Navinan, M.R. Necrotizing fasciitis – a diagnostic dilemma : two case reports / M.R. Navinan, J. Yudhishdran, T. Kandeepan [et al.] // J Med Case Rep. – 2014. – Vol. 8. – P. 229.
184. Nazarov S.B. Effect of nitric oxide on physical development and erythropoiesis in the offspring of rats with impaired uteroplacental circulation /

S.B. Nazarov, A.S. Ivanova, A.A. Novikov // Bull Exp Biol Med. – 2013. – Vol 154, N 6. – P. 737–739.

185. Newton, J.P. Changes in the ageing process: a longer working life for some quality of life? / J.P. Newton // Gerodontology. – 2006. – Vol. 23, N 4. – P. 193–194.

186. Newton, J.P. Oral health for older people / J.P. Newton // Gerontology. – 2006. – Vol. 23, N 1. – P. 1–2.

187. Nguyen, H. Falls management framework for supporting an independent lifestyle for older adults: a systematic review / H. Nguyen, F. Mirza, M.A. Naeem [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2018. – Vol. 30, N 11. – P. 1275–1286.

188. Nunes, C.I. Factors associated with oral health perception in older Brazilians / C.I. Nunes, C. Abegg // Gerodontology. – 2008. – Vol. 25, N 1. – P. 42–48.

189. Oizumi, T. A Strategy against the Osteonecrosis of the Jaw Associated with Nitrogen-Containing Bisphosphonates (N-BPs): Attempts to Replace N-BPs with the Non-N-BP Etidronate / T. Oizumi, K. Yamaguchi, K. Sato [et al.] // Biol Pharm Bull. – 2016. – Vol. 39, N 9. – P. 1549–1554.

190. Paz, A. Gender, aging, and the economics of "active aging": Setting a new research agenda / A. Paz, I. Doron, A. Tur-Sinai // J Women Aging. – 2018. – Vol. 30, N 3. – P. 184–203.

191. Prevalence and quality of endodontic treatment in the Northern Manhattan elderly. / C.Y. Chen, G. Hasselgren, N. Serman [et al.] // J. Endod. – 2007. – Vol. 33, N 3. – P. 230–234.

192. Refining exposure definitions for studies of periodontal disease and systemic disease associations. / R.T. Demmer, T. Kocher, C. Schwahn [et al.] // Community Dent Oral Epidemiol. – 2008. – Vol. 36, N 6. – P. 493–502.

193. Salgado, M.T. Red blood cell membrane-facilitated release of nitrite-derived nitric oxide bioactivity / M.T. Salgado, Z. Cao, E. Nagababu // Biochemistry. – 2015. – Vol. 54, N 44. – P. 6712–6723.

194. Salvi, F. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients / F. Salvi, M.D. Miller, A. Grilli [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2008. – Vol. 56, N 10. – P. 1926–1931.

195. Sarna, T. Cervical necrotizing fasciitis with descending mediastinitis: literature review and case report / T. Sarna, T. Sengupta, M. Miloro [et al.] // J Oral Maxillofac Surg. – 2012. – Vol. 70, N 6. – P. 1342–1350.

196. Schaub, R.L. Deep vein thrombosis and septic pulmonary emboli with MRSA osteomyelitis in a pediatric patient / R.L. Schaub., M.L. Rodkey // Pediatr. Emerg. Care. – 2012. – Vol. 28, N 9. – P. 911–912.

197. Shafran, Y. Correlative analyses of nitric oxide generation rates and nitric oxide synthase levels in individual cells using a modular cell-retaining device / Y. Shafran, N. Zurgil, E. Afrimzon [et al.] // Anal. Chem. – 2012. – Vol. 4, N 7. – P. 7315–7322.

198. Shekhter, A.B. Physicochemical parameters of NO-containing gas flow affect wound healing therapy. An experimental study. / A.B. Shekhter, A.V. Pekshev, A.B. Vagapov [et al.] // Eur J Pharm Sci. – 2019. – Vol. 128. – P. 193–201.

199. Shu, X. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. / X. Shu, T.C. Keller, D. Begandt // Cell Mol Life Sci. – 2015. – Vol. 72, N 23. – P. 4561–4575.

200. Sina, H. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of Staphylococcus aureus strains isolated from skin, soft tissue, and bone related infections / H. Sina, T.A. Ahoyo, W. Moussaoui // BMC Microbiol. – 2013. – Vol. 13. – P.188.

201. Suárez, A. Cervical necrotizing fasciitis of nonodontogenic origin: case report and review of literature / A. Suárez, M. Vicente, J.A. Tomás [et al.] / Am J Emerg Med. – 2014. – Vol. 32, N 11. – P. 1441.e5–6.

202. Sun, B. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents / B. Sun, D.L. Slomberg, S.L. Chudasama // *Biomacromolecules*. – 2012. – Vol. 13, N 10. – P. 3343–3354.

203. Tormes, A.K. Management of a Severe Cervicofacial Odontogenic Infection. / A.K. Tormes, M.M. De Bortoli, R.M. Júnior [et al.] // *J Contemp Dent Pract*. – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 352–355.

204. Treatment with a nitric oxide-donating NSAID alleviates functional muscle ischemia in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy. / G.D. Thomas, J. Ye, C. De Nardi [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7, N 11. – P. 493–450.

205. Vanin, A. NO spin trapping in biological systems / A. Vanin, A. Poltorakov // *Front Biosci (Landmark Ed.)*. – 2009. – Vol. 14. – P. 4427–4435.

206. Ventura Spagnolo, E. Odontogenic abscess complicated by descending necrotizing mediastinitis: evidence of medical and dental malpractice. / E. Ventura Spagnolo, C. Mondello, L. Cardia [et al.] // *Minerva Stomatol*. – 2016. – Vol. 65, N 6. – P.412–415.

207. Von Buedingen, F. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. / F. von Buedingen, M.S. Hammer, A.D. Meid [et al.] // *BMC Fam Pract*. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P.131–142.

208. Waldman, H.B. Many people unable to obtain dental care due to cost / H.B. Waldman, D. Cannella, S.P. Perlman // *NY State Dent. J.* – 2012. – Vol. 78, N 6. – P. 46–48.

209. Wang, T. Inducible nitric oxide synthase aggresome formation is mediated by nitric oxide / T. Wang, Y. Xia // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2012. – Vol. 426, N 3. – P. 386–389.

210. Watt, J. Outcomes associated with prescribed medications in older adults with multimorbidity: protocol for a scoping review / J. Watt, A.C. Tricco, M. Vyas [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, N 2. – P e014529.

211. Wo, Y. Recent advances in thromboresistant and antimicrobial polymers for biomedical applications: just say yes to nitric oxide (NO) / Y. Wo, E.J. Brisbois, R.H. Bartlett [et al.] // *Biomater Sci.* – 2016. – Vol. 4, N 8. – P. 1161–1183.

212. Yu, H. A lysosome-targetable and two-photon fluorescent probe for monitoring endogenous and exogenous nitric oxide in living cells / H. Yu, Y. Xiao, L. Jin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, N 42. – P. 17486–17489.

213. Zhou, W.H. Effects of exogenous nitric oxide on the growth and nitrogen metabolism of alfalfa seedlings under salt stress / W.H. Zhou, S.L. Shi, J.T. Kou // *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao.* – 2012. – Vol. 23, N 11. – P. 3003–3008.