

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

БРОДЕЦЬКИЙ ІГОР СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.716.8-018.46-002-056.83

**Комплексне лікування хворих остеомієлітом
щелеп на тлі наркотичної залежності**

14.01.22 – Стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
завідувач кафедри, член-кореспондент
НАМН України, заслужений діяч науки і
техніки України, професор
Маланчук Владислав Олександрович

Київ - 2011

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ СТАНУ ХВОРИХ ОСТЕОМІЄЛІТОМ ЩЕЛЕП НА ТЛІ НАРКОТИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ.....	
1.1. Розповсюдженість остеомієлітів щелеп.....	16
1.2. Розповсюдженість остеомієлітів серед ін'єкційних наркоманів.....	18
1.3. Етіологія і патогенез остеомієлітів щелеп.....	20
1.4. Клініка та діагностика остеомієлітів щелеп.....	29
1.5. Зміни імунологічних показників при остеомієлітах щелеп.....	32
1.6. Шляхи і методи імунокорекції хворих остеомієлітом щелеп.....	34
1.7. Застосування препарату “Ронколейкін” в терапії різноманітних груп хворих.....	37
1.8. Принципи і методи комплексної терапії в лікуванні остеомієлітів щелеп.....	42
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1. Загальна характеристика об'єкту, методів і обсягу досліджень.....	46
2.2. Методи клінічного обстеження.....	49
2.3. Характеристика лабораторних досліджень.....	50
2.4. Імунологічні методи дослідження.....	50
2.5. Рентгенологічні дослідження.....	51
2.6. Мікробіологічні методи.....	52
2.7. Методи гістологічного дослідження.....	52
2.8. Медикаментозне лікування.....	53
2.9. Хірургічні методи лікування.....	55
2.10. Статистичні методи дослідження.....	56

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСТЕОМІЄЛІТОМ ЩЕЛЕП НА ТЛІ НАРКОТИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ.....	57
3.1. Розповсюдженість остеомієлітів серед різних груп населення.....	57
3.2. Особливості клінічного перебігу та результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом, за даними клініки щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця у 2004-2005 роках.....	64
3.3. Клінічні особливості перебігу остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.....	68
3.4. Особливості рентгенографічної картини хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	74
3.5. Оцінка змін імунологічних показників в крові хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, в яких виявлені гепатити С,В,В+С.....	85
3.5.1. Імунологічні дослідження крові у хворих з гепатитом С.....	85
3.5.2. Імунологічні дослідження крові у хворих з гепатитом В.....	87
3.5.3. Імунологічні дослідження крові у хворих з гепатитом В+С.....	90
3.5.4. Імунологічні дослідження крові у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності без гепатитів.....	92
3.5.5. Результати імунологічних досліджень в крові хворих остео- мієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності з наявністю гепатитів С, В, В+С та без них.....	95
3.6. Характеристика лабораторних та мікробіологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	99
3.6.1. Лабораторне обстеження хворих.....	99
3.6.2. Мікробіологічне обстеження хворих.....	101

3.7. Особливості патогістологічної картини остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.....	104
3.7.1. Клінічні та клініко-лабораторні показники у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності і розподіл біоптатів щелеп по якісно-полукількісним градаціям.....	104
3.7.2. Патоморфологічні зміни в тканинах біоптатів у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	107
3.7.3. Топографія патологічних змін, що відображають ушкодження і відновлення тканин кістки.....	110
3.7.4. Некротично-деструктивні і демаркаційні процеси при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.....	111
3.7.5. Особливості неспецифічного запального процесу при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.....	114
3.7.6. Репаративні процеси і перебудова кісткової тканини при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.....	115
3.7.7. Морфологічні показники ураження щелеп у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності і розподіл біоптатів за якісно-напівкількісними градаціями.....	122
3.7.8. Кореляційні залежності між окремими морфологічними показниками у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	123
3.7.9. Кореляційні залежності між клінічними, клініко-лабораторними і морфологічними показниками у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	125

3.8. Результати комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.....	131
--	-----

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ.....	147
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТГ	– адренокортикотропний гормон
АОК	– антитілотворючі клітини
АЦ	– аденілатциклазна активність
В/Ч	– високочутливий
В/Щ	– верхня щелепа
С3	– 3 компонент системи комплементу
С4	– 4 компонент системи комплементу
СД4+	– глікопротеїн, що знаходиться на поверхні Т – лімфоцитів хелперів
СД8+	– глікопротеїн, що знаходиться на поверхні Т- лімфоцитів супресорів
СД3+	– комплекс, що складається з η , ϵ , δ , ξ , γ – ланок, який представляє собою невід'ємну частину антиген розпізнавального Т – клітинного рецептора
Іл.-1	– інтерлейкін 1
IgA	– імуноглобулін класу А
IgG	– імуноглобулін класу G
IgM	– імуноглобулін класу M
ТН-1	– Т-хелпери 1 - типу
ТН-2	– Т-хелпери 2 – типу
Тх/Тс	– імунорегуляторний індекс
С	– стійкий
СНЩС	– скроневопонижньощелепний суглоб
МСF-1	– білок хемоатрактант моноцитів - 1
SAPHO	– синдром (синовії, вугрі, пустульозне висипання, остіт, гіперостоз)
ЛТ	– лазеротерапія
ЛКТ	– лізосомально-катіонний тест

Н/Щ	– нижня щелепа
НСТ	– тест відновлення нітросинього тетразоля
ФАЛ	– фагоцитарна активність лейкоцитів (фагоцитів)
ФП	– фагоцитарні показники
ФІ	– фагоцитарний індекс
ФЧ	– фагоцитарне число
ФПР	– фактори природної резистентності
ФАН	– фагоцитарна активність нейтрофілів
ФНП	– фактор некрозу пухлин
Fc	– фрагмент – той, що кристалізується (константний фрагмент), який не здатний зв'язувати антиген
ХОЩ	– хронічний остеомієліт щелеп
УФО	– ультрафіолетове опромінення
ПК-клітини	– природні кілери
ПЦР	– полімеразна цепна реакція
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
РБТ	– реакція бласттрансформації
Ч	– чутливий
ЩЛД	– щелепно-лицьове відділення
КМКЛ	– Київська міська клінічна лікарня
ORN	– остеорадіонекроз
ONJ	– бісфосфонатний остеонекроз
ДСО	– дифузний склеротичний остеомієліт
ТПФР	– тромбоцит продукуючий фактор росту.
ФРФ-бета	– фактор росту фібробластів бета
ТФР - бета 1	– трансформуючий фактор росту - бета 1
ТФР	– тканинний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. Тяжкі гнійно-запальні захворювання до початку 40 років 20 століття були причиною летальності у 80 % випадків [171]. Гострий одонтогенний остеомієліт протікав у вигляді дифузних форм, з тяжкими наслідками і був причиною таких ускладнень як сепсис, менінгіт, абсцес легень, тромбоз лицьових вен. Перехід в хронічну форму приводив до ускладнень загального характеру – хроніосепсис, амілоїдоз нирок, селезінки. В кінцевому випадку виникали значні естетичні та функціональні порушення зубо-щелепної системи та щелепно-лищевої ділянки: секвестрація значних ділянок щелепи, патологічні (резорбційні) переломи щелеп, контрактура нижньої щелепи, анкілози СНЩС, деформація обличчя, порушення акту прийому їжі та жування, зміни мовлення та ін. [77].

Поява антибіотиків та інших засобів патогенетичної терапії зменшило частоту та поширеність гнійно-запальних захворювань [1], але нераціональний прийом лікарських препаратів, зростання антибіотико-резистентності, наявність вторинних імунодефіцитів та зростання рівня соматичної патології привело до появи атипових форм низки захворювань, які потребують нових підходів в їх лікуванні [195].

Аналіз зарубіжної літератури за останні 6-7 років показав, що серед основних гнійно-запальних захворювань кісткової тканини щелеп домінують атипові форми остеомієлітів та остеонекрози різного генезу [124, 151, 152, 157, 172, 174, 186, 198]. Найбільш поширений серед них остеомієліт при синдромі SAPHO, дифузний склеротичний остеомієліт, променевий остеомієліт або остеорадіонекроз, бісфосфонатні аваскулярні некрози, а також некрози щелеп, які пов'язані з нестачою вітаміну С. Всі ці захворювання мають атиповий характер, складну клінічну картину та в більшості випадків їх лікування виявляється неефективним [123].

Останнім часом відбувається зростання захворюваності на остеомієліт щелеп серед окремого контингенту населення, зокрема, у наркотично залежних осіб. Відомо, що гнійно-запальні захворювання у наркоманів

протікають більш важко [25], із тенденцією до хронізації та виникнення ускладнень. Проблема набуває особливого значення, в зв'язку із значним розповсюдженням наркоманії серед молоді. До найбільш поширених наркотичних препаратів належать: опіати, канабіноїди, седативно – снотворні речовини, препарати коки, психостимулятори, галюциногени та летючі розчинники. Всі вони здатні спричиняти негативний вплив на стан здоров'я людини, прямо чи опосередковано впливати на перебіг патологічних процесів.

За даними українських науковців, випадки розвитку остеомієлітів щелеп серед ін'єкційних наркоманів поступово збільшуються. При цьому потрібно зауважити, що частина дослідників пов'язують остеомієліти з ВІЛ-інфікованістю пацієнтів [89]. Інша частина науковців пов'язує випадки розвитку остеомієлітів щелеп з вживанням наркотичних речовин [76]. Втім, більшість авторів зазначають лише категорії наркотичних препаратів, не виокремлюючи певний з них [85, 89].

Дослідження науковців показали, що за останні 20-30 років відбулися певні зміни мікробіологічної картини гнійно-запальних захворювань, в тому числі і остеомієліту. Так, їх етіологічна структура змінилась в бік переважання стафілококів і анаеробів, при цьому в 68,7 % випадків виявляють збудників, резистентних до антибактеріальних препаратів [28, 29]. Поява антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів привела до збільшення частоти септичних та інших інфекційних ускладнень, які є основною причиною летальних випадків [17]. Показано, що остеомієліт в 15,2 % випадків є джерелом сепсису [61].

Відомо, що розвиток, перебіг та наслідки інфекційного процесу в значній мірі визначаються станом захисних сил організму, серед яких імунній системі належить провідне місце. Це в повній мірі стосується і хронічного одонтогенного остеомієліту щелеп [41].

Слід відзначити, що, незважаючи на значну кількість робіт з цього питання, дотепер немає єдиної точки зору відносно характеру і ролі імунних

порушень при хронічному остеомієліті щелеп. Це зумовлено розбіжностями в методичних підходах, малою чисельністю обстежених груп, недостатнім урахуванням взаємозв'язку конкретних імунних порушень з особливостями клінічного перебігу та активністю гнійного процесу в кістковій тканині тощо [21].

Втім, більшість авторів погоджується, що при хронічному остеомієліті відбувається послаблення захисних механізмів неспецифічної та специфічної імунобіологічної реактивності організму, що визначає несприятливий перебіг післяопераційного періоду та чинить негативний вплив на безпосередні та віддалені результати оперативного втручання [7].

Вживання наркотичних препаратів, в свою чергу, здатне суттєво впливати на вихідний стан імунної системи і спотворювати перебіг імунних реакцій. Крім того, виразний імуносупресивний ефект більшості наркотичних речовин ускладнюється дією токсичних домішок, які входять до їх складу (фосфор, йод, соляна кислота, бензин та інше). Все це може призводити до більш тяжкого та атипового перебігу гнійно-запальних процесів [65]. В той же час, в доступній нам літературі відсутні дані щодо клінічних особливостей, патогенезу, діагностики, патоморфологічної картини остеомієліту у хворих із наркотичною залежністю. Недослідженим також залишається питання ефективності застосування імунокорегуючих засобів у хворих на остеомієліт щелеп із наркотичною залежністю.

Тому **метою** нашого дослідження стало підвищення ефективності лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **задачі**:

1. Провести ретроспективний аналіз історій хвороби хворих на остеомієліт щелеп за даними клініки за 2004–2008 роки.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу та результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом, що лікувалися у клініці кафедри 2004–2005 роках за даними архівних історій хвороб.
3. Вивчити особливості клінічної картини та перебігу остеомієліту

щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності (зокрема, препаратів типу «Вінт»).

4. Вивчити особливості рентгенологічної картини остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.

5. Дослідити стан основних реагуючих систем організму та ефективність впливу на них препарату Ронколейкін у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.

6. Вивчити морфологічні зміни в кістковій тканині щелеп у хворих остеомієлітом на тлі наркотичної залежності та дослідити можливі клініко-патологоанатомічні паралелі.

7. Розробити спосіб комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.

8. Порівняти результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності класичним і розробленим способом.

Об'єкт дослідження - остеомієліт щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.

Предмет дослідження – ефективність застосування методу комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності шляхом корекції імунних порушень.

Методи дослідження: клінічні (оцінка динаміки основних клінічних симптомів), рентгенологічні (рентгенограми хворих з остеомієлітом), лабораторні (мікробіологічні показники, гемограма, коагулограма, біохімія), гістологічні (гістологічні мікропрепарати кісткової тканини хворих на остеомієліт щелеп), імунологічні (імунограма), статистичні (методи описової та варіаційної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі клініко-функціональних, патоморфологічних, імунологічних досліджень обґрунтовано раціональність використання комплексного методу лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, що передбачає фармакологічну корекцію імунних порушень у цих хворих.

Вперше досліджені морфологічні зміни в кістковій тканині щелеп у цих хворих, які характеризувалися обширними остеонекрозами компактної і губчатої кісткової тканини, виникненням періостального і ендостального кісткових регенератів, тривалим персистуванням запально-деструктивного процесу, формуванням значних за об'ємом неповних та повних кортикальних і губчатих секвестрів.

Вивчено показники імунної системи хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, які свідчили про пригнічення клітинної ланки імунітету та системи фагоцитозу, та описаний їх зв'язок з особливостями клінічного перебігу, результатами лікування, ускладненнями.

Вивчено характер впливу препарату «Ронколейкін» на стан імунної системи у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, який полягав в активації Т-клітинної ланки імунітету (підвищення показників Т-хелперів, індексу T_H/T_C , природних кілерів) та показників фагоцитозу (підвищення показників функціонального резерву, абсолютної кількості фагоцитуючих клітин, інтенсивності фагоцитозу) та знижені кількості циркулюючих імунних комплексів.

Вперше розроблений та впроваджений у клінічну практику комплексний спосіб лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, який передбачає корекцію імунних порушень та патофізіологічних змін, обширні сануючі операції на щелепах.

Проведено порівняльний аналіз ефективності запропонованого комплексного методу лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності з існуючими традиційними методами, що дозволило зменшити відсоток летальності, частоту рецидивів та гнійно-септичних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведеного дослідження з'ясовано особливості клінічного перебігу, рентгенографічної, імунологічної, патогістологічної, лабораторної картини хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності. Створений,

теоретично обґрунтований, випробуваний та впроваджений комплексний метод лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, що передбачає фармакологічну корекцію імунологічного статусу (Деклараційний патент України на корисну модель № 31255), та вдосконалення техніки оперативного лікування, що дозволяє запобігти виникненню післяопераційних ускладнень (Деклараційний патент України на корисну модель № 39525).

Запропонований спосіб комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності у порівнянні з традиційним методом виявив високу клінічну ефективність: зменшення летальності в 5 разів, зменшення частоти рецидивів в післяопераційному періоді з 82,5% до 33,33% та гнійно-септичних ускладнень з 25% до 6,66%.

Розроблений метод комплексного лікування може застосовуватись у спеціалізованих медичних закладах хірургами-стоматологами та щелепно-лицевими хірургами для лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.

Результати проведених досліджень впроваджено в практику роботи відділення щелепно-лицевої хірургії Київської міської лікарні № 12 та стоматологічної поліклініки НМУ імені О.О. Богомольця, стоматологічного відділення Київської міської лікарні № 10, Київської міської лікарні швидкої допомоги, в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача в розробку наукових результатів.

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Під керівництвом наукового керівника сформульовані тема, мета та завдання дисертаційного дослідження, а також висновки та практичні рекомендації. Автор особисто здійснив літературний пошук, систематизував та проаналізував наукову літературу за обраною темою, провів клінічні, лабораторні дослідження, зібрав клінічний матеріал, проаналізував та

узагальнив отриманні результати, провів статистичний аналіз. Наукові публікації, текст дисертації та автореферат написані автором особисто.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Клініко-біологічне та анатомо-фізіологічне обґрунтування реконструктивно-відновних операцій в щелепно-лицевій ділянці» 0105U001311 та теми «Клініко-біологічне та анатомо-фізіологічне обґрунтування щелепно-лицевих реконструктивно-відновних операцій та стоматологічної імплантації» 0109U008803. Дисертант є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» з нагоди 120-ліття з дня народження, професора С.Н. Вайсבלата (м. Київ, 2008 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» з нагоди 95-річчя з дня народження, професора Г.І. Семенченка (м. Київ, 2009 р.); міжкафедральної конференції студентів та молодих вчених «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органу зору» (м. Київ, 2009 р.); I З'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів України (м. Київ, 2009 р.); республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (м. Харків, 2010 р.); на засіданні завідувачів кафедрами хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вищих навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації (м. Київ, 2010 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія», присвяченій 90-річчю з дня народження проф. В.С. Коваленко (м. Київ, 2011 р.)

Апробація дисертаційної роботи проведена на засіданні співробітників

кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ, лікарів Стоматологічного медичного центру імені О.О. Богомольця та щелепно-лицевого відділення № 2 КМКЛІ № 12 м. Києва та на засіданні апробаційної ради «Стоматологія» Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 5 статей, з них 3 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 – у іноземних виданнях, 8 тез, отримано 2 патенти на корисну модель: «Спосіб комплексного лікування хворих на остеомієліт щелеп» - № 31255, «Спосіб хірургічного лікування хворих на остеомієліт нижньої щелепи» - № 39525.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ СТАНУ ХВОРИХ ОСТЕОМІЄЛИТОМ ЩЕЛЕП НА ТЛІ НАРКОТИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

1.1. Розповсюдженість остеомієлітів щелеп

В останні роки проблема ранньої діагностики і раціонального лікування запальних процесів щелепно-лицевої ділянки стала однією з ведучих в стоматології взагалі і в хірургічній стоматології, зокрема [70, 90, 91, 126, 151, 171].

Це пояснюється не тільки збільшенням відносної частоти запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, але і змінами в клінічному перебігу, збільшенням кількості таких небезпечних для життя людини ускладнень, як сепсис, абсцес мозку, медіастиніт тощо [71, 88, 171].

Цілий комплекс причин обумовлює виникнення цих змін в перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки: переоцінка ролі антибіотиків, недооцінка ролі радикальних оперативних втручань, зменшення загальної чи місцевої імунологічної реактивності організму, збільшення частоти алергічних реакцій, пізня госпіталізація, діагностичні помилки тощо [170].

Серед запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки найбільш поширеним є остеомієліт щелеп, причому більш ніж у 80% хворих – одонтогенного походження [62].

Частота хронічних остеомієлітів в структурі гнійних захворювань складає від 10 до 35%, а кількість випадків травматичного остеомієліту за останні 5 років зросла з 58 до 80% [61].

В останні роки були описані спостереження 243 хворих, з яких 77 (31,7%) склали хворі з гострим обмеженим або дифузним остеомієлітом щелеп та 124 хворих (51%) - з гострим дифузним остеомієлітом, ускладненим флегмоною [48]. При цьому автори зазначають, що у 149 обстежених (61,3%) була уражена нижня щелепа, а у 94 (38,7%) - верхня. Також показано, що у

124 хворих запальний процес супроводжувався ускладненнями біля верхньощелепної пазухи (25%) та в ділянці нижньої щелепи (75%).

Згідно досліджень Робустової Т.Г. [74, 75] частота остеомієлітів знизилась з 4,1 - 4,9% хворих у 50-70 роки 20 століття, до 1,1% - в період з 1994-2004 р.р. Автором також показано зменшення випадків діагностики остеомієлітів в гострій та загостреній стадіях. При цьому найчастіше діагностується саме хронічна форма у порівнянні з гострою стадією у співвідношенні 5:1.

Дослідження зарубіжної літератури вказує на збільшення кількості некрозів щелеп різного генезу. Так, дані Berenson J. R., Hillner B. E., Kyle R. A. [106] описують 63 випадки аваскулярних бісфосфонатних некрозів щелеп (ONJ), серед яких 38% - з ураженням верхньої щелепи, з них 19 хворих мали одностороннє ураження, 5 хворих - з двостороннім та 63% хворих з ураженням нижньої щелепи, в тому числі 37 хворих мали одностороннє ураження та троє хворих - з двостороннім ураженням. Автори також зазначають, що розповсюдження процесу на всі чотири квадранти відмічали лише у 15 хворих. За даними інших авторів кількість аваскулярних бісфосфонатних некрозів щелеп в період з 2003 по 2004 роки становила 11 випадків, серед яких 36% хворих були з ураженнями верхньої щелепи, де 2 хворих мали одностороннє ураження і 55% - з ураженнями нижньої щелепи, при цьому у 9% хворих процес розповсюджувався на усі чотири квадранти [152]. Потрібно також зазначити, що середній вік хворих за даними цих досліджень становив 55 років.

Серед інших груп остеонекрозів щелеп потрібно звернути увагу на променеві остеонекрози або остеорадіонекрози (ORN). У зв'язку з підвищеним застосуванням променевої енергії для лікування пухлин щелепно-лицевої ділянки число повідомлень про виникнення променевих некрозів щелеп з часом збільшується. Якщо раніше (1960-1980 р.р.) зустрічалися лише поодинокі повідомлення про променеві некрози щелеп, то

на сучасному етапі вже майже кожна спеціалізована клініка має багато таких спостережень [55].

У дослідженнях групи авторів [175] описано 136 випадків ORN серед 830 хворих, що проходили рентгентерапію щелепно-лищевої ділянки. Згідно інших джерел, в період з 2002 по 2006 роки, ORN спостерігали у 10 хворих, серед яких 6 хворих мали ураження нижньої щелепи і 4 хворих були з ураженням верхньої щелепи [199]. В обох дослідженнях вік хворих становив від 20 до 70 років. Єдине, що корінним чином відрізняє остеорадіонекроз щелеп від остеомієліту, полягає в тому, що на всіх етапах розвитку захворювання явищ проліферації чи навіть найменших ознак репаративної регенерації тканин при променевому некрозі не спостерігається [171].

Крім групи остеонекрозів щелеп, наукові джерела вказують на збільшення кількості атипових форм остеомієлітів, серед яких потрібно виокремити дифузний склеротичний остеомієліт та остеомієліт при синдромі SAPHO. D. Morris [163] описав 21 випадок дифузного склеротичного остеомієліту нижньої щелепи ДСО та 10 випадків остеомієліту при синдромі SAPHO в період з 2003 по 2004 роки. При цьому віковий діапазон становив від 7 до 72 років.

Проблему остеомієліту щелеп у наркозалежних пацієнтів почали досліджувати і деякі українські науковці, але частоту розповсюдження цієї нозології вони не виділяють, лише описують окремі випадки [89, 76].

1.2. Розповсюдження остеомієліту серед ін'єкційних наркоманів

Групою авторів показано, що остеомієліт щелеп у ін'єкційних наркоманів спостерігається у двох категорій хворих: ВІЛ-інфікованих або як наслідок септичного процесу [132]. Більшість науковців описують випадки остеомієліту щелеп у ін'єкційних наркоманів як рідкісні ускладнення та вказують на незначну чисельність цих хворих [149]. Хворі вживали наркотичні препарати на основі героїну та похідних опіатів. Втім, серед

остеомієлітів, найбільш розповсюдженим у наркотично залежних хворих залишається остеомієліт хребта та кінцівок [202]. Поширюється процес переважно гематогенним шляхом. Основними мікроорганізмами у вогнищі остеомієліту є грамнегативні псевдомонади, ентеробактерії, клебсієли та золотистий стафілокок [165]. Інші дослідники наводять приклади, де основними інфекційними агентами є гриби роду Кандида, мікобактерії туберкульозу, нейсерія, сальмонели, епідермальний стрептокок, сератієм марсенс та інші [169]. Остеомієліт, який спричиняється сератією марсенс, є рідкісним захворюванням, і причиною цього є декілька факторів: хронічні соматичні захворювання, назокоміальні інфекції, кортикостероїдна терапія, використання антибіотиків широкого спектру дії [143].

Переважає більшість наркотично залежних хворих мають, окрім основного захворювання ще супутні, а саме, - хронічні гепатити, ендокардити, септичні флебіти, емболію легеневої артерії, легенево-судинну обтурацію, пневмонію, шкірні абсцеси, правець [154]. Наявність супутньої патології ускладнює перебіг процесу та неодмінно впливає на подальший перебіг та прогноз основного захворювання [201]. Деякі автори зазначають, що серед основних м'язово-скелетних порушень у внутрішньовенних наркоманів є декілька видів остеомієліту, а саме,- піогенний, бацилярний, ангіоматозний, туберкульозний. Він є причиною летальності у 15-20% хворих [166]. Втім, інші дослідники, відмічали розвиток остеомієліту хребта у ін'єкційних наркоманів, як результат ускладнень піоміозиту. Це захворювання частіше всього розвивається у ВІЛ – інфікованих хворих. У цієї категорії хворих він протікає на фоні стафілококового сепсису [121].

Нетипові ускладнення виникають у наркотично залежних хворих, особливо у тих, що мають в анамнезі ВІЛ-інфекцію, а саме хронічний бруцельозний остеомієліт кінцівок. Відомо, що найбільш ефективним в діагностиці цих остеомієлітів є діагностика з 18FDG-PET. Ця методика дозволяє чітко локалізувати вогнище некрозу у будь-якій кістці [136].

Таким чином, аналіз літератури стосовно розповсюдженості остеомієліту серед ін'єкційних наркоманів показав, що більшість випадків цієї патології розвивається в ділянці хребта та лише в деяких з них локалізація припадає на щелепно-лицеву ділянку. Остеомієліт у цих хворих характеризується поліетіогенною мікрофлорою, гематогенним шляхом розповсюдження та значною кількістю ускладнень септичного характеру.

1.3. Етіологія і патогенез остеомієлітів щелеп

Особливого значення для вибору раціонального лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та шиї відіграє характер мікрофлори у вогнищі запалення [96].

Колективом авторів показано, що у хворих на аваскулярний бісфосфонатний некроз щелеп (ONJ) основною мікрофлорою у вогнищі запалення є наступні мікроорганізми: *Actinomyces israeli*, *Escherichia coli*, *A. israeli*, *Bacteroides melaninogenicus* [60, 173].

В свою чергу, при проведенні мікробіологічних досліджень кісткової тканини щелеп у хворих з остеорадіонекрозами (ORN), було встановлено, що основними мікроорганізмами були: спірохети, стафілококи, стрептококи, *Blastoconidia*, *Pseudohyphae* [193, 205].

Аналізуючи мікрофлору при дифузному склеротичному остеомієліті нижньої щелепи, дослідники зазначають, що основними мікроорганізмами були вейлонела, актиноміцети, пептококи, ентерококи, нейсерія, фузобактерії, клібсієла. При цьому у 60% хворих відмічали наявність росту анаеробів, у 30% хворих домінував стрептокок та стафілокок різних типів та штамів, у 10% хворих ні мікробіологічні дослідження, ні ПЦР не виявили будь-яких мікробних агентів [129].

Слід зауважити, що для остеомієліту при синдромі SAPHO характерна наявність певної мікрофлори: *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus intermedius*, *Actinomyces species*, та *Eikenella corrodens* [195].

Отже, можна стверджувати, що більшість мікроорганізмів, які були виявлені під час мікробіологічних досліджень у хворих з остеонекрозами та атиповими формами остеомієлітів, мали умовно-патогенний характер та відносились до мікрофлори порожнини рота.

Дослідження Зебзеєва Е.Ф., Лейбовича Е.З. [26] показали, що у 212 хворих на хронічний остеомієліт були виявлені такі асоціації мікроорганізмів- золотистий стафілокок – 63% хворих, білий стафілокок – 13% хворих, стафілокок+протей – 4%, стафілокок+кишкова паличка – 4%, синьо-гнійна паличка – 3%, вульгарний протей – 6%, диплокок – 0,5%, гемолітичний стрептокок – 6%.

За допомогою мікробіологічних досліджень при посівах після розтину остеофлегмон Ісаковою Н.М. і Шуваловим С.М. [32] у 55% хворих висіяно золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок – 2%, гемолітичний стрептокок – у 20% хворих. Серед патогенних ентеробактерій виявлені: кишкова паличка (10%), псевдомонади (8%), протей у 5% випадків. Тенденція останніх років показує, що все частіше при дослідженнях гнійного вогнища на мікрофлору та чутливість до антибіотиків – посів «стерильний». Це виникає за рахунок мікроорганізмів, виявити які при дослідженні на звичайних середовищах неможливо [57].

Дослідження, виконані Зеленком А.В [27-29], показали, що у 98% випадків у вогнищі остеомієліту виявлена полімікробна мікрофлора, при цьому неклостридиальні анаероби в асоціації з аеробами одного виду виявлені у 67,7% хворих, в асоціації з двома і більше аеробами – в 33,3%. В теперішній час в етіопатогенезі хронічного остеомієліту відмічається підвищення ваги грамнегативних мікроорганізмів (51,6% хворих). Домінуюче значення серед них має *Pseudomonas aeruginosa*, що зустрічається у 75,8% досліджень. При виявленні неклостридиальних анаеробних бактерій було доведено, що вони мали місце в 98% випадків.

Використання сучасних методів лабораторної діагностики інфекційних захворювань, а саме ПЦР, дозволило виявити більше ніж 116 штамів

мікроорганізмів у хворих з флегмонами та хронічними остеомієлітами. При цьому облигатні анаероби склали 57,6%. При одонтогенних флегмонах найбільш часто зустрічалися пептострептококи 23,9%, бактероїди – 21,1%, фузобактерії – 9,8%. При хронічному остеомієліті домінували бактероїди – 22,2%, пептострептококи – 13,4% [40].

Поряд з класичними остеомієлітами та остеонекрозами, видовий склад та популяційний рівень мікрофлори гнійного ексудату та перифокальних тканин при наявності остеомієліту у хворих наркоманів представлений в 65,5% золотистим стафілококком, 20,7% - епідермальним стафілококком та 37,9% патогенними ешеріхіями [4, 5]. Ці показники свідчать про домінування золотистого стафілокока як при остеомієлітах, так і некрозах кісток, а також про відсутність залежності між наркоманією та видом мікробного агенту.

Особливої уваги заслуговує вивчення патогенезу остеомієлітів, що безперечно дозволить виробити раціональну комплексну схему патогенетичного лікування і профілактику ускладнень, прогнозування кінця захворювання [99]. В кінці 19 століття А. А. Бобров і Е. Лехер, узагальнюючи свої клініко-експериментальні спостереження, сформулювали так звану емболічну теорію гематогенного остеомієліту. На їх думку, некроз кісткової тканини у хворих з гематогенним остеомієлітом є наслідком порушення кровообігу в зоні розгалуження так званої кінцевої артерії внаслідок обтурації її просвіту бактеріальним емболом [6, 46].

Уваров В. М. [95] на підставі співставлення зон васкуляризації щелеп тієї чи іншої артерії з типовими секвестрами прийшов до висновку, що порушення кровообігу в результаті тромбозу або емболії артерії відіграє важливу роль в розвитку деструкції кісткової тканини. Щодо питання, відносно невідповідності розміру та форми секвестрів в зоні розгалуження відповідної артерії, то цей факт автор пояснив наявністю анастомозів між екстра та інтраосальною системою кровообігу щелеп.

Основними передумовами для розвитку остеомієліту є стан нервових рецепторів кісткової тканини, порушення трофіки при її подразненні та зміні реактивності організму [78-79].

Особливу вагу в патогенезі остеомієліту вчені приділяють СО-інфекції (вірус оперізуючого герпесу). Доведено, що цей вірус вражав трійчастий нерв та судинну стінку (васкуліт), а після видалення зуба приводив до розвитку остеомієліту [157].

Деріжанов С.М. [20] отримав в експерименті остеомієліт за допомогою методики сенсibiliзації і показав, що в етіології та патогенезі остеомієліту відіграє велику роль не тільки специфічний інфекційний процес, але й особлива реактивність організму.

Аналіз літературних джерел дозволив виділити дві групи остеонекрозів (остеомієлітів)- остеорадіонекроз та бісфосфонатний остеонекроз щелеп, які клінічно є дуже схожими та мають досить багато відмінностей, зокрема в тих питаннях, які стосуються етіології, патогенезу та вибору методу лікування [204].

Механізм дії бісфосфонатів на функцію остеокластів остаточно ще не виявлений, але було встановлено, що ці речовини впливають на кісткову тканину на різних рівнях [122]. На тканинному рівні вони інгібують остеокласт-асоційовану резорбцію кістки та зменшують обмін речовин, про що свідчать чисельні біохімічні маркери [138]. На клітинному рівні бісфосфонати впливають на остеокласти та здатні пригнічувати їх функцію декількома шляхами, а саме: зменшують поглинання остеокластами мінеральних речовин та тривалість їхнього життя, а також пригнічують активність остеокластів на поверхні кістки [115, 116]. На молекулярному рівні вплив бісфосфонатів є наступним: молекула бісфосфонату є схожою з молекулою АТФ, яка відкладається в остеокластах та приводить до її інгібування та апоптозу [117]. Згідно іншої версії молекула бісфосфонату не метаболізується, а переходить в аналог ізопрену, пригнічуючи функцію фермента мевалонатного шляху. Більшість ізопренових протеїнів

визначаються як ГТФ молекула, яка відіграє важливу роль в функціонуванні остеокластів [118]. Автором доведено, що інгібування функції остеокластів та кератиноцитів з однієї сторони руйнують та зменшують імунний бар'єр слизової оболонки порожнини рота, а з іншої - вторинна інфекція вірогідно пояснює, чому остеонекроз виникає саме в щелепно-лицевій ділянці, а не в іншому місці [167].

Ряд авторів зазначають, що, на їхню думку, дуже важливим в патогенезі цього захворювання залишається порушення кровопостачання кістки. Саме за рахунок кращого кровопостачання більший відсоток ураження спостерігали на верхній щелепі [176]. Пригнічення кровопостачання доведена при використанні такого бісфосфонату як Памідронат, який пригнічує кістковий кровообіг у щурів. Механізм цього ефекту полягає у тому, що він комплексно взаємодіє з гормоном росту та інсуліноподібним фактором росту -1 [148]. Обидва відіграють важливу участь у кровопостачанні кісткової тканини. Нещодавні дослідження *in vivo* та *in vitro* показали, що бісфосфонати здатні пригнічувати функцію ендотеліальних клітин, при цьому в цих клітинах спостерігали зменшення рівня проліферації та збільшення спонтанного апоптозу, а також зменшення капілярного кровообігу. Показано також зменшення числа кровоносних судин в кістці після лікування бісфосфонатами [194].

Доведено, що бісфосфонати мають потужні антиангіогенні властивості, які полягають в їх можливості значно зменшувати рівень циркуляції ендотеліальних факторів росту у пацієнтів з раком грудей та метастазами в кісткову тканину [168]. Wood J., Vonjean K., Ruetz S. [167] в своїх дослідках показали антиангіогенні властивості бісфосфонатів на кількох рівнях: потужне пригнічення судинного росту на моделі ембріона курки, пригнічення ангіогенезу, яке виникло при підшкірному введенні фібробласта продукуючого фактору росту на моделі щурів [144]. Ці попередньо отримані результати мають особливе значення в лікуванні пухлин. Виявлені властивості бісфосфонатів можуть пояснити ішемізацію у пацієнтів з

ураженням верхньої та нижньої щелепи. Саме ішемізація, як вважають більшість дослідників, є пусковим механізмом для розвитку цих загрозливих ускладнень як остеомієліт та некроз кісткової тканини щелеп [203].

На протязі останніх 80 років було описано багато теорій ORN (остеорадіонекроз) і запропоновано методи лікування цієї патології [142]. До недавнього часу однією з основних теорій залишалась теорія гіпоксії тканин і це дало поштовх до використання в лікуванні цієї патології методу гіпербаричної оксигенації [189]. Згодом ця методика отримала багато критики та недоліків. Нова теорія патогенезу стверджувала, що на пошкодження кістки впливають викликаний опроміненням фіброз, клітини кістки ушкоджуються і як результат виникає гостре запалення, послідує вихід вільних радикалів і наступна хронічна активація фібробластів з виходом факторів росту [145].

Ранні експериментальні моделі ORN показали, що в патогенезі цього захворювання мають значення бактерії та відмічали мікроскопічні зміни в тканинах, а саме потовщення стінок артерій, втрата остеоцитів та остеобластів та заповнення кісткових балок клітинами запального генезу [101]. Популярною була теорія Мейера, в якій він стверджував, що рана є вхідними воротами інфекції в порожнині роту для опроміненої кістки. При цьому деякі стверджували, що це окрема форма променевого остеомієліту [158, 164]. Теорія Мейера проіснувала декілька десятиліть і стала основою для лікування таких пацієнтів антибіотиками.

Після більш глибокого вивчення теорії Мейера [158], Marx R.E. та співавт. [158-160] запропонували гіпоксі-аклітинну-гіповаскулярну теорію, як новий шлях в патогенезі ORN. Авторами показано, що поранення тільки в 35% випадків призводить до розвитку ORN, а також виявлені відмінності в мікробіологічному профілю між остеомієлітами та ORN [104]. Мікробіологічні дослідження показали наявність різних мікроорганізмів в кістці, що уражена ORN, які можливо були контагіозні. На відміну від остеомієліту, де основним мікроорганізмом є стафілокок, відмічена значна

кількість вогнищ гіпоксії клітин в тих місцях, де опромінення не проводилось [153]. Marx R.E. зробив висновок, що ORN є не первинною інфекційною хворобою опроміненої кістки, а найбільш вагомим є комплексні метаболічні порушення та дефіцит гомеостазу в тканинах, що були опромінені [100].

Патогенез, за думкою деяких авторів, зводився до наступного: опромінення, формування гіпокси-аклітинно-гіповаскулярних тканин, розпад тканин, клітини відмирають та руйнується колаген швидше, ніж проходить ділення клітин та їх синтез. Все це приводить до персистуючої гіпоксії, яка є причиною хронічного незагоювання ран [146].

Теорія Маркса була відхилена в зв'язку з тим, що ці тканини були гіпоксичні ще до опромінення. Сучасна теорія ORN (радіаційно індукований фіброз) була запропонована в 2004 році, коли існуючі технології дозволили більш детально вивчити всі особливості патогенезу цієї нозології. Суть цієї теорії полягала в тому, що ORN складається з трьох фаз, що дуже тісно пов'язані друг з другом та дуже важко їх диференціювати: 1) префібротична фаза - зміни превалюють в ендотеліальних клітинах разом з гострою запальною реакцією; 2) конститутивна фаза - в ній домінують аномальні фібробласти і це призводить до дезорганізації клітинного матриксу; 3) фіброатрофічна фаза - вражені тканини зменшуються у розмірі та стають більш крихкими [127]. Після радіотерапії ендотеліальні клітини отримали подвійний удар, з однієї сторони - від опромінення, а з іншої - від вільних радикалів. Ушкоджені клітини продукують цитокіни, які є основним пусковим механізмом початку гострої запальної реакції [104, 150]. Деструкція ендотеліальних клітин, подвійний судинний тромбоз призводить до некрозу мікросудинного русла, локальної ішемії та поступового відмирання тканин.

Втрата ендотеліально-клітинного бар'єру дозволяє фільтруватися різноманітним цитокінам, що призводить до того, що фібробласти перевтілюються в міофібробласти [198]. Реактивний кисень призводить до

викиду цитокінів ФНП-альфа, ТПФР, ФРФ-бета, Інтерлейкін 1,4,6, ТФР - бета 1, ТФР, в результаті виникає неконтрольована активація фіброblastів. Ці міофіброblastи характеризуються атипично високим рівнем проліферації, а також секрецією аномальних продуктів для екстраклітинного матриксу. Подібні зміни виникають при цирозі печінки, фіброзі легень, при ушкодженні їх вірусами, алкоголем і тощо [146]. Мікрорентгенологічний аналіз кістки виявив 4 механізми розвитку деструкції кістки: прогресивна резорбція остеобlastів опосередкована макрофагами, яка не супроводжується остеогенезом; періостоклітинний лізис; розповсюджена демінералізація, яка є вторинною по відношенню до зовнішнього чинника як слина або бактеріальні продукти, а також прискорене старіння кістки [183]. Доведено, що міофіброblastи знаходяться в стані постійного апоптозу. Тому навіть через десятиліття після радіотерапії кістка залишається погано васкуляризована та переповнена фіброзно аномальними клітинами, що доводить можливість повторного рецидиву навіть після вдало виконаної операції та консервативного лікування [197].

Заслуговує уваги питання характеристики гіперпластичних та дифузних склеротичних остеомієлітів щелеп [185]. Деякі дослідники вважають певну схожість між ними, називають одним терміном три нозології (синдром SAPHO, багатовогнищевий хронічний остеомієліт, дифузний склеротичний остеомієліт (ДСО)). Ці форми в більшості випадків виявлені у дітей та мають атипичний характер з в'ялою клінічною картиною [133]. Такі форми остеомієліту зустрічаються у будь-якому віці, при цьому основні клінічні симптоми більш виражені для дітей та підлітків [103]. Існують дві гіпотези виникнення ДСО остеомієліту: перша говорить про те, що ДСО - це форма хронічного тендоперіоститу, що спричинена змінами в м'язовій тканині [129], при цьому обов'язковим симптомом є м'язово-фаціальний біль. Друга гіпотеза є інфекційна і бездоказова у зв'язку з тим, що порожнина рота в більшості хворих була просанована, або навіть спостерігається відсутність зубів.

Японські автори в своїх дослідженнях поділяють остеомієліт нижньої щелепи на бактеріальний та остеомієліт, що характеризується певним синдромом (SAPHO) [177]. Етіологія та патогенез остеомієліту при синдромі SAPHO ще досі не вивчені. Однією з гіпотез виникнення остеомієліту при синдромі SAPHO є бактеріальна інфекція, про що свідчать посіви на виявлення мікроорганізмів: *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus intermedius*, *Actinomyces species* та *Eikenella corrodens* [185].

Юсубов Ю.А. [99] експериментальними та клініко-імунологічними дослідженнями показав, що основним фактором в розвитку остеомієліту є вторинна імуносупресія, що виникає під впливом вірусних та інших інфекцій.

Остання теорія патогенезу остеомієліту підкреслює особливу роль імунної системи. Вплив імуносупресорних факторів і виникнення вторинного імунодефіциту приводить до порушення основних систем гомеостазу та більш тяжкого протікання гнійно-запального процесу [21, 22, 35, 86].

Особливу роль в патогенезі остеомієліту Сукманський О.І. [87] відводить цитокінам.

При гострому остеомієліті ліпополісахариди та пептидоглікани бактерій стимулюють секрецію цитокінів ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 нейтрофілами та моноцитами, що призводить до руйнування стінки судин та виникнення локальних осередків запалення і збільшення кількості продуктів перекисного окислення ліпідів [19, 124].

Доведено, що цитокіни ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 пригнічують синтез остеобластів та активують остеолізис кісткової тканини [124].

На моделі остеомієліту в експерименті описана роль остеобластів та цитокінів в патогенезі цієї патології. Під дією стафілокока остеобласти впливають на активацію Т-системи імунітету, за допомогою гама-інтерферону. Введення іншого цитокіну ІЛ-2 приводило до збільшення продукції гама-інтерферону, а це, в свою чергу, викликало активацію макрофагальної реакції [107].

Колективом авторів [192] проведено експериментальне дослідження по вивченню патогенезу остеомієліту. Показано, що значну роль в прикріпленні мікроорганізму до клітини відіграє зв'язуючий колаген білок - адгезин бактерії стафілокока. Цей білок разом з пулом загиблих бактерій, фібронектином, фібриногеном утворює захисну плівку - глікокалікс або біоплівку. Саме вона захищає стафілокок від дії антибіотиків.

Дещо пізніше вченими було досліджено вплив простагландинів, дексаметозону та цитокінів на синтез хемокінів (речовин, що відповідають за надходження субпопуляцій лейкоцитів у вогнищі запалення) при ураженні остеобластів кістки патогенним стафілококом. Відмічено, що з 3-ох основних інтерлейкінів (ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-10), лише ІЛ-10 мав подавляючий ефект на спровоковану стафілококом експресію хемокінів, також показано, що інтерлейкін-10 призводив до зниження активності нейтрофільного фагоцитозу та кіллерної властивості моноцитів щодо золотистого стафілокока і відіграє важливу роль в патогенезі остеомієліту [24, 35, 39, 116, 138].

Група авторів [170] в своїх дослідженнях описала важливу роль остеобластів в імунній відповіді на вторгнення золотистого стафілокока в кісткову тканину. Було доведено, що ці клітини продукують основний хемокін - білок хемоатрактант моноцитів (MCF-1), що відповідає за лейкоцитарну реакцію у вогнище запалення.

Отже, аналізуючи теорії виникнення остеомієлітів та остеонекрозів щелеп, а також механізми їх патогенезу, потрібно підкреслити поліетіологічність цих захворювань та значний вплив на них різних реагуючих систем організму.

1.4. Клініка та діагностика остеомієлітів щелеп

Описуючи клінічну картину остеонекрозів та остеомієлітів щелеп, потрібно зауважити, що більшість цих захворювань мають багато спільного в клінічному статусі. Так, зокрема, позитивний симптом Венсана, інфільтрація

м'яких тканин навколо щелепи, постійний біль, обмеження при відкриванні рота, періодичні загострення процесу, патологічні злами щелеп, рухливість зубів є спільними ознаками для клінічної картини вищенаведених нозологій [74]. Розглядаючи остеонекрози щелеп, більшість дослідників вказують на типові ознаки, які безперечно характеризують саме цей вид гнійно-запального процесу, а саме - оголення альвеолярного відростку на нижній та верхній щелепі як від однієї лунки, так і на всьому протязі, прогресуюча атрофія слизової оболонки альвеолярного відростка, безболісність хронічних інфільтратів, гіперплазія слизової оболонки твердого піднебіння, гноєтеча з нориць, довготривале загоювання післяопераційних ран, відсутність або довготривала секвестрація некротичної ділянки [106]. Класичні форми хронічних остеомієлітів щелеп в незалежності від етіологічного фактору, патогенезу та фази процесу мають ряд спільних клінічних ознак, до яких відносять - гноєтечу з під ясенних карманів, наявність нориць та грануляцій з гнійними виділеннями, локальне оголення альвеолярної кістки в межах певної стінки лунки, секвестрація некротизованої кістки щелеп, суфбебрильна температура, болісність хронічних інфільтратів [46]. Атипові форми остеомієлітів, серед яких виділяють дифузний склерозуючий остеомієліт (ДСО) та остеомієліт при синдромі SAPHO, відрізняються від класичних форм відсутністю гнійного процесу, нориць як екстра, так і інтраорально, а також відсутністю секвестрації [129]. В свою чергу остання форма, а саме остеомієліт при синдромі SAPHO, додатково характеризуються змінами в інших кістках, артритами, синовіитами, та шкірними розладами [123].

На сьогоднішній день існує багато методів, які використовують в діагностиці гнійно-запальних захворювань кісткової тканини, зокрема остеомієлітів та остеонекрозів щелеп. Серед них лабораторні, імунологічні, рентгенологічні, патогістологічні. Так, для класичних остеомієлітів характерні певні зміни лабораторних показників, які мають місце в гнійно-запальному процесі, а саме - лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемія, підвищення

ШОЕ, наявність С-реактивного білку, підвищення рівня лужної фосфатази [51]. Потрібно зауважити, що ці показники можуть змінюватись в залежності від стадійності процесу та виду запальної реакції: нормергічний, гіпоергічний, гіперергічний [80].

Розгляд рентгенологічних змін при остеомієлітах та некрозах показав, що вони носять різноманітний характер і залежать від стадійності процесу та фази запальної реакції. Так, атипові форми остеомієліту, ДСО та остеомієліт при синдромі SAPHO характеризуються остеосклерозом, гіперпластичними процесами, періостальною реакцією, остеолізісом, при цьому у першій формі домінуючим є ураження кортикального шару з його потовщенням та втратою кістково-мозкового малюнку [103], а у другій формі остеомієліту - наявність зовнішньої кортикальної резорбції, що є основною патогномічною ознакою цього процесу [141]. На відміну від атипових форм остеомієліту класичному перебігу цієї хвороби притаманні рентгенологічні зміни, які визначаються фазою запального процесу. При деструктивній формі характерна наявність вогнищ деструкцій та остеолізісу, що поступово поширюються на інші ділянки кістки, при продуктивній - домінування явищ періостальної реакції та гіперостозу, при деструктивно-продуктивній відмічена більшість дрібних вогнищ деструкції, які знаходяться не суцільним масивом, а чергуються зі здоровими ділянками кісткової тканини [91]. При цьому всі рентгенологічні форми класичних остеомієлітів характеризуються явищами остеосклерозу. Потрібно зауважити, що основною відмінністю між типовими та атиповими формами рентгенологічно є відсутність секвестрації при атиповій формі [185].

Діагностика некрозів щелеп (ORN та ONJ) рентгенологічними методами виявляє характерні зміни, що притаманні лише цим нозологіям, а саме - прогресуюча деструкція, остеолізіс, секвестрація, при цьому потрібно відмітити, що періостальна реакція у цих захворювань відсутня [119].

Патоморфологічна картина при остеомієлітах та некрозах щелеп має досить різноманітний характер, що пов'язано з особливістю протікання

кожної з нозологій. Так, для ДСО характерно наявність мікроабсцесів, медулярного фіброзу, обсіменіння кісткової тканини [130]. А остеомієліт при синдромі SAPHO характеризується перебудовою кортикальної та субкортикальної кісток та формуванням субперіостальної кістки. А також є дослідження, які вказують на наявність мікроабсцесів, хоча формування вогнищ некрозу є досить рідкісним явищем [179]. Відмінністю ж некрозів щелеп є відсутність остеобластичної та остеокластичної активності, а також відсутність клітин запалення, що є патогномічною ознакою цих нозологій [138].

На відміну від вищезазначених форм некрозів та остеомієлітів щелеп класичний перебіг остеомієліту в хронічну стадію характеризується утворенням капсули складної будови, що відмежовує ексудат і некротизовані тканини від незмінних кісткового мозку і кісткової тканини. Структурні компоненти осередку хронічного остеомієліту такі: некроз, піогена оболонка, грануляційна, фіброзна, кісткова [15]. Також потрібно зазначити, про наявність обов'язкових прикордонних процесів, що характеризують осередок хронічного остеомієліту, а саме: ексудативне запалення, проліферація молоді сполучної тканини, остеокластична резорбція в демаркаційній зоні, перебудова некротизованої кісткової тканини [14, 187].

1.5. Зміни імунологічних показників при остеомієлітах щелеп

Дослідження імунологічного профілю в контексті гнійно-запальних захворювань залишаються актуальними і на сьогоднішній день, так як своєчасне призначення імунокорегуючих засобів дозволяє уникнути багатьох ускладнень та отримати позитивну динаміку в лікуванні хворих з тяжкими гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та шиї [93].

Вивчення деяких показників імунної системи при ускладненому протіканні гострого запального процесу показало, що при нормергічному запаленні ФАЛ (фагоцитарна активність лейкоцитів) була в 1,5 рази вище норми, майже в 2 рази підвищений рівень IgG [94]. Одночасно виявлено вірогідне збільшення вмісту IgM ($2,67 \pm 0,36$ г/л при нормі $1,51 \pm 0,18$ г/л).

Показники Т клітинної ланки практично не змінювались. При гіпергічному типі запальної реакції показники ФАЛ не змінювались, рівень T_0 і T_x в порівнянні з нормою був дещо знижений і відповідно дорівнював $66,2 \pm 2,4$ і $30,9 \pm 2,0$ при нормі – $75,2 \pm 2,0$ і $39 \pm 2,0$. При чому низький вміст T_x супроводжувався незначним підвищенням T_c – $23,6 \pm 1,3$, при нормі $23,02 \pm 1,2$. Відмічено незначне збільшення концентрації IgG в порівнянні з нормою ($6,95 \pm 1,19$ мг/л при нормі $5,0 \pm 0,5$ мг/л), також характерним було зниження індексу T_x/T_c ($1,46 \pm 0,17$ при нормі $1,8 \pm 0,13$). При гіперергічному типі запальної реакції рівень ФАЛ в 3-4 рази вище норми, при цьому Т клітинна ланка не змінилась, а рівень IgM дещо підвищеним.

Виявлена вірогідна різниця між показниками імунного статусу у хворих з хронічним остеомієлітом в залежності від терміну тривалості захворювання [7, 35, 42]. У хворих з терміном захворювання до 1 року рівень Т-активних лімфоцитів становив $41,0 \pm 2,9$ при нормі $28,0 \pm 2,4$. Т-загальні – $43,6 \pm 1,9$ при нормі $53,0 \pm 2,6$. Т-тотальні $54,0 \pm 1,4$ проти $67,2 \pm 8,7$. НСТ тест – спонтанний $18,1 \pm 1,9$ проти $12,0 \pm 0,4$, НСТ тест – індукований – $39,7 \pm 1,3$, в порівнянні з нормою $60,6 \pm 6,6$. У пацієнтів з терміном захворювання від 1 року до 5 років рівень Т- активних лімфоцитів становив – $21,0 \pm 1,4$, Т-загальних – $37,8 \pm 2,1$, Т – тотальні – $53,0 \pm 2,3$, НСТ тест спонтанний – $11,9 \pm 0,4$, НСТ тест індукований – $36,7 \pm 2,5$.

У хворих з хронічним посттравматичним остеомієлітом спостерігаються значні порушення імунітету: зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів до $0,45 \pm 0,08 \times 10^9$ /л, зменшення активних Е-РОК, підвищення співвідношення Т:Та в 2,5 раз у 50% хворих. Знижена кількість всіх класів імуноглобулінів, в тому числі рівень антистафілотоксину до 1 МО/мл та титру антистрептолізину до 63 у.о., що теж було нижче норми. Рівень ЦІК, в порівнянні з нормою, був вірогідно підвищений, а кількість В-лімфоцитів та комплементу - в межах фізіологічної норми [21].

Але найбільш повними були дослідження проведені Зеленко А.В. [27, 28]. Автор відмічав порушення імунітету у хворих з хронічним

посттравматичним остеомієлітом і зниження багатьох його показників, зокрема, зниження ФАЛ виявлено у 33,3% хворих і її величина складала $33,67 \pm 2,3\%$, фагоцитарний індекс - лише у 7,7% ($0,83 \pm 3,33$) хворих, поглинаюча властивість фагоцитів вірогідно знижена у 41,1% ($p < 0,05$). Зниженими були лізосомально - катіонний тест у 20,2% ($0,97 \pm 1,93$) і НСТ - у 23,3% хворих. Хронічне протікання запального процесу характеризувалось зниженням рівня Т- лімфоцитів ($35,0 \pm 2,84\%$), Т-активних лімфоцитів у 16% ($22,0 \pm 0,21$), Т-хелперів - у 13,3% ($21,17 \pm 1,25$) і підвищенням Т-супресорів до $28,83 \pm 0,71\%$. Імунорегуляторний індекс був знижений у 24,4% ($1,26 \pm 5,18\%$) хворих.

Імунні порушення у хворих на хронічний травматичний остеомієліт досліджував Деменко А. В. [19]. У гострому періоді було відмічено вірогідне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (в 2,3 рази), абсолютної кількості Т-хелперів - в 3,4 раз, Т-супресорів - в 1,25 раз, як наслідок виявлено зниження імунорегуляторного індексу Тх/Тс в 2,9 раз. Для хронічного запального процесу була притаманна В-лімфопенія, зниження загальної кількості В-лімфоцитів в 1,7 рази, рівень CD16+ (сукупність К-клітин та натуральних кілерів) в 2,3 рази менше норми. Показники ФЧ і ФІ були знижені відповідно в 2,3 і 1,9 рази ($p < 0,05$), рівень ЦК був підвищений в 2,3 рази. Вміст IgA був в 1,8 раз нижче норми, IgM - 1,2, IgG - 1,17.

Наявність імунних порушень при перебігу гнійно - запальних процесів, таких як прогресуючі флегмони та дифузні остеомієліти, не викликає сумнівів [2].

На сьогоднішній день спектр і можливості застосування способів і методів імунокорекції досить різноманітні. Звернемо увагу на найбільш розповсюджені.

1.6. Шляхи і методи імунокорекції хворих остеомієлітом щелеп

Одним з методів імунокорекції при лікуванні остеомієлітів є використання лазерного опромінювання крові. У хворих з прогресуючими

остеофлегмонами та остеомієлітами в результаті лазерної фотомодифікації крові покращилась функціональна активність нейтрофілів: ФІ збільшився на 34,9%, ФЧ - на 38,4%, процентний вміст лімфоцитів - в 2,5 рази, а на час виписки з лікарні вміст лімфоцитів у цих хворих досягав рівня донорів. Застосування лазерної гемотерапії хворим призвело до збільшення вмісту Т-лімфоцитів (Е-рок), внесла позитивні зміни у дефіцит вмісту Т-хелперів [46].

Застосування імунокорекції шляхом використання лазерного випромінення та імуномодуляція хворих з хронічним остеомієлітом достовірно змінило показники природної резистентності [27-28]. У 87% хворих після курсу ЛТ ці показники суттєво покращились, причому у 75% хворих мало місце достовірне підвищення ФАН, ЛКТ тесту ($p < 0,05$). У 86% хворих достовірно підвищилось кількість Т-загальних лімфоцитів та активних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, співвідношення Тх/Тс в порівнянні з контролем було вірогідно ($p < 0,05$). У групі хворих, яким призначали лише імуномодулятори Т-активін та левамізол, виявили достовірну позитивну динаміку, а зі сторони фагоцитарної активності при використанні левамізолу її виявити не вдалось. В 11% хворих намічалась тенденція до підвищення кількості загальних Т-лімфоцитів. У 12 хворих, що отримували Т-активін в процесі лікування, достовірно збільшилась загальна кількість Т-лімфоцитів ($p < 0,05$). У хворих, що не отримували імунопрепарати або отримували левамізол, такого високого підвищення рівня Т-лімфоцитів не відмічено. Однак в порівнянні з першою групою ці зміни були менш значними. У 7 хворих виявили підвищення рівня активних Т-лімфоцитів – $43,3 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$. У хворих, що отримували Т-активін, спостерігали активацію ЛКТ-тесту, але вона не була достовірною. В той час у цих хворих зменшувався рівень Т-супресорів, що відобразилось на співвідношенні Тх/Тс на користь клітин з хелперною активністю.

Поряд з ЛТ (лазерною терапією) заслуговує на увагу застосування модифікованої УФО аутокрові у хворих з прогресуючими остеофлегмонами та остеомієлітами ЩЛД [64]. У хворих, що отримували модифіковане УФО

аутокрові, титр антитіл був в 1,7 разів вищий в порівнянні з контрольною групою. По результатам визначення кількості АОК (антитілутворючі клітини) в основній групі їх кількість була значно вищою і складала $(98,0 \pm 3,3) \times 10^5/\text{л}$, в порівнянні з контрольною групою – $(57,0 \pm 3,6) \times 10^5/\text{л}$ лімфоцитів.

В літературі відомі дані про лікування хронічних неспецифічних остеомієлітів із застосуванням аутовакцинотерапії. Результати таких лікувань показали збільшення титру стафілококового антитоксину в порівнянні з початковим рівнем в 3,5 рази – з $2,0 \pm 0,16$ А.Е. до $7,75 \pm 1,31$ А.Е., $p < 0,01$. Процент фагоцитозу підвищився з $61,5 \pm 0,9$ до $79,7 \pm 1,05$, $p < 0,02$, а ФІ - з $4,05 \pm 0,24$ до $7,21 \pm 0,27$, $p < 0,05$, в порівнянні з контрольною групою, в якій достовірного підвищення не спостерігали [26].

Терещенко А.Е., Агапов В.С. [22] провели дослідження по вивченню імунної системи у хворих з прогресуючими остеофлегмонами та остеомієлітами при ендолімфатичній антибіотикотерапії. В результаті такого лікування у цих хворих при умові ендолімфатичного введення гентаміцину спостерігали підвищення Т-супресорів, що привело до зниження індексу Тх/Тс до 0,7 ($p < 0,05$), також відмічено різке пригнічення функції гранулоцитів до 95% ($p < 0,05$). Введення ампіциліну хворим не виявило будь яких змін імунного статусу. Але лікування лінкоміцином визвало підвищення рівня Т-лімфоцитів, в тому числі і Т-хелперів, нормалізацію індексу Тх/Тс, а також підвищення активності гранулоцитів в ХЛ (31%, $p < 0,05$), та підвищення рівня імуноглобулінів. Однак найбільш значні зміни в імунному статусі були отримані при застосуванні ріфампіцину, що привело до максимального підвищення рівня загальної кількості Т-лімфоцитів - 1,95 млрд/л, CD4+ - 1,16 млрд/л, нормалізації індекса Тх/Тс і активності гранулоцитів в ХЛ (32%). Під дією цього антибіотика відбулася нормалізація CD16 + нейтрофілів з рецепторами до Fc-фрагменту IgG – 4,9% в порівнянні з 2,1% при госпіталізації і 3,27% у здорових пацієнтів, $p < 0,05$. Також

достовірно підвищувався рівень імуноглобулінів в межах 30-50 ОД, що склало 25,14 і 31% від початкового рівня.

В дослідях на білих мишах з відтвореним хронічним остеомієлітом, було вивчено вплив імунокорегуючого препарату ксімедону. Доведено, що ксімедон в дозі 30 мг/ кг знижує частоту мікро-ядерних поліхроматофільних еритроцитів, підвищує абсолютну кількість Т-лімфоцитів, попереджує імунодепресію в лімфоїдних клітинах, нормалізує індекс Тх/Тс. Цей препарат також зменшив ефект анеугенезу від 2 до 5 разів у хворих з хронічним остеомієлітом. Анеугенний ефект полягає в інгібуванні мітохондріального дихання, в зменшенні пула сульфгідрильних груп, в стимуляції АЦ активності (аденілатциклазної активності) [36].

Таким чином, серед основних засобів імунокорекції при остеомієлітах щелеп, найбільш розповсюдженими були - лазерне опромінення крові, модифіковане УФО аутокрові, імуномодулятори Т-активін, левамізол, ксімедон, аутовакциноterapia.

1.7. Застосування препарату “Ронколейкін” в терапії різноманітних захворювань

Використання засобів імуномодельючої терапії - характерна риса сучасної практичної медицини. Спектр лікарських засобів, що характеризуються імунотропною активністю, досить широкий і різноманітний, однак у клінічній практиці сьогодення поширення набувають рекомбінантні (генно-інженерні) препарати, що відтворюють основні властивості природних (ендогенних) цитокінів та є ефективними імунокоректорами [39, 45, 54, 60, 69].

Структура, біологічна активність і механізми дії більшості ендogenous цитокінів достатньо досліджені [8, 11], що дозволяє одержувати їхні рекомбінантні аналоги методами сучасної біотехнології в достатніх для клінічного використання кількостях і цілеспрямовано здійснювати імунокорекцію.

Цитокіни - інтерлейкіни, інтерферони, колонієстимулюючі фактори і хемокіни є сигнальними поліпептидними молекулами імунної системи. На сучасному етапі розвитку фармакології цитокінам як лікарським препаратам приділяється особлива увага, тому що цитокінові препарати, поповнюючи дефіцит ендогенних регуляторних і ефекторних молекул імунної системи, мають замісні й універсальні індуктивні ефекти. Це особливо важливо в умовах тяжкої і хронічної імуносупресії, коли застосування традиційних імуномодельюючих засобів або індукторів синтезу цитокінів є неефективним через виснаження компенсаторних можливостей імунної системи. Перевагою цитокінових препаратів перед іншими імуномодельюючими речовинами вважається те, що їхня імуотропна активність багатofакторна і не вимагає для своєї реалізації значного часу. Більшість цитокінових препаратів не мають протипоказань для використання і це дозволяє застосовувати їх у дозах, що значно перевищують фізіологічні. При цьому активування цільових клітин-ефекторів відбувається навіть в умовах стійких імунодефіцитних станів, що стає актуальним при тяжких інфекційних патологіях й онкологічних захворюваннях [31, 59, 73, 81].

Інтерлейкін-2 є найбільш вивченим і відомим аутокринним і паракринним модулятором різних біологічних реакцій. Ендогенний ІЛ-2 був вперше виділений і частково охарактеризований Morgan D.A. і співавторами ще у 1976 році [162].

ІЛ-2 в організмі людини продукується, в основному, Т-хелперами, стимульованими антигенами або лектинами за наявності ІЛ-1 чи ІЛ-6 [11]. Отримані дані свідчать про можливість утворення ІЛ-2 природними кілерними лімфоцитами (ПК-клітини) [180].

Спектр дії ІЛ-2 в організмі людини дуже різноманітний і включає прямі і опосередковані ефекти [18]. До прямих ефектів ІЛ-2 відносять наступні: активація клональної проліферації Т-лімфоцитів, стимуляція клітинної диференціації цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимуляція клональної проліферації В-лімфоцитів, збільшення синтезу плазматичними клітинами

імуноглобулінів М, G, A, збільшення функціональної активності мононуклеарних фагоцитів, зменшення рівня спонтанного та активаційного апоптозу - Т-хелперів, Т-лімфоцитів. До опосередкованих ефектів відносять: корекцію субпопуляційного балансу ТН-1, ТН-2 хелперних клітин, корекцію профілю цитокінної регуляції, збільшення продукції ендogenous інтерферонів, підвищення експресії молекул адгезії рецепторів для цитокінів на цитоплазматичних мембранах різних клітин, інтенсифікацію процесів проліферації та диференціації еозинофілів і тромбоцитів, активний вплив на функцію залоз внутрішньої секреції. Після застосування ІЛ-2 в крові людини підвищується концентрація АКТГ та кортизолу, відбувається зниження рівня мелатоніну і тестостерону, підвищення рівня неоптерину та інсуліноподібного ростового фактору І.

Основною функцією ІЛ-2 в організмі є забезпечення адаптивного імунітету в клітині. ІЛ-2 самостійно(без попереднього стимулюючого антигенного впливу) викликає активацію Т- лімфоцитів і ПК - клітин [180].

Порушення імунологічної реактивності характерні для патологічних станів різного генезу. Вторинна імунна недостатність розвивається при впливі на організм різноманітних шкідливих факторів як зовнішніх, так і внутрішніх (стрес, інфекція, травма). Відхилення в системах імунореактивності спостерігається і під час біологічної перебудови організму: старінні, вагітності, виникненні малігнізації. Важливу роль у порушеннях імунологічної реактивності організму відіграє і спадковість, що сприяє провокуванню імунної недостатності при впливі незначних шкідливих факторів. При інфекційних захворюваннях імунна система втягується в процес відповіді на етіопатоген і при цьому найчастіше перетворюється в об'єкт ураження. В основі проявів вторинної імунної недостатності є відсутність необхідної кількості імунокомпетентних клітин або їх функціональна неспроможність. Чисельність тієї чи іншої популяції імунокомпетентних клітин скорочується як за рахунок активації програми апоптозу, так і за рахунок ушкодження клітин (некроз). У ролі факторів, що

провокують порушення функціональної активності клітин, виступають циклічні нуклеотиди, медіатори запалення, цитокіни, клітинні супресорні фактори і т.д.

Важливим механізмом розвитку вторинної імунної недостатності є дисбаланс компонентів імунної системи. Незначний регуляторний дисбаланс імунологічної реактивності супроводжується процесами адаптації організму до впливів різних антигенів. При перевищенні порогів адаптації (хронічний стрес, інфекційні етіопатогени, травми й інші екстраординарні фактори) баланс між популяціями імунокомпетентних клітин може значно порушитись з наступним варіантом формування патологічного варіанта імунологічної реактивності, що проявляється класичними синдромами імунної недостатності: інфекційним, алергічним, аутоімунним, лімфопролефоративним.

Ці синдроми можуть сполучатися в різних варіантах залежно від характеру патології і фази розвитку імунної недостатності. На цьому етапі розвитку імунна недостатність може мати компенсовану і субкомпенсовану форми. При тяжких і патологічних процесах, що прогресують, настає виснаження компенсаторних можливостей, які проявляється не тільки стійким дисбалансом адаптивного імунітету, але це і стосується резервів механізму неспецифічної резистентності організму. При тривалому впливі патологічних факторів і наростанні явищ виснаження резервних можливостей процес переходить у наступні стадії: некомпенсовану, а потім тотальну імунну недостатність [18].

Згідно аналізу як вітчизняних, так і зарубіжних джерел препарат Ронколейкін використовують в лікуванні різноманітної групи захворювань. Зокрема, його успішно застосовують в лікуванні тяжких механічних травм, що дозволяє знизити рівень летальності на 30% у порівнянні з плацебо, скоротити термін госпіталізації на 18 діб, а також зменшити можливість виникнення тяжких вісцеральних запально-інфекційних ускладнень, насамперед пневмоній та сепсису (35 і 4%, проти 51% і 19% в контрольній

групі) [37]. Безперечно важливими є дослідження, щодо використання препарату “Ронколейкін” в лікуванні сепсису різної етіології, зокрема, абдомінальному, посттравматичному, раньовому, загальнохірургічному, опіковому, ангіогенному, урологічному, акушерсько-гінекологічному, що призвело до зниження летальності на 25% [38]. Надалі терапія препаратом “Ронко-лейкін” дозволила знизити летальність на 28% при такому небезпечному захворюванні як гострий деструктивний панкреатит [52]. Доведено ефективність препарату “Ронколейкін” при лікуванні опікових виразок особливо в період токсемії та септикотоксемії [69]. Особливого значення заслуговує терапія “Ронколейкіном” стосовно різноманітних вірусних та інфекційних захворювань. Так, зокрема, його використовують в лікуванні хронічного гепатиту С [24], герпетичної інфекції [73], цитомегаловірусної інфекції у новонароджених і дітей раннього віку: менінго-енцефаліту, зростаючого гіпертензійно-гідроцефалічного синдрому, гепатиту [43], ВІЛ-інфекції [45].

Серед інфекційної патології потрібно відмітити ефективне використання препарату “Ронколейкін” в лікуванні туберкульозу [45], мікотичної інфекції [49], хламідійної інфекції [54], гострих кишкових інфекцій у дітей і дорослих [81]. Також є дані про успішне застосування препарату “Ронколейкін” в комплексній терапії захворювань алергійної природи, зокрема при бронхіальній астмі [49]. Але найбільш розповсюдженим та перспективним залишається використання цього препарату в лікуванні онкологічної патології, а саме нирково-клітинного раку [60], метастатичної меланоми [59], різних форм коло-ректального раку [81], а також в лікуванні первинних та метастатичних пухлин печінки, легень, молочних залоз, шийки матки, сарком, що знаходиться в наш час у фазі розробки [60].

Таким чином, враховуючи тенденцію останніх років, а саме невпинний зріст гнійно-запальних захворювань, зокрема остеомієліту щелеп у наркотично залежних хворих [85, 76] , зростання антибіотикорезистентності

до збудників захворювань, підвищення сенсibiliзації організму до медикаментів, зниження імунітету та багатьох інших факторів ризику можна зробити висновок про важливість комплексного підходу в терапії гнійно-запальних захворювань. В цьому контексті застосування імунокорегуючих препаратів є невід'ємною рисою сучасної терапії гнійно-запальних захворювань. Серед широкого спектру імунокорегуючих засобів особливого значення заслуговують препарати нового покоління, серед яких на першому місці є препарат "Ронколейкін". Спектр його активності дозволяє ефективно впливати та корегувати усі ланки імунної системи, використовувати цей препарат в терапії численної кількості тяжких захворювань, що у кінцевому випадку покращує їх перебіг та прогноз.

1.8. Принципи і методи комплексної терапії в лікуванні остеомієлітів щелеп

На сьогоднішній день використання засобів протимікробної терапії є невід'ємною частиною лікування гнійно-запальних захворювань у цілому, а щелепно-лищевої ділянки зокрема. Серед основних терапевтичних засобів використовують групу антибіотиків. За думкою більшості дослідників, найбільш ефективними в лікуванні гнійно-запальних процесів в кістковій тканині є групи антибіотиків, що добре депонуються в ній, зокрема лінкозаміди - кліндаміцин та лінкоміцин. Ці групи препаратів широко використовують в лікуванні бісфосфонатних аваскулярних остеонекрозів, остеорадіонекрозів, ДСО, класичних остеомієлітів щелеп та остеомієлітів при синдромі SAPHO. При цьому потрібно зауважити, що іноземні дослідники, використовуючи комплексну антибіотикотерапію, дотримуються тактики довготривалого застосування цих препаратів від 6 до 12 тижнів, в середньому 60 днів [119].

Відомі роботи, в яких в лікуванні цих нозологій серед інших антибіотиків застосовують - макроліди, пеніциліни четвертого покоління,

сульфаніламід, та групу протианаеробних антибіотиків - метронідазол [159]. Ефективність антибіотикотерапії не є достатньою, тому більшість науковців сходяться на думці про додаткове застосування різноманітних груп препаратів та фізіотерапевтичних процедур. Так, зокрема, для лікування бісфосфонатних аваскулярних остеонекрозів, остеорадіонекрозів та остеомієлітів при синдромі SAPHO використовують ГБО (гіпербаричну оксигенацію) [178]. Найбільш поширеною ця методика була апробована в лікуванні ORN. Вона базувалась на теорії Маркса, де основною причиною процесу вважалась гіпоксія тканин [160]. Застосування ГБО зменшило ризик виникнення ORN за різними даними від 5 до 15% після видалення зубів [196]. Втім, більшість клініцистів вважають цей метод неефективним у зв'язку з появою нової доведеної теорії радіоіндукованого фіброзу, згідно якої хронічна гіпоксія у кістковій тканині щелеп виникала ще до опромінення, а головним її фактором вважали виникнення атипичних міофібробластів, про що стверджують подальші оперативні втручання, проведені пацієнтам після застосування ГБО, а саме, більш ніж у 85% хворих, які потребували резекцій щелеп та наступних реконструкцій [147].

Серед інших методів, які додатково використовували перед оперативним втручанням з приводу остеорадіонекрозів, потрібно звернути увагу на ультразвук. Основною метою його застосування є покращення васкуляризації кістки. При цьому, проведені після його використання операції, по типу сегментарних резекцій щелеп, відмічали позитивний результат в 75% випадків [181, 199]. Інші автори описують застосування методики еферентної терапії у наркотично залежних хворих з гнійно-септичними ускладненнями, а саме використання форсованого діурезу, непрямую електрохімічну детоксикацію розчином гіпохлориту натрію, інтракорпоральне ультрафіолетове опромінення крові, внутрішньосудинну фотогемотерапію лазером, плазмофорез [98]. Ця терапія дозволяє покращити перебіг основного захворювання та зменшити ризик подальшого прогресування гнійно-септичних ускладнень.

Аналіз літератури стосовно медикаментозного лікування остеомієлітів щелеп показав, що деякі форми цієї патології лікують без застосування хірургічних методів [128]. До таких форм відносять склерозуючі та гіперпластичні остеомієліти, та остеомієліт Гарре, який в більшості випадків зустрічається у дітей та підлітків [72]. Видалення або лікування причинного зубу, наступна антибактеріальна терапія, а також застосування стероїдних та нестероїдних препаратів у 10-15% хворих призводить до зупинки процесу та розсмоктуванню осифікованих періостальних нашарувань [156].

В комплексній схемі лікування остеомієлітів, безперечно, одне з головних місць посідає хірургічне втручання [4]. На сьогоднішній день, стосовно строків, щодо проведення хірургічної операції при остеомієлітах щелеп, існує дві протилежні точки зору. Одна частина дослідників вважає, що потрібно проводити хірургічне втручання, коли сформується чітка демаркаційна зона, що визначається як клінічно, так і рентгенологічно. При цьому автори аргументують свою думку тим, що чітка демаркація запобігає розповсюдженню процесу на інші ділянки кістки [9]. Друга точка зору підкреслює важливість проведення оперативного втручання в незалежності від стадії, на якій перебувають демаркаційні процеси. При цьому вони обґрунтовують свою думку наступним чином: раннє оперативне втручання дозволяє зменшити вогнище інтоксикації, видаливши некротично змінену кістку в межах кровоточивої кістки. Для запобігання ж можливості розповсюдження процесу використовували потужну антибіотикотерапію [47].

Все це залишає дискусійним питання вибору методу хірургічного втручання при остеомієлітах щелеп. Серед основних методів, що існують на сучасному етапі є секвестректомія, декортикація, некротомія, маргінальна, блоковидна, сегментарна резекція щелеп [155]. Перша методика є найбільш простою та використовується тоді, коли маємо чітко відмежований секвестр як рентгенологічно, так і клінічно. При цьому відсоток рецидиву за різними даними складає 10-15% [63]. Стосовно останніх п'яťох методик ведуться дискусії. Всі вони застосовуються на стадії захворювання, коли чітких ознак

демаркації не спостерігається [125]. Деякі автори [177] зазначають, що методом вибору під час хірургічного лікування атипичних форм остеомієлітів, зокрема ДСО та остеомієлітів при синдромі SAPHO, є декортикація. Вона проводилась у 80% хворих. Втім ефективність цієї методики залишається суперечливою. Так, зокрема Schilling F., Kessler S., Kriegsmann J., Reichert T. [112] зазначають, що лише 35% хворих були повністю вилікувані впродовж 4,2 роки, у 26% хворих відмічали поліпшення впродовж 8,8 років.

Застосування об'ємних операцій у вигляді резекцій та розширених некротомій щелеп, на думку деяких дослідників, є обґрунтованим [131]. Перш за все це стосується ORN (променевий остеомієліт або остеорадіонекроз) та бісфосфонатного некрозу щелеп. Ці два захворювання характеризуються швидким, дифузним поширенням процесу поза межі демаркаційної лінії, атиповою клінічною картиною, прогресуванням захворювання після класичних секвестрєктомій [190]. Застосування усіх видів резекцій та розширених некротомій дозволяє, за думкою цих дослідників, зменшити частоту рецидиву захворювання, а також його прогресування та поширення на прилеглі кісткові тканини [173]. Згідно інших даних, від 25 до 40% пацієнтів потребують повторного оперативного втручання після резекцій щелеп, а після класичних секвестрєктомій від 60-80% хворих [159]. Хоча на думку тих же авторів, навіть ці операції не гарантують повного припинення процесу, в зв'язку з особливостями патогенезу цих нозологій. Тому більшість науковців сходиться на думці, що основним критерієм позитивного результату після комплексного лікування атипичних остеомієлітів та остеонекрозів щелеп є довготривала ремісія, при якій клінічні ознаки остеомієліту відсутні і хворі є соціально реабілітовані для повноцінного існування в суспільстві.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика об'єкту, методів і обсягу досліджень

З метою вивчення особливостей перебігу остеомієліту кісток щелепно-лицевої ділянки було проведено аналіз 448 історій хвороб хворих за період з 2004 по 2008 роки. З них, за цей період - 208 хворих з остеомієлітами щелеп на тлі наркотичної залежності, з яких комплексно обстежено 78 хворих. З них 18 хворих відмовились від запропонованого комплексного лікування, але були обстежені в повному обсязі. 82 хворих мали загострення хронічної форми остеомієліту щелеп, тому проходили традиційне лікування з використанням антибактеріальної та дезінтоксикаційної терапії. Хворі були розподілені на дві групи: основна (60) та контрольна (40). Контрольна група хворих складалася з архівних матеріалів клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за 2004-2005 роки. Також було проведено ретроспективний аналіз 240 історій хвороб хворих з класичним перебігом остеомієліту щелеп. Серед них з одонтогенними формами остеомієліту щелеп були 127 хворих, а з постравматичними формами остеомієліту щелеп - 113. Хворих із загостренням хронічних форм одонтогенного остеомієліту було - 83, а з хронічним перебігом - 44. Хворих із загостренням постравматичного остеомієліту - 74, а з хронічним перебігом - 39. З метою порівняння особливостей клінічного перебігу та результатів лікування хворих з остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та класичним перебігом за 2004-2005 роки, було проведено ретроспективний аналіз архівних історій хвороб хворих клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за цей період. Було проведено аналіз 81 історії хвороб хворих, з яких 40 хворих були з остеомієлітами щелеп на тлі наркотичної залежності, а 41 хворий з класичним перебігом остеомієліту

щелеп (одонтогенний). В обох групах (основна та контрольна) середній вік хворих становив $29,03 \pm 4,67$. Більшість хворих склали чоловіки, частка яких становить 87% (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за віком і статтю

Групи обстежених хворих	Чоловіки (87%)		Жінки (13%)	
	абс.	%	абс.	%
20-30 років	54	62,06	12	92,31
30-40 років	31	35,63	-	
Більше 40 років	2	2,29	1	7,69
Середній вік	$(29,01 \pm 4,33)$		$(29,15 \pm 6,74)$	

Обстеження та лікування хворих здійснювали в Київській міській лікарні № 12, Олександрівському діагностичному центрі, рентгенологічному відділенні та відділенні променевої діагностики дитячої міської клінічної лікарні № 7, лабораторії «Діла», НДІ травматології і ортопедії Академії медичних наук України.

Клініко-лабораторні дослідження проводили з урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої міжнародної асоціації для лікарів по проведенню біометричних досліджень на людях.

Більшість хворих в обох групах в анамнезі мали супутню патологію, а саме: гепатити В і С, ВІЛ-інфекцію, туберкульоз, сифіліс, тяжкі соматичні захворювання (виразка 12-палої кишки та шлунку, пневмонія, хронічний бронхіт, бактеріальний ендокардит), наявність перенесених оперативних втручань, шкідливі звички (паління, вживання алкоголю та наркотичних речовин). Всі хворі вживали наркотичну речовину «вінт», а також «ширку» та ін. (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Супутні захворювання хворих остеомієлітом щелеп
на тлі наркотичної залежності**

Супутні соматичні захворювання	Абс.	%
Гепатити В, С.	64	64%
Алергічні реакції	10	10%
Хронічні соматичні захворювання	14	14%
Туберкульоз	5	5%
ВІЛ-інфекція підтверджена	9	9%
Сифіліс	3	3%
Перенесені оперативні втручання	24	24%
Наркотичні препарати	100	100%
Алкоголь, паління	100	100%
*Всього пацієнтів з супутніми соматичними захворюваннями	100	100%

Примітка.* - у кожного хворого було декілька соматичних захворювань, які враховувались як окремі випадок.

Аналіз даних анамнезу дозволив з'ясувати, що більш ніж 64% хворих мали таку супутню патологію, як гепатити В і С. Найбільшу частку з них склали хворі з гепатитами С – 53,12%. Приблизно 26,56% хворих мали в анамнезі раніше перенесений гепатит В. Поєднання обох гепатитів (В і С) спостерігали у 20,31%. Серед основних хронічних соматичних захворювань були присутні виразка 12-палої кишки та шлунку - 7%, пневмонія - 3%, хронічний бронхіт - 3%, бактеріальний ендокардит - 1%. Серед перенесених оперативних втручань більшість хворих вказувала на апендектомію - 12%, остеосинтез при травматичних зламах кінцівок - 6%, урологічні операції - 4%, спленектомія - 1%, трепанація черепа - 1%. Вживання алкоголю, паління та прийом наркотичних препаратів («Вінт») відмічали у 100% хворих.

Виявлена певна залежність тривалості остеомієліту щелеп від терміну вживання наркотичних засобів. Ці дані наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Залежність тривалості остеомієліту щелеп від терміну вживання наркотичних засобів

Тривалість прийому наркотичних препаратів (роки)	Кількість хворих		Тривалість хвороби (міс.)	Кількість хворих	
	абс.	%		абс.	%
до 5	73	73	до 6	27	27
5-10	18	18	6-12	23	23
більше 10	9	9	більше 12	50	50

Аналіз даних, наведених в табл. 2.3 свідчить, що тривалість прийому наркотичних препаратів у більшості хворих, а саме 73%, складала до 5 років. Також потрібно зауважити, що термін від початку захворювання до звернення в лікарню складав у половини хворих більше 12 місяців.

2.2. Методи клінічного обстеження

Усім хворим було проведено клінічне обстеження, яке складалося зі оформлення паспортної частини (стать, вік хворого, місце роботи), збору анамнезу захворювання (початок і тривалість захворювання, кількості госпіталізацій, загострень процесу, наявності консультацій спеціалістів) та анамнезу життя (опису супутніх соматичних захворювань, алергологічного анамнезу, шкідливих звичок), опису загального статусу (загального стану, температурної реакції хворого, шкірних покривів, свідомості, стану лімфатичних вузлів, опорно-рухового апарату хворого, тиску, пульсу, типу дихання, стану діурезу та випорожнень, дослідження симптому Пастернацького, стану печінки) та ділянки захворювання (опис наявності чи відсутності асиметрії обличчя, порушення функцій - мови, відкривання роту, жування, стану кісткової тканини альвеолярного відростку та тіла щелеп,

слизової оболонки, їх кольору, наявності інфільтратів та нориць на шкірі та на слизовій оболонці, рухливості зубів).

2.3. Характеристика лабораторних досліджень

Серед основних та загальновідомих лабораторних методів, перед оперативним втручанням, проводили визначення загального аналізу крові, коагулограми, біохімії. Серед показників загального аналізу крові визначали WBC (лейкоцити), RBC (еритроцити), HGB (гемоглобін), HCT (гематокрит), MCV (середній об'єм еритроциту), MCH (середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті), MCHC (середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті), PLT (тромбоцити). Серед показників коагулограми визначали час рекальцифікації, концентрацію фібриногену, фібринолітичну активність, ретракцію згустку. Серед біохімічних показників визначали загальний білок та білірубін, сечовину, прямий та непрямий білірубін. Біохімічні показники визначали за стандартизованими методиками. Загальний аналіз крові визначали шляхом спектрофотометричного модифікованого гемоглобін-ціанідного методу.

Показники коагулограми визначали наступним шляхом: концентрацію фібриногену визначали по швидкості утворення згустку під час додавання надлишку тромбіну до розведеної плазми (Klaus). Інші показники визначали за стандартизованими методиками. Порівняння отриманих результатів проводили із стандартизованими показниками норми (здорова група) [53].

2.4. Імунологічні методи дослідження

Всім хворим проводили імунологічні дослідження в хронічній фазі протікання остеомієліту щелеп. Після проведення комплексного лікування імунологічне дослідження повторно виконували через 2 місяці. Визначали показники клітинного імунітету (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори, В-лімфоцити, природні кілери, T_H/T_C , % цитолітичних Т-лімфоцитів, %

активованих Т-лімфоцитів, % некомітованих Т-хелперів, % активованих природних кілерів), показники гуморального імунітету (IgG, IgA, IgM), ЦК(циркулюючі імунні комплекси), показники фагоцитозу (абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, активність фагоцитозу, інтенсивність фагоцитозу, НСТ- спонтанний, НСТ- стимульований, функціональний резерв, активність комплементу (СН50). Для дослідження показників імунітету використовували стандартизований метод проточної цитофлуориметрії.

У зв'язку з використанням лабораторією різних тест-систем, підрахунок показників норми проводили згідно стандартизованих показників норми[23, 53].

2.5. Рентгенологічні дослідження

Всім хворим проводили рентгенографічне обстеження шляхом застосування ортопантомографії та комп'ютерної томографії з 3-Д візуалізацією перед оперативним втручанням.

Ортопантомографію проводили на апараті ОР - 100Д фірми «Дженерал Електрик». Для подальшого аналізу отриманого панорамного знімку використовували програмне забезпечення Clinview. Комп'ютерну томографію з 3-Д візуалізацією проводили на двох томографах Toshiba Astenion 4 і Toshiba Activion 16. Товщина зрізу складала - 2 мм, а колімація - 1мм. Для подальшого аналізу отриманого томографічного знімку використовували програмне забезпечення E-FILM.

Суть методу полягав у наступному: формування рентгенівського променя потрібної ширини (коллімування), сканування голови пацієнта пучком рентген випромінювання, що проводилось двома рухами (обертальним та поступовим) приладу «випромінювач - детектор» навколо нерухомої голови пацієнта, вимірювання випромінювання та визначення його послаблення з послідовним перетворенням результатів в цифрову форму, комп'ютерного синтезу томограми по сукупності даних вимірів, що

відносяться до вибраного шару, побудова зображення досліджуваного шару на моніторі дисплею [105].

2.6. Мікробіологічні методи

В роботі визначали вид мікроорганізмів у вогнищі запалення та чутливість їх до антибіотиків стандартизованими методиками перед призначенням медикаментозної терапії.

Забір та доставку матеріалів для мікробіологічного дослідження здійснювали відповідно до стандартних сучасних вимог до забору матеріалу для бактеріологічного дослідження [66].

Мікробіологічні дослідження проводили в два етапи. На першому етапі визначали збудника захворювання, шляхом взяття посіву гною з абсцесів та флегмон, а також нориць. Використовувалася стандартизована методика згідно наказу фармакологічного комітету МОЗ України № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ ЛПУ» від 22.04.1985 р.

На другому етапі проводили визначення чутливості збудника захворювання до антибіотиків. Для цього дослідження застосовували стандартизовану методику - використання дисків для визначення чутливості до антибіотиків.

Дослідження проводили згідно інструкції, затвердженої фармакологічним комітетом МОЗ України від 29.12.1995 р.

2.7. Методи гістологічного дослідження

Матеріалом клініко-морфологічного дослідження слугували патологічно змінені тканини 33 щелеп, що були видалені за відповідними показами у наркозалежних хворих хронічним остеомієлітом щелеп і в одному випадку - взяті на автопсії у хворого, померлого від септикопемії і абсцесу головного мозку, що ускладнили хронічний остеомієліт щелеп. Всього

досліджено 35 резектатів від хворих. Об'єктом дослідження в кожному випадку була різна кількість тканинних блоків - від одного до семи, які вирізали зі зберіганням топографії. Із 33 пацієнтів було 26 чоловіків та 7 жінок у віці від 23 до 43 років: від хворих 23-25 років отримано і оброблено 10 біоптатів, від хворих 26-30 років - 13 біоптатів, від хворих 31-43 років - 12 біоптатів. У 26 хворих фрагменти уражених тканин резектували з нижньої щелепи, у 7 - з верхньої щелепи. З резектованих патологічно змінених тканин нижньої щелепи в 26 випадках фрагменти для гістологічного дослідження вирізали з області тіла і альвеолярного відростку (із збереженням зубів - в одиничних випадках, оскільки у хворих цього контингенту втрата багатьох зубів є характерним симптомом), в 5 випадках фрагменти вирізали в області кута нижньої щелепи, в трьох - в області гілок нижньої щелепи, в 7 випадках - в області суглобового відростку і голівки.

Резектовані тканини фіксували в 10%-му формаліні, кісткові фрагменти підлягали декальцинації в 5% азотній кислоті, після відповідної гістологічної обробки заливали в целоїдин, отримували зрізи товщиною в 10 мкм, які фарбували гематоксиліном-еозином. Дослідження гістологічних зрізів проводили на мікроскопах Olympus CX-41 і МБС-2.

2.8. Медикаментозне лікування

В обох групах застосовували традиційну (типову) схему медикаментозного лікування, що передбачала призначення антибактеріальної терапії із врахуванням даних мікробіологічних досліджень - чутливості мікрофлори до антибіотиків, а також здатність антибіотика до накопичення в кістковій тканині. Серед таких засобів перевагу надавали антибіотикам групи лінкозамідів, а саме далацин (кліндаміцин) в дозі 600 мг\2 рази на добу внутрішньом'язово впродовж 10 - 14 днів; антибіотикам групи спіроміцинів, а саме, роваміцину по 3 млн\3рази на добу перорально впродовж 10-14 днів. Серед засобів протизапальної терапії використовували препарати групи нестероїдних протизапальних, а саме, найз (німесулід) по

1т/3 рази на добу впродовж 5-7 днів. Симптоматична терапія включала препарати нестероїдної протизапальної групи, що в більшій мірі мали знеболюючий ефект, а саме кетанов (кеторолак) по 1мл внутрішньом'язово кожні 8 годин в залежності від тривалості больового симптому, препарати з групи паракоксибів, а саме дінастат по 40 мг за 30 хвилин до операції внутрішньом'язово. З метою дезінтоксикації застосовували препарат ентеросгель по 15 мг/ 3 рази на добу впродовж 14 днів. Додатково, крім вище зазначених груп препаратів, застосовували терапію, направлену на покращення кровообігу в кістковій та оточуючих тканинах, а саме фраксіпарин по 0,6 підшкірно кожні 2 дні впродовж 20 днів, кардіомагніл по 150 мг/1раз на добу впродовж 6 місяців та спеціальні ферменти, що покращували проникність антибіотиків у вогнище запалення, а саме, вобензім по 5т/3 рази на добу впродовж 14 днів, серта по 1т/3 рази на добу впродовж 14 днів.

Окрім того, в основній групі з метою усунення імунного дисбалансу в передопераційному періоді використовували препарат "Ронколейкін" в дозі 500000 М.О. кожного 3-го дня впродовж 15 днів, внутрішньо-м'язово або підшкірно, в 3 різні точки. Він є похідним інтерлейкіну-2. Спектр його біологічної активності зводиться до прямих та опосередкованих ефектів. До прямих ефектів його біологічної дії належать: активація клональної проліферації Т-лімфоцитів, стимуляція клітинної диференціації цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимуляція клональної проліферації В-лімфоцитів, збільшення синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінів М, G, А, збільшення функціональної активності моно-нуклеарних фагоцитів, зниження рівня спонтанного та активаційного апоптозу Т-хелперів, Т-лімфоцитів. До опосередкованих ефектів відносять: корекцію субпопуляційного балансу ТН-1, ТН-2 хелперних клітин, корекцію профілю цитокінової регуляції, збільшення продукції ендогенних інтерферонів, підвищення експресії молекул адгезії рецепторів для цитокінів на цитоплазматичних мембранах різних клітин, інтенсифікацію процесів

проліферації та диференціації еозинофілів і тромбоцитів, пригнічення гемопоезу в еритроїдному та мієлоїдному паростках кровотворення, активний вплив на функцію залоз внутрішньої секреції, після застосування даного цитокіну в крові людини підвищується концентрація АКТГ та кортизолу, відбувається зниження рівня мелатоніну і тестостерону, зниження в організмі людини холестерину, фактора XII і прекалікреїну, підвищення рівня неоптерину та інсуліноподібного ростового фактору I.

2.9. Хірургічні методи лікування

Підхід до призначення хірургічного лікування був наступним. У хворих із загостренням остеомієліту нижньої та верхньої щелеп проводили розкриття гнійно-запального вогнища, хірургічну санацію порожнини рота та подальше оперативне втручання. За відсутності гостро-запальних явищ проводили санацію вогнища інфекції, видалення зубів в зоні ураження (максимально - до 12 зубів одномоментно), секвестректомію, некротомію нижньої та верхньої щелеп, блоковидну резекцію із збереженням цілісності краю нижньої щелепи, та резекцію тіла і альвеолярного відростку нижньої щелепи без збереження цілісності її краю.

Також при наявності уражень голівки виросткового відростку, гілки та тіла нижньої щелепи нами було розроблено спосіб резекції нижньої щелепи (№ 39525) з екзартикуляцією, який полягав у наступному: резекцію нижньої щелепи виконували внутрішньоротовим доступом, для чого проводили розтин слизової оболонки порожнини рота навколо шийок зубів вздовж тіла нижньої щелепи до кута щелепи і далі до висоти вінцевого виростка по крилощелепній складці, відсепаровуючи слизово-окістний клапоть. Далі відсепаровували м'язово-окістний клапоть із зовнішньої та внутрішньої сторін тіла і гілки нижньої щелепи, при необхідності - до суглобової голівки, виконували остеотомію нижньої щелепи послідовно за допомогою фрез, долота та молотка в межах здорової кістки, виділяли з футляру м'язово-окістної тканини некротизований фрагмент кістки, що видаляється,

екзартикуляцію проводили за допомогою реберного распатору, після чого утворену порожнину тампонували.

2.10. Статистичні методи дослідження

Отримані дані лабораторних досліджень наведені в Міжнародній системі одиниць та оброблені методами варіаційної статистики з використанням вбудованих програм "Statistica" і "Excel" (OS Windows). Визначали середні значення і середні відхилення в кожній з вибраних груп, довірчі інтервали достовірності згідно параметричних і непараметричних критеріїв. Використаний кореляційний аналіз дозволив з'ясувати варіації досліджуваних показників, встановити кореляційну залежність і її ступінь. Позитивний кореляційний зв'язок розглядали як синергічний, негативний - як конкурентний.

Вибір критеріїв екстраполяції і визначення оптимального об'єму представників вибірки для експериментальних досліджень здійснювали на підставі традиційних методик [58]. Представництво об'єму вибірки визначали на підставі задовільнення імовірності $p=0,9-0,95$ при довірчому інтервалі (0,5-0,6) середнього значення результатів вимірювання з використанням методу Фішера-Ст'юдента. Для оцінки варіабельності і рівномірності розподілу оцінювали ступінь розсіювання ознаки (не більше 20%).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСТЕОМІЄЛІТОМ ЩЕЛЕП НА ТЛІ НАРКОТИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

3.1. Розповсюдженість остеомієлітів серед різних груп населення

Для визначення розповсюдженості остеомієлітів серед різних груп населення на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця впродовж п'яти років (2004-2008 рр.) проводились дослідження по визначенню кількісного складу остеомієлітів щелеп серед населення. Дані досліджень представлені на рис. 3.1.

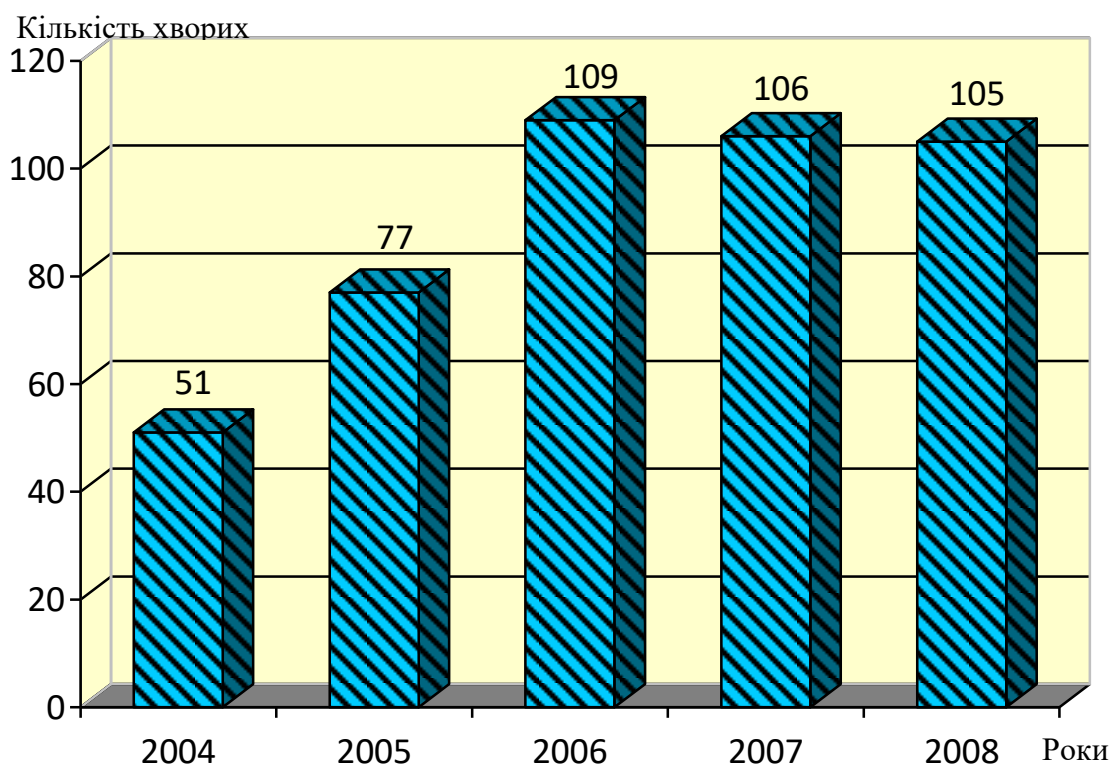


Рис. 3.1. Динаміка розподілу загальної кількості остеомієлітів щелеп серед населення впродовж п'яти років.

Дані, представлені на рис. 3.1., свідчать, що загальна кількість остеомієлітів щелеп хворих у 2008 році в порівнянні з 2004 роком збільшилася майже вдвічі, причому найбільша кількість остеомієлітів щелеп виявлена у хворих в 2006 році, дещо нижчою вона була у 2007 і 2008 роках.

Слід зауважити, що 50% з усіх виявлених остеомієлітів щелеп склали остеомієліти щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності.

Проведені дослідження дозволили розподілити остеомієліти щелеп згідно діагнозу на класичні форми та остеомієліти щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності (рис. 3.2.).

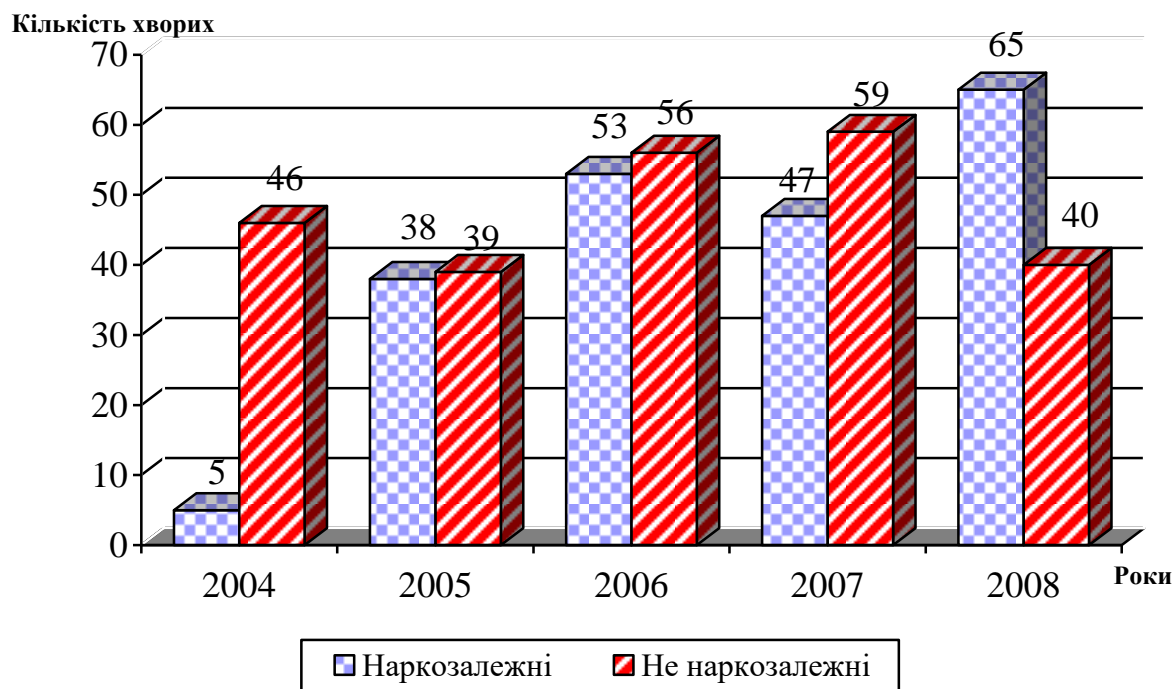


Рис. 3.2. Кількість хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом протягом 5 років (2004-2008 роки).

Аналіз даних рис. 3.2. показав, що кількість хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності в динаміці збільшилася в 13 разів, а кількість форм з класичним перебігом впродовж п'яти років також збільшилася, але не на значну величину (в 1,33 рази).

Співвідношення остеомієлітів щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності і класичних остеомієлітів хронічної форми і на стадії загострення протягом 2004-2008 років дозволили зробити певні висновки (рис. 3.3. і рис. 3.4.). Серед остеомієлітів щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності абсолютна кількість хронічної форми і на стадії загострення впродовж чотирьох років за величиною майже не відрізнялася. Виключення складає

2008 рік, в якому кількість хронічних форм остеомієлітів щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності збільшилась більш як у п'ять разів (рис. 3.3).

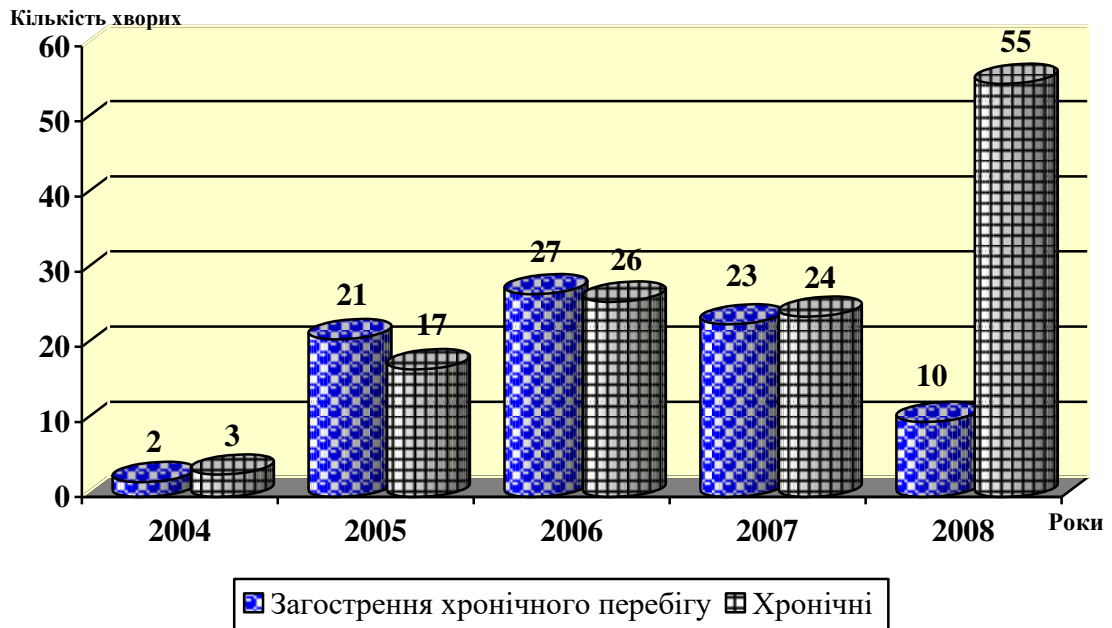


Рис. 3.3. Розподіл остеомієлітів щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності на стадії загострення хронічного перебігу та хронічні форми.

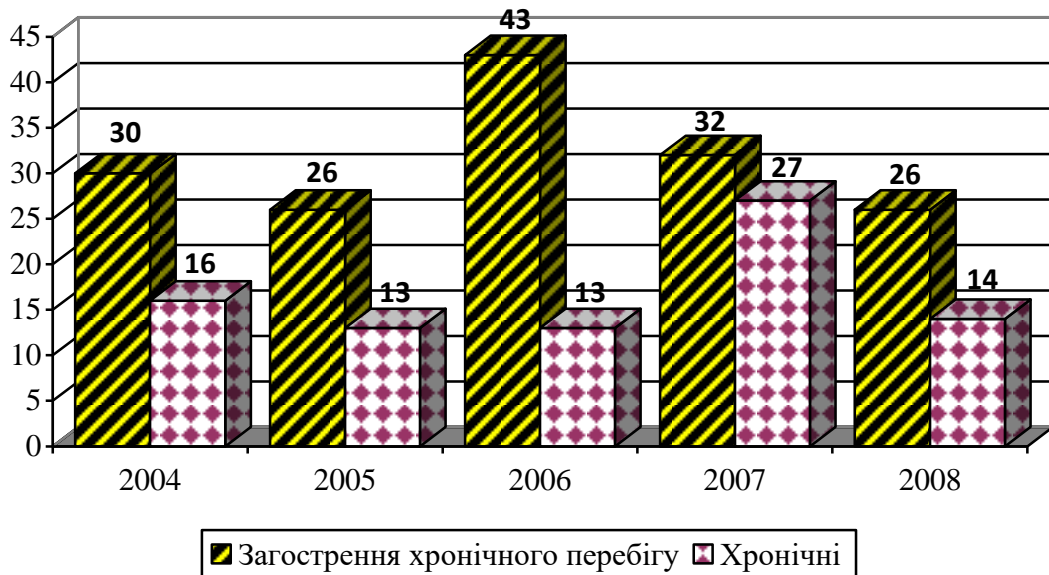


Рис. 3.4. Розподіл класичних остеомієлітів щелеп на стадії загострення хронічного перебігу та хронічні форми.

Дещо інша картина відмічена при аналізі діаграм, зображених на рис.3.4. Розподіл класичних остеомієлітів щелеп на хронічні форми та хронічні на стадії загострення показав, що серед класичних остеомієлітів домінували хронічні форми на стадії загострення, а не хронічні форми, як це мало місце з остеомієлітами щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності. Найбільша різниця в кількості хронічних форм та стадії загострення хронічних форм у хворих з класичним остеомієлітом виявлена у 2006 році. Загострення хронічної форми у хворих більше ніж в 3 рази перевищували хронічні.

Згідно клінічним особливостям перебігу класичного остеомієліту щелеп, вивчено розподіл хворих на одонтогенні та посттравматичні форми, а також за їх клінічним перебігом (рис. 3.5.). Розподіл хворих з класичним остеомієлітом щелеп на одонтогенні та посттравматичні форми довів, що частка одонтогенних форм, в основному, є більшою в порівнянні з кількістю посттравматичних форм. Особливо велика різниця в кількості між цими формами виявлена в 2005-2007 роках.

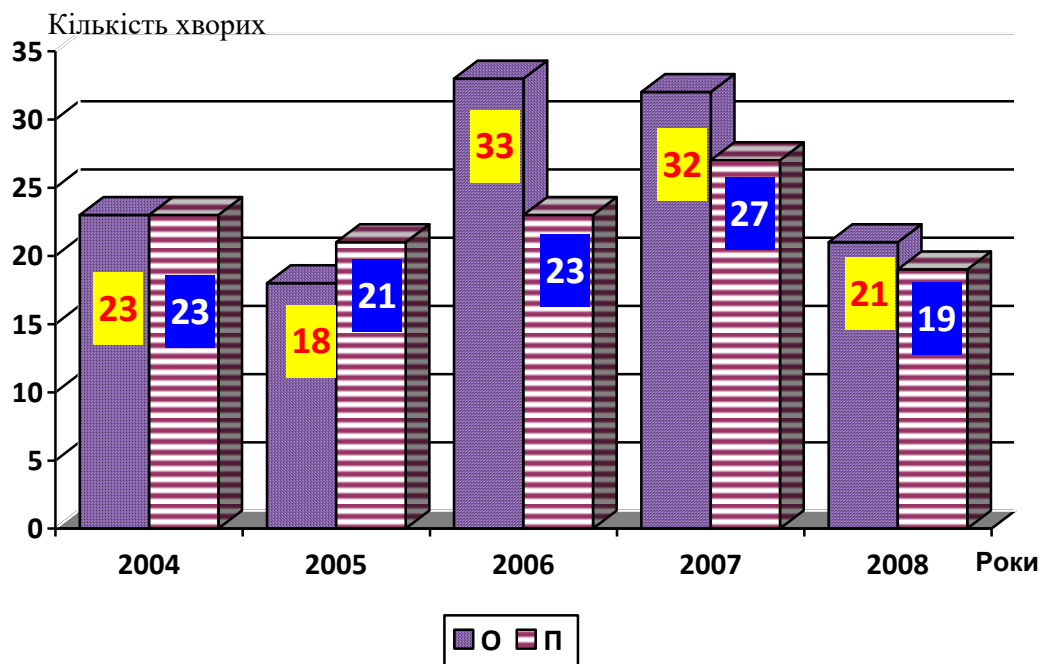


Рис. 3.5. Розподіл класичних остеомієлітів щелеп на одонтогенні та посттравматичні.

Дані клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця свідчать, що більшість хворих згідно клінічного перебігу, а саме 79%, складають хворі на хронічний остеомієліт щелеп на тлі наркотичної залежності, при цьому кількість резорбтивних (патологічних) зламів щелеп дорівнювала всього 13% (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

***Розподіл хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за клінічним перебігом з 01.01.2005 по 31.12.2008 рр. (дані клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця)**

Діагноз	Абс.	%
Загострення хронічного остеомієліту	21	21%
Хронічний остеомієліт	79	79%
Загальна кількість остеомієлітів	100	100

Примітка. * - враховували лише повністю обстежених хворих. Серед цих хворих у 13 % спостерігали резорбтивні злами щелеп.

Проведенні спостереження за розподілом хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за локалізацією та розповсюдженістю процесу на верхній та нижній щелепах (табл. 3.5, 3.6).

Таблиця 3.5

Розподіл хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за локалізацією процесу на верхній та нижній щелепах (дані клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця)

Локалізація зони остеомієліту	Абс.	%
Ізольоване ураження верхньої щелепи	11	11
Ізольоване ураження нижньої щелепи	60	60
Поєднане ураження верхньої та нижньої щелеп	29	29
Всього пацієнтів	100	100

Вивчення розподілу хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за розповсюдженістю процесу на верхній або нижній щелепах (табл. 3.5, 3.6), показало, що в більшості випадків процес мав ізольоване ураження на нижній щелепі та складав 60%. Варто зауважити, що 25% хворих мали поєднане ураження обох щелеп.

Таблиця 3.6

Розподіл хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності в залежності від розповсюдженості процесу на верхній чи нижній щелепах

Розповсюдженість зони остеомієліту	Абс.	%
Остеомієліти в межах від 3 до 5 лунок зубів на верхній або нижній щелепі	37	37
Остеомієліти в межах від 6 лунок зубів до $2\frac{2}{3}$ довжини тіла та альвеолярного відростку верхньої або нижньої щелепи	41	41
Остеомієліти в межах ураження гілки, тіла та альвеолярного відростку нижньої щелепи	23	23
Остеомієліти в межах всього тіла та альвеолярного відростку верхньої або нижньої щелепи без ураження гілок н\щ	27	27
Всього	128	128

Примітка. - В таблиці 3.6 розрахунки вели наступним чином, якщо у хворого уражені обидві половини нижньої або верхньої щелепи, тоді кожне ураження зараховувалось як один окремий випадок.

Вивчення розподілу хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за розповсюдженістю процесу показало, що в 41% хворих розповсюджені зони остеомієліту виявлені в межах від 6 лунок зубів до $2\frac{2}{3}$ довжини тіла та альвеолярного відростку верхньої чи нижньої щелеп, в той час як 27% мали поєднане ураження всього тіла та альвеолярного відростку верхньої та нижньої щелеп без ураження гілок нижньої щелепи (табл. 3.6).

Таким чином, вивчення питання розповсюдженості остеомієлітів щелеп серед різних груп населення дозволило виявити певні закономірності:

1) високий рівень хворих з остеомієлітом щелеп впродовж останніх трьох років; 2) кількість остеомієлітів щелеп у наркоманів більша в порівнянні з ненаркоманами; 3) хронічні форми остеомієліту домінують над хронічними в стадії загострення, тоді коли серед класичних остеомієлітів привалюють хворі з загостреною стадією хронічної форми, причому найбільша різниця між кількістю загострених і хронічних форм спостерігалася в 2006 році.

Аналіз розподілу хворих з остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за його клінічним перебігом і за розповсюдженістю процесу показав, що більше 2/3 хворих (79%) від загальної їх кількості склали хронічні остеомієліти і лише у п'ятій частини хворих була діагностована загострена форма остеомієліту щелеп. Варто зауважити, що, згідно локалізації процесу, 60% хворих мали ізольоване ураження нижньої щелепи, 29% - поєднане ураження верхньої і нижньої щелеп, і лише 11% припадає на ізольоване ураження верхньої щелепи; за розповсюдженістю зони остеомієліту 41% від загальної кількості хворих належать остеомієлітам, що поширювались в межах від 6 лунок до 2/3 довжини тіла та альвеолярного відростку верхньої або нижньої щелеп.

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступній роботі:

1. Особливості перебігу остеомієліту щелеп у наркозалежних, токсикоманів, та ВІЛ-інфікованих осіб: розділ в підручнику \ Основи стоматології \ [В. О. Маланчук, А. В. Борисенко, Л. В. Харьков та ін.]. – К.: Медицина. - 2009. -592 с.

3.2 Особливості клінічного перебігу та результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом, за даними клініки щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця у 2004-2005 роках.

Було проведено порівняння двох груп хворих за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань та шкідливих звичок, тривалістю хвороби та вживанням наркотичних засобів, локалізацією процесу на щелепах, особливістю клінічної картини та перебігу, наявністю гнійно-септичних ускладнень та летальних випадків. Проведений також аналіз результатів лікування та порівняння їх ефективності з точки зору частоти рецидивів.

Таблиця 3.7

Особливості клінічного перебігу остеомієліту щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом у хворих, що лікувалися у клініці кафедри у 2004-2005 роках

Клінічні ознаки	Хворі остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (1 –а група) n=40	Хворі остеомієлітом щелеп з класичним перебігом (2 – а група) n=41
Віковий діапазон та стать	Чоловіки - 87,5% (35): - хворих у віці від 20-40 років - 94,28% (33); жінки - 12,5% (5) хворих у віці від 20-30 років - 60% (3).	Чоловіки - 56,09% (23): - хворих у віці від 40-60 років - 43,47%; жінки - 43,91% (18) хворих у віці від 50-80 років - 55,55%.
Клінічний перебіг остеомієліту	Домінували хронічні форми - 80% (32) хворих, а кількість резорбтивних (патологічних) переломів - 17,5% (7) хворих.	Домінували загостренні форми остеомієліту - 70,73% (29) хворих, хронічний перебіг - у 29,27% (12) хворих.

Продовження табл. 3.7

Супутні захворювання	У 100% - шкідливі звички (вживання наркотичних речовин типу «Вінт», тютюну, алкоголю); у - 82,5% (33) хворих гепатити В і С.	У 40% (26) хворих - перенесені соматичні захворювання, серед них у 26,92% (7) хворих - хвороби дихальних шляхів, у - 32,3% (21) хворих перенесені оперативні втручання, серед них апендектомія у 66,66% (14) хворих.
Тривалість прийому наркотичних засобів	У 60% (24) хворих до 5 років.	
Тривалість хвороби	більше 12 місяців у 65% (26) хворих.	у 46,34% (19) хворих від 1 до 2 місяців.
Локалізація процесу	на нижній щелепі - 62,5% (25) хворих, на верхній щелепі - 5% (2) хворих, а поєднання процесу на обох щелепах - 32,5% (13) хворих.	На нижній щелепі – 90,2% (37) хворих, на верхній щелепі -10,8% (4) хворих.
Клінічна картина	1.Характер ураження – дифузний, від 3 лунок зубів до всього альвеолярного відростку і тіла щелепи. 2. Оголення альвеолярного відростку на значному протязі. 3. Значна гноетеча з численних нориць як екстраоральних, так і інтраоральних. 4.Швидке розхитування та випадіння зубів в зоні ураження. 5.Виражений больовий синдром та невротичні гілок трійчастого нерву	1. Характер ураження – обмежений, від 1 до 3 лунок зубів. 2. Оголення частини стінки лунки альвеолярного відростку. 3.Гноетеча з нориць помірна. Функціонує частіше одна інтраоральна або екстраоральна нориця. 4. Рухливість 1 ступеню зубів, що знаходились поряд з вогнищем деструкції. 5. Помірний больовий синдром

Порівняльний аналіз табл. 3.7, свідчить, що серед першої групи

більшість складала чоловіки - 94,28% (33) хворих у віці від 20-40 років, анамнез життя яких був обтяжений вживанням наркотичних речовин та супутніми захворюваннями – гепатитами В і С - 82,5% (33) хворих; при чому у 60% (24) хворих тривалість прийому наркотичних препаратів була до 5 років, а тривалість хвороби у 65% (26) хворих - більше 12 місяців; локалізація процесу у більшості хворих першої групи – на нижній щелепі - 62,5% (25) хворих, причому поєднане ураження обох щелеп було характерно лише для 32,5% (13) хворих. У другій групі суттєвої різниці за статтю не було виявлено, приблизно однакова кількість як чоловіків, так і жінок, відповідно - 56,09% (23) і 43,91% (18) хворих. Втім, віковий діапазон на відміну від першої групи суттєво відрізнявся. Більшість і жінок, і чоловіків були у віці від 40-60 років, причому анамнез їх був обтяжений наявністю супутніх соматичних захворювань у 40% (26) хворих, серед яких домінували хвороби дихальних шляхів, а перенесені оперативні втручання були відмічені у 32,3% (21) хворих. Тривалість хвороби майже у половини хворих була від 1 до 2 міс., а локалізація процесу у 90,2% (37) хворих на нижній щелепі.

Таблиця 3.8

Результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та з класичним перебігом, що лікувалися у клініці кафедри у 2004-2005 роках

Результати лікування	Хворі остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (1-а група) n=40	Хворі остеомієлітом щелеп з класичним перебігом (2-а група) n=41
1. Медикаментозне та хірургічне лікування	1. Традиційне комплексне лікування . 2. Секвестрєктомію проводили при сформованому секвестрі	1. Традиційне комплексне лікування 2. Секвестрєктомію проводили при сформованому секвестрі
2. Рецидив	1. Високий відсоток рецидиву - 82,5 %, серед яких 60% складала хворі, що приймали наркотичних засобів.	1. Відсоток рецидиву – 10-15 %.

Продовження табл. 3.8

3. Гнійно-септичні ускладнення (сепсис, абсцес мозку, менінгіт) та летальність	У 25% (10) хворих	Не зустрічались
--	-------------------	-----------------

Дані, наведені в таблиці 3.8, свідчать, що підхід до лікування в обох групах хворих не відрізнявся. Проводили традиційне комплексне лікування та наступне оперативне втручання – секвестректомію (при сформованому секвестрі). Втім, результати лікування мали суттєві відмінності. Так, в першій групі, рецидиви після лікування виникли у 82,5% хворих, серед яких 60% склали хворі, що продовжували прийом наркотичних препаратів. В другій групі частота рецидивів не перевищувала 10-15%. Також потрібно зазначити, що у 25% (10) хворих у першій групі виникали гнійно-септичні ускладнення, наслідком яких був летальний кінець. У другій групі такі ускладнення та летальні випадки не спостерігали.

Таким чином, результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за 2004-2005 роки свідчать про низьку клінічну ефективність традиційних методів консервативного та хірургічного лікування, що полягає у високій частоті рецидивів в післяопераційному періоді у 82,5% хворих у порівнянні з перебігом остеомієліту у хворих, які не вживали наркотичні речовини у 10-15%, та в подальшому прогресуванні процесу, а продовження вживання наркотичних засобів у 25% хворих призвело до летальних випадків від гнійно-септичних ускладнень.

3.3. Клінічні особливості перебігу остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Для визначення загального та стоматологічного стану здоров'я хворих остеомієлітом щелеп проведені дослідження по вивченню клінічних особливостей його протікання. Було здійснене обстеження і лікування 78 хворих з діагнозом остеомієліт щелеп на тлі наркотичної залежності. В результаті проведених досліджень виявлено, що остеомієлітичний процес у наркоманів характеризувався важким і атиповим перебігом (рис. 3.6., 3.7.).

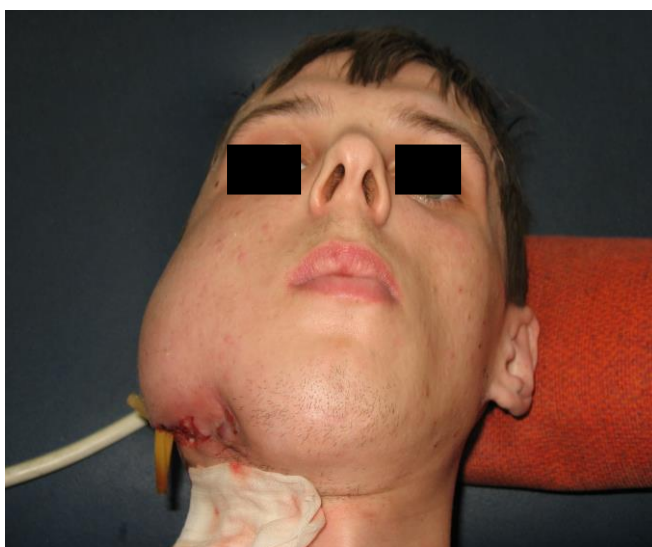


Рис.3.6. Хворий В., 19 років. Дифузний остеомієліт нижньої щелепи.



Рис. 3.7. Хворий П., 30 років. Хронічний дифузний остеомієліт нижньої щелепи з численними норцями на шкірі лівої половини обличчя.

Майже у всіх хворих відзначали гіпоергічний тип запальної реакції, що проявлявся в'ялим клінічним перебігом з частими рецидивами, тривалими ниючими болями по ходу гілок n.trigeminus, перманентною гноетечією з численних нориць, довготривалою хронічною інтоксикацією, відсутністю температурної реакції.

В місцевому статусі була характерна безболісність хронічних інфільтратів, оголення альвеолярного відростку як в межах однієї лунки, так і на всьому його протязі. Колір оголеної некротизованої кістки варіював від світло-коричневого, брудно-сірого, жовто-сірого і до темно-коричневого, спостерігалася підвищена щільність ураженої кісткової тканини за рахунок склерозуючих процесів (рис. 3.8.).



Рис.3.8. Хворий С., 24 роки. Дифузний
остеомієліт нижньої щелепи.

У хворих спостерігали оголення некротизованих ділянок альвеолярного відростку нижньої щелепи, причому зона ураження не співпадала з класичними зонами і типами секвестрації, визначеними Уваровим В.М. [97] з урахуванням кровопостачання нижньої щелепи. Остеомієлітичний процес у наркоманів характеризувався ураженням кількох зон відразу і швидким поширенням на раніше неушкоджені ділянки. Нові вогнища остеомієліту і рецидиви захворювання виникали навіть після проведення радикальних

оперативних втручань, в тому числі по типу розширеної некротомії і часткових резекцій щелепи до візуально нібито здорової кістки (рис. 3.9., 3.10.).



Рис. 3.9. Хворий Б., 28 років. Дифузний остеомієліт верхньої щелепи.

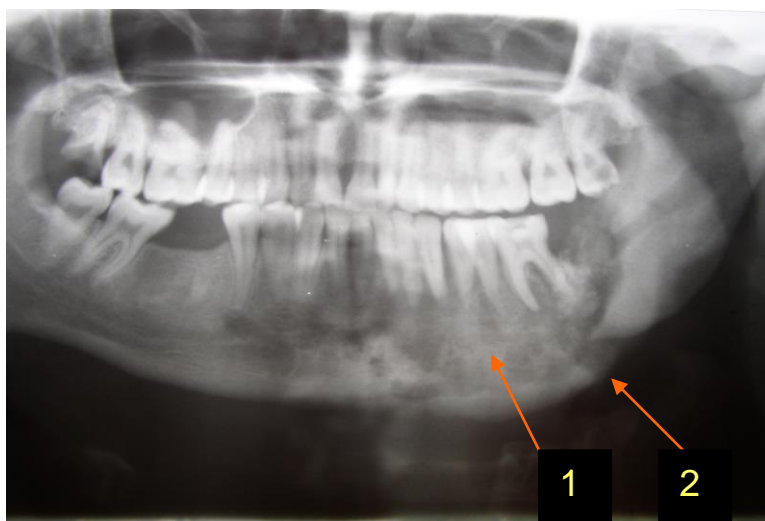


Рис. 3.10. Ортопантомограма хворого Б., 30 років, з дифузним остеомієлітом нижньої щелепи (1 - великі за розмірами секвестри в ділянці тіла нижньої щелепи; 2 - резорбційний перелом нижньої щелепи).

Клінічний приклад: хворий К., 32р. № історії хвороби 5006, поступив до КМКЛ №12, ЩЛВ №2 29.03.06 р. з приводу хронічного остеомієліту нижньої щелепи в ділянці правого тіла та гілки на тлі наркотичної залежності. З анамнезу відомо, що з приводу даного захворювання хворий поступав на госпіталізацію 5 разів. За цей період (2 роки) йому декілька разів проводили операції по типу некротомій та санації порожнини рота. Також в

анамнезі у хворого були такі супутні захворювання: ВІЛ – інфекція, гепатит С, тривалий прийом наркотичного препарату первітину («вінт»), протягом 8 років. Під час останньої госпіталізації хворому проведено оперативне втручання - розширена некротомія нижньої щелепи в межах правого альвеолярного відростку, тіла та гілки. Але, через місяць після операції він знову звернувся за допомогою, оскільки процес продовжував прогресувати, про що свідчить поява нориць з масивною гноетечією на шкірі обличчя та в порожнині рота, повторне оголення тіла нижньої щелепи справа, масивні інфільтрати в обох білявушно-жувальних ділянках, обмеження відкривання рота. При цьому рентгенологічно визначались нові вогнища остеомієліту як з лівої, так і з правої сторони нижньої щелепи.

Зона некрозу кісткової тканини виходила за межі, клінічно і рентгенологічно визначених зон розповсюдження патологічного процесу. Це, зокрема, було пов'язано з більш інтенсивним ураженням спонгіози порівняно з кортикальною пластинкою кістки, і з поширенням процесу як в поперечному, так і в повздовжньому напрямках. На тлі швидкої деструкції кісткової тканини, реакція м'яких тканин була сповільненою і в багатьох випадках в'ялою (рис. 3.11.).

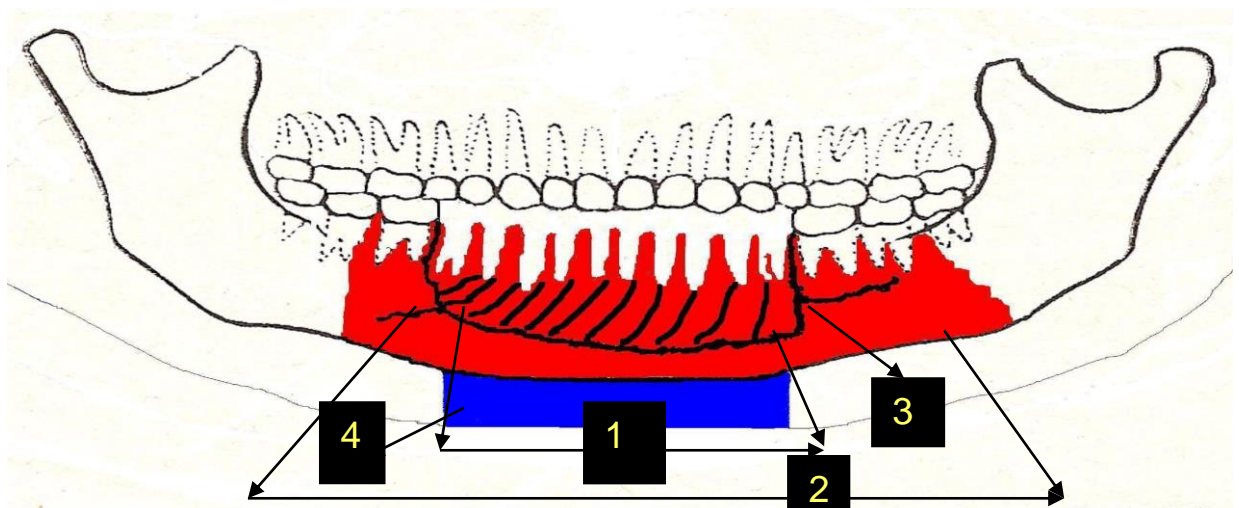


Рис. 3.11. Схема клініко-рентгенологічних проявів ураження нижньої щелепи у хворих остеомієлітом на тлі наркотичної залежності: 1 – сформований секвестр; 2 – зона деструкції кістки; 3 – демаркаційна лінія, 4 – межі реакції м'яких тканин.

Відзначали значну частоту гіперплазії окістя із відкладенням масивних періостальних нашарувань кісткової речовини, а в ділянках секвестрації – окістя зазнавало виразних рубцевих змін.



Рис. 3.12. Макропрепарат половини нижньої щелепи (розміри 13×3,5см) хворого О., 27 років з дифузним остеомієлітом нижньої щелепи.

На рис. 3.12. визначаються масивні періостальні нашарування, що сягають розмірів від 3 до 5 мм, ділянки некрозу та остеолізу кістки нижньої щелепи.

Клінічний приклад: хворий О., 27 р., № історії хвороби 7046, поступив до КМКЛ №12 ЩЛВ № 2 06.05.06 р. з приводу хронічного остеомієліту нижньої щелепи на тлі наркотичної залежності. В анамнезі хворого вказано, що з приводу даного захворювання поступав на госпіталізацію 5 разів. За цей період (2 роки) йому декілька разів проводили операції по типу некротомій та санації порожнини рота. Також, в анамнезі хворого були супутні захворювання: гепатит В, сифіліс. Протягом 10 років хворий приймав наркотичний препарат первітин («вінт»). Під час останньої госпіталізації йому проведено оперативне втручання - розширену некротомію нижньої щелепи, ревізію вогнища запалення. В результаті операції видалені некротизовані ділянки нижньої щелепи, що представляли собою два

фрагменти розміром 3,5×13 см кожний, при цьому характерним була наявність патологічних періостальних нашарувань впродовж всієї поверхні видалених фрагментів нижньої щелепи товщиною від 3 до 5 мм. Як на внутрішній, так і на зовнішній поверхні нашарувань були наявні численні вогнища некрозу, узури, з яких виділявся гній. Обидві суглобові голівки узуровані, потовщені, з численними вогнищами некрозу, при цьому суглобовий диск та суглобова капсула відсутні (зруйновані).

Таким чином, результати вивчення клінічних особливостей перебігу остеомієліту щелеп на тлі наркотичної залежності виявили ряд особливостей: 1) характерний для цієї нозології важкий і атиповий перебіг остеомієлітичного процесу, що характеризується ураженням кількох зон щелепи відразу; 2) швидким поширенням запалення на раніше не уражені ділянки щелепи; 3) гіпоергічним типом запальної реакції з в'ялим клінічним перебігом; 4) ниючими болями; 5) гноєтечією з нориць; 6) довготривалою інтоксикацією; 7) виникненням нових вогнищ остеомієліту і рецидивів навіть після радикальних оперативних втручань.

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступній роботі:

1. Маланчук В. О. Клінічні особливості остеомієліту щелеп у хворих з наркотичною залежністю / В. О. Маланчук, А. В. Копчак, І. С. Бродецький // Український медичний часопис. - 2007. - № 4. – С. 111-117.

3.4. Особливості рентгенографічної картини у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Проведено вивчення особливостей рентгенографічної картини у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності. Ці дослідження проводили з допомогою КТ-3D, що дозволило визначити розміри ураження нижньої та верхньої щелеп, підрахувати кількість та відсоток уражень їх анатомічних структур та деяких прилеглих кісток щелепо-лицевої ділянки (табл.3.9-3.11).

Таблиця 3.9

Розміри ураження нижньої та верхньої щелеп у хворих з остеомієлітом на тлі наркотичної залежності (n=51)

Назва кісток	Розміри (см)							
	1-5		5-10		10-15		15-20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нижня щелепа	9	33,33	8	29,62	4	14,81	6	22,22
Верхня щелепа	10	43,5	10	43,5	3	13,04	1	4,34

Дані табл.. 3.9 свідчать, що на нижній щелепі домінували ураження розміром від 1-5 см та від 5-10 см відповідно, що складало 33,33% та 29,62%. На верхній щелепі спостерігали однакові відсотки ураження (по 43,5%) при розмірі вогнища від 1-5 см та від 5-10 см.

Вивчення уражень остеомієлітом анатомічних структур нижньої щелепи та квадрантів верхньої щелепи показало, що в більшості хворих серед анатомічних структур нижньої щелепи уражались тіло та гілка, що відповідно склало 59,26%. На верхній щелепі в більшій мірі спостерігали ураження в обох квадрантах щелеп, що становило 56,53% (табл.3.10).

Таблиця 3.10

**Ураження остеомієлітом структур нижньої щелепи та
квADRANTІВ верхньої (%)**

Нижня щелепа (n=29)			Верхня щелепа (n=23)	
1\2 тіла щелепи	Тіло щелепи	Тіло та гілка	Одна	Дві
37,03	11,11	59,26	43,47	56,53
n=10	n=3	n=16	n=10	n=13

Примітка. В табл. 3.9 та 3.10 розрахунки вели наступним чином: якщо у хворого уражені обидві половини нижньої щелепи або верхньої щелепи, тоді кожне ураження зараховували як один окремий випадок.

Вивчені ураження остеомієлітом структур верхньої щелепи у хворих на тлі наркотичної залежності. Дані табл. 3.11 показують, що серед основних анатомічних структур верхньої щелепи більший відсоток ураження був характерний для гайморової пазухи та її стінок, що складало 100%, при цьому передня, нижня, медіальна стінки були уражені у всіх хворих. Піднебінні відростки та бугри щелеп також були уражені у більшості хворих та складали відповідно 69,56% та 73,9%. При цьому потрібно зазначити, що більшість випадків ураження піднебінних відростків була двостороння та становила 43,46%, а для бугрів щелеп було характерним одностороннє ураження (56,52%).

Таблиця 3.11

Ураження остеомієлітом структур верхньої щелепи у хворих на тлі наркотичної залежності

Анатомічні структури	Абс.	%
1. Піднебінні відростки (загальна кількість)	17	73,9
• одностороннє ураження	7	30,43
• двостороннє ураження	10	43,46
2. Стінки гайморових пазух (загальна кількість)	23	100
• передня	23	100
• задня	13	56
• нижня	23	100
• верхня	2	8,69
• медіальна	23	100
• латеральна	12	52,17
3. Бугор (загальна кількість)	16	69,56
• одностороннє ураження	13	56,52
• двостороннє ураження	3	13,04
4. Орбіта (загальна кількість)	2	8,69
• одностороннє ураження	-	-
• двостороннє ураження	2	8,69

Обстежені хворі з ураженням остеомієлітом прилеглих до верхньої щелепи кісток щелепно-лицевої ділянки. Виявлено, що в більшості випадків серед прилеглих до верхньої щелепи кісток, ураженню піддавались леміш та крилоподібні відростки (56,52%, 43,47%). Варто зазначити, що ураження крилоподібних відростків, в основному, було одностороннім та становило 26,08% (табл. 3.12).

**Ураження остеомієлітом прилеглих до верхньої щелепи кісток
щелепно-лицевої ділянки**

Анатомічні структури	Абс.	%
1. Крилоподібні відростки (загальна кількість)	10	43,47
• одностороннє ураження	6	26,08
• двостороннє ураження	4	17,39
2. Вилична кістка (загальна кількість)	7	30,42
• одностороннє ураження	5	21,73
• двостороннє ураження	2	8,69
3. Леміш	13	56,52
4. Сконева кістка	1	3,7

Аналіз комп'ютерних томограм та 3-D візуалізація дозволили виявити певні особливості рентгенологічної картини остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності, а саме: в більшості випадків на нижній щелепі візуалізуються періостальні реакції у вигляді лінійних періоститів та періостальної новоутвореної кісткової тканини по типу торочкоподібного періоститу, а також явищ гіперостозу, що муфтоподібно охоплюють кістку та розповсюджуються як по зовнішній, так і по внутрішній поверхні, збільшуючи її об'єм (рис. 3.16.-3.18).

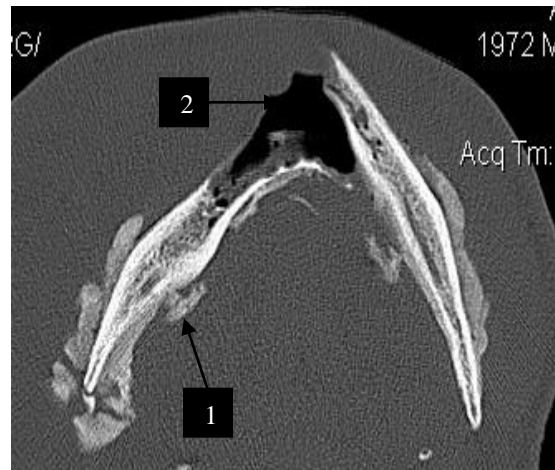


Рис. 3.13. КТ хворого А., 32 років, з дифузним остеомієлітом нижньої щелепи, патологічний (резорбтивний) злам в ділянці 31 і 32 зубів (2).

На рис. 3.14. відмічені масивні періостальні нашарування по типу торочкоподібного періоститу (1).

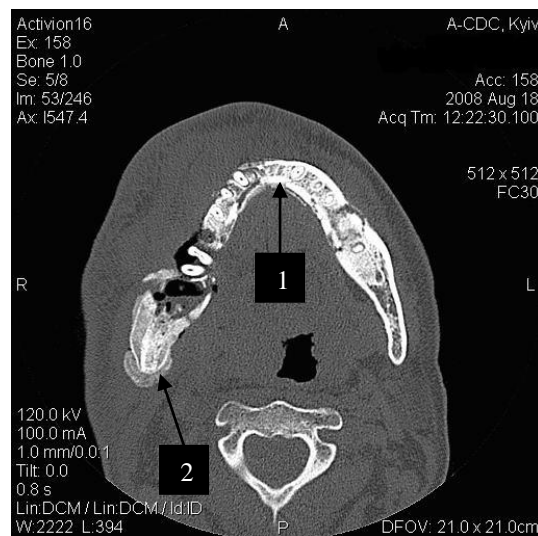


Рис. 3.14. КТ хворого З., 30 років, з дифузним остеомієлітом нижньої щелепи, (1 – лінійні періостальні нашарування; 2 – явище гіперостозу в ділянці правої гілки нижньої щелепи).

Аналіз даних, представлених на рис. 3.15., дозволив виявити дифузне поширення запального процесу у верхній щелепі з розповсюдженням на стінки пазух, піднебінні відростки, бугри щелеп.

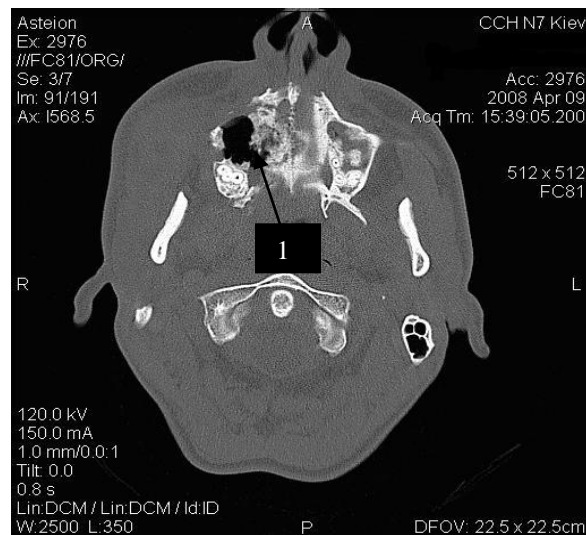


Рис. 3.15. КТ хворого З., 27 років, з дифузним остеомієлітом верхньої щелепи (1 - деструкція та остеосклероз піднебінних відростків, стінок гайморових пазух та бугрів щелепи).

Аналіз даних, представлених на рисунках - 3.16.-3.18., дозволив виявити розповсюдження процесу на суміжні кістки щелепно-лицевої ділянки, а саме, на виличні та скроневі кістки, леміш, крилоподібні відростки основної кістки.

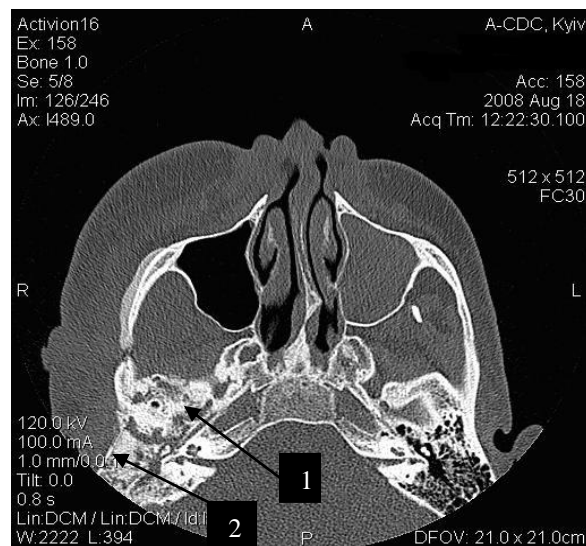


Рис. 3.16. КТ хворого З., 30 років з дифузним остеомієлітом кісток обличчя (1- деструкція та остеосклероз правої скроневої кістки; 2 – явище гіперостозу).

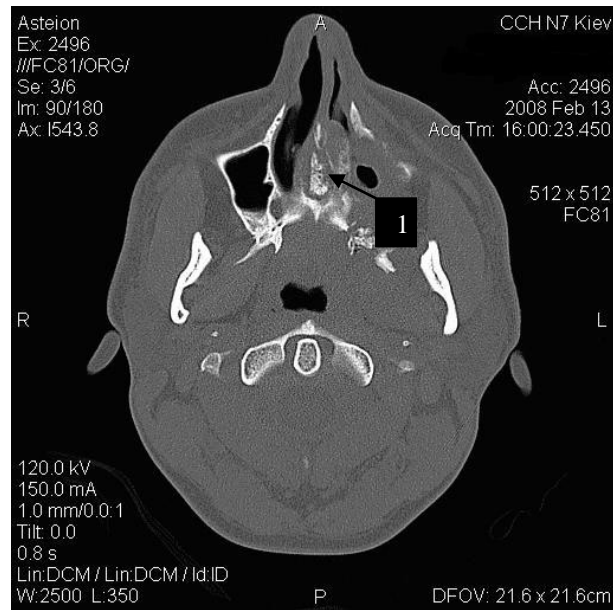


Рис. 3.17. КТ хворого О., 28 років з дифузним остеомієлітом верхньої щелепи зліва (1 - деструкція та остеосклероз леміша).

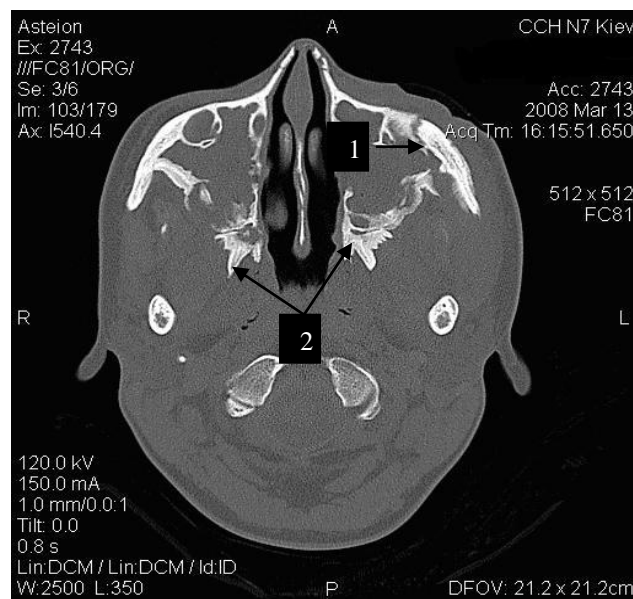


Рис. 3.18. КТ хворої К., 27 років з дифузним остеомієлітом кісток обличчя (верхньої щелепи, виличних кісток, основної кістки)
(1 - деструкція та періостальні нашарування по типу торочкоподібного періоститу в ділянці лівої виличної кістки; 2 - деструкція і остеосклероз в ділянці крилоподібних відростків основної кістки з обох сторін).

Застосування КТ-3D дозволило вивчити поширеність патологічного процесу у вигляді виходу поза межі демаркаційної лінії, в більшості випадків відмічається масивна ділянка остеосклерозу, в центрі кістки був виявлений секвестр (рис. 3.19.).



Рис. 3.19. КТ хворого Н., 29 років з дифузним остеомієлітом нижньої щелепи справа.

У післяопераційному періоді (тотальна некротомія) після видалення нижньої щелепи відмічалось утворення нової кісткової тканини у вигляді масивних періостальних нашарувань по типу торочкоподібного періоститу (рис. 3.20.).

На рисунку 3.21. візуалізуються структури секвестрів, при цьому чітка диференціація на кортикальні та губчасті секвестри у обстежених хворих була відсутня. Виявлений комбінований секвестр з ураженням кортикальної та губчастої кісткової речовини.

Застосування КТ та 3D візуалізації дозволили вивчити розповсюдження дифузного остеомієліту на нижній щелепі на тіло, альвеолярний відросток, гілку, суглобовий та вінцевий відростки та виявити масивні періостальні нашарування по типу торочкоподібного періоститу (рис. 3.22.).



Рис. 3.20. КТ-3D хворого М., 33 роки. Стан після тотальної некротомії нижньої щелепи через 3 міс.

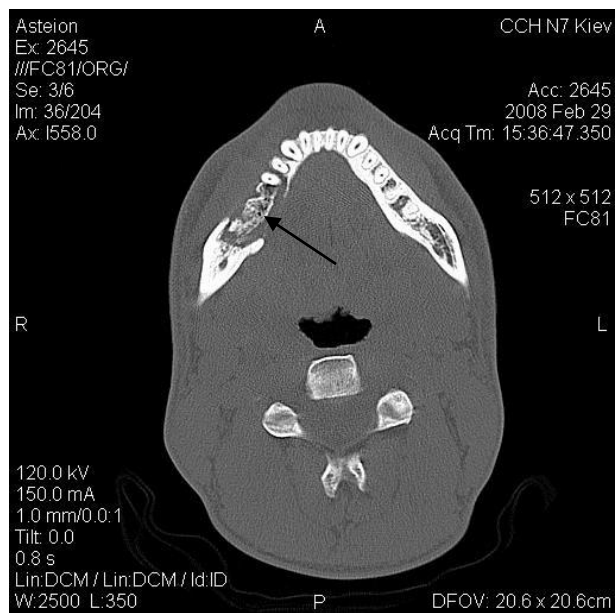


Рис. 3.21. КТ хворого Н., 29 років з дифузним остеомієлітом правої половини нижньої щелепи.

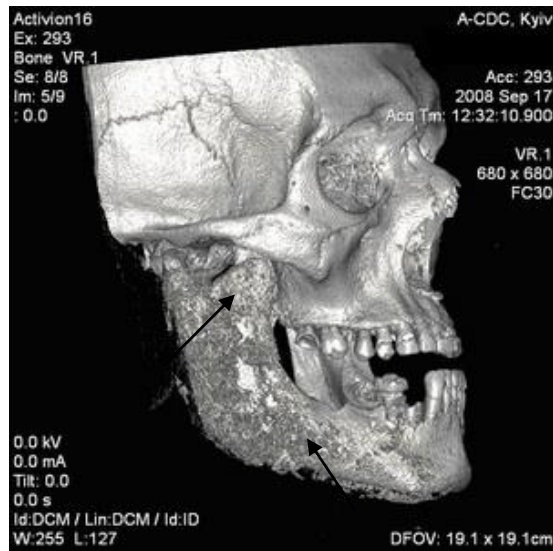


Рис. 3.22. КТ-3D хворого Ш., 27 років, на дифузний остеомієліт нижньої щелепи.

Таким чином, вивчення рентгенографічної картини остеомієліту щелеп на тлі наркотичної залежності з використанням КТ-3D визначило його переваги в порівнянні зі звичайними рентгенограмами, які заключались у:

- 1) визначені точної локалізації вогнища запалення в будь-якому місці мозкового та лицевого черепу, поширеність та межі ураження щелепно-лицевої ділянки, ступінь сформованості секвестру, наявність процесу на ранній стадії, коли клінічні та лабораторні прояви ще відсутні;
- 2) виявленні ураження тих кісткових структур, які безпосередньо прилягають до мозкових оболонок, що, в свою чергу, дає можливість спробувати запобігти розвитку таких грізних гнійно-запальних ускладнень як: менінгіт, сепсис, абсцес мозку та інше;
- 3) виявленні залишкових секвестрів в післяопераційному періоді в рубцево-змінених тканинах;
- 4) чіткому зображенні ураження кісткових структур незалежно від стадії процесу (тобто при загостренні процесу, що особливо стосується верхньої щелепи);
- 5) одночасній візуалізації щелепно-лицевої ділянки в різних проекціях та на всій протяжності, що на відміну від звичайних рентгенограм, дозволяє

робити кілька знімків в різних проекціях. Важливим також є мале променеве навантаження, що дозволяє використовувати його як в доопераційному періоді, так і після операцій.

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступній роботі:

1. Маланчук В. О. Особливості рентгенологічної картини остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності / В. О. Маланчук, І. С. Бродецький, Л. Р. Забудська // Український медичний часопис. – 2009. - № 2. - С. 122-125.

3.5. Оцінка змін імунологічних показників в крові хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, в яких виявлені гепатити С, В, В+С

3.5.1. Імунологічні дослідження крові у хворих на гепатит С

Імунологічні дослідження проводили в обох (дослідна і здорова*) групах хворих. Усі хворі згідно анамнестичних даних (факторів ризику) були розділені на 4 групи. В першу входили хворі з наявністю гепатиту С в анамнезі, в другу - з наявністю гепатиту В, в третю групу - з наявністю гепатиту В+С і в четверту групу входили хворі з відсутністю гепатитів в анамнезі (табл. 3.13-3.15).

Таблиця 3.13

Результати імунологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких виявлений гепатит С (N= 22)

Показники імунного статусу	Норма (здорова група*)	Дослідна група	Норма (здорова група)	Дослідна група
	%	%	Абс.	Абс.
1	2	3	4	5
Т – лімфоцити (СД3 +), n=22	(58-76)	69±6,32	(1,1-1,7)	1,27±0,47
% цитолітичних Т – лімфоцитів (СД3 +СД56+), n=22	(0-10)	12,4±6,57 *		
% активованих Т – лімфоцитів (СД3 +HLA-DR+), n=22	(8-15)	15,6±5,72 *		
Т- хелперні лімфоцити (СД3+СД4+), n=22	(36-55)	38,24±7,27	(0,4-1,1)	0,7±0,3

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4	5
% некомпітованих Т - хелперів (CD4+45RA+), n=16	(32-49)	46,25±18,5		
Т – супресорно\цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), n=22	(17-37)	28,25±1,53	(0,3-0,7)	0,5±0,18
Тх\Тс, n=22			(1,5-2,5)	1,5±0,64 *
В-лімфоцити (CD19+), n=22	(8-19)	13,1±3,45	(0,2-0,4)	0,24±0,1
Природні кілери (CD16/CD56+), n=22	(6-26)	13,84±7,06	(0,2-0,5)	(0,2-0,5)
% активованих природніх кілерів (CD16/CD56+CD8+), n=16	(16-36)	46,68±15,4 *		
IgG, г/л, n=22	(6,5-16)	14,8±4,27		
IgA, г/л, n=22	(0,9-3,5)	3,31±1,55		
IgM, г/л, n=22	(0,6-2,5)	1,82±0,89		
ЦК, г/л, n=18	(0-0,025)	0,0375±0,023 *		
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, n=9	0,8-5,2	1,65±0,66 *		
Активність фагоцитозу, n=18	(50-90)	43,7±13,35 *		
Інтенсивність фагоцитозу, n=18	(4-15)	5,71±2,18 *		
НСТ- спонтанний, n=16	(5-20)	18,625±7,25		
НСТ – стимульований, n=16	20	28,06±9,08 *		
Функціональний резерв, n=16	(50-200)	56,2±24,41 *		
Активність комплементу CH50, n=9	(56-91)	57,7±28,04 *		

Примітка.* - здорова група – це дані норми за Дранніком Г.М. [24]. При порівнянні з дослідною групою враховували середні показники норми. N – кількість людей у дослідній групі. n – кількість показників імунітету.

Аналіз показників імунного статусу хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких згідно анамнезу та лабораторних досліджень був виявлений гепатит С, показав зниження клітинного імунітету (табл. 3.13). Так, відносна кількість цитолітичних Т-лімфоцитів (CD3+CD56+) в крові хворих остеомієлітом майже в 2,5 рази перевищує його норму; достовірно вищий рівень активованих природних кілерів (CD16/CD56+CD8+) (46,7% проти 26,0%), ЦК (0,052 г/л проти 0,025), проценту активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) (15,6% проти 11,5%) в хворих дослідженої групи в порівнянні з нормою, $p < 0,05$; дещо підвищений рівень показників гуморального імунітету (IgG, IgA, IgM) в дослідній групі, однак різниця між рівнем цих показників в дослідній групі в порівнянні з нормою не вірогідна ($p > 0,05$).

Поряд з підвищенням рівня деяких показників клітинного імунітету в крові дослідної групи хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за наявності гепатиту С виявлено зниження інших показників в порівнянні з нормою: Т-хелперних лімфоцитів (CD4+45RA+) (38,24% проти 45,5%), проценту природних кілерів (CD16/CD56+) (13,84% проти 16,0%), рівня абсолютної кількості фагоцитуючих клітин (1,65% проти 3,0%), активності фагоцитозу (43,7% проти 70%), інтенсивності фагоцитозу (5,71% проти 9,5%), функціонального резерву (56,2% проти 125,0%), активності комплементу CH50 (57,7% проти 70,3%). Їх рівень в крові дослідної групи був достовірно нижчий в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Абсолютна величина індексу T_H/T_C у хворих дослідної групи порівнянно з нормою була нижче ($1,5 \pm 0,64$ проти 2,0).

3.5.2. Імунологічні дослідження крові у хворих на гепатит В

Проведене обстеження і вивчений імунний статус у хворих з остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких згідно анамнезу та даних лабораторних показників є гепатит В. Результати обстеження представленні в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Результати імунологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких виявлений гепатит В (N=6)

Показники імунного статусу	Норма (здорова група)	Дослідна група	Норма (здорова група)	Дослідна група
	%	%	Абс.	Абс.
1	2	3	4	5
Т – лімфоцити (CD3 +), n=6	(58-76)	70,5±5,61	(1,1-1,7)	1,08±0,168
% цитолітичних Т – лімфоцитів (CD3+CD56+), n=3	(0-10)	13,5±0,7*		
% активованих Т – лімфоцитів (CD3+HLA-DR+), n=3	(8-15)	13,66±9,29		
Т- хелперні лімфоцити (CD3+CD4+), n=6	(36-55)	34,5±5,08*	(0,4-1,1)	0,53±0,097
% некомпітованих Т- хелперів (CD4+45RA+), n=3	(32-49)	47,33±14,0		
Т – супресорно\ цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), n=6	(17-37)	34,0±2,68	(0,3-0,7)	0,52±0,095
Тх\Тс, n=6			(1,5-2,5)	1,02±0,17*
В-лімфоцити (CD19+), n=6	(8-19)	14,16±3,37	(0,2-0,4)	0,21±0,046
Природні кілери (CD16/CD56+), n=6	(6-26)	12,33±5,16	(0,2-0,5)	0,18±0,069
% активованих природніх кілерів(CD16/CD56+ CD8+), n=3	(16-36)	44,66±33,5*		

Продовження табл. 3.14

1	2	3	4	5
IgG, г/л, n=6	(6,5-16)	13,4±4,48		
IgA, г/л, n=6	(0,9-3,5)	2,63±1,7		
IgM, г/л, n=6	(0,6-2,5)	2,32±1,69		
ЦК, г/л, n=3	(0-0,025)	0,052±0,01	*	
Активність фагоцитозу, n=3	(50-90)	59,66±7,23	*	
Інтенсивність фагоцитозу, n=3	(4-15)	7,8±2,6		
НСТ-спонтанний, n=3	(5-20)	26,0±10,39	*	
НСТ-стимульований, n=3	20	34,0±14,0	*	
Функціональний резерв, n=3	(50-200)	30,66±6,65	*	

Примітка. * - достовірність відмінностей порівняно з нормою (p<0,05).

Аналіз даних, представлених в таблиці 3.14, свідчить про те, що у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких згідно анамнезу і лабораторних показників виявлений гепатит В, показав значне зниження показників імунного статусу крові в порівнянні з нормою: зниження Т-хелперних лімфоцитів (CD3+CD56+) (34,5% проти 45,5%), природних кілерів (CD16/CD56+CD8+) (12,3% проти 16,0%), активності та інтенсивності фагоцитозу (59,66% проти 70,0% і 7,8% проти 9,5% відповідно), значного зниження відносної кількості функціонального резерву (30,7% проти 125,0%).

Рівень інших показників клітинного імунітету в обстежуваних хворих був дещо вищий в порівнянні зі здоровою групою: незначне підвищення Т-лімфоцитів (CD3+) (70,5% проти 65,7%), та активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) (13,7% проти 11,5%), у 2,5 рази вищий рівень цитолітичних Т-лімфоцитів (CD3+CD56+) (13,5% проти 5,0%, p<0,05), некомітованих Т-хелперів (CD4+45RA+) (47,33% проти 40,0%), Т-супресорно-цитолітичних лімфоцитів (CD3+CD8+) (34,0% проти 25,2%), В-лімфоцитів (CD19+) (14,2% проти 13,5%), IgA (2,63 г/л проти 2,2 г/л), IgM (2,32 г/л проти 1,5 г/л), ЦК

(0,052% проти 0,011, $p < 0,05$), тесту НСТ- спонтанного (26,0% проти 12,5%, $p < 0,05$), тесту НСТ-стимульованого (34,0% проти 20,0%, $p < 0,05$). Індекс $T_x \backslash T_c$ у хворих достовірно нижчий ніж в здоровій групі (1,02±0,17 проти 2,0, $p < 0,05$).

3.5.3. Імунологічні дослідження крові у хворих на гепатит В+С

Проведено вивчення впливу поєднаної форми гепатитів В+С на результати показників імунологічного статусу у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники імунологічного статусу хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності з поєднаною патологією гепатитів В+С (N=10)

Показники імунного статусу	Норма (здорова група)	Дослідна група	Норма (здорова група)	Дослідна група
	%	%	Абс.	Абс.
1	2	3	4	5
Т – лімфоцити (CD3 +), n=10	(58-76)	70,6±8,18	(1,1-1,7)	1,358±0,23
% цитолітичних Т – лімфоцитів (CD3+CD56+), n=7	(0-10)	11,42±7,23 *		
% активованих Т – лімфоцитів (CD3+HLA-DR+), n=7	(8-15)	22,28±6,18 *		
Т- хелперні лімфоцити (CD3+CD4+), n=10	(36-55)	39,3±8,98	(0,4-1,1)	0,75±0,18
% некомпітованих Т- хелперів (CD4+45RA+), n=7	(32-49)	52,85±26,2 *		
Т – супресорно\цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), n=10	(17-37)	28,6±4,76	(0,3-0,7)	0,55±0,12
$T_x \backslash T_c$, n=10			(1,5-2,5)	1,42±0,43
В-лімфоцити (CD19+), n=10	(8-19)	13,1±3,81	(0,2-0,4)	0,26±0,1

Продовження табл. 3.15

1	2	3	4	5
Природні кілери (СД16/СД56+), n=10	(6-26)	13,5±8,5	(0,2-0,5)	0,27±0,21
% активованих природніх кілерів (СД16/СД56+ СД8+), n=7	(16-36)	51,28±23,5*		
IgG, г/л, n=4	(6,5-16)	16,31±5,14		
IgA, г/л, n=4	(0,9-3,5)	3,34±2,25		
IgM, г/л, n=4	(0,6-2,5)	1,44±0,74		
ЦК, г/л, n=7	(0-0,025)	0,0561±0,05*		
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, 10 ⁹ /л, n=5	(0,8-5,2)	1,83±0,69*		
Активність фагоцитозу, n=7	(50-90)	49,42±13,7*		
Інтенсивність фагоцитозу, n=7	(4-15)	5,47±1,35*		
НСТ-спонтанний, n=7	(5-20)	21,42±7,97*		
НСТ-стимульований, n=7	20	28,28±7,15*		
Функціональний резерв, n=7	(50-200)	39±24,33*		
Активність комплементу, n=5, СН50, ЛО	(56-91)	65,72±29,9		

Аналіз даних імунологічних досліджень у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності з поєднаною патологією гепатитів В+С (табл. 3.15) підтвердив зниження клітинного імунітету в порівнянні з нормою. Так, рівень Т-лімфоцитів (СД3+) у хворих майже не відрізнявся від його кількості в здорових пацієнтів (70,6% проти 67,7%), тоді як відносна кількість цитолітичних Т-лімфоцитів (СД3+СД56+) і процент активованих Т-лімфоцитів (СД3+HLA-DR+) у дослідних хворих достовірно вищі в

порівнянні зі здоровою групою і дорівнюють (11,42% проти 5,0%, 22,3% проти 11,5% відповідно, $p < 0,05$), процент некомпітованих Т-хелперів (CD4+45RA+), Т-супресорно\цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), процент активованих природних кілерів (CD16/CD56+ CD8+) в дослідних хворих також вищий в порівнянні зі здоровою групою і дорівнюють (52,9% проти 40,5%, $p < 0,05$, 28,6% проти 25,2%, $p < 0,05$, 51,28% проти 26,5% відповідно, $p < 0,05$).

Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, активність фагоцитозу, його інтенсивність у обстежених хворих, навпаки, достовірно нижча в порівнянні зі здоровими пацієнтами і становить відповідно (1,83% проти 3,0%; 49,4% проти 70,0% і 5,5% проти 9,5%, $p < 0,05$). Рівень НСТ-спонтанного, НСТ-стимульованого в хворих достовірно вищий в порівнянні зі здоровою групою (21,42% проти 12,5%, 28,28% проти 7,15%, $p < 0,05$). Рівень Т-хелперних лімфоцитів (CD3+CD4+) в здорових людей вищий ніж в хворих дослідної групи (45,5% проти 39,3%). Виявлена висока вірогідність різниці в рівні функціонального резерву у хворих в порівнянні з нормою (39,0% проти 125,0%, $p < 0,01$). Абсолютна величина індексу Тх/Тс у хворих з поєднаною формою гепатитів В+С дещо нижча в порівнянні з нормою ($1,42 \pm 0,43$ проти 2,0).

3.5.4. Імунологічні дослідження крові хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності без гепатитів

Досліджено імунологічний статус хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких згідно з анамнезом та лабораторними показниками гепатити не виявлені (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Результати імунологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких не виявлені гепатити (N=16)

Показники імунного статусу	Норма (здорова група)	Дослідна група	Норма (здорова група)	Дослідна група
	%	%	Абс.	Абс.
1	2	3	4	5
Т – лімфоцити (CD3 +), n=16	(58-76)	69,5±3,42	(1,1-1,7)	1,15±0,2
% цитолітичних Т – лімфоцитів (CD3+CD56+), n=8	(0-10)	9,875±5,71		
% активованих Т – лімфоцитів (CD3+HLA-DR+), n=8	(8-15)	17,875±4,29		
Т- хелперні лімфоцити (CD3+CD4+), n=16	(36-55)	40,125±6,53	(0,4-1,1)	0,67±0,18
% некомпітованих Т- хелперів (CD4+45RA+), n=8	(32-49)	37±16,2		
Т – супресорно\цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), n=16	(17-37)	27,62±6,61	(0,3-0,7)	0,45±0,1
Tx\Tc, n=16			(1,5-2,5)	1,59±0,63
В-лімфоцити (CD19+), n=16	(8-19)	13,1±3,81	(0,2-0,4)	0,21±0,047
Природні кілери (CD16/CD56+), n=16	(6-26)	13,18±3,29		
% активованих природніх кілерів (CD16/CD56+CD8+), n=8	(16-36)	14,5±4,35		
IgG, г/л, n=16	(6,5-16)	13,83±3,35		
IgA, г/л, n=16	(0,9-3,5)	2,47±1,3		
IgM, г/л, n=16	(0,6-2,5)	1,59±1,44		

Продовження табл. 3.16

1	2	3	4	5
ЦК, г/л, n=8	(0-0,025)	0,0395±0,027		
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, 10 ⁹ /л, n=3	(0,8-5,2)	1,32±0,63		
Активність фагоцитозу, n=8	(50-90)	43,25±12,31		
Інтенсивність фагоцитозу, n=8	(4-15)	6,75±4,14		
НСТ-спонтанний, n=8	(5-20)	23,62±6,67		
НСТ-стимульований, n=8	20	35,12±8,14		
Функціональний резерв, n=8	(50-200)	52,375±25,95		
Активність комплементу, n=4, CH50, ЛО	(56-91)	92±49,45		

Аналіз даних, представлених в табл. 3.16 показав, що відносна кількість цитолітичних Т-лімфоцитів в дослідній групі хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності без гепатитів вища в порівнянні з нормою (9,875±5,71% проти 5,0%), збільшений рівень активованих Т-лімфоцитів (17,87±4,39% проти 11,5%), активованих природніх кілерів (37,5±9,68% проти 26,0%), IgG (13,83±3,35 г/л проти 11,25 г/л), ЦК (0,0395±0,027 г/л проти 0,0125 г/л), НСТ-спонтанного (23,62±6,67% проти 12,5%), НСТ-стимульованого (35,12±8,14% проти 20,0%), активність комплементу (92,0±49,45% проти 73,5%).

Рівень інших показників імунного статусу хворих дослідної групи був більш низький в порівнянні з нормою: Т-хелперні лімфоцити (40,12±6,53% проти 45,5%), некомітовані Т-хелпери (37,0±16,2% проти 40,05%), природні кілери (14,5±4,35% проти 16,0%), абсолютна кількість фагоцитуючих клітин (1,32±0,63% проти 3,0%), активність фагоцитозу (43,25±12,41% проти

7,10%), інтенсивність фагоцитозу ($6,75 \pm 4,14\%$ проти $9,5\%$), функціональний резерв ($52,37 \pm 25,95\%$ проти $125,0\%$). Відмінності в хворих дослідної групи не відрізняються за рівнем таких показників імунного статусу, як Т-супресорно/цитотоксичні лімфоцити ($27,62 \pm 6,61\%$ проти $27,0\%$), В-лімфоцити ($13,18 \pm 3,29\%$ проти $13,05\%$), IgA ($2,47 \pm 1,3\%$ проти $2,2\%$), IgM ($1,59 \pm 1,44\%$ проти $1,5\%$) Абсолютна величина індексу Тх/Тс в дослідній групі без гепатитів нижчий в порівнянні з нормою ($1,59 \pm 0,63\%$ проти $2,0\%$).

Таким чином, дослідження показників імунного статусу хворих остеомієлітом на тлі наркотичної залежності з відсутністю гепатитів показав порушення імунітету хворих дослідної групи, проте ці порушення у хворих протікали з меншою інтенсивністю, ніж у хворих дослідної групи з наявністю гепатитів С, В, С+В.

3.5.5. Результати імунологічних досліджень в крові хворих остеомієлітом щелеп з наявністю гепатитів С, В, В+С та без них

Систематизація отриманих результатів дослідження імунного статусу у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності з наявністю гепатитів С, В, В+С і дослідна група без гепатитів представленні в таблиці 3.17, що дозволило виявити закономірності, які були притаманні всім дослідним групам.

Так, відносна кількість Т-лімфоцитів, процент активованих Т-лімфоцитів в порівнянні з нормою у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності у всіх чотирьох групах підвищилася, але не на значну величину. Різниця рівня цих показників в дослідній і здоровій групах людей не вірогідна ($p > 0,05$), виключенням є третя група хворих, в якій виявили поєднану групу гепатитів В+С. В останній рівень проценту активованих Т-лімфоцитів майже в 2 рази перевищує його в нормі ($p < 0,05$).

Достовірно високий рівень проценту цитолітичних Т-лімфоцитів виявлено у всіх дослідних групах в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Рівень Т-хелперних лімфоцитів, процент некомпітованих Т-хелперів, В-лімфоцитів,

природних кілерів в чотирьох дослідних групах і в нормі достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), за винятком проценту некомпітованих Т-хелперів, який в третій дослідній групі більше ніж на 30% перевищує його рівень в порівнянні з нормою. З найвищою імовірністю, в результаті проведених досліджень, виявлено, що відносна кількість проценту активованих природних кілерів в групі здорових людей у 1,5-2 рази нижча її величини в порівнянні з кожною дослідною групою ($p < 0,05$).

Аналіз показників стану гуморального імунітету хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких згідно з анамнезом і лабораторних показників виявлені гепатити С, В, В+С, показав, що рівень IgG, IgA, IgM в дослідних групах був вищий, ніж в нормі, однак різниця між цими величинами була недостовірна ($p > 0,05$).

Активність фагоцитозу та його інтенсивність в дослідних групах була достовірно нижча (1,4-1,8 разів) в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Відносна кількість НСТ-спонтанного та НСТ-стимульованого в дослідних групах перевищує їх рівень в порівнянні з нормою ($p < 0,05$), тоді як рівень функціонального резерву, активність комплементу СН50 в дослідних групах достовірно нижчий в порівнянні з нормою ($p < 0,05$), за винятком дослідної групи хворих, в якій не виявлені гепатити. В ній активність комплементу СН50 достовірно перевищував його рівень в здоровій групі.

Таблиця 3.17

Результати імунологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності, у яких виявлені гепатити С, В, В+С і з їх відсутністю

Показники імунного статусу	Норма (здорова група)	Дослідні групи обстеження хворих			
		Гепатит С, n=394	Гепатит В, n=84	Гепатит В+С, n=152	Без гепатиту, n=231
	%	%	%	%	%
1	2	3	4	5	6
Т – лімфоцити (СД3 +)	(58-76)	69±6,32	70,5±5,61	70,6±8,18	69,5±3,42
% цитолітичних Т – лімфоцитів (СД3+СД56+)	(0-10)	* 12,4±6,57	* 13,5±0,7	* 11,42±7,23	* 9,875±5,71
% активованих Т – лімфоцитів (СД3+HLA-DR+)	(8-15)	15,6±5,72	13,66±9,29	* 22,28±6,18	17,87±4,29
Т- хелперні лімфоцити (СД3+СД4+)	(36-55)	38,24±7,27	34,5±5,08	39,3±8,98	40,12±6,53
% некомітованих Т-хелперів (СД4+45RA+)	(32-49)	46,25±18,5	47,33±14,0	* 52,85±26,2	37±16,2
Т – супресорно\цитотоксичні лімфоцити (СД3+СД8+)	(17-37)	28,25±1,53	34,00±2,68	28,6±4,76	27,62±6,61
В-лімфоцити (СД19+)	(8-19)	13,1±3,45	14,16±3,37	13,1±3,81	13,18±3,29
Природні кілери (СД16/СД56+)	(6-26)	13,84±7,06	12,33±5,16	13,5±8,5	14,5±4,35

Продовження табл. 3.17

1	2	3	4	5	6
% активованих природніх кілерів (CD16/CD56+CD8+)	(16-36)	* 46,68±15,4	* 44,66±33,5	* 51,28±23,5	* 37,5±9,68
IgG, г/л	(6,5-16)	14,8±4,27	13,4±4,48	16,31±5,14	13,83±3,35
IgA, г/л	(0,9-3,5)	3,31±1,55	2,63±1,7	3,34±2,25	2,47±1,3
IgM, г/л	(0,6-2,5)	1,82±0,89	2,32±1,69	1,44±0,74	1,59±1,44
ЦК, г/л	(0-0,025)	* 0,0375±0,023	* 0,052±0,01	* 0,0561±0,05	* 0,0395±0,027
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин	(0,8-5,2)	* 1,65±0,66		* 1,83±0,69	* 1,32±0,63
Активність фагоцитозу	(50-90)	* 43,7±13,35	* 59,66±7,23	* 49,42±13,7	* 43,25±12,31
Інтенсивність фагоцитозу	(4-15)	* 5,71±2,18	* 7,8±2,6	* 5,47±1,35	* 6,75±4,14
НСТ-спонтанний	(5-20)	* 18,625±7,25	* 26,0±10,39	* 21,42±7,97	* 23,62±6,67
НСТ-стимульований	20	* 28,06±9,08	* 34,00±14,00	* 28,28±7,15	* 35,12±8,14
Функціональний резерв	(50-200)	* 56,2±24,41	* 30,66±6,65	* 39,0±24,33	* 52,37±25,95
Активність комплементу CH50, ЛО	(56-91)	* 57,7±28,04		* 65,72±29,9	* 92,0±49,45

Примітка. * - n – кількість показників імунітету в кожній групі

Таким чином, клінічний перебіг остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності з наявністю гепатитів С, В, В+С та з їх відсутністю протікає на фоні виражених порушень місцевого та клітинного імунітету.

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступній роботі:

1.Маланчук В. О. Застосування «Ронколейкіну» в лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та шиї / В.О. Маланчук, А. В. Копчак, І. С. Бродецький // Науковий вісник НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2006. - №4. – С. 204-209.

3.6. Характеристика лабораторних та мікробіологічних досліджень хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

3.6.1. Лабораторне обстеження хворих

Проведені дослідження по визначенню показників лабораторного та мікробіологічного обстеження хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності. Дані загального аналізу крові хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності представлені в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Результати дослідження гемограми хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (N=81)

Показники	Норма (здорова група)	Загострення хронічного остеомієліту, n=82	Хронічний остеомієліт, n=299
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	3,5-10	10,97 \pm 3,02	7,9 \pm 2,88
Еритроцити ($\times 10^{12}$ /л)	3,9-5,8	3,79 \pm 0,91	4,1 \pm 0,67
Гемоглобін (г/л)	120-140	110,66 \pm 27,68	121,64 \pm 23,31
Гематокрит	35-50	36,75 \pm 9,75	35,06 \pm 6,32
Середній об'єм еритроциту (фл)	80-98	78,84 \pm 7,62	82,21 \pm 6,48
Середній вміст гемоглобіну в одно- му еритроциті (пікограм)	27-34	25,88 \pm 2,63	27,21 \pm 2,93
Середня концент- рація гемоглобіну в одному еритроциті (г/л)	315-360	328,2 \pm 12,67	332,0 \pm 23,74
Тромбоцити ($\times 10^9$ /л)	180-320	409,0 \pm 184,54	359,5 \pm 176,82

Примітка. * - n – кількість показників загального аналізу крові. N – кількість хворих.

Аналіз даних таблиці 3.18 свідчить про значне підвищення рівня лейкоцитів у хворих з загостренням хронічного остеомієліту (в 1,42 рази),

дещо нижчий, але він підвищений у хворих з хронічним остеомієлітом в порівнянні з нормою. Відбувалося вірогідне зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну, гемокриту у хворих із загостреною формою остеомієліту ($p < 0,05$).

У хворих з хронічною формою остеомієліту рівень цих показників в порівнянні з загостреною його формою був дещо вищий, але різниця між ними і нормою невірогідна. У хворих з загостреною формою остеомієліту середній об'єм еритроциту, середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті була нижча в порівнянні з нормою та з хворими хронічною формою остеомієліту (табл. 3.18).

Протилежна закономірність виявлена при аналізі кількості тромбоцитів в крові здорової групи людей і у хворих з хронічним та загостреним хронічним перебігом остеомієліту: кількість тромбоцитів у хворих значно перевищує його рівень у здорової групи людей (1,5 - 1,8 разів).

Таблиця 3.19

Порушення в системі гемостазу в крові хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (N=60)

Показники	Норма (здорова група)	Загострення хронічного остеомієліту, n=55	Хронічний остеомієліт, n=120
Час рекальцифікації (с)	60-120	92,5±18,05	102,55±23,64
Концентрація фібриногену (мг/л)	2500-4500	6836,4±2683,7	4824,64±1905,3
Фібринолітична активність (%)	7-14	9,7±2,27	9,92±3,42
Ретракція згустку (%)	35-45	42,3±10,01	43,92±14,1

Примітка. * - n – кількість показників коагулограми. N – кількість хворих.

Дані табл. 3.19 свідчать, що показники коагулограми хворих з хронічним та загостренням хронічного остеомієліту щелеп на тлі наркотичної залежності були високими в обох групах в порівнянні з нормою

(6836,4±693,5 і 4824,6±284,4 проти 2500-4500), причому концентрація фібриногену у хворих із загостренням хронічного остеомієліту набагато перевищувала її в порівнянні з хворими хронічним остеомієлітом. Рівень інших показників гемостазу в усіх трьох групах не відрізнявся ($p>0,05$).

3.6.2. Мікробіологічне обстеження хворих

Результати мікробіологічного обстеження хворих представлені в табл. 3.20. Ці дані, свідчать про те, що у вогнищі запалення хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності домінує стафілококова та стрептококова флора (63 та 23,32% відповідно).

Таблиця 3.20

Бактеріограма виділень з норицевих ходів досліджуваних пацієнтів остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Показники бактеріограми	Абс.	%
Staphylococcus epidermidis	18	30
Staphylococcus aureus	9	15
Streptococcus pyogenes	6	10
Staphylococcus haemolyticus	5	8
Proteus vulgaris	1	1,66
Enterococcus faecalis	1	1,66
Streptococcus epidermidis	4	6,66
Streptococcus mitis	10	16,66
Росту мікрофлори не виявлено	6	10
Всього	60	100

Проведене вивчення чутливості мікрофлори до антибіотиків хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності (табл. 3.21). Дані таблиці показують, що найбільша чутливість мікрофлори до антибіотиків виявлена у препаратів цефалоспоринового (цефазолін, цефтріаксон), та у представників

фторхінолонового ряду - ципрофлоксацин і лінкозаміди - кліндаміцин. Втім, клінічна ефективність серед цих груп антибіотиків найбільш високою була у лінкозамідів (кліндаміцин), що обумовлено здатністю до накопичення у кістковій тканині та впливом на анаеробну мікрофлору вогнища запалення.

Таблиця 3.21

Чутливість мікрофлори до антибіотиків у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Антибіотик	В\Ч	Ч	С
	Абс.	Абс.	Абс.
Пеніцилін	5	3	6
Еритроміцин	6	3	4
Кларитроміцин	6	2	8
Цефазолін	17	1	5
Цефтреаксон	14	2	7
Ципрфлоксацин	11	4	7
Офлоксацин	6	2	7
Лінкоміцин	5	3	5
Кліндаміцин	9	4	8
Амікацин	4	3	4
Імепенем	4	-	1
Доксіциклін	3	3	5
Амоксіклав	7	-	3
Гентаміцин	7	1	3

Таким чином, аналіз лабораторних досліджень хворих остеомієлітом на тлі наркотичної залежності виявив значне підвищення кількості лейкоцитів у крові хворих, особливо в пацієнтів із загостреною формою хронічного остеомієліту (в 2-3 рази), в порівнянні з нормою здорової групи людей; зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту в крові дослідних хворих із загостреною формою остеомієліту; вірогідне підвищення

тромбоцитів в крові хворих хронічним остеомієлітом ($p < 0,05$). Аналіз біохімічних показників відхилень від норми не виявив.

Результати мікробіологічних досліджень виділень з норицевих ходів хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності показали наявність високого рівня представництва патогенних мікроорганізмів, а також *Streptococcus pyogenes* та *Enterococcus faecalis*, які зовсім не виявляють у соматично здорових людей; у вогнищі запалення обстежених хворих домінувала стафілококова та стрептококова мікрофлора. Зазначене свідчить, що клінічний перебіг остеомієліту у хворих протікав на фоні виражених порушень мікробіологічної флори. Вказані зміни виникали, на нашу думку, саме за рахунок патологічного обсіменіння патогенними видами мікроорганізмів.

Чутливість мікрофлори до антибіотиків у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності була різною, найбільшою вона була до препаратів цефалоспоринового ряду та дещо нижча – до лінкозамідів (кліндаміцин).

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступних роботах:

1. Маланчук В. О. Застосування «Ронколейкіну» в лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та шиї / В.О. Маланчук, А. В. Копчак, І. С. Бродецький // Науковий вісник НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2006. - №4. – С. 204-209.

3.7. Особливості патогістологічної картини остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Проведені патоморфологічні дослідження біопсійно-резекційного матеріалу від наркозалежних хворих ХОЩ, які дозволили встановити особливості ураження тканин щелеп при цьому захворюванні, частоту зустрічі окремих ознак ураження і кореляційні залежності між клінічними, клініко-лабораторними і патоморфологічними показниками.

3.7.1. Клінічні та клініко-лабораторні показники у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності і розподіл біоптатів щелеп по якісно-полукількісним градаціям

Аналіз даних (табл. 3.22, 3.23) виявив, що для більшості вивчених клінічних та лабораторних показників за виділеними градаціями загальна кількість біоптатів була розподілена, приблизно, порівну; виключення складала така ознака як «кількість лейкоцитів в крові», для якого в градацію «менше 8 тис.» увійшло майже вдвічі менше біопсійних випадків, ніж число біоптатів, при яких кількість лейкоцитів в крові хворих перед отриманням біоптату складало «більше 8 тис.»

Таблиця 3.22

Частота розподілення біоптатів різних альтернативних та градаційних клінічних і лабораторних показників у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Основні клінічні показники хворих, яким виконано біопсію тканин щелеп	Опис ступеня градацій клінічних показників чи альтернативних станів	Кількість біоптатів віднесених до кожної градації чи альтернативи із загального числа інформативних біоптатів	Частота зустрічі певної градації клінічних показників, % від числа інформативних біоптатів
Давність наркозалежності, місяці	До 36 міс. включно	15	44,12
	Більше 36 міс.	19	55,88
	Всього враховано випадків біопсії	34	100
Давність появи клінічних симптомів одонтогенного остеомієліту, місяці	До 12 міс. включно	16	45,71
	Більше 12 міс.	19	54,29
	Всього враховано випадків біопсії	35	100
Довжина вогнища остеомієліту за клініко-рентгенологічними даними, см	До 12 см включно	15	42,86
	Більше 12 см	16	57,14
	Всього враховано випадків біопсії	31	100
Відносна величина вогнища (%) по відношенню до розмірів органу	Менше 50 %	19	54,29
	50 % і більше	16	45,71
	Всього враховано випадків біопсії	35	100
Кількість лейкоцитів в крові згідно загального аналізу крові	Менше 8 тис.	12	35,29
	Більше 8 тис.	22	64,71
	Всього враховано випадків біопсії	34	100
Кількість палочкоядерних нейтрофілів в формулі крові, %	Менше 4 тис.	14	41,18
	4 і більше	20	58,82
	Всього враховано випадків біопсії	34	100
Швидкість осідання еритроцитів, мм\г	До 20 включно	17	50
	Більше 20	17	50
	Всього враховано випадків біопсії	34	100

Таблиця 3.23

Частота розподілення біоптатів різних альтернативних і градаційних морфологічних показників у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Основні морфологічні показники стану тканин біоптату	Опис градацій патологічних змін чи альтернативних станів	Кількість біоптатів, віднесених до кожної градації чи альтернативи із загального числа інформативних біоптатів	Частота зустрічі певної градації клінічних показників, % від числа інформативних біоптатів
Остеонекрози кісткової тканини, в резектаті – відносні розміри	Мілковогнищеві, інтерстиціальні	1	2,86
	Великовогнищеві – порівняно з об'ємом вітальної кісткової тканини в біоптаті	20	57,14
	Субтотальні і тотальні остеонекрози в біоптаті	14	40
	Всього враховано біоптатів	35	100
Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	Секвестрація не виражена	2	7,14
	Секвестрація неповна (незавершена)	20	71,43
	Секвестрація повна (завершена)	6	21,43
	Всього враховано біоптатів	28	100
Активність процесу секвестрації	Низька – на стінках резорбційних порожнин – невелика кількість остеокластів(зустрічаються дещо частіше, ніж у нормі)	6	20,69
	Висока – на стінках резорбційних порожнин – остеокласти у великій кількості	23	79,31
	Всього враховано біоптатів	29	100
Ексудативне запалення в капсулі вогнища	Відсутнє або серозно-фібринозне	3	8,57
	Гнійне або фібринозно-гнійне	32	91,43
	Всього враховано біоптатів	35	100
Активність продуктивного запалення	Низької активності – невелика кількість окремих мілко вогнищевих мононуклеарних інфільтратів	2	6,9
	Високої активності – в тканині капсули вогнища велика кількість щільних зливних мононуклеарних інфільтратів	27	93,1
	Всього враховано біоптатів	29	100
Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	Низька ступінь – волокнистої тканини мало, домінують скупчення ексудату	15	46,88
	Висока ступінь – значний фіброз кістково-мозкових і резорбційних порожнин	17	53,12
	Всього враховано біоптатів	32	100

3.7.2. Патоморфологічні зміни в тканинах біоптатів у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Загальний характер будови деструктивних остеомієлітичних вогнищ в щелепах у наркозалежних хворих. В резектатах щелеп гістологічно визначали різноманітні розповсюджені і різко виражені патологічні зміни. Частина резектатів була представлена крупними фрагментами – не менше 1-2 см, але в більшості випадків домінували фрагменти великих розмірів із збереженням топографії, в яких визначали уражений альвеолярний відросток з пустими альвеолами, елементи тіла нижньої щелепи, кута та гілки, суглобового відростку, параосальних, а також змінених м'яких тканин. Найбільш часто в резектованих тканинах визначали обширні остеонекрози компактної та губчатої кісткової тканини щелеп, які були оточені сполучнотканинними утвореннями (рис. 3.23., 3.24.), які в більшості випадків не створювали неперервної оболонки, що свідчить про незавершеність демаркації уражених відділів кісткової тканини і персистування запальної деструкції (рис. 3.25., 3.26.).

В переважній кількості резектатів (31 і 33) виявляли патологічні зміни в сукупності, які відповідали деструктивній формі остеомієліту щелеп. Ця форма характеризувалася абсцесоутворенням, в порожнинах абсцесів були наявні гнійно-деструктивні вогнища, що вміщали секвестри (непостійно), некротичні маси, колонії збудників та інше. В перифокальній зоні визначалися ознаки ексудативного запалення, яке супроводжувалося високою активністю остеорезорбції. В двох спостереженнях у тканинах щелеп гістологічно не виявлені порожнинні вогнища деструкції, вогнище ураження було представлено обширними полями фіброзної тканини різного ступеню зрілості і ГТ, остання – в стані продуктивно-інфільтративного запалення високої або низької активності, що також супроводжувалось остеорезорбцією.

На періостальній та ендостальній поверхнях компактної речовини нижньої щелепи у більшості біоптатів визначались незрілі кісткові регенерати, які місцями досягали значної товщини, регенерати звичайно були щільно зрощені з поверхнями кортексу і в багатьох випадках на більшу або меншу глибину повністю некротизовані, включаючи вміст кістковомозкових порожнин і судинних каналів. Розшарування кісткової тканини щелеп демаркаційною зоною місцями проходило в товщі некротизованого кортексу або кісткових регенератів; у випадках з локусами, де запальна демаркація була незавершеною, що створювало топографічну доволі складну, строкату картину ураження, при якій не просліджується чітких меж деструктивного вогнища (рис. 3.27.).

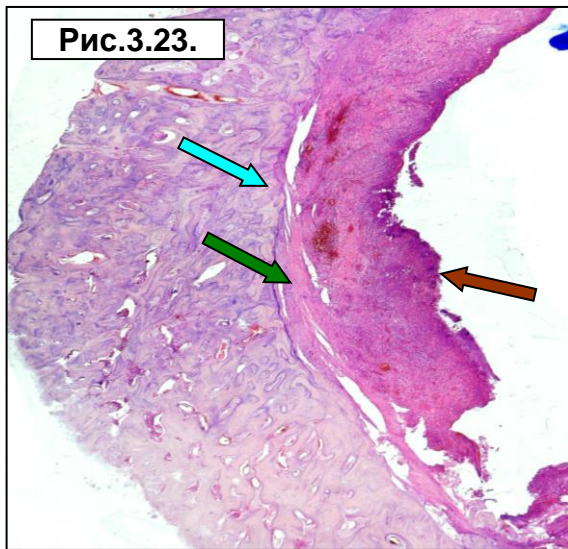


Рис.3.23.

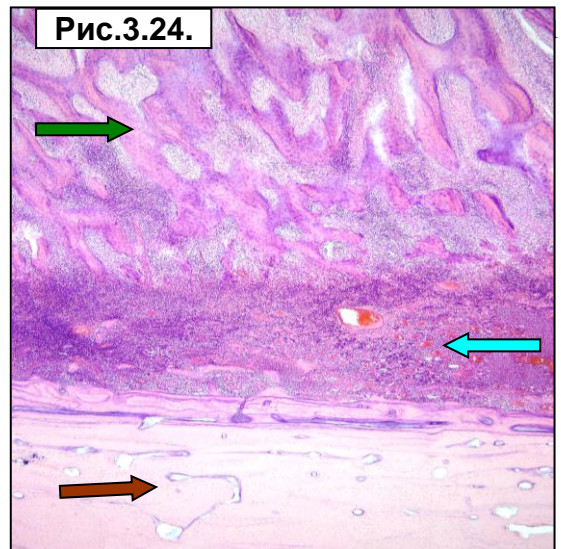


Рис.3.24.

09

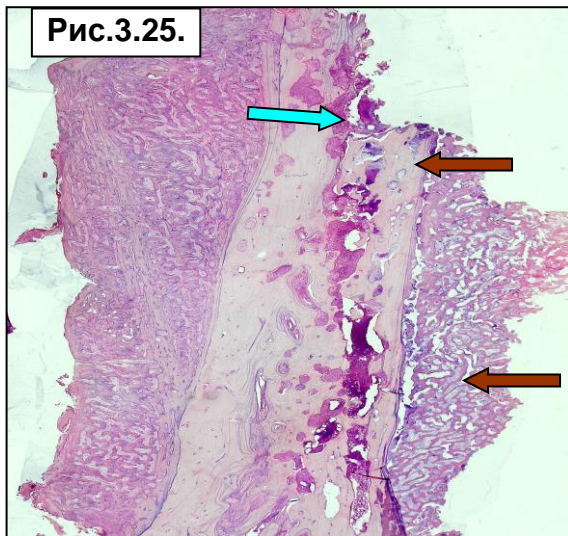


Рис.3.25.

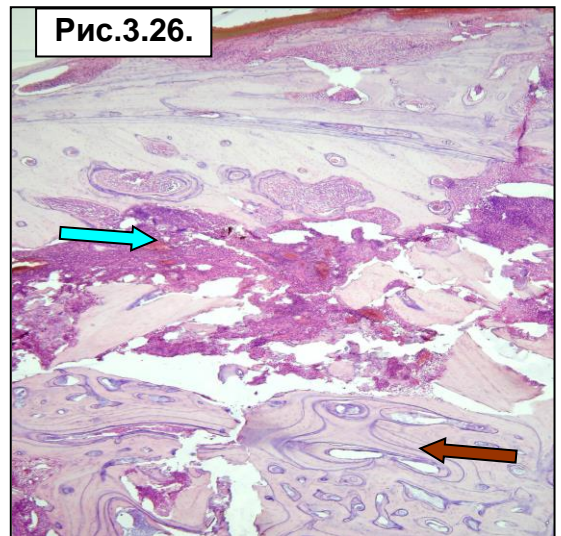


Рис.3.26.

Рис. 3.23. Стінка остеомієлітичного вогнища: зовнішня оболонка (червона стрілка), фіброзна оболонка (зелена стрілка), кісткова оболонка (синя стрілка). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Ч., 27 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 12х.

Рис. 3.24. Демаркаційна зона - секвестральна борозна (синя стрілка) на межі секвестру (червона стрілка) і високого періостального регенерату (зелена стрілка). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого О., 27 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 30х.

Рис. 3.25. Секвестральна борозна (синя стрілка) обмежує неповний кортикально-губчатий секвестр (червоні стрілки). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Ч., 27 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 12х.

Рис. 3.26. Розшарування кортексу секвестральної борозни (синя стрілка) з виділенням кортикально-губчатого секвестру (червона стрілка). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 32 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 30х.

3.7.3. Топографія патологічних змін, що відображають ушкодження і відновлення тканин кістки

Топографія сформованого вогнища ХОЩ доволі характерна (рис.3.23., 3.24.): в центрі вогнища міститься некротизована (секвестрована) компактна або губчаста кісткова тканина, що поєднується з більшою або меншою кількістю некротичних мас, гнійного чи фібринозно-гнійного ексудату. Безпосередньо до ексудату чи секвестрам прилягає ГТ з гіперемованими судинами, в стані гнійного чи фібринозно-гнійного запалення. Будучи джерелом ексудату, що супроводжує персистування періфокального запалення, ГТ сама є субстратом запалення, місцями може підлягати некрозу внаслідок вторинних запальних порушень мікроциркуляції. Зовні від внутрішньої оболонки капсули остеомієлітичного вогнища знаходиться більш щільна фіброзна оболонка. В ній в порівнянні з внутрішньою оболонкою була підвищена кількість колагенових волокон і знижена кількість капілярів, в деяких місцях фіброзна оболонка капсули вогнища була виражена надто слабо і ГТ безпосередньо переходила в зовнішню, кісткову оболонку (рис. 3.23., 3.24.).

Кісткова оболонка в більшості місць утворена періостальним, чи ендостальним кістковим регенератом, а іноді в одному і тому ж об'єкті зустрічалися ділянки, де кісткова оболонка остеомієлітичного вогнища представлена частково ендостальним регенератом, а в другому місці - періостальним регенератом (рис. 3.25., 3.27., 3.33.). Втім, не слід завжди ототожнювати кісткову оболонку запально-деструктивного вогнища при ХОЩ з кістковими регенератами, так як останні часто зустрічаються поза зв'язком з капсулою остеомієлітичного вогнища і є компонентом реакції кістки на гострий розлад внутрішньокісткового кровообігу, яке може поєднуватися (зазвичай - ускладнювати) з остеомієлітом, що розвивається, або може бути самостійним проявом патології кістки, наприклад, реакцією на травму.

Кілька біоптатів (6) від хворих ХОЩ містили анатомічні елементи суглобового відростку нижньої щелепи, які мали виражені патологічні зміни.

В усіх випадках суглобовий відросток мав наступне ураження: суглобовий хрящ і субхондріальна спонгіоза були некротизовані, складала одне ціле з дистально-розташованими відділами ОН кісткової тканини суглобового відростку та гілки нижньої щелепи (рис. 3.39.). В цих біоптатах в кістково-мозкових порожнинах містились некротичні маси, місцями фібринозного чи гнійного ексудату; на поверхнях кісткових перекладин спонгіози і зовнішньої поверхні гілки нижньої щелепи – некротизовані і вітальні нашарування новоутвореної кісткової тканини у вигляді ендостального і періостального кісткових регенератів.

3.7.4. Некротично-деструктивні і демаркаційні процеси при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Ушкодження кісткової тканини щелеп при ХОЩ було різноманітним в різних аспектах: топографії, механізмах, патогенетичного значення, можливих наслідків. Остеонекрози (ОН) в щелепах при ХОЩ були надзвичайно поширені, у більшості резектатів домінували за об'ємом над вітальною кістковою тканиною і складала невід'ємну і надто важливу частину ураження кістки. При гістологічному дослідженні, особливо у випадках, де запально-деструктивне вогнище повністю не було сформоване, тобто, не завершена демаркація некротизованих ділянок кортексу у вигляді повних секвестрів і не сформована зріла фіброзна оболонка капсули, бувало важко топографічно розмежовувати ОН і неповні секвестри, хоч наслідки цих окремих видів уражень кісткової тканини принципово розрізнялися. Некротизована кісткова тканина (рис. 3.27., 3.29., 3.30., 3.35.) зустрічалася часто не тільки в напрямку до середньої частини від області демаркації - суцільною або переривчастою, але і зовні (рис. 3.31., 3.33.), і навіть далі від капсули деструктивного вогнища у вигляді більш або менш великих

розсіяних серед вітальної компактної кісткової тканини ділянок каріолізу та каріопікнозу (рис. 3.34.).

Некротизована кісткова тканина, де б вона не знаходилась, підлягає остеокластичній резорбції, але найбільш інтенсивно це відбувалося в ділянках активного ексудативно-продуктивного запалення, що локалізувалося в місцях вrostання грануляційної тканини (рис. 3.31., 3.36.) - при цьому формувалася зона з поступово розширюючих, з тенденцією до злиття, резорбційних порожнин (рис. 3.25., 3.26., 3.27.).

В області, де домінує продуктивне запалення – високоактивне або низькоактивне, відбувалася не демаркація, а перебудова остеонекрозу, з ознаками фаз остеорезорбції і остеогенезу, що в результаті має тенденцію до ревіталізації ОН (рис. 3.41., 3.42.).

В центральних відділах об'ємистих ОН, де містяться некротичні маси, ексудат, бактерії, чи грибки, ознаки остеорезорбції і остеогенезу не виявлялися (рис. 3.29., 3.30., 3.37.), тобто, як демаркація некротизованих фрагментів, так і перебудова з ревіталізацією не відбувалися.

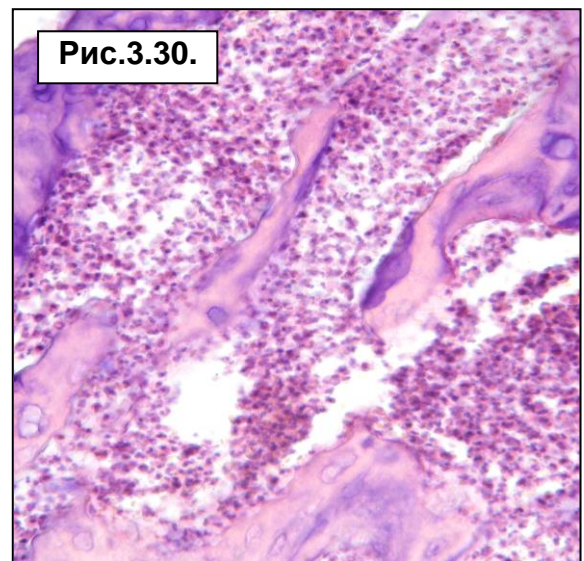
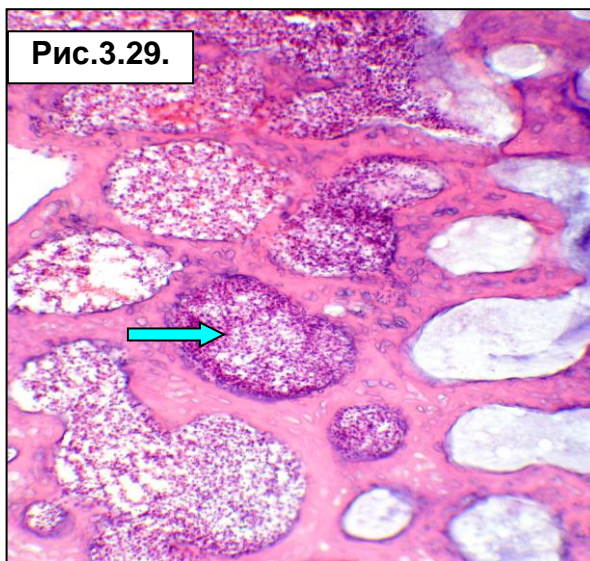
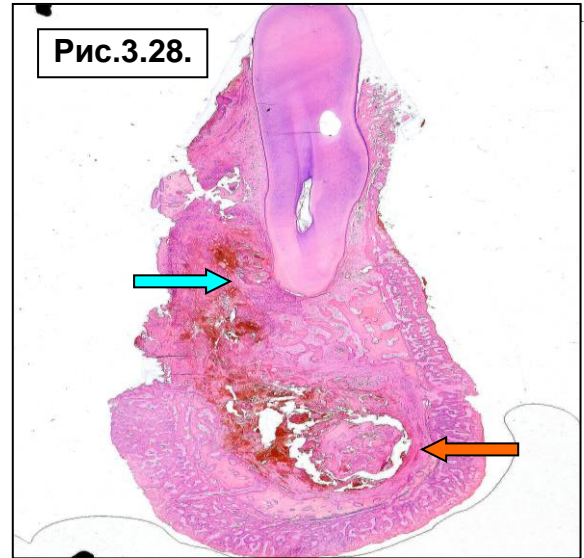
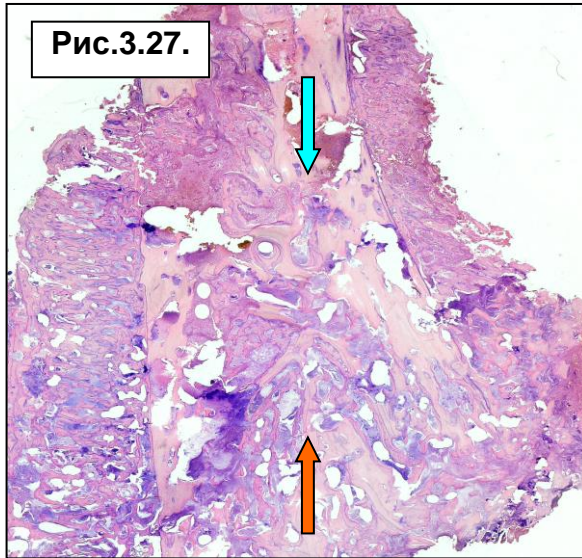


Рис. 3.27. Секвестральна борозна (синя стрілка), обмежує неповний кортикально-губчатий секвестр, що включає елементи некротизованих ендостального і періостального кісткових регенератів (червона стрілка). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Р., 43 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 10х.

Рис. 3.28. Апікальна гранульома (синя стрілка), яка сполучається з деструктивним остеомієлітичним вогнищем, що містить секвестр (червона стрілка), у тілі нижньої щелепи. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворої М., 26 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 10х.

Рис. 3.29. Зона гнійного запалення в кортексі (синя стрілка) на початку формування секвестральної борозни в некротизованій спонгіозі. Фото гістопрепаратів тканин нижньої щелепи хворої К., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення. 60х.

Рис. 3.30. Уражене дифузно-гнійне запалення характеру флегмони у кістково мозкових порожнинах періостального регенерату. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Г., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 120 х.

3.7.5. Особливості неспецифічного запального процесу при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Різноманіття проявів неспецифічного запального процесу при ХОЩ топографічно тісно пов'язано з некротично-деструктивними вогнищами в кістках. При хронічному запаленні, що тягнеться місяцями та роками, в тканинах капсули остеомієлітичного вогнища, а також в перифокальній зоні гістологічно виявляються ознаки як продуктивно-інфільтративного, так і ексудативного запалення. Останнє, безперечно, свідчить про персистування ексудативної фази і слугує підтвердженням збереження активності запального процесу в тканинах, безвідносно до його клінічних проявів, так як гістологічні ознаки ексудативного серозно-гнійного, гнійного чи фібринозно-гнійного запалення були виявлені в переважній більшості біоптатів. При цьому в кістково-мозкових порожнинах щелеп, каналах остеонів, судинних каналах кортексу, місцями в окісті, міжбалочних просторах незрілих губчатих регенератів, резорбційних порожнинах, що формують суцільну або несуцільну зону демаркації, містились більш або менш щільні скупчення гнійного ексудату (рис. 3.29., 3.30., 3.7.36.).

В багатьох біоптатах у кістково-мозкових порожнинах, в основному в центральних відділах об'ємистих секвестрів, що формуються, із вмісту домінували некротичні маси, мікроколонії базофільних бактерій (рис. 3.37.) і колонії грибків, що структурно нагадують актиноміцети, так як чітко визначались радіальні нитки міцелію, що розходяться (рис. 3.38.).

В фіброзній та кістковій оболонці капсули деструктивно-запального вогнища, де тканини звичайно були вітальними і зберігалось функціонуюче мікроциркуляторне русло, регулярно спостерігались ознаки хронічного продуктивно-інфільтративного запалення різноманітної активності: високо-активного (рис. 3.31.), чи низькоактивного (рис. 3.32., 3.33., 3.41., 3.42). У першому випадку в судинних каналах і кістково-мозкових порожнинах, що заповнена рихлою волокнистою тканиною чи ГТ містила велика кількість

щільних мононуклеарно-макрафагально-плазмоцитарних інфільтратів, що зливаються з деякими домішками нейтрофілоцитів; при цьому були добре виражені ознаки активної остеорезорбції некротизованої кісткової тканини, якщо така присутня, і ознаки остеогенезу у вигляді нашарувань остеоїда і кісткової тканини на стінках резорбційних порожнин (рис. 3.31., 3.41.). Якщо мононуклеарно-макрафагально-плазмоцитарні інфільтрати в періфокальних до вогнища деструкції тканинах кістки мілкі, періваскулярні, що розміщуються у вигляді острівців, - схожі картини відповідають продуктивному запаленню низької активності (рис. 3.32., 3.41., 3.42.). Ознаками перебудови і остеонекрозів з тенденцією до реосифікації може супроводжуватись продуктивним запаленням як низької, так і високої активності, однак в ділянках високої активності остеорезорбція виражена, в цілому, сильніше (рис. 3.31.).

3.7.6. Репаративні процеси і перебудова кісткової тканини при хронічному остеомієліті щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Практично у всіх біоптатах без виключення, поряд з проявами некротично-деструктивних і запальних процесів, були виявлені різної величини і ступеня зрілості кісткові регенерати (рис. 3.24., 3.25., 3.27., 3.28., 3.33., 3.35., 3.39., 3.40.). Більшість як ендостальних, так і періостальних регенератів були побудовані з незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини (РФКТ), мали сітчато-балочний, чи спікулярно-балочний характер. Зустрічались і більш зрілі, компактизовані кісткові регенерати (рис. 3.23., 3.35., 3.40.), а також багат шарові (точніше - як би багатопверхові) регенерати (рис. 3.39.), що свідчить про неоднчасне поштовхобразне їх формування. Майже скрізь кісткові регенерати були щільно зрощені з поверхнями кортексу, а де-не-де асимільовані і підлягали сумісній перебудові з некротизованим кортексом (рис. 3.33., 3.40.). Зрідка ендостальні регенерати мали характер острівців з губчатої кісткової тканини, некротизованої та тієї, що підлягала організації (рис. 3.45.). В багатьох

випадках відмічені характерні зміни: просторі ділянки некротизованого кортексу разом з асимільованими регенератами, також повністю некротизованими, підлягають гніздній остеорезорбції, з тенденцією до злиття резорбційних порожнин і формуванням суцільної демаркаційної борозни (рис. 3.27.). При цьому демаркаційна борозна чи (частіше) її прообраз, у вигляді ланцюга розширених резорбційних порожнин, місцями збільшувало кортекс, в тому числі – в косому напрямі (рис. 3.25., 3.26.), місцями відділяла некротизований кортекс від вітального періостального регенерату (рис. 3.27.), а іноді - проходили зовні від поверхні періостального регенерату (рис. 3.35.). Таким чином, об'єктом секвестрації становились не тільки некротизовані ділянки передіснуючої компактної чи губчастої кісткової тканини, а кісткова тканина щелепи разом з асимільованими та некротизованими ендостальними та періостальними кістковими регенератами. В глибоких відділах об'ємистих компактно-губчастих секвестрів складу «кортекс-регенерат» кістковомозкові та резорбційні порожнини містили некротичні маси, ексудат, скупчення бактерій, а іноді – грибоків, гранулярні, різко базофільні скупчення нерозчинних солей кальцію (рис. 3.27., 3.29., 3.37., 3.38.). В ділянках, де персистування ексудативно-запального процесу не приводило до демаркації остеонекротизів з поступовим формуванням секвестрів, спостерігались ознаки перебудови ОН, що продовжувались з домінуванням фаз остеорезорбції (рис. 3.31.) чи остеогенезу (рис. 3.41., 3.42.).

Усі суглобові відростки нижніх щелеп, що стали об'єктом гістологічного дослідження, мали наступне ураження: кістково-хрящові елементи суглобових відростків були некротизовані разом з прилеглою частиною гілки нижньої щелепи і підлягали демаркації разом з нею і об'ємистими періостальними регенератами (рис. 3.39.). У випадку залучення в некротично-запальний процес суглобового відростку нижньої щелепи ураження слід розцінювати як поєднання широкого неспецифічного

остеомієліту нижньої щелепи та неспецифічного інфекційного остеоартриту скронево-нижньощелепного суглобу.

Таким чином, більшість випадків ХОЩ, що потребує резекції уражених фрагментів, або цілих щелеп, несли в собі ознаки об'ємистих некротично-деструктивних, запальних та репаративних патологічних змін різної топографії, поширюваності та активності, що створювало надто складну та неоднозначну картину патологічного вогнища.

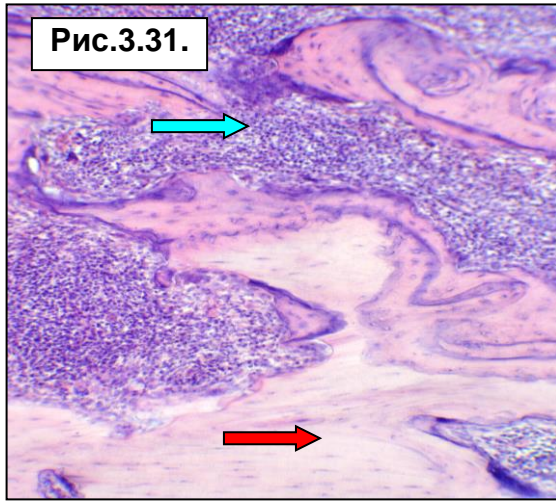


Рис.3.31.

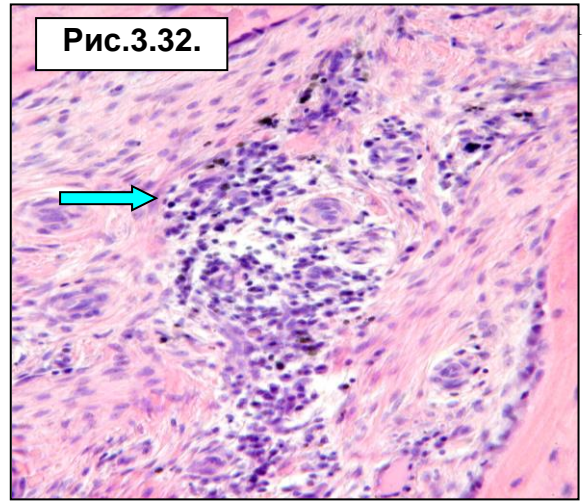


Рис.3.32.

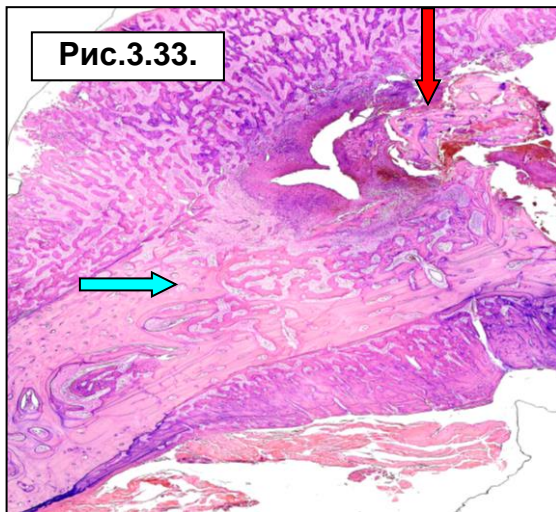


Рис.3.33.

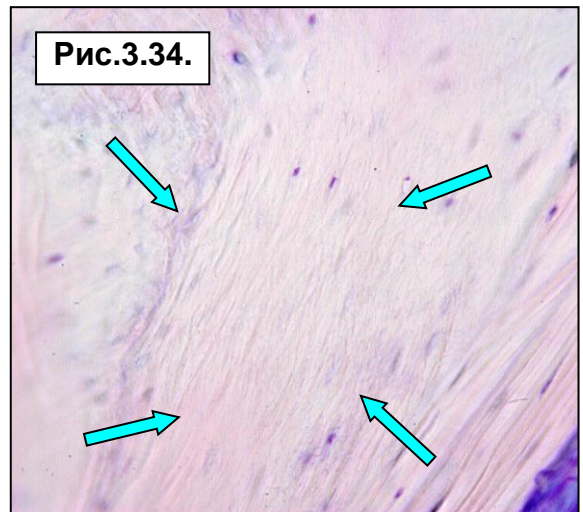


Рис.3.34.

Рис. 3.31. Продуктивно-інфільтративне запалення високої активності (червона стрілка) в каналах кортексу з обширним остеонекрозом (синя стрілка). Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 80 х.

Рис. 3.32. Продуктивно-інфільтративне запалення низької активності, синьою стрілкою вказані мононуклеарно-макрофагально-плазмацитарні інфільтрації серед фіброзної тканини. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 35 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 160 х.

Рис. 3.33. Обширний остеонекроз кортексу (синя стрілка), що підлягає перебудові і повний губчатий секвестр (червона стрілка) у нижній щелепі, який містить вогнище остеомієліту. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 23 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 12 х.

Рис. 3.34. Інтерстиціальний остеонекроз (окреслено синіми стрілками) у компактній речовині за межами демаркаційної зони. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 32 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 200х.

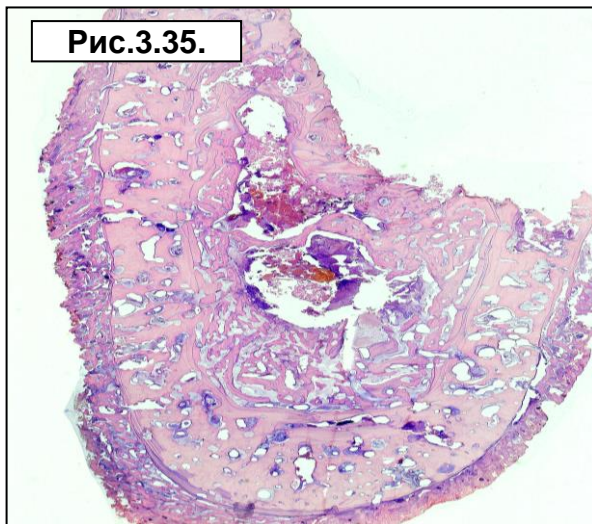


Рис.3.35.

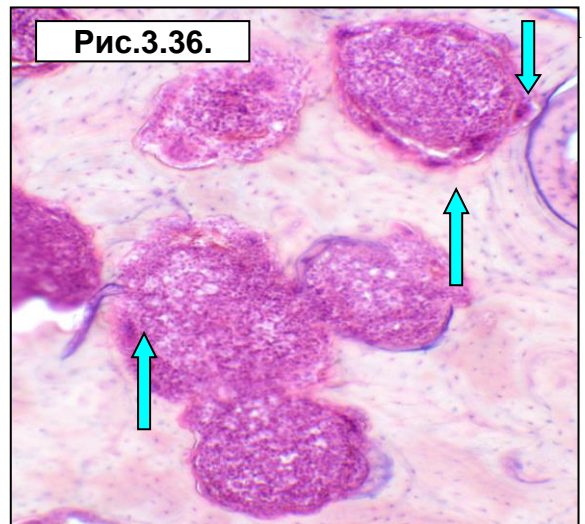


Рис.3.36.

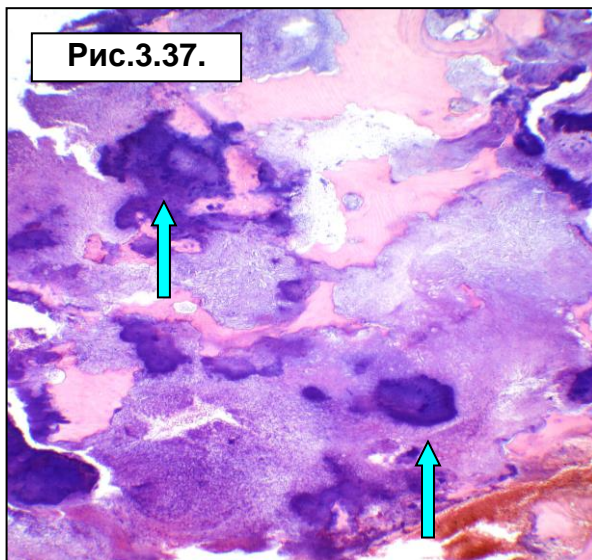


Рис.3.37.

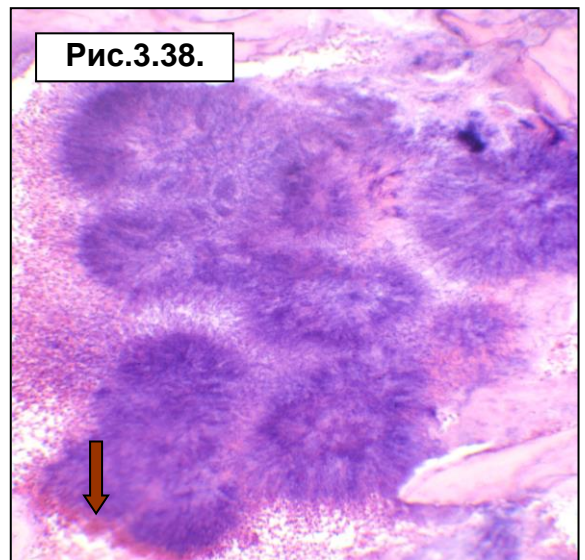


Рис.3.38.

Рис. 3.35. Обширный секвестр тіла нижньої щелепи, що виключає кортекс, спонгіозу, ендостальний і періостальний кісткові регенерати. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворої М., 26 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 6х.

Рис. 3.36. Гнійне запалення в розширених каналах кортексу, що супроводжується секвестрацією високої активності (остеокласти в резорбційних лакунах вказані синіми стрілками). Фото гістопрепаратів тканин нижньої щелепи хворої Л., 28 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 60х.

Рис. 3.37. Мікроколонії базофільних мікроорганізмів (вказані синіми стрілками) в глибині компактно губчатого секвестру. Фото гістопрепаратів тканин верхньої щелепи хворого К., 32 роки. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 30х.

Рис. 3.38. Колонії грибків, в яких визначаються радіальні нитки міцелія з перифокальними скупченнями фібрину (червона стрілка). Фото гістопрепаратів тканин верхньої щелепи хворого Ф., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 40х.

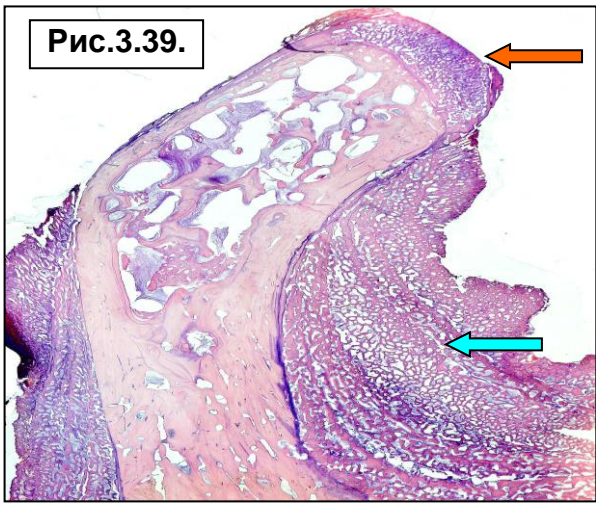


Рис.3.39.

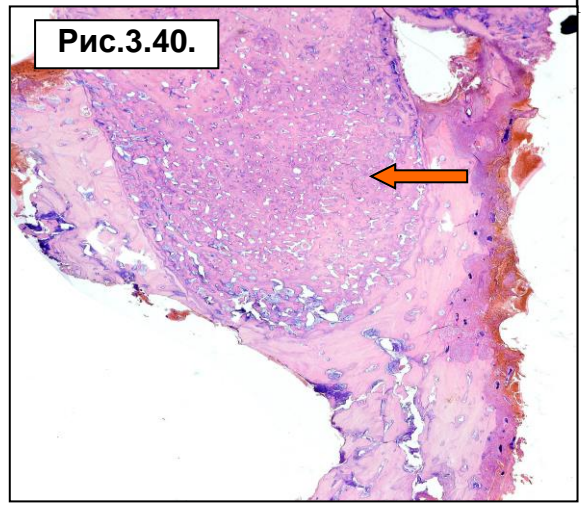


Рис.3.40.

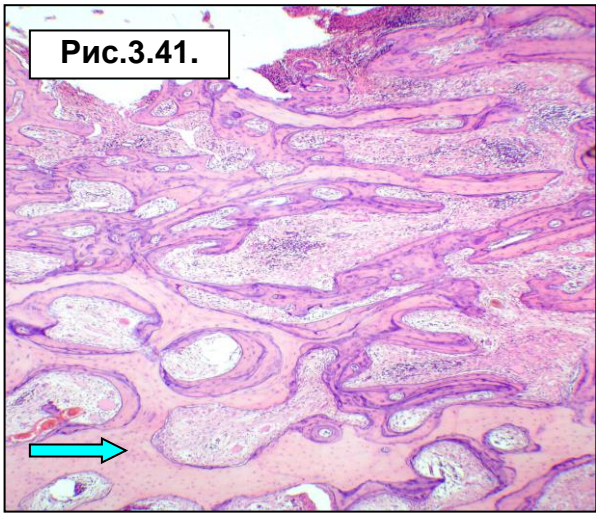


Рис.3.41.

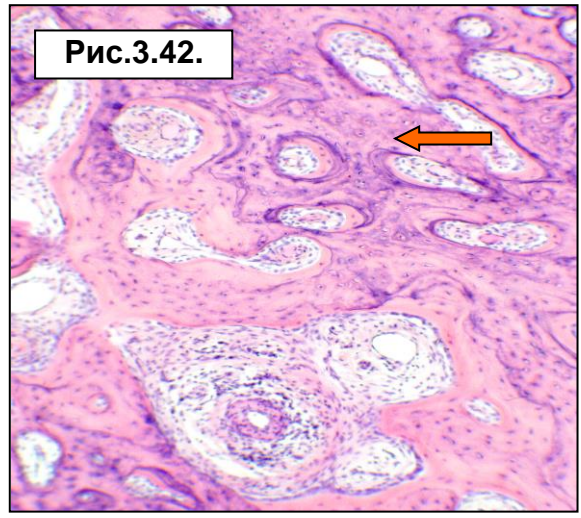


Рис.3.42.

Рис. 3.39. Багатошаровий періостальний регенерат (вказано стрілкою) на обох поверхнях кістки, який некротизований разом з кортексом аж до суглобового кінця (червона стрілка). Фото гістопрепаратів тканин нижньої щелепи хворого К., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 6х.

Рис. 3.40. Компактизуючий вітальний ендостальний регенерат (червона стрілка), що заповнює кісткомозкову порожнину. Фото гістопрепаратів тканин нижньої щелепи хворого Б., 25 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 10х.

Рис. 3.41. Перебудова остеонекрозу (синя стрілка) з перевагою фази остеогенезу в ділянці кортексу, що примикає до вогнища остеомієліту. Фото гістопрепаратів тканин нижньої щелепи хворого О., 27 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 40х.

Рис. 3.42. Перебудова незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини (червона стрілка) регенерату. Фото гістопрепарату тканин щелепи хворого Г., 28 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 60х.

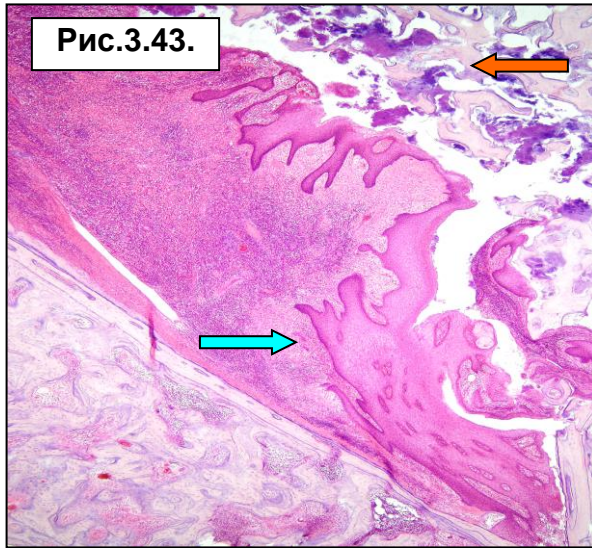


Рис.3.43.

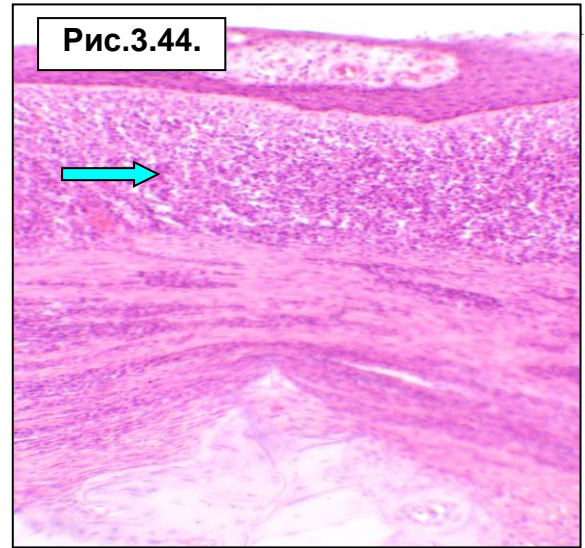


Рис.3.44.

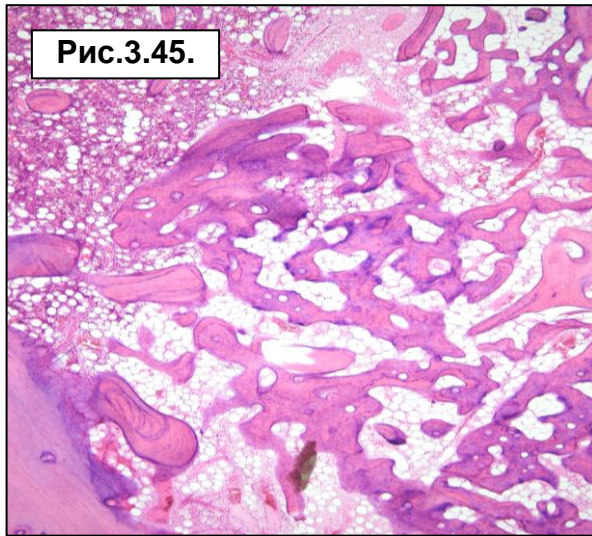


Рис.3.45.

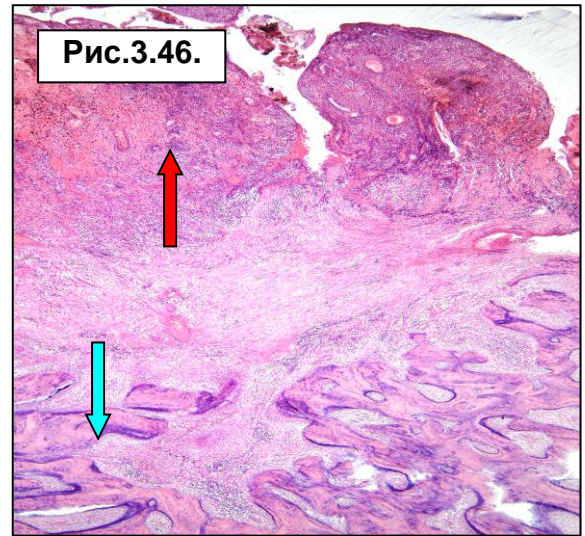


Рис.3.46.

Рис. 3.43. Розростання багатошарового плоского епітелію (синя стрілка), що вистилає поверхню внутрішньої оболонки капсули остеомієлітичного вогнища; повний губчатий секвестр вказаний червоною стрілкою. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 32 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 40х.

Рис. 3.44. Продуктивно-інфільтративне запалення високої активності (синя стрілка) у внутрішній оболонці остеомієлітичного вогнища. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого К., 32 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 60х.

Рис. 3.45. Некротизований ендостальний регенерат, що підлягає організації фіброзно-жировою тканиною і перебудові. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Ф., 37 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 40х.

Рис. 3.46. Капсула остеомієлітичного вогнища: у внутрішній оболонці-високоактивне продуктивне запалення (червона стрілка), у кістковій оболонці – перебудова. Фото гістопрепарату тканин нижньої щелепи хворого Ф., 37 років. Покраска гематоксилін-еозином, збільшення 40х.

3.7.7. Морфологічні показники ураження щелеп хворих остеомієлітом на тлі наркотичної залежності і розподіл біоптатів за якісно-напівкількісними градаціями

Оскільки в біопсійному матеріалі спостерігались варіації вираженості і поєднання різних гістологічних змін, для проведення частотного аналізу розповсюдженості ознак ураження була застосована градаційно-альтернативна квантифікація патології (табл. 3.23).

Вивчення розподілення біоптатів (резектатів) за градаціями вираженості окремих непараметричних показників ураження тканин щелеп виявило поширеність, неоднорідність частот градацій, що зустрічались. Так, відносні розміри остеонекрозів в резектаті дещо частіше зустрічались як «великовогнищеві», ніж «субтотальні та тотальні» (57,14% і 40%) і досить рідко – як мілко вогнищеві, інтерстиціальні (2,86%). Частота біоптатів, що зустрічалися із незавершеною секвестрацією, більш ніж втричі перевищувала частоту біоптатів з повними секвестрами (71,43% проти 21,43%); випадки, де секвестрація була не виражена, траплялися досить рідко (7,14%). Резектати, в яких реєстрували ознаки високої активності процесу секвестрації, зустрічались в нашому матеріалі майже в чотири рази частіше, ніж випадки, де активність ознаки була низька (79,31% та 20,69%). В більшості біопсійних випадків ексудативний запальний процес за результатами гістологічних досліджень розцінювався як гнійний або фібринозно-гнійний (91,43%), ексудативне запалення відсутнє, або відповідало серозно-фібринозному (тобто низької активності) – у 8,57% випадків. Подібне співвідношення частот запалення високої та низької активності в досліджуваних біоптатах було встановлено для продуктивного запалення: майже завжди в біоптатах спостерігали ознаки запалення високої активності (93,1%). Ступінь вираженості фіброзування ділянок ОН, що спостерігалися в резектатах, розцінювалась як низька чи як висока в порівнянні з кількістю спостережень (46,88% і 53,12%).

3.7.8. Кореляційні залежності між окремими морфологічними показниками у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Результати кореляційного аналізу зв'язку між окремими морфологічними показниками уражень тканин щелеп свідчить (табл. 3.24), що лише дві пари показників виявляють негативний зв'язок, параметри якого наближаються до значень середніх і є достовірними при наявному числі спостережень: «відносні розміри остеонекрозів» і «активність процесу секвестрації», а також «відносні розміри остеонекрозів» та «ступінь фіброзування ОН». В цих парах показників отримані параметри коефіцієнту асоціації свідчать, що більш ніж в 40% випадків остеомієліту щелеп у наркозалежних хворих можна стверджувати наявність зв'язку вказаного знаку; навпроти, майже у 60% випадків таке ствердження є невизначеним.

Недостатня кількість спостережень в нашому матеріалі, що відповідає одній з градацій ознаки, не дає можливості провести кореляційний аналіз між морфологічними показниками ураження, де одним з показників було б «ексудативне запалення...» чи «активність продуктивного запалення» з використанням коефіцієнту асоціації, однак великий відсоток випадків високоактивного ексудативного та продуктивного видів запалення в загальному масиві спостережень посередньо передбачує їх сполучення значної тісноти.

Інші пари морфологічних показників ураження тканин щелеп при остеомієліті виявили значення коефіцієнту асоціації, що відповідає слабкому або дуже слабкому зв'язку, з недостовірними значеннями.

Таблиця 3.24

Результати кореляційного аналізу зв'язків між окремими морфологічними показниками уражень тканин у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Перший показник	Другий показник	n, число врахованих випадків біопсії	Тетрагорічний показник зв'язку Пірсона (коефіцієнт асоціації) і достовірність його параметру		
			r_a	t_ϕ	Оцінка достовірності r_a , при $k=n-1$
Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	25	+0,275	1,43	НД
Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	Активність процесу секвестрації	27	-0,414	2,37	0,05
Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	31	-0,411	2,51	0,02
Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	Активність процесу секвестрації	26	-0,129	0,66	НД
Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	26	-0,042	0,22	НД
Активність процесу секвестрації	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	26	+0,066	0,34	НД

Примітка. - r_a - значення тетрагорічного показника зв'язку; t_ϕ - фактичне значення критерію Стюдента при оцінці достовірності параметрів зв'язку; р-вірогідність помилки при вирахуванні параметрів зв'язку; НД – відмінності недостовірні при даній кількості спостережень ($p > 0,1$)

3.7.9. Кореляційні залежності між клінічними, клініко-лабораторними і морфологічними показниками у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

З більшого числа досліджуваних потенційно корелюючих пар клінічних, лабораторних, і морфологічних показників (всього - 28) виявлено лише 9 пар, де абсолютне значення тетрагорічного показника зв'язку перевищувало 0,25, однак ступінь достовірності його в частині випадків відповідала вірогідності помилки менш 0,1, в інших вірогідність помилки перевищувала цей поріг.

Високодостовірний позитивний зв'язок зі значенням коефіцієнту кореляції, що наближається до середніх значень (+0,438), встановлено між показниками «довжина вогнища остеомієліту» і «ступінь фіброзування вогнища ОН»; це означає, що майже в 44% випадків остеомієліту щелеп у наркозалежних хворих можна стверджувати наявність зв'язку між названими показниками; в той же час, майже у 56% випадків таке ствердження є невизначеним.

Дві пари показників «клініка-морфологія» виявили абсолютні значення коефіцієнта асоціації в діапазоні 0,3-0,4: негативний зв'язок між «давністю наркозалежності» і «повнотою секвестрації», а також між «відносною величиною вогнища остеомієліту» і «активністю процесу секвестрації» (в обох парах вірогідність помилки – менше 0,1).

Таблиця 3.25

Результати кореляційного аналізу зв'язків між окремими клінічними, лабораторними даними і морфологічними показниками уражень тканин у хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Перший показник	Другий показник	n, число врахо- ваних ви- падків біопсії	Тетрахорічний показник зв'язку Пірсона (коефіцієнт асоціації) і достовірність його параметру		
			r_a	t_ϕ	Оцінка досто- вірності r_a , при $k=n-1$
1	2	3	4	5	6
Давність наркозалежності	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	33	+0,116	0,67	НД
Давність наркозалежності	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	24	-0,348	1,82	$p<0,05$
Давність наркозалежності	Активність процесу секвестрації	25	+0,312	1,64	НД
Давність наркозалежності	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	30	-0,157	0,87	НД
Давність появи клінічних симптомів одонтогенного остеомієліту	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	34	-0,289	1,76	$p>0,05$
Давність появи клінічних симптомів одонтогенного остеомієліту	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	32	-0,049	0,28	НД
Давність появи клінічних симптомів одонтогенного остеомієліту	Активність процесу секвестрації	31	+0,047	0,24	НД
Давність появи клінічних симптомів одонтогенного остеомієліту	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	32	+0,116	0,66	НД
Довжина вогнища остеомієліту	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	34	-0,262	1,58	НД
Довжина вогнища остеомієліту	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	27	-0,06	0,31	НД

Продовження табл. 3.25

1	2	3	4	5	6
Довжина вогнища остеомієліту	Активність процесу секвестрації	27	+0,047	0,24	НД
Довжина вогнища остеомієліту	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	32	+0,438	2,76	p<0,01
Відносна величина вогнища остеомієліту	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	34	-0,19	1,13	НД
Відносна величина вогнища остеомієліту	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	28	-0,225	1,18	НД
Відносна величина вогнища остеомієліту	Активність процесу секвестрації	27	-0,346	1,92	p<0,1
Відносна величина вогнища остеомієліту	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	32	+0,188	1,08	НД
Кількість лейкоцитів в крові	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	33	+0,094	0,54	НД
Кількість лейкоцитів в крові	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	25	-0,016	0,08	НД
Кількість лейкоцитів в крові	Активність процесу секвестрації	26	-0,284	1,51	НД
Кількість лейкоцитів в крові	Ступінь фіброзування вогнища остеонекрозу	31	+0,291	1,69	p<0,05
Процент паличкоядерних нейтрофілів в формулі крові	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	33	+0,19	1,11	НД
Процент паличкоядерних нейтрофілів в формулі крові	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	25	+0,077	0,38	НД
Процент паличкоядерних нейтрофілів в формулі крові	Активність процесу секвестрації	26	-0,31	1,66	НД
Процент паличкоядерних нейтрофілів в формулі крові	Ступінь фіброзування	31	-0,178	1,01	НД
ШОЕ	Остеонекрози кісткової тканини в резектаті – відносні розміри	33	-0,011	0,07	НД

Продовження табл. 3.25

1	2	3	4	5	6
ШОЕ	Повнота секвестрації кісткової тканини в біоптаті	25	-0,016	0,08	НД
ШОЕ	Активність процесу секвестрації	26	-0,086	0,44	НД
ШОЕ	Ступінь фіброзування	31	-0,038	0,21	НД

Примітка. - t_a - значення тетрагорічного показника зв'язку; t_f - фактичне значення критеріїв Стьюдента при оцінці достовірності параметрів зв'язку; p -вірогідність помилки при вирахуванні параметрів зв'язку; НД – відмінності недостовірні при даній кількості спостережень ($p > 0,1$)

Таким чином, патоморфологічні дослідження порівняно великого клініко-біопсійного матеріалу (33 випадки топографічних резектатів) дозволили представити масштаби ураження тканин щелеп при ХОЩ у наркозалежних хворих, а також – висловити припущення про деякі аспекти морфогенезу та патогенезу цього тяжкого захворювання.

Всі клініко-біопсійні випадки, що увійшли до матеріалу, характеризувались розповсюдженими незворотніми ураженнями кісткової тканини щелеп – навіть до тотального ураження всього органу (нижньої щелепи). Більшість резекційних біоптатів містили об'ємисті фрагменти, частіше частини щелеп, іноді – цілі щелепи в стані порівняно одноманітного ураження. Це були обширні остеонекрози органного масштабу, що включали елементи попереднього органу, регенератів, демаркаційної зони, капсули запально-деструктивного вогнища, перифокальних тканин. Біоптат мав неоднорідний характер, з топографічно складною гістологічною картиною.

В центральних відділах некротизованих фрагментів, серед некротизованої кісткової тканини, містились маси детриту, мікроколонії бактерій і грибків, гранули нерозчинних солей кальцію, невелика кількість серозного чи серозно-гнійного ексудату; в периферичних відділах уражених тканин виявлена велика кількість запального ексудату гнійного чи гнійно-фібринозного; в демаркаційній зоні, що складалася з вітальних тканин, спостерігали яскраво виражені ознаки ексудативного (зазвичай - гнійного) та інфільтративно-продуктивного запалення високої активності. Ще назовні

домінували репаративні та остеосклеротичні зміни, що були представлені вітальними тканинами, з фіброзуванням та активною перебудовою кісткової тканини.

У відповідності до клінічних показань, що визначали необхідність резекції уражених тканин, об'єктами гістологічного дослідження в більшості випадків становились вогнища хронічного остеомієліту, лише в одному випадку можна було говорити про несвіжий гострий остеомієліт. Цим пояснюється присутність в резектованих фрагментах об'ємистих ендостальних та періостальних кісткових регенератів, початок утворення яких можна віднести до перших неділь гострого процесу; до моменту резекції кісткові регенерати досягали великих розмірів.

Основною причиною значних некротично-деструктивних уражень тканин щелеп при ХОЩ у наркозалежних хворих є повштохообразно, виникаючі в ході інфекційно-запального процесу гострі порушення кровопостачання попередніх і регенеруючих тканин, чому вірогідно сприяє вазопатогенна та імуносупресуюча дія наркотику «вінт».

В загальній масі досліджуваних резектатів патологічно змінених тканин щелеп з найбільшою частотою (більше 90% всіх випадків) зустрічаються ознаки неспецифічного запального процесу – як ексудативного, так і продуктивного, потім за частотою зустрічі йде «висока активність процесу секвестрації» (більше 80% всіх випадків) і «неповна секвестрація» (близько 70%); інші морфологічні ознаки ураження зустрічаються в резектатах дещо рідше.

Значення проведеного клініко-морфологічного дослідження бачиться у тому, що вперше на порівняно великому матеріалі встановлені якісно-кількісні патоморфологічні особливості ураження тканин щелеп при ХОЩ у наркозалежних хворих: визначені масштаби ураження, характер запального процесу, топографія і активність демаркації, шляхом біометричного та статистичного аналізу встановлені частоти зустрічі патологічних змін в біопсійному матеріалі, статистично охарактеризовані кореляційні залежності

між клініко-рентгенологічними, лабораторними даними і морфологічними показниками ураження щелеп. Всі ці дані можуть мати значення для покращення клініко-рентгенологічної діагностики і прогнозування результатів лікування ХОЩ у хворих цього важкого контингенту.

Результати даного підрозділу прийняті до друку і викладені у таких наукових роботах:

1.Маланчук В. А. Патогистологические изменения и корреляции клинических, лабораторных и морфологических показателей при хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей у лиц с наркозависимостью / В. А. Маланчук, В. В. Григоровский, И. С. Бродецкий, А. В. Копчак. // Стоматологический журнал. - 2010. - №1. - С. 26-30.

2.Маланчук В. А. Частота встречаемости патологических изменений в тканях челюстей и корреляции морфологических показателей поражения при одонтогенном остеомиелите у лиц с наркотической зависимостью / В. А. Маланчук, В. В. Григоровский., И. С. Бродецкий. // Дентал Юг. – 2010.- №3.- С. 44-49.

3.8. Результати комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

За умови продовження систематичного вживання хворими наркотичних препаратів, відзначали неефективність медикаментозної терапії, що призводило до прогресування процесу, генералізації інфекції з виникненням таких тяжких септичних ускладнень як сепсис, абсцес мозку, менінгіт, що в кінцевому випадку призводило до летальних випадків (7,69%).

Клінічний приклад: хворий П., 27 р., № історії хвороби 1382 поступив до КМКЛ №12 ЩЛВ №2 15.01.06 з приводу дифузного остеомієліту нижньої щелепи на тлі наркотичної залежності. В анамнезі хворого вказано, що з приводу даного захворювання поступав на госпіталізацію 6 разів. За цей період (1,5 року) йому кілька разів проводили операції по типу некротомій та санацію порожнини рота. Також в анамнезі у хворого була супутня патологія - гепатит В, він протягом 6 років приймав наркотичний препарат первітин («вінт»). Під час знаходження в стаціонарі хворий продовжував вживати наркотичні речовини, що знизило ефективність усього медикаментозного лікування. Під час останньої госпіталізації, на фоні явного покращення локального статусу: поступове зменшення болю, зменшення гноетечі у хворого виникли виражені менінгеальні ознаки, які в подальшому розвинулись в менінгіт. Хворий 14 днів знаходився у відділенні реанімації.

В подальшому (через 2 тижні) хворому було проведено оперативне втручання: ревізія вогнища запалення, розширена некротомія нижньої щелепи. Але навіть після операції процес прогресував, нориці функціонували, загальний стан хворого погіршувався, у хворого розвився абсцес мозку. В результаті чого через 10 днів після операції хворий помер. Результати розтину (патоморфологічне дослідження) підтвердили наявність у хворого такого септичного ускладнення, як абсцес мозку, також було виявлено наявність вогнищ остеомієліту в ділянці обох сосцеподібних відростків та основи черепу.

Таблиця 3.26

**Результати лікування основної (n=60) та контрольної (n=40) груп хворих
остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності**

Кількість хворих у групі	Рецидив		Пацієнти, що вживали наркотичні препарати		Пацієнти, що не вживали наркотичні препарати		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна група	14	23,3	6	10	20	33,3		
Контрольна група	24	60	9	22,5	33	82,5		

Згідно даних табл. 3.26, в основній групі рецидив після лікування склав 33,33%, тобто, позитивний результат спостерігали у 66,67% хворих. При цьому потрібно відмітити, що у 23,33% хворих процес рецидивував внаслідок подальшого вживання наркотичних речовин, та лише у 10% хворих, які не вживали наркотичні речовини. Тому, якщо не брати до уваги хворих, які приймали повторно наркотичні речовини, то процент рецидиву складає 13,04%, а позитивний результат відмічали у 86,96%. Процент рецидиву в контрольній групі у загальному склав 82,5. Це означає, що позитивний результат спостерігали у 17,5% хворих. При цьому потрібно зазначити, що відсоток рецидиву у хворих, які продовжували приймати наркотичні речовини, склав 60%, а у тих, що їх не приймали - 22,5%.

Таблиця 3.27

Види операцій на нижній щелепі у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Види операцій	Абс.	%
Секвестректомія	22	23,91
Секвестрнекротомія	30	32,6
Резекція нижньої щелепи із збереженням цілостності краю тіла	8	8,69
Резекція нижньої щелепи без збереження цілостності краю тіла	32	34,78
Всього	92	100,0

Дані таблиці 3.27 свідчать, що в більшості випадків в обох групах домінували два різновиди операцій – секвестрнекротомія нижньої щелепи та її резекція без збереження цілостності краю тіла, що відповідно складало по 32,6 та 34,78% хворих.

Таблиця 3.28

Види операцій на верхній щелепі у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності

Види операцій	Абс.	%
Секвестректомія	5	11,9
Секвестрнекротомія	37	88,09
Всього	42	100,0

Більшість операцій, що виконувались на верхній щелепі, проводились по типу секвестрнекротомії і становило 88,09% хворих.

Таблиця 3.29

**Види операцій на верхній щелепі в залежності від глибини ураження
прилеглих кісток щелепно-лицевої ділянки**

	Види операцій(секвестректомії та некротомії на верхній щелепі в межах):	Абс.	%
1	Альвеолярного відростку	5	11,62
2	Альвеолярного відростку та стінок гайморової порожнини	14	32,55
3	Альвеолярного відростку та стінок гайморової порожнини, бугра	6	13,95
4	Альвеолярного відростку та стінок гайморової порожнини, бугра, піднебінних відростків	11	25,58
5	Альвеолярного відростку та стінок гайморової порожнини, бугра, піднебінних відростків, носових ходів та решітчастий лабіринт	3	6,97
6	Альвеолярного відростку та стінок гайморової порожнини, бугра, піднебінних відростків, носових ходів та решітчастий лабіринт, вилицеві кістки	4	9,3
7	Всього	43	100

Дані табл. 3.29 показують, що більшість операцій по типу секвестректомії та некротомії на верхній щелепі проводились в межах альвеолярного відростку, стінок гайморової порожнини, бугра, піднебінних відростків, що становило - 32,55% і 25,58%.

Аналіз даних таблиці 3.30 показує, що, в основному, більшість операцій по типу резекцій з екзартикуляцією на нижній щелепі проводились позаротовим доступом і складали 34,37%. Тоді як, кількість операцій проведених внутрішньоротовим доступом по типу резекції з екзартикуляцією нижньої щелепи, складало 28,12%.

Таблиця 3.30

Види операцій на нижній щелепі в залежності від доступу

№	Види операцій	Абс.	%
1	Внутрішньоротова резекція з екзартикуляцією	9	28,12
2	Позаротова резекція з екзартикуляцією	11	34,37
3	Секторальна резекція внутрішньоротова	10	31,25
4	Позаротова секторальна резекція	2	6,25
	Всього	32	100

У більшості хворих з діагнозом хронічний остеомієліт щелеп на тлі наркотичної залежності, що отримували традиційне лікування, суттєвого покращення здебільшого не відбувалось. Захворювання або продовжувало прогресувати, або приймало в'ялий характер протікання, з частими рецидивами (нориці не закривались, гноетеча продовжувалась, відбувався подальший некроз кісткової тканини), у десяти (25%) хворих виникли тяжкі ускладнення - сепсис, остеомієліт кісток основи черепа, абсцес мозку. Застосування препарату "Ронколейкін" одночасно дозволило значно покращити перебіг процесу, зменшити частоту рецидивів, та прискорити строки секвестрації (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Вплив препарату “Ронколейкін” на перебіг остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності

Клінічні ознаки	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=40)
Тривалість гноетечі з нориці	Посилення гноетечі на протязі курсу лікування із наступним закриттям нориці	Стійка гноетеча, з періодами посилення та зменшення гноетечі
Тривалість та інтенсивність больових відчуттів у щелепі	Зменшення больового відчуття з 3-4 дня. Повне зникнення болю у 15% хворих	На момент виписки біль зберігався у всіх хворих.
Динаміка температури	Підвищення температури на початку курсу в середньому на 1°C з наступною нормалізацією	Як правило, спостерігався стабільний субфібрилітет
Формування і відходження секвестрів	Формування та відторгнення секвестрів прискорювалось у 70% хворих в середньому на 29,3±6,622 день	Низька активність процесів демаркації
Прогресування процесу	У 13,04% відзначали прогресування процесу в межах прооперованої ділянки.	У 60% хворих поширення гнійно-запального процесу на раніше не уражені ділянки кісткової тканини щелеп
Загальний стан, сон, апетит	Нормалізувався в середньому на 2,68±0,102(p<0,01) день лікування	Нормалізувався в середньому на 7±0,174 день лікування

Приводимо клінічні приклади: хвора М., 21р. № історії хвороби 8824, поступила до КМКЛ №12 ЩЛВ №2 07.06.06 р. з приводу хронічного остеомієліту нижньої щелепи справа на тлі наркотичної залежності. Хвора разом з курсом протизапальної терапії пройшла імунокорекцію препаратом “Ронколейкін”. В її анамнезі була супутня патологія - гепатит С, протягом 2 років хвора приймала наркотичний препарат первітин («вінт»). Їй було проведено операцію: резекцію альвеолярного відростку нижньої щелепи від лунки 47 до лунки 44 зубу. В подальшому, впродовж останніх 2,5 років, вона

планово обстежувалась, рецидиву та прогресування процесу як клінічного, так і рентгенологічного не виявлено.



Рис. 3.47. Ортопантомограма хворої М., 21 р. з хронічним остеомієлітом нижньої щелепи справа від лунки 47 до 44 зуба.



Рис. 3.48. Хвора М., 21р. Стан після резекції альвеолярного відростку нижньої щелепи справа з приводу остеомієліту.

Хворий К., 28 р., № історії хвороби 13531 поступив до КМКЛ №12 ЩЛВ №2 03.09.08 р. з приводу хронічного остеомієліту верхньої щелепи на тлі наркотичної залежності. Хворий пройшов курс протизапальної терапії та імуноткорекцію препаратом «Ронколейкін». В його анамнезі була виявлена супутня патологія - гепатит С, протягом 2 років хворий приймав

наркотичний препарат первітин («вінт»). Йому було проведено операцію: резекція верхньої щелепи. В подальшому, протягом останніх 4 місяців, хворий планово обстежувався, рецидиву та прогресування процесу як клінічно, так і рентгенологічно не виявлено. Хворий готується до наступного оперативного втручання для закриття дефекту лівої верхньої щелепи клаптом з крило-щелепного простору.



Рис. 3.49. КТ хворого К., 28 р. з дифузним остеомієлітом верхньої щелепи.

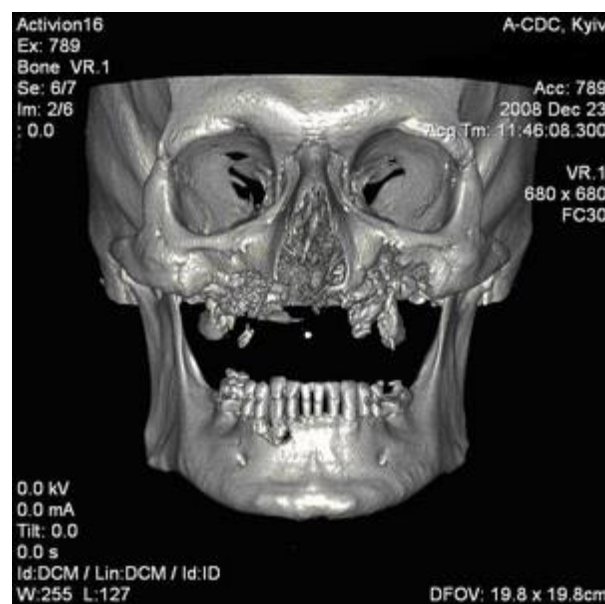


Рис. 3.50. КТ-3D хворого К., 28 р. Стан після резекції верхньої щелепи з приводу остеомієліту.



Рис. 3.51. Хворий К., 28 р. Стан після резекції верхньої щелепи з приводу остеомієліту.

Хворий К., 39 р., № історії хвороби 3271, поступив до КМКЛ №12 ЩЛВ №2 26.02.08 р. з приводу хронічного остеомієліту верхньої щелепи справа на тлі наркотичної залежності. В анамнезі у хворого була супутня патологія - гепатит В, він приймав наркотичний препарат первітин («вінт») протягом 3 років. З анамнезу також відомо, що хворому 6 місяців тому проводили операцію: резекцію правої верхньої щелепи, разом з курсом протизапальної терапії він пройшов імунокорекцію препаратом «Ронколейкін». Йому було проведено операцію: пластичне закриття дефекту верхньої щелепи клаптом з крило-щелепної складки. В подальшому впродовж останніх 11 місяців хворий планово обстежувався, рецидиву та прогресування процесу як клінічно, так і рентгенологічно не виявлено.

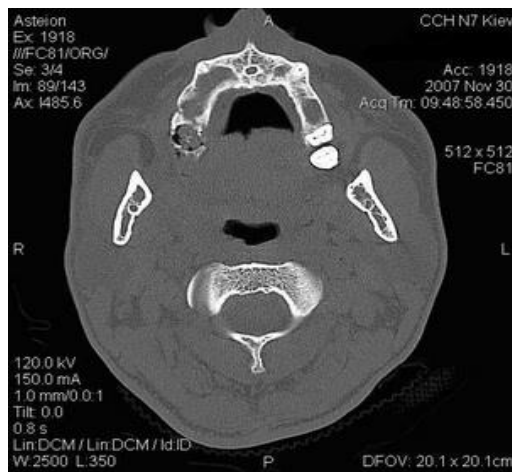


Рис. 3.52. КТ хворого К., 39 р. з хронічним остеомієлітом верхньої щелепи.

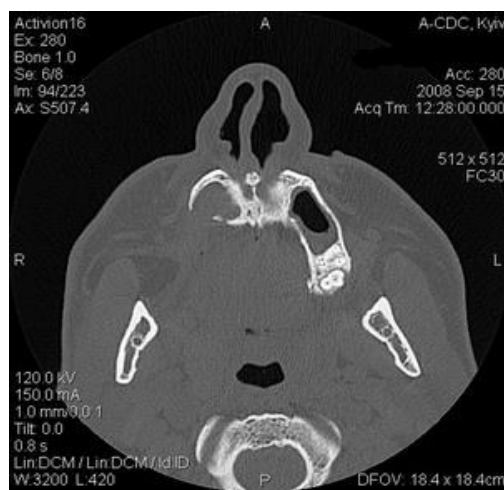


Рис. 3.53. КТ хворого К., 39 р. Стан після некротомії верхньої щелепи з приводу остеомієліту.



Рис. 3.54. Хворий К., 39 р. Дефект на правій верхній щелепі замщений клаптем з крило щелепної складки.

Хворий І., 33 р., № історії хвороби 10557, поступив до КМКЛ №12 ЦЛІВ №2 09.07.08 р. з приводу хронічного остеомієліту верхньої щелепи на тлі наркотичної залежності. В анамнезі у нього була супутня патологія - гепатит С, він приймав наркотичний препарат первітин («вінт») впродовж 1,5 років. Хворий разом з курсом протизапальної терапії пройшов імунокорекцію препаратом «Ронколейкін». Йому проведено операцію: некротомія верхньої щелепи. В подальшому протягом останніх 6 місяців хворий планово обстежувався, рецидиву та прогресування процесу як клінічно, так і рентгенологічно не виявлено.

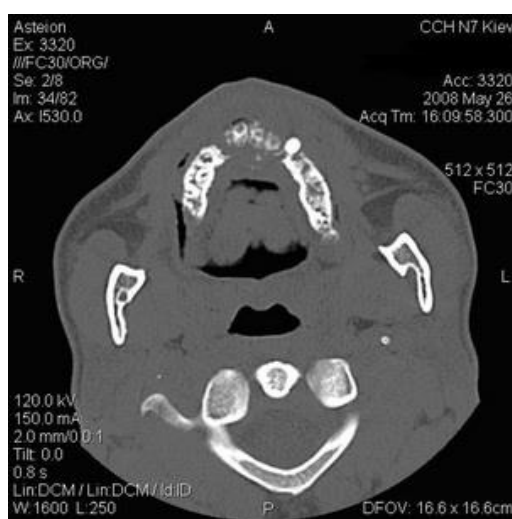


Рис. 3.55. КТ хворого І., 33 р. з дифузним остеомієлітом верхньої щелепи.



Рис. 3.56. КТ-3D хворого І., 33 р. Стан після некротомії верхньої щелепи з приводу остеомієліту.



Рис. 3.57. Хворий І., 33 р. Стан після некротомії верхньої щелепи з приводу остеомієліту.

Хворий С., 30 р., № історії хвороби 17012, поступив до КМКЛ №12 ЦЛВ №2 03.11.08 р., з приводу хронічного остеомієліту нижньої щелепи на тлі наркотичної залежності. В анамнезі у хворого був - гепатит С, протягом 3 років хворий приймав наркотичний препарат первітин («вінт»). З анамнезу також відомо, що він двічі за останній рік був госпіталізований з приводу загострення хронічного остеомієліту, ускладненого флегмоною підщелепного простору зліва. Хворий разом з курсом протизапальної терапії пройшов імунокорекцію препаратом «Ронколейкін». Йому було проведено операцію: секторальна резекція нижньої щелепи від кута до кута. В подальшому, впродовж останніх 3 місяців, він планово обстежувався, рецидиву та прогресування процесу як клінічно, так і рентгенологічно не виявлено.

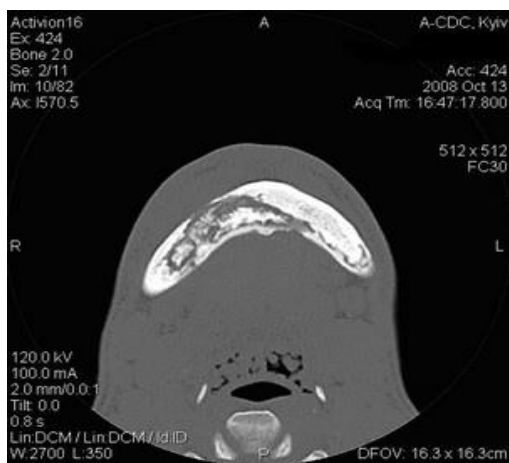


Рис. 3.58. КТ хворого С., 30 р., з дифузним остеомієлітом альвеолярного відростку та тіла нижньої щелепи.



Рис. 3.59. Ортопантомограма хворого С., 30 р. Стан після секторальної резекції нижньої щелепи від кута до кута з приводу остеомієліту.



Рис. 3.60. Хворий С., 30 р. Стан після секторальної резекції нижньої щелепи від кута до кута з приводу остеомієліту.

Дослідження імунологічного профілю в контексті гнійно-запальних захворювань залишається актуальною і на сьогоднішній день, так як своєчасне призначення імунокорегуючих засобів дозволяє уникнути багатьох ускладнень та отримати позитивну динаміку в лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та шиї [93].

Вивчення показників імунної системи в основній групі з хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності до і після комплексного лікування, яке включало застосування препарату “Ронколейкін”, дозволило отримати певні результати, що представлені в таблиці 3.32.

Таблиця 3.32

Показники імунного статусу в основній групі хворих хронічним остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності до і після лікування

Показники імунного статусу	До лікування N=54	Після лікування N=25	Норма (здора група)
	%	%	%
1	2	3	4
Т – лімфоцити (CD3 +)	69,63±5,82	70,36±4,1	(58-76)
% цитолітичних Т – лімфоцитів (CD3+CD56+)	11,31±6,38	8,82±2,42 *	(0-10)
% активованих Т – лімфоцитів (CD3+HLA-DR+)	18,52±5,99	14,52±4 *	(8-15)
Т- хелперні лімфоцити (CD3+CD4+)	38,57±7,02	43,12±3,97 *	(36-55)
% некомпітованих Т- хелперів (CD4+45RA+)	45,52±19,41	41,82±9,1 *	(32-49)
Т – супресорно\ цито- токсичні лімфоцити (CD3+CD8+)	28,76±6,16	27,2±3,5	(17-37)
В-лімфоцити (CD19+)	13,24±3,38	14,56±2,32	(8-19)
Природні кілери (CD16/CD56+)	13,8±6,35	15,28±3,47 *	(6-26)
% активованих природних кілерів (CD16/CD56+ CD8+)	45,29±17,87	37,94±8,7	(16-36)
IgG, г/л	14,63±4,2	14,16±2,12	(6,5-16)

Продовження табл. 3.32			
IgA, г/л	2,99±1,65	2,96±1,18	(0,9-3,5)
IgM, г/л	1,73±1,15	1,82±0,95	(0,6-2,5)
ЦК, г/л	0,0427±0,03	0,025±0,017*	(0-0,025)
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин	1,65±0,65	2,11±0,66*	(0,8-5,2)
Активність фагоцитозу	46,02±13,22	49,05±7,49	(50-90)
Інтенсивність фагоцитозу	6,06±2,63	7,53±2,7*	(4-15)
НСТ- спонтанний	21,02±7,62	19,64±5,29	(5-20)
НСТ- стимульований	30,29±9,1	30,35±5,37	20
Інтенсивність фагоцитозу	6,06±2,63	7,53±2,7*	(4-15)
НСТ- спонтанний	21,02±7,62	19,64±5,29	(5-20)
НСТ- стимульований	30,29±9,1	30,35±5,37	20
Функціональний резерв	49,47±24,55	56,88±20,59*	(50-200)
Активність комплементу СН50, ЛО	67,56±34,74ЛО	66,69±17,8	(56-91)

Примітка. * - достовірність відмінностей порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$)

N-кількість хворих у групі.

Показано, що в хворих після лікування відносна кількість певних показників імунного статусу була вищою в порівнянні з хворими до лікування.

Так, абсолютна кількість фагоцитуючих клітин збільшується з $1,65 \pm 0,65\%$ до $2,11 \pm 0,66\%$; активність фагоцитозу з $46,02 \pm 13,22\%$ до $49,05 \pm 7,49\%$; інтенсивність фагоцитозу з $6,06 \pm 2,63\%$ до $7,53 \pm 2,7\%$; рівень природніх кілерів з $13,8 \pm 6,35\%$ до $15,28 \pm 3,47\%$; функціонального резерву з $49,47 \pm 24,55\%$ до $56,88 \pm 20,59\%$; Т-хелперних лімфоцитів з $38,57 \pm 7,02\%$ до $43,12 \pm 3,97\%$. Рівень інших показників імунної системи в основній групі хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності після комплексного лікування був нижчий ніж у хворих до лікування. Так, процент цитолітичних Т-лімфоцитів знизився з $11,31 \pm 6,38\%$ до $8,82 \pm 2,42\%$; процент активованих Т-лімфоцитів знизився з $18,52 \pm 5,99\%$ до $14,52 \pm 4,0\%$; процент некомпітованих Т-хелперів з $45,52 \pm 19,41\%$ до $41,82 \pm 9,10\%$; Т-

супресорно/цитотоксичних лімфоцитів з $28,76 \pm 6,16\%$ до $27,20 \pm 3,50\%$; процент активованих природніх кілерів з $45,29 \pm 17,87\%$ до $37,94 \pm 8,70\%$; тест НСТ-спонтанний з $21,02 \pm 7,62\%$ до $19,64 \pm 5,29\%$; активність комплекменту СН50 з $67,56 \pm 34,74\%$ до $66,69 \pm 17,80\%$; ЦК (циркулюючих імунних комплексів) з $0,0427 \pm 0,03\%$ до $0,025 \pm 0,017\%$.

Не виявлені відмінності у відносній кількості таких показників імунітету хворих основної групи до і після лікування, як Т-лімфоцитів, IgG, IgA та НСТ-стимульованого.

Таким чином, після комплексного лікування хворих основної групи остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності із застосуванням препарату “Ронколейкін” виявлені зміни в рівні показників імунітету до і після лікування хворих. Всі зміни в рівні показників імунної системи хворих – незалежно від їх підвищення чи зниження після лікування, в основному, спрямованні на нормалізацію показників імунітету в хворих основної групи.

Результати досліджень даного підрозділу опубліковані в наступних роботах:

1. Патент на корисну модель № 31255 Україна, МПК А61К 39\39. Спосіб комплексного лікування хворих на остеомієліт щелеп / Маланчук В. О., Бродецький І. С. – Заявл. 30.01.2008; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

2. Патент на корисну модель № 39525 Україна, МПК А61В 17\00. Спосіб хірургічного лікування хворих на остеомієліт нижньої щелепи / Маланчук В. О., Бродецький І. С., Остаповський В. І. – Заявл. 05.11.2008; опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Згідно сучасних уявлень, остеомієліт щелеп є складним багатофакторним захворюванням. Його клінічний перебіг, важкість і прогноз визначаються низкою екзогенних та ендогенних чинників, серед яких на сьогоднішній день важливу роль починає відігравати наркотична залежність і негативний вплив наркотиків на організм людини. Актуальність проблеми зростає, зважаючи на значне поширення наркоманії серед молоді.

Проведені нами дослідження показали, що остеомієліт щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності характеризується важким і атипичним перебігом. Для нього притаманні дифузний характер хвороби із швидким поширенням на раніше неушкоджені ділянки щелепи, складність визначення істинної розповсюдженості процесу за клінічними і рентгенологічними даними, довготривала хронічна інтоксикація і гіпоергічний тип запальної реакції, що зумовлював затяжний, рецидивуючий перебіг захворювання. Характерною для цієї патології була висока частота септичних ускладнень і низька ефективність медикаментозного і хірургічного лікування у разі подальшого систематичного вживання наркотичних препаратів, що в більшості випадків не призводило до ліквідації патологічного процесу в кістковій тканині.

Атипичність клінічної картини та наявність супутньої патології у цієї категорії населення ускладнює діагностику та вибір раціонального підходу до оперативного втручання, що, в свою чергу, збільшує частоту прогресування процесу та кількість гнійно-септичних ускладнень, таких як менінгіт, абсцес мозку та інші.

Застосування сучасних рентгенологічних методів обстеження, в тому числі КТ-3D, дозволило з'ясувати основні рентгенологічні ознаки та критерії, за якими необхідно планувати оперативне втручання.

До 2002 року, коли в нашій клініці (Київ) вперше з'явилась ця патологія, основним клінічним, рентгенологічним і патогістологічним

критерієм було демаркаційне запалення та формування так званої демаркаційної зони навколо вогнища деструкції. При цьому хірургічне втручання, на думку більшості авторів того часу, зводилось до видалення ділянки остеомієлітного некрозу кістки в межах демаркаційної зони. При таких операціях частота рецидиву не перевищувала 10-15% [63].

В теперішній час, з появою атипових форм остеомієліту щелеп, до яких і відноситься вищезгадана патологія, вона спонукає шукати нові критерії для вибору об'єму оперативного втручання. Як показує наш досвід, в лікуванні остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності, демаркаційні процеси вже не є першочерговою ознакою, на яку потрібно орієнтуватися під час визначення об'єму оперативного втручання. Це пов'язано, насамперед, з тим, що патологічний процес швидко поширюється, а демаркаційна зона не встигає формуватися, що підтверджується як рентгенологічними, так і патогістологічними дослідженнями. Рентгенологічно це виглядає як переривчаста ділянка просвітлення, а не зигзагоподібна суцільна смужка, як при класичній формі остеомієліту.

Отже, отримані в результаті застосування комп'ютерної томографії з 3D візуалізацією нові дані свідчать, що основною ознакою є наявність зони поширення деструкції кістки та періостальної реакції у вигляді періоститу (торочкоподібний та лінійний). В свою чергу, наявність періостальних нашарувань, як показує клінічний досвід, є ознакою ураження як губчастого, так і кортикального шару щелеп, а отже, є прямим доказом ураження кісткової тканини на всю товщину. Проведення оперативного втручання в цьому випадку є невід'ємною частиною лікувальних заходів, спрямованих на зменшення обсягу вогнища довготривалої хронічної інтоксикації та джерела постійної підтримки септичного процесу.

На другому місці за частотою поширення є ознака наявності зон остеосклерозу та гіперостозу кісткової тканини навколо некротизованих ділянок кістки. Тому необхідно проводити видалення цієї ділянки щелеп, у

зв'язку з тим, що більша частина цих тканин вже є нежиттєздатною (через неповноцінне їх кровопостачання).

Враховуючи, що значна частка хворих після проведення оперативного втручання продовжує вживати наркотичні речовини, що спричиняє подальше прогресування процесу, особливо на тих ділянках, які мають вигляд остеосклерозу та гіперостозу, після лікування необхідно контролювати стійкість отриманого результату також із використанням КТ-3D.

Аналіз впливу наркотичних засобів на клінічний перебіг остеомієліту дозволив виділити наркотичний засіб, який, імовірно, має найбільше значення в патогенезі даного захворювання. Це є препарат амфетамінового ряду первітин (синоніми - «вінт», «мулька», «джеф»). Саме «вінт» - препарат, що виготовлений в «кустарних» умовах, нині має значне розповсюдження серед наркотично залежної молоді. В його склад входять: діюча речовина – ефедрин, його похідні та домішки – цинк, йод, червоний фосфор, бензин, їдкий натрій, сіра та інше. Основною руйнівною дією на організм людини володіє ефедрин, оскільки його доза в препараті в кілька разів або навіть десятки разів, перевищує терапевтичні дози, що застосовують в медицині [13].

Відомо, що ефедрин та його похідні (метамфетамін) можуть спричинити виразний нейротоксичний вплив. Дослідження багатьох авторів свідчать, що в механізм дії амфетамінів втягуються всі нейротрансмітерні системи – норадренергічна, холінергічна, ГАМК–ергічна, дофамінергічна, серотонінергічна, глутаматергічна. Високі дози амфетамінів при тривалому застосуванні зумовлюють виснаження запасів дофаміну та серотоніну, зменшення числа місць зв'язування дофаміну з дофаміновим транспортером [34] і таким чином пригнічують трофічну функцію нервової системи.

Одночасно було доведено, що різкий викид серотоніну під дією амфетамінів веде до збільшення кількості Т-супресорів та зниження Т-хелперів, а різке підвищення кількості дофаміну в периферійній крові викликає пригнічення імунної відповіді за рахунок В-клітинної ланки

імунітету. Інтегральним результатом є розвиток вираженого імунодефіциту і пригнічення клітинного імунітету в цілому [34].

Підтвердженням цьому є виразні ознаки імунодефіциту, виявлені нами у переважної більшості обстежених хворих, навіть за відсутності ВІЛ-інфекції. Ці зміни відіграють особливу роль в патогенезі гнійно-запальних процесів і нерідко зумовлюють незадовільні результати лікування та розвиток ускладнень. Можна припустити, що вихідні порушення імунної системи здатні поглиблюватись внаслідок її виснаження при тривалому існуванні хронічного остеомієлітичного процесу (до 1-1,5 років і більше).

На сьогодні відомо, що препарати групи амфетамінів призводять до збільшення вмісту маркерів окислювального стресу, включаючи продукти перекісного окислення ліпідів, в тканинах [97, 110-111]. Активація процесів перекісного окислення ліпідів та значний окислювальний потенціал деяких нейротрансмітерів (дофаміну), призводять до утворення значної кількості високотоксичного продукту – пероксинітриту, що веде до руйнування та загибелі клітин, в тому числі - нейронів головного мозку [102].

Активація процесів вільно-радикального окислення спричиняє розвиток гіперкоагуляції і є одним з механізмів, що пояснюють виявлені нами порушення в системі гемостазу хворих, які вживають наркотичні речовини. Так, виявлене нами значне підвищення концентрації фібриногену, що в окремих випадках в 3,5 рази перевищувало нормальний рівень, низька фібринолітична активність – менше 7 %, та значне підвищення загального рівня тромбоцитів (максимально в 2,5-3 рази), свідчать про можливий розвиток у цієї категорії хворих гіперкоагуляції, а надалі і ДВЗ – синдрому, і ускладнень тромбоемболічного характеру. Порушення системи гемостазу (навіть менш виразні) мають важливе значення в клінічному аспекті гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки та шиї, бо вони значною мірою визначають трофічну та регенераторну функції систем організму. Враховуючи потребу проведення оперативного втручання майже у всіх хворих з хронічними остеомієлітами щелеп, слід прийняти до уваги, що

зміни відносної кількості показників гемостазу на тлі різкого зменшення рівня гемоглобіну, що іноді сягає 50 г/л, збільшують ризик масивної кровотечі, яка може загрожувати життю пацієнта.

Ще одним механізмом токсичної дії ефедрину є його негативний вплив на судинну систему організму. Доведено, що у пацієнтів, які вживали препарати ефедрину, розвиваються системні ураження резистентної та об'ємної ланки судинного русла внутрішніх органів та шкіри у вигляді поєднаних між собою процесів дегенерації і реактивної проліферації елементів судинної стінки, продуктивних васкулітів. При цьому найбільш постійними порушеннями є агрегація еритроцитів, венозний застій і редукція капілярної сітки [92].

Мікроциркуляторні порушення поглиблюються за рахунок значного зневоднення організму, що є одним з небезпечних ефектів ефедрину. У хворих, що вживають амфетаміни, воно асоційовано із різкою гіпосалівацією та ксеростомією, яка проявляється з початку сухості слизових оболонок, а пізніше приводить до зрушень кислотно-лужного балансу, пригнічення місцевих факторів захисту та більш інтенсивного всмоктування токсичних продуктів [13].

Слід підкреслити, що поряд із негативною дією ефедрину, у наркоманів, що вживають «вінт», має місце інтоксикація різноманітними домішками, що входять до складу препарату. Безпосередня роль цих домішок полягає в окислювальній функції, тобто отримання чистого ефедрину з його похідних. Найбільше значення при цьому має вільний йод, що міститься в ньому в значній кількості. Дослідження авторів показали, що саме йод викликає тромбофлебіт та некроз судин в місці ін'єкції. В подальшому значна кількість йоду, потрапивши в кровоносне русло, спричиняє системні порушення мікроциркуляції і метаболізму, пригнічує активність нормальної мікрофлори кишківника та порожнини рота, призводить до дисбактеріозу та кандидозу [13].

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що тяжкі форми хронічного остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності супроводжуються глибокими порушеннями механізмів та систем підтримки гомеостазу (вторинний імунодефіцит, анемія, дисбактеріоз, гіперкоагуляція). Ці зміни зумовлені, з одного боку - наявністю основного захворювання, важкою інтоксикацією та інтенсивною антигенною стимуляцією, з іншого – наявністю фонової соматичної патології і наркотичною залежністю.

Морфогенез і патогенез окремих нозологій одонтогенної інфекції протягом десятиріч є предметом дискусій [3, 16, 55, 77, 83, 184, 191]. Оскільки навколозубні тканини щільно прилягають до кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи, а запальний процес, звичайно, не обмежується вибірковою ураженням тільки періодонту, а також залучає кісткову тканину альвеолярного відростку, який утворює лунки зубів і дозволяє обґрунтовано вважати, що періодонтит супроводжується локальним, обмеженим оститом чи альвеолітом (фактично-кортикалітом) [184]. В цьому випадку кістковий мозок щелепи не уражений запальним процесом, тому термін «остеомієліт» до обмеженого запалення компактною кістковою тканиною альвеоли, вірогідно, не застосовується. З іншої сторони, поширювати термін «остит» на випадки субтотального та тотального запального ураження щелепи, прирівнюючи його до терміну «паностит» [16], також є невиправданим. У випадку, коли обмежений альвеоліт супроводжується поширенням запального процесу на окістя, з утворенням субперіостального абсцесу, варто говорити про поєднання альвеоліту, (кортикаліту) і періоститу; останній значно може перевищувати за масштабом запальний процес в кортексі. Ми принципово не поділяємо точку зору [16], про те, що обмежений запальний процес в кістковій тканині альвеолярного відростку, що ускладнює апікальний періодонтит, слід розглядати як патологічний процес, а більш масштабне ураження – остеомієліт, як захворювання, тобто – нозологічну одиницю. Розвиток, відсутність або слабка виразність клінічної симптоматики не є визначальним

в цьому питанні: виражена клінічна симптоматика може давати запальні одонтогенні ураження, які по суті неможливо віднести до остеомієлітів (наприклад пульпіт, апікальний періодонтит, альвеоліт), в той же час відомо, що поширені морфологічні зміни щелеп, що повністю відповідають поняттю «остеомієліт», можуть протікати малосимптомно, або безсимптомно [3, 16, 83, 172]. Приведені міркування обґрунтовують пріоритет оцінки патоморфологічних змін щелеп при визначенні нозології в кожному окремому випадку, хоч деякі автори віддають першість клініко-рентгенологічній картині [120, 172].

На сучасному етапі в літературі виділяють кілька форм поширеної одонтогенної інфекції, хоча єдиної уніфікованої класифікації не вироблено [109, 113, 137, 161, 182, 191]. Деякі автори протиставляють випадки остеомієліту з наявністю гнійного запалення і склерозуючі - як самостійні форми ураження [113, 120, 135, 161, 191]. На нашу думку, наявність чи відсутність ексудативного запалення в тканинних елементах вогнища не може слугувати визначальним для констатації нозологічної одиниці, а відображає стан активності запального процесу в момент отримання біоптату [14, 15].

Чисельні патоморфологічні дослідження тканин від хворих остеомієлітом свідчать, що явище фіброзування, склерозування, новоутворення кісткової тканини, хронічного продуктивно-інфільтративного запалення, рівно як і утворення остеонекрозів більшої чи меншої довжини, спостерігаються у всіх без виключення випадках остеомієліту. Принциповим питанням якісного порядку при остеомієлітах є наявність чи відсутність порожнин деструкції різної форми і розмірів, включаючи некротизовані тканини, в тому числі – секвестри, детрит, ексудат, бактерії, сторонні тіла, і тих, що мають капсулу певної структури, в якій протікає запалення того чи іншого виду: серозне, фібринозне, гнійне, фібринозно-гнійне, гнійно-деструктивне. За наявністю порожнин деструкції ця форма вогнищ відповідає варіантам, що традиційно описуються в патологоанатомічній літературі як гострий чи хронічний гнійний остеомієліт [108, 120, 182, 188, 200], при

цьому слід зауважити, що деструктивна форма дуже часто, хоч і не завжди, характеризується саме гнійним запаленням, зводиться до якого, на наш розсуд, є не зовсім об'єктивним. У випадку відсутності в уражених тканинах щелеп порожнин деструкції як головної, визначальної ознаки, хронічний запальний процес протікає в поширеній, погано обмеженій території грануляційно-фіброзної тканини і має різний ступінь виразності – така форма вогнища остеомієліту в літературі описана як фіброзуюча, склерозуюча, осифікуюча «первинно-хронічна» [113, 120, 134, 135, 139, 161].

Враховуючи загально відомі теорії патогенезу остеомієліту [78-79, 95, 99], та дані про наркотичні препарати, їх вплив на організм людини, можна зробити висновок, що саме наркотична залежність, зокрема, вживання первітину, є важливою ланкою в патогенезі остеомієлітичного процесу у цієї категорії хворих, що визначає притаманні йому клінічні особливості.

Імуномоделююча терапія є важливим компонентом в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань. З цієї точки зору використання препарату “Ронколейкін” (інтерлейкін-2), що безпосередньо впливає на показники клітинного та гуморального імунітету, та активує механізми неспецифічної резистентності є доцільним, і патогенетично обґрунтованим. Згідно проведених нами досліджень, у хворих з важкими гнійно-запальними процесами після застосування препарату “Ронколейкін” спостерігали нормалізацію показників клітинного імунітету, факторів неспецифічної резистентності організму(показників фагоцитозу) та зменшення рівня ЦІК. Ці зміни позитивно впливають на перебіг та прогноз захворювання.

Так, основними позитивними ефектами при лікуванні хронічних остеомієлітів з використанням препарату “Ронколейкін” були наступні: нормалізація температури, прискорене формування секвестрів, загоєння операційних ран без ускладнень, зменшення тривалості післяопераційних набряків та інфільтратів, покращення загального самопочуття, сну та апетиту, зменшення тривалості та інтенсивності больового симптому. Останній ефект заслуговує особливої уваги. Біль, що виникає при хронічному

остеомієліті щелеп є ниючим, постійним, без періоду ремісії, іноді з ознаками виразної іррадіації за ходом гілок трійчастого нерву. Цей біль погіршує загальне самопочуття пацієнтів, порушується сон та апетит, підвищується дратівливість, хворі стають збудженими, іноді розвиваються глибокі порушення психо-емоційної сфери.

Загальновідомим методом боротьби з болем є використання різноманітних знеболюючих препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних засобів. Втім, тривалість їх прийому обмежена, в зв'язку з можливістю виникнення або загострення захворювань шлунку. Наші дослідження показали відчутне зменшення больового симптому у хворих на остеомієліт при використанні препарату “Ронколейкін”, і навіть в тих випадках, коли він повністю не зникав, була відмічена тенденція до зменшення дози і тривалості використання знеболюючих засобів.

У зв'язку з масивним використанням антибіотикотерапії при лікуванні гнійно-запальних захворювань, часто виникає проблема дисбактеріозу, що веде до посилення вторинної імуносупресії і ендогенної інтоксикації. Саме тому, ми вважаємо за доцільне використання препарату “Ронколейкін” разом з вже відомими препаратами, що стимулюють розвиток нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту. Ця терапія дозволяє більш ефективно підтримувати баланс імунної системи, нормалізація якого є першочерговою задачею при лікуванні важких гнійно-запальних захворювань.

За нашими даними, застосування препарату “Ронколейкін” є ефективним імунокорегуючим заходом, навіть, у хворих з наркотичною залежністю. Їх частка серед пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями невпинно зростає, причому остеомієліти і флегмони у цієї категорії хворих протікають найтяжче на тлі вторинного імунодефіциту. Використання цього препарату дозволяє змінити негативний прогноз в лікуванні цих хворих на більш обнадійливий.

Втім наші дослідження свідчать, що за наявності систематичного зловживання важкими наркотиками, виснаження компенсаторних можливостей імунної системи може бути настільки виразним, що навіть високі дози препарату “Ронколейкін” не дозволяють ефективно впливати на її стан. В цьому випадку, неадекватність імунної відповіді, неминуче веде до генералізації інфекції, з несприятливим або сумнівним прогнозом.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної практичної і наукової задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності.

1. Ретроспективний аналіз історій хвороби хворих остеомієлітом щелеп за період з 2004 по 2008 роки показав тенденцію до збільшення загальної кількості хворих остеомієлітом щелеп за цей період вдвічі (з 4,12% до 9,42% від загальної кількості хворих госпіталізованих у відділення), серед яких за ці роки в 50% випадків остеомієліти щелеп виявлені у хворих, які мали наркотичну залежність.

2. Результати лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності за 2004–2005 роки свідчать про низьку клінічну ефективність традиційних методів консервативного та хірургічного лікування, що полягає у високій частоті рецидивів в післяопераційному періоді – 82,5%, у порівнянні з перебігом остеомієліту у хворих, які не вживали наркотичні речовини – 10–15%, та в подальшому прогресуванні процесу, причому продовження вживання наркотичних засобів 25% хворих привело всіх них до летальних випадків від гнійно-септичних ускладнень (абсцеси мозку, менінгіт, сепсис).

3. Остеомієліт щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності характеризувався важким і атиповим перебігом, йому був притаманний дифузний характер із швидким поширенням на раніше неушкоджені ділянки щелепи, складність визначення дійсної розповсюдженості процесу за клінічними і рентгенологічними даними, довготривала хронічна інтоксикація, затяжний, рецидивуючий перебіг захворювання, вторинний імунодефіцит, порушення системи гемостазу і розвиток залізодефіцитної анемії, висока частота септичних ускладнень (7,69%) і низька ефективність лікування, причому ці прояви остеомієліту ставали більш тяжкими у разі подальшого вживання хворими наркотичних препаратів.

4. За КТ-3D дослідженнями встановлено, що хронічний остеомієліт

щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності у більшості випадків вражав не тільки верхню та нижню щелепи, а й виличні та скроневі кістки, леміш, крилоподібні відростки основної кістки, тім'яну кістку, що проявлялося у вигляді деструкції кістки, остеосклерозу, торочкоподібному та лінійному періоститах, гіперостозу.

5. Гнійно-запальні процеси розвивалися здебільшого у осіб із несприятливим станом здоров'я (у хворих із наркотичною залежністю, наявністю гепатитів В і С, ВІЛ-інфекції) і супроводжувалися порушеннями імунної системи, що полягали у пригніченні її клітинної ланки та системи фагоцитозу, про що свідчать абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, активність фагоцитозу, його інтенсивність, рівень функціонального резерву та активність комплементу СН50: в дослідних групах їх рівень був 2–2,5 рази нижчий в порівнянні з нормою ($p < 0,05$), тоді як процент цитолітичних Т-лімфоцитів, НСТ-спонтанного, НСТ-стимульованого, ЦК та процент активованих природних кілерів в дослідних групах був майже в 2 рази вищий в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Абсолютна величина Тх/Тс у хворих була нижча, ніж в групі здорових осіб (1,43 проти 2 відповідно).

6. Застосування препарату «Ронколейкін» в комплексному лікуванні хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності дозволило покращити стан імунної системи за рахунок активації Т-клітинної ланки імунітету: у 68% хворих після лікування в середньому на 30% підвищувався рівень показників фагоцитозу, функціонального резерву, Т-хелперних лімфоцитів, природних кілерів, а процент цитолітичних Т-лімфоцитів, процент активованих Т-лімфоцитів, процент активованих природних кілерів знижувався по відношенню до норми та прискорювалася позитивна динаміка клінічних симптомів, що запобігало подальшому прогресу запального процесу і розвитку ускладнень.

7. Хронічний остеомієліт щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності морфологічно характеризувався значною поширеністю – до субтотального ураження щелепних кісток, що проявлялося обширними

остеонекрозами компактної, губчатої кісткової тканини, виникненням періостального і ендостального кісткових регенератів, тривалим персистуванням запально-деструктивного процесу, формуванням об'ємистих неповних та повних кортикальних і губчатих секвестрів. В резектатах щелеп у 90% випадків зустрічалися ознаки неспецифічного ексудативного і продуктивного запального процесу, висока активність процесу секвестрації (більше 80% всіх випадків) і неповна секвестрація (близько 70%); інші морфологічні ознаки ураження зустрічалися в резектатах рідше.

8. Серед морфологічних показників уражень щелеп дві їх пари виявляють негативний зв'язок: «відносні розміри остеонекрозів» і «активність процесу секвестрації», а також «відносні розміри остеонекрозів» і «ступінь фіброзування остеонекрозів». Достовірний позитивний зв'язок також встановлений між показниками «довжина вогнища остеомієліту» і «ступінь фіброзування остеонекрозу».

9. Розроблений спосіб комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності із застосуванням традиційної схеми протизапальної терапії разом з використанням імуномодулюючого препарату «Ронколейкін» та подальшим оперативним втручанням по типу розширеної секвестрнекротомії дозволив поліпшити позитивну динаміку клінічних симптомів – зменшити тривалість гноетечі з нориць та больовий симптом, нормалізувати температурну реактивність організму, прискорити демаркаційні процеси, покращити загальний стан хворих та зменшити летальність хворих, яка склала 5%, або в 5 разів менше (було 25%), ніж без застосування препарату «Ронколейкін».

10. Запропонований спосіб комплексного лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності у порівнянні з традиційним методом, окрім зменшення летальності в 5 разів, підвищив ефективність лікування за рахунок зменшення частоти рецидивів в післяопераційному періоді з 82,5% до 33,33% та гнійно-септичних ускладнень з 25% до 6,66%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеження та лікування хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності слід проводити за участю лікарів різних спеціальностей: щелепно-лицевий хірург, нарколог, імунолог, рентгенолог, інфекціоніст.

2. Основним та найбільш інформативним серед рентгенологічних методів діагностики остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності є комп'ютерна томографія з 3-D візуалізацією (КТ-3D), яка має переваги в порівнянні зі звичайними рентгенологічними дослідженнями, що полягають у виявленні на ранній стадії внутрішньочерепних ускладнень та істинних розмірів вогнища ураження кісткової тканини.

3. З метою корекції імунологічного статусу у хворих остеомієлітом щелеп на тлі наркотичної залежності та запобіганню виникнення гнійно-септичних ускладнень, доцільно використовувати в передопераційному періоді препарат «Ронколейкін» в дозі 500000 МО кожен 3-й день протягом 15 днів. Препарат необхідно вводити підшкірно в три різні точки тіла.

4. У разі необхідності проведення резекції нижньої щелепи із збереженням нижнього краю та без нього, або з екзартикуляцією голівки суглобового відростку рекомендуємо використовувати внутрішньоротовий метод, який дозволяє зменшити об'єм крововтрати під час оперативного втручання та ризик виникнення слинних норниць.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алехова Т. М. Одонтогенный деструктивный остеомиелит челюстей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Т. М. Алехова. - Ленинград, 1977. – 20 с.
2. Бажанов Н. Н. Применение ГБО и ГНЛ-терапии в комбинированном лечении гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи / Н. Н. Бажанов, В. В. Платонова, Т. Я. Якимчик // Гипербарическая физиология и медицина. - 1994. - № 1 – 2. – С. 32 - 35.
3. Бернадский Ю. И. Хронический одонтогенный остеомиелит челюстей (osteomyelitis chronica) / Ю. И. Бернадский // Основы хирургической стоматологии.– К.: Вища школа, 1984. – С. 116 – 129.
4. Більцман О. В. Гнійна хірургічна інфекція у наркоманів Буковинського регіону / О. В. Більцман, А. Г. Іфтодій, І. В. Шкварковський // Буковинський медичний вісник. - 2005. - Т. 9, № 1. – С. 89 - 96.
5. Більцман О. В. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори гнійного ексудату та перифокальних тканин у хворих наркоманів на гнійно-запальні процеси м'яких тканин / О. В. Більцман // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. - Т. 4, № 1. – С. 16 - 19.
6. Бобров А. А. Об остром инфекционном остеомиелите / А. А. Бобров // Хирургические вести. – 1889. - № 1 - С. 6 - 15.
7. Василькова З. Ф. Возможность иммунотерапии в комплексном лечении хронических остеомиелитов : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / З. Ф. Василькова. - Москва, 1976. – 19 с.
8. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Є. Крейле // Гематология и трансфузиология. – 2000. - № 4. – С. 45 – 48.
9. Венгеровский И. С. Остеомиелиты у детей / И. С. Венгеровский. – М. : Медицина, 1964. – 240 с.

10. Виноградова Т. Ф. Клініко-патогенетична оцінка структури кісткової тканини при гепатитах В і С: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.13 / Н. Ю. Вишневська. – К., 2002. - 20 с.
11. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.
12. Возианова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Журнал практичного лікаря. – 2002. - № 6. – С. 7 – 14.
13. Волик А. М. «Винт» и его «винтовка» / А. М. Волик // СПИД/AIDS. – 2000. - № 4. – С. 8 - 12.
14. Григоровский В. В. Вопросы патоморфологии и патогенеза остеомиелита // Відновна хірургія деструктивних форм кістково-суглобового туберкульозу і остеомиєліту та їх наслідків. – К.: Книга плюс, 2002. – С. 206-227.
15. Григоровський.В. В. Патологічна анатомія, питання термінології та гістологічної диференційної діагностики неспецифічних остеомиєлітів // Патологія. - 2007. - №1. – С. 4-11.
16. Григорьян А. С. Материалы к патогенезу костных воспалительных процессов челюстей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.22 “Стоматологія” / А. С. Григорьян. – М., 1974. – 35 с.
17. Губин М. А. Диагностика и лечение острых прогрессирующих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, и их осложнений : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / М. А. Губин. - Москва, 1987. - 21 с.
18. Гусева С. А. Клініко-імунологічні аспекти застосування Ронколейкіну (інтерлейкіну - 2) у клінічній практиці / С. А. Гусева, К. В. Курищук. - К. : Логос, 2002. - 64 с.
19. Деменко А. В. Особливості етіології, патогенезу і неспецифічної резистентності при хронічному травматичному остеомиєліті : автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / А. В. Деменко. - Харків, 2005. – 20 с.

20. Дерижанов С. М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита / С. М. Дерижанов. - Смоленск: СОКНИИ, 1940. – 181 с.

21. Дехтяренко Н. О. Імунний стан та імунокорекція в комплексному лікуванні хворих з посттравматичним остеомиєлітом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Н. О. Дехтяренко. - Київ, 1996. – 18 с.

22. Динамика иммунного статуса больных с остеофлегмонами челюстно-лицевой области при эндолимфатической антибиотикотерапии / А. Е. Терещенко, В. С. Агапов, Е. А. Кузнецов [и др.] // Стоматология. – 2000. - № 6. – С. 51 – 54.

23. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. / Г. Н. Дранник. - М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.

24. Журкин А. Т. Влияние интерлейкина-2 на биохимические и иммунологические показатели больных с гепатитом С / А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, М. В. Маркова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. - № 5. – С. 28 - 31.

25. Захарчук О. В. Стан перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з наркотичною залежністю з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин / О. В. Захарчук // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11 - 12. – С. 28 - 30.

26. Зебзеєв Є. Ф. Застосування аутовакцини та протеолітичних ферментів в комплексному лікуванні хворих з хронічним остеомиєлітом / Є. Ф. Зебзеєв, Є. З. Лейбович // Клінічна хірургія. - 1982. - № 4. С. 35-37.

27. Зеленко А. В. Состояние иммунитета и способы его коррекции у больных с хроническим остеомиелитом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / А. В. Зеленко. - Минск, 2000. – 19 с.

28. Зеленко А. В. Состояние иммунитета и способы его коррекции у больных с хроническим остеомиелитом / А. В. Зеленко, Г. П. Рычагов, В. С. Доронин [и др.] // Медицинские новости. – 1998. – № 9. – С. 22 - 25.

29. Зеленко А. В. Микрофлора при хроническом остеомиелите и современная антибиотикотерапия / А. В. Зеленко, Г. П. Рычагов, М. Ф. Зайцев [и др.] // Мед. новости. – 1998. – № 3. – С. 53 - 55.

30. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова // Наука/ интерпериодика. – М., 2001. – 343 с.

31. Змушко Е. И. Клиническая иммунология / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин // Пособие для врачей. - СПб, 2001. – 574 с.

32. Ісакова Н. М. Застосування амізону і антибіотиків при лікуванні хворих з гнійно-запальними процесами щелепно-лицьової ділянки / Н. М. Ісакова, С. М. Шувалов // Вісник стоматології. - 2004. - № 3. – С. 37 - 41.

33. Ивашкин В. Т. Аутоиммунный гепатит / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2001. - № 2. – С. 24 – 29.

34. Идова Г. В. Распределение супрессоров и хелперов при подавлении и активации дофаминергической системы / Г. В. Идова, Е. Л. Альперина, М. А. Чейдо // Тезисы 14 съезда всесоюзного физиологического общества имени И. П. Павлова. – Баку, 1983. - С. 243 - 244.

35. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных препаратов при заболеваниях слизистой полости рта / В. Д. Прокопенко, Г. В. Скрипкина, В. П. Мудров [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 12 - 15.

36. Иммуномодулятор ксимедон снижает уровень индуцированных поражений ДНК в клетках костного мозга и периферической крови: возможность иммуногенетичной коррекции / Г. В. Черепнев, В. Ю. Терещенко, К. В. Малишев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. - № 2. – С. 28 - 31.

37. Иммуноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. В. Гаврилин [и др.]. - Киев, 2004. – 63 с.

38. Интерлейкин – 2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса / М. В. Гринев, М. И. Громов, Ю. Н. Цибин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1994. - № 6. – С. 25 - 28.

39. Использование интерлейкина-2 при острых кишечных диарейных инфекциях / Ю. В. Лобзин, М. Н. Смирнов, С. М. Захаренко [и др.] // Современные технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний : Материалы науч. конф. - СПб, 1999. – 156 с.

40. Использование молекулярно-генетических методов исследования в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. Н. Николаева, Ю. В. Алексеева, В. Н. Царев, В. С. Агапон // Стоматология для всех. – 2004. - № 2. – С. 61 – 65.

41. Каплан А. Е. Показатели естественной резистентности организма при хроническом остеомиелите и их клиническое значение / А. Е. Каплан, Н. Е. Махсон, З. И. Уразгильдеев // Клиническая хирургия. – 1990. - № 4. – С. 46 – 50.

42. Караулов А. В. Клиническая иммунология: учеб. для вузов / А. В. Караулов. – М., 1999. – 604 с.

43. Козлов В. К. Современная иммуноterapia при инфекционной патологии. Опыт клинического использования препарата «Ронколейкин»: пособие для врачей / В. К. Козлов. - СПб, 2001. – 24 с.

44. Козлов В. К. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможность иммуно-терапии цитокинами / В. К. Козлов, В. Н. Егорова. - СПб, 2001. – 30 с.

45. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких с использованием препарата «Ронколейкин» / А. В. Елькин, Б. Е. Кноринг, Л. А. Иванова [и др.]. - Киев, 2004. – 160 с.

46. Комплексное лечение больных с прогрессирующими остеофлегмонами челюстно-лицевой области / А. Г. Шаргородский, А. С. Забелин, Г. Г. Федорова, В. А. Барановский // Стоматология. – 1998. - № 2. – С. 67 – 72.

47. Краснобаев Т.П. Лечение пенициллином острого инфекционного гематогенного остеомиелита у детей / Т. П. Краснобаев // Хирургия. – 1951. - № 6. – С. 3 – 6.

48. Ксембаев С. С. Острые одонтогенные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио и остеогенных нарушений / С. С. Ксембаев, И. Г. Ямашев. - М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.

49. Кузнецов В. П. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях – вопросы стратегии / В. П. Кузнецов, Е. В. Маркелова, Н. В. Колесникова: под ред. А. В. Караулова // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – М., 2001. – С. 199 - 230.

50. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

51. Леонова С. Н. Биохимические маркеры развития остеомиелита / С. Н. Леонова, Л. В. Родионова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - № 11. – С. 8 - 13.

52. Лечение пери панкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите / А. Д. Толстой, М. И. Андреев, С. Г. Супаташвили [и др.]. - СПб, 2004. – 202 с.

53. Лифшиц В. М. Медицинские лабораторные анализы / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова – М.: Триада - X, 2007. - 304 с.

54. Лобзин Ю. В. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Ю. В. Лобзин, В. К. Козлов, А. Т. Журкин // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. - № 2. – С. 19 - 35.

55. Лукьяненко В. И. Остеомиелиты челюстей / В. И. Лукьяненко.- СПб : Медицина, 1986.- 182 с.

56. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практ. руководство / К. П. Майер; пер. с нем.; под ред. А. А. Шептуллина. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2004. – 432 с.

57. Мечетін В. В. Особливості антимікробної терапії при гнійно-запальних захворюваннях щелепно-лицьової ділянки та шиї / В. В. Мечетін, М. А. Лук'яненко // Вісник стоматології. – 2004. - № 2. – С. 28 – 32.

58. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К. : Вища школа, 2003. – 350 с.

59. Моїсеєнко В. М. Визначення ефективності й токсичності хіміоімунотерапії хворих з дисемінованою меланомою шкіри / В. М. Моїсеєнко, Р. В. Орлова, А. І. Семенова: материалы ежегодной Российской онкологической конференции, 15 мая 1999 г. - СПб, 1999. – С. 175 - 177.

60. Молчанов О. Е. Цитокиноterapia злокачественных опухолей интерлейкином – 2 / О. Е. Молчанов. - Санкт-Петербург, 2004. - 105 с.

61. Морозов В. Г. Иммунологические сдвиги у больных с хроническим остеомиелитом / В. Г. Морозов, В. Ю. Терещенко, Р. Н. Габасов // Клиническая хирургия. – 1990. - № 3. – С. 56 – 60.

62. Некрасов А. В. Комплексное лечение хронического остеомиелита : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / А. В. Некрасов. - Рязань, 1976. – 18 с.

63. Оптимізація вибору методів лікування і профілактики постравматичних остеомиєлітів нижніх кінцівок / С. С. Філіп, Р. М. Сливка, В. І. Пантьо [та ін.] // Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 1999. - Т. 6, № 1 - 2. – С. 204 - 206.

64. Островский В. К. Влияние ультрафиолетового облучения ауто крови на показатели иммунитета у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / В. К. Островский, С. В. Макаров // Вестник хирургии. - 1998. - № 2. – С. 31 – 35.

65. Острая интоксикация психоактивными веществами / Т. Б. Дмитриева, А. Л. Игонин, Т. Б. Клименко [и др.] // Клиническая наркология. – 2002. - № 7. – С. 41 – 45.

66. Памятка по правилам забора и посева исследуемого материала при основных бактериальных инфекциях / Обл. СЭС № 8/701 от 27.05.1997 г.: приложение к письму Обл. СЭС № 8/701 от 27.05.1997 г.

67. Патент на корисну модель № 31255 Україна, МПК А61К 39\39. Спосіб комплексного лікування хворих на остеомієліт щелеп / Маланчук В. О., Бродецький І. С. – Заявл. 30.01.2008; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

68. Патент на корисну модель № 39525 Україна, МПК А61В 17\00. Спосіб хірургічного лікування хворих на остеомієліт нижньої щелепи / Маланчук В. О., Бродецький І. С., Остаповський В. І. – Заявл. 05.11.2008; опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4.

69. Пивоварова Л. П. Иммунотерапия сепсиса у больных пораженных тяжелой ожоговой травмой / Л. П. Пивоварова, О. Б. Арискина, М. В. Асур // Медицинская иммунология. – 1999. - № 3 – 4. – С. 128.

70. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – К., 2003. – 446 с.

71. Пути профилактики и лечения распространенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и их осложнений / Т. Г. Робустова, М. А. Губин, В. Н. Царев [и др.] // Стоматология. – 1995. - № 1. – С. 37 – 40.

72. Рабухина Н. А. Рентгенодиагностика заболевания челюстно-лицевой области / Н. А. Рабухина, Н. М. Чупрынина. – М. : Медицина, 1991. – 365 с.

73. Ремезов А. П. Ронколейкин в комплексном лечении больных с хронической хламидийной инфекцией и генитальным герпесом / А. П. Ремезов, В. А. Неверов, О. В. Летягина // Человек и лекарства: материалы Рос. Нац. конгр. - М., 1999. – 328 с.

74. Робустова Т. Г. Хирургическая стоматология / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 1996. – 688 с.

75. Робустова Т. Г. Динамика частоты и тяжести одонтогенных воспалительных заболеваний за 50 лет (1955-2004) / Т. Г. Робустова // Стоматология. – 2007. - № 3. – С. 63 - 66.

76. Рузин Г. П. Особенности клинического течения хронических одонтогенных остеомиелитов у лиц с наркотической зависимостью / Г. П. Рузин, И. В. Василенко, А. В. Рак // Український стоматологічний альманах. – 2006. - № 4. – С. 54 - 56.

77. Семенченко Г. И. Остеомиелит нижней челюсти в эксперименте и клинике : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Г. И. Семенченко. - Киев, 1958. – 30 с.

78. Семенченко Г. И. Роль нервной системы в патогенезе одонтогенного остеомиелита челюсти / Г. И. Семенченко // Врачебное дело. – 1958. - № 4. - С. 41 - 43.

79. Семенченко Г.И. Одонтогенний остеомиеліт щелеп (патогенез, патологічна анатомія і клінічні форми). – Київ: Державне медичне видавництво УРСР, 1961. – 154 с.

80. Синдром эндогенной интоксикации и тактика детоксикационной терапии в лечении гнойных заболеваний лица и шеи / М. А. Губин, Ю. М. Харитонов, Н. Л. Елькова [и др.] // Стоматология. – 1996. - № 4. – С. 56 – 60.

81. Смирнов М. Н. Клиническое наблюдение эффективности использования Ронколейкина при лак-терапии у больных с колоректальным раком / М. Н. Смирнов, А. М. Попович, А. С. Симбирцев // Человек и лекарства: Материалы Рос. Нац. конгр. - М., 1998. – 198 с.

82. Солнцев А. М. Остеомиелит челюстей / А. М. Солнцев. – К.: Здоровья, 1970. – 210 с.

83. Солнцев А. М. Одонтогенные воспалительные заболевания / А. М. Солнцев, А. А. Тимофеев. – К.: Здоровья, 1989. – 232 с.

84. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. – СПб. : ТЕЗА, 1998. – 352 с.

85. Сравнительная характеристика основных групп психоактивных веществ / Т. Б. Дмитриева, А. Л. Игонин, Т. Б. Клименко [и др.] // Клиническая наркология. – 2002. - № 5. – С. 84 - 89.
86. Стручков В. И. Гнойная рана / В. И. Стручков, А. В. Григорян, В. К. Гостищев. – М.,– 1975.- 311 с.
87. Сукманський О. І. Цитокіни – нова система біорегуляторів / О. І. Сукманський // Вісник стоматології. – 2005. -№ 3. – С. 45 – 48.
88. Супиев Т. К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области / Т. К. Супив. - М. : МЕДпресс, 2001. – 160 с.
89. Тимофеев А. А. Особенности клинического течения одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией и ВИЧ-инфицированных / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2006. - № 2. – С. 88 - 96.
90. Тимофеев А. А. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией и ВИЧ-инфицированных / А. А. Тимофеев // Журн. практичного лікаря. – 2007. – № 4. – С. 37-47.
91. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – К. : Червона Рута – Турс, 1997. – Т. 1. - 356 с.
92. Томилка Г. С. Микроциркуляция у больных вирусным гепатитом В при употреблении ефедрона / Г. С. Томилка, И. Л. Бачалдин // Клиническая медицина. – 2001. - № 6. – С. 36 - 38.
93. Тупчиев К. Б. Клинико-иммунологические параллели при остеомиелитах и иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / К. Б. Тупчиев. – Москва, 1987. – 19 с.
94. Тяжелое течение острого воспалительного процесса : ранняя диагностика и принципы лечения / А. И. Воложин, В. С. Агапов, Т. И. Сашкина [и др.] // Стоматология. - 1995. - № 1. – С. 48 - 51.

95. Уваров В. М. Клиника и терапия остеомиелитов челюстей / В. М. Уваров. – Ленинград : Медгиз, 1947. – 256 с.

96. Ушаков Р. Ф. Комплексное лечение больных с острыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области на основании клинического, микробиологического, иммунологического изучения : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Р. Ф. Ушаков. - Москва, 1985. – 20 с.

97. Шабанов П. Д. Руководство по наркологии / П. Д. Шабанов. - Спб. : Лань, 1999. – 253 с.

98. Эфферентная терапия в комплексном лечении гнойно-септических осложнений у наркоманов / В. В. Мельников, С. Ю. Баранович, В. И. Барабаш [и др.] // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 61 - 65.

99. Юсубов Ю. А. Показатели иммунологической реактивности в оценке эффективности лечения АЛГ и Мумийо больных с хроническим остеомиелитом нижней челюсти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Ю. А. Юсубов. – К., 1988. – 20 с.

100. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible / K. Aitasalo, J. Niinikoski, R. Grenman [et al.] // Head Neck. – 1998. – № 20. – P. 411 – 417.

101. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws / E. V. Kluth, P. R. Jain, R. N. Stuchell, Jr. J. C. Frich // Journal Prosthet. Dent. – 1988. – Vol. 59. – P. 194 - 201.

102. Abekawa T. Ohmori. Effect of NO synthesis inhibition on striatal dopamine release and stereotyped behavior induced by a single administration of amphetamine / T. Abekawa Ohmori // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1997. - Vol. 21. – P. 831 - 838.

103. Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome : case report / J. C. Roldan,

H. Terheyden, A. Dunsche [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2001. – № 39. – P. 141 – 144.

104. Actinomyces in infected osteoradionecrosis- underestimated? / T. Hansen, M. Kunkel, C. J. Kirkpatrick [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2006. – № 37. – P. 61 – 67.

105. Alder M. E. Clinical usefulness of two – dimensional reformatted and threedimensionally rendered computerized tomographic images: literature review and survey of surgeons opinions / M. E. Alder, S. T. Dealh, S. R. Matteson // *Oral Maxillofacial surgery*. - 1995. - Vol. 53, № 4. - P. 375 - 386.

106. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma / J. R. Berenson, B. E. Hillner, R. A. Kyle [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – № 20. – P. 110 – 115.

107. Bacterial infection induces expression of functional MHC class II molecules in murine and human osteoblasts / L. W. Schrum, K. L. Bost, M. C. Hudson [et al.] // *Bone*. – 2003. – P. 812 - 821.

108. Balogh K. Osteomyelitis // *The Head and Neck* / Edit. E. Rubin, J.L. Farber. Pathology. – 3-rd Ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. – P. 1308-1309.

109. Baltensperger M. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on retrospective analysis of patients treated in the past 30 years / Baltensperger M K, W Grätz, E. Bruder, R. Lebeda, M Makek, G J Eyrich // *Craniofacial Surg.* – 2004. – Vol. 32. N 1. – P. 43-50.

110. Bashkatova V. Influence of NOS inhibitors on changes in ACH release and NO level in the brain elicited by amphetamine neurotoxicity / V. Bashkatova, M. Kraus // *Neuroreport*. – 1999. - Vol. 10. – P. 3155 - 3158.

111. Bashkatova V. Neurochemical changes and neurotoxic effects of an acute treatment with sidnocarb a novel psychostimulanion comparison with D-amphetamine / V. Bashkatova, C. Durand // *An. N. Y. Acad. Scien.* - 2002. - Vol. 965. – P. 180 - 192.

112. Befall der Mandibula durch diffus sklerosierende Osteomyelitis (DSO) bei der chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) - 4 Krankheitsfälle und nosologische / F. Schilling, S. Kessler, J. Kriegsmann [et al.] // *Zuordnung Osteologie*. – 1999. - №8. – S. 201 – 217.

113. Belli E. Sclerosing osteomyelitis of Garre. Periostitis ossificans / E Belli, C Matteini, T Andreano // *J. Craniofacial Surg.* – 2002. – Vol. 13, N 6. – P. 765-768.

114. Berman S. B. Modification of dopamine transporter function effect of reactive oxygen species and dopamine / S. B. Berman, M. Zigmond // *J. J. Neurochem.* – 1996. - Vol. 67, № 2. – P. 593 - 600.

115. Bisphosphonate-induced osteopetrosis / M. P. Whyte, D. Wenkert, K. L. Clements [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 457.

116. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts / M. Sahni, H. L. Guenther, H. Fleisch [et al.] // *Journal Clin. Invest.* – 1993. – № 91. - P. 2004.

117. Bisphosphonates—Mechanism of Action / H. Fleisch, A. Reszka, G. Rodan [et al.] // *Principles of Bone Biology*. – 2002. – № 11. - P. 1361 – 1378.

118. Bisphosphonate action. Aledronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure / M. Sato, W. Grasser, N. Endo [et al.] // *Journal Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. - P. 2095 – 2105.

119. Bisphosphonate - induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment / R. E. Marx, Y. Sawatari, M. Fortin [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2005. – Vol. 63. - P. 1567 – 1575.

120. Bruder E. Pathology of Osteomyelitis / E Bruder, G Jundt, G Eyrich // Edit. M. M. Baltensperger, G. K. Eyrich. *Osteomyelitis of the Jaws*. – Berlin: Springer, 2009. – P. 121-133.

121. Buckland M. S. Osteomyelitis complicating pyomyositis in HIV disease /M. S. Buckland; H. J. Longhurst, M. Murphy // *International Journal of STD & AIDS*. – 2004. – Vol. 15, № 9. – P. 632.

122. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers, S. Gordon, H. L. Benford [et al.] // *Cancer*. – 2000. - № 88. – P. 2961 – 2978.

123. Chamot A. M. Das Sapho-Syndrom / A. M. Chamot, M. F. Kahn // *Z. Rheumatol.* - 1994. – Vol. 53. – P. 234 – 242.

124. Ciampolini J. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? / J. Ciampolini, K. G. Harding // *Postgrad Med.* - 2000. – 246 p.

125. Coleman R. E. Optimizing treatment of bone metastases by Aredia and Zometa / R. E. Coleman // *Breast Cancer*. – 2000. – № 7. – P. 361.

126. Cynthia D. Establishment of a Registry for Diffuse Sclerosing Osteomyelitis of the Mandible (DSOM) / D. Cynthia, PhD. Morris // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. - 2006. – Vol. 64, № 9. - P. 60.

127. Delanian S. The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway / S. Delanian, J. L. Lefaix // *Radiother. Oncology*. – 2004. – № 73. – P. 119 – 131.

128. Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis des Unterkiefers / D. Zebedin, R. Fötter, P. Reittner [et al.] // *Röfo. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* – 1998. – Vol. 169. – S. 551 – 554.

129. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible and SAPHO syndrome / G. Fleuridas, N. Teysseres, J. P. Ragot [et al.] // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 2002. – Vol. 103. – P. 96 – 104.

130. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible / M. Montonen, E. Kalso, L. Pylkkaren [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2001. – № 30. – P. 313 – 317.

131. Does avascular necrosis of jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? // J. - H. Lenz, B. Steiner-Krammer, W. Schmidt, [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. - 2005. – № 33. - P. 395 – 403.

132. Edelstein H. Osteomyelitis of the jaw in patients infected with the human immunodeficiency virus / H. Edelstein, V. A. Chirugi, C. P. Hybarger // South Med. J. – 1993. – Vol. 86, № 11. – P. 1215 - 1218.

133. Eisenbud L. Garre's proliferative periostitis occurring simultaneously in four quadrants of the jaws / L. Eisenbud, J. Miller, I. L. Roberts // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. – 1981. – № 5. – P. 172 – 178.

134. Eyrich G.K.H. Primary chronic osteomyelitis associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) / G.K.H. Eyrich, C Harder, H. F. Sailer, T Langenegger, E Bruder, B. A. Michel / J. Oral Pathol. Med. – 1999. – Vol. 28, № 10. – P. 456-464.

135. Fasske E. Entzündliche Veränderungen am Kieferknochen / E Fasske, K Morgenroth // Pathologische Histologie der Mundhöhle. – Leipzig: S. Hirzel Verlag, 1964. – S. 290-301.

136. 18FDG-PET for monitoring disease activity in an HIV-1 positive patient with disseminated chronic osteomyelitic brucellosis due to *Brucella melitensis* / J. J. Zaknun¹, R. Zangerle, M. Gabriell¹ [et al.] // Eur. Journal Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – № 32. – P. 630.

137. Felsberg G. J. Sclerosing osteomyelitis of Garrè (periostitis ossificans) / G. L. Felsberg, R. L. Gore, M. E. Schweitzer // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. and Endodontol. – 1990. – Vol. 70, № 1. – P. 117-120.

138. Fisher E. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway / E. Fisher, G. A. Rodan, A. Reszka // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141. - P. 4793 – 4796.

139. Frid P. Primary chronic osteomyelitis of the jaw – a microbial investigation using cultivation and DNA analysis: a pilot study / P Frid, K Tornes, Ø. Nielsen // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. and Endodontol. – 2009. – Vol. 107, № 5. – P. 641-647.

140. Friedrich R. E. Arch Kriminol. / R. E. Friedrich, H. Andresen, F. Schulz – 2005. – Vol. 215, № 1 - 2. – P. 43 - 49.

141. Garcia-Mann F. Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible or mandibular location of SAPHO-Syndrome / F. Garcia-Mann, J. I. Iriarte-Ortabae, H. Reyckler // *Acta Stomatol Belg.* - 1996. – Vol. 93. – P. 65 – 71.

142. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy / M. Harris // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1992. – № 30. – P. 313 – 318.

143. Holzman R. S. Osteomyelitis in drugs addict patients / R. S. Holzman, F. Bishko // *An. Intern. Med.* - 1971. – № 75. – P. 693 - 696.

144. Huang N. K. Amphetamine induce hydroxyl radical formation in the striatum of rats / N. K. Huang, C. J. Tseng // *Life Sci.* – 1997. - Vol. 61. – P. 2219 - 2229.

145. Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study / T. Hehr, J. Classen, S. Welz [et al.] // *Radiother. Oncology.* – 2006. – № 80. – P. 33 – 38.

146. Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible / M. R. McKenzie, F. L. Wong, J. B. Epstein [et al.] // *Eur. Journal of Cancer. B. Oral. Oncol.* – 1993. – № 29. – P. 201 – 207.

147. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review / D. Pasquier, T. Hoelscher, J. Schmutz [et al.] // *Radiother. Oncology.* – 2004. – № 72. – P. 1 – 13.

148. Impaired recruitment of bone-marrow derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth / D. Lyden, K. Hattori, S. Dias [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – № 7. - P. 1194 – 1201.

149. Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine / C. Cazorla, D. Grenier de Cardenal, H. Schuhmacher [et al.] // *Presse Med.* – 2005. – Vol. 34, № 10. – P. 719 - 724.

150. Infected osteoradionecrosis of the mandible : follow-up study suggests deterioration in outcome for patients with Actinomyces-positive bone biopsies /

T. Hansen, W. Wagner, C. J. Kirkpatrick [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. -2006. – № 35. - P. 1001 – 1004.

151. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years / M. B. Klaus, E. Bruder, R. Lebeda [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2004. – P. 43 - 50.

152. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases / J. Bagan, Y. Jimenez, J. Murillo [et al.] // *Oral Oncology*. – 2005. – P. 295 - 303. - (Epub ahead of print).

153. Katsikeris N. Postirradiation dental extractions without hyperbaric oxygen / N. Katsikeris, E. R. Young // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. – 1992. – Vol. 74. – P. 155 – 157.

154. Kurtzman R. S. Complications of narcotics addiction / R. S. Kurtzman // *Radiology*. – 1970. – № 96. – P. 23 – 30.

155. Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events / J. R. Berensen, A. Lichtenstein, L. Porter [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. - 1998. – № 16. – P. 593.

156. Mandibulabeteiligung bei der chronisch rekurreierenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) im Erwachsenenalter / S. Weihe, H. Eufinger, O. Terhaar [et al.] // *Mund. Kiefer. Gesichts. Chir.* - 2000. – № 4. – S. 187 – 192.

157. Mandibular osteomyelitis and tooth exfoliation following zoster-CMV co-infection / S. Meer, H. Coleman, M. Altini [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2006. – P. 70 - 75.

158. Marx R. E. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin / R. E. Marx, R. P. Johnson, S. N. Kline // *Journal Am. Dent. Assoc.* – 1985. – Vol. 111. – P. 49 – 54.

159. Marx R. E. *Oral and Maxillo-Facial Pathology : A Rationale for Diagnosis and Treatment* (1st edn.) / R. E. Marx, D. Stern // Quintessence, Carol Stream IL. – 2003. – P. 36 - 38.

160. Marx R. Osteoradionecrosis : a new concept of its pathophysiology / R. Marx // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 1983. – Vol. 41. – P. 283 – 288.

161. Mittermayer Ch. Knochenentzündungen // Mittermayer Ch. Oralpathologie. – Stuttgart: F.K. Schattauer Verlag, 1984. – S. 236-241.

162. Morgan D. A. Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrow / D. A. Morgan, F. V. Ruscetti // Science. – 1978. – Vol. 193. – P. 1007 -1008.

163. Morris C. D. Establishment of a Registry for Diffuse Sclerosing Osteomyelitis of the Mandible (DSOM) / C. D. Morris // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2006. – P. 60.

164. Murray C.G. The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible / C. G. Murray, T. E. Daly, S. O. Zimmerman // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. – 1980. – № 49. – P. 99 – 104.

165. Musculoskeletal infections in intravenous drug addicts: report of 34 cases with analysis of microbiological aspects and pathogenic mechanisms / J. Belzunegui, F. Rodríguez-Arrondo, C. González [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 383 - 386.

166. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part I: Infectious musculoskeletal conditions / Jamshid Tehranzadeh, R. Ramon Ter-Oganesyan [et al.] // Skeletal Radiology. – 2004. – № 33. – P. 249 – 259.

167. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zolendronic acid / J. Wood, K. Bonjean, S. Ruetz [et al.] // Journal Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 302. - P. 1055.

168. Ohm J. E. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency / J. E. Ohm, D. P. Carbone // Immunol. Res. -2001. – № 23. - P. 263 – 272.

169. Osteoarticular and muscle infectious lesions in patients with the human immunodeficiency virus / J. Belzunegui, C. Gonzalez, L. Lopez [et al.] // Clinical Rheumatol. – 1997. – Vol. 16, № 5. – P. 450 - 453.

170. Osteoblasts produce monocyte chemoattractant protein-1 in a murine model of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and infected human bone tissue / I. Marriott, D. L. Gray, D. M. Rati [et al.] // *Bone*. – 2005. – P. 504 - 512.

171. Osteomyelitis: Clinical overview and mechanisms of infection persistence / R. A. Brady, J. G. Leid, J. W. Costerton [et al.] // *Clinical Microbiology Newsletter*. – 2006. – P. 65 - 72.

172. *Osteomyelitis of the Jaws* // Ed. M.M. Baltensperger, G.K.H. Eyrich. – Berlin: Springer, 2009. – 315 S.

173. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment / G. Ficara, F. Beninati, I. Rubino [et al.] // *Journal Clin. Periodontol.* – 2005. – № 32. – P. 1123 – 1128.

174. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases / S. Ruggiero, B. Mehrotra, T. Rosenberg [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2004. – Vol. 62. – P. 527 – 534.

175. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review / T. Reuther, T. Schuster, U. Mende [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2003. – № 32. – P. 289 – 295.

176. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients / D. Santini, B. Vincenzi, G. Avvisati [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – № 8. - P. 1080.

177. Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis : report of four cases / Y. Suei, K. Tanimoto, M. Miyauchi [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1997. – № 55. – P. 410 – 415.

178. Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen therapy in the United Kingdom / Jagtar Dhanda, T. J. H. Hall, A. Wilkins // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2008. – Vol. 46. – P. 32 – 67.

179. Primary chronic osteomyelitis associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) / G. K. H. Eyrich, C. Harder, H. F. Sailer [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 1999. – № 28. - P. 456.

180. Rabinovich A. Immunoregulatory and cytokine imbalance in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation / A. Rabinovich // *Diabetes*. – 1994. – № 43. – P. 613 - 621.

181. Ramli R. The use of buccal pad of fat to augment defects caused by osteoradionecrosis. Poster abstracts / R. Ramli, R. A. Rahman, S. H. A. Primuharsa Putra // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2008. – № 46. - P. 68 – 78.

182. Reichart P.A., Philipsen H.P. *Oral Pathology*. – Stuttgart: Thieme, 2000. – 191-195 p.

183. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation / A. Maier, A. Gaggl, H. Klemen [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2000. – № 38. – P. 173 – 176.

184. Römer O. *Die Pathologie der Zähne* / O. Römer, F. Henke, O. Lubarsch // *Handb. spez. pathol. Anatomie u. Histologie*. – 1928. – B. 4, T. 2. – S. 135-499.

185. SAPHO syndrome : 2 case reports / J. Brandt, J. Braun, H. König [et al.] // *Aktuelle Radiol*. - 1995. – Vol. 93. – P. 56 – 58.

186. Sick cell osteomyelitis of the maxilla: A case report / R. M. Borle, M. C. Prasant, S. J. Badjate [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2001. – P. 1371 - 1373.

187. Schiller A. L. Osteomyelitis / A. L. Schiller, S. L. Teitelbaum // *J. Farber Pathology*. - 1999. – Vol. 112. - P. 1359-1362

188. Schilli W., Bianchi L. Kieferknochen. Entzündungen / W Schilli, L Bianchi // *Lehrbuch der speziellen Pathologie*. - 1979. – № 12. – S. 206-207.

189. Schwartz H. C. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging / H. C. Schwartz, A. R. Kagan // *Am. Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – № 25. – P. 168 – 171.

190. Schwartz H. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws / H. Schwartz // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. - 2005. – Vol. 63. - P. 1555 – 1556.

191. Slootweg P. J. *Maxillofacial Skeleton and Teeth* / P. J. Slootweg

// Pathology of the Head and Neck. - 2006. - № 3. – P. 104-131.

192. Staphylococcus aureus collagen adhesin contributes to the pathogenesis of osteomyelitis / M. O. Elasri, J. R. Thomas, R. A. Skinner [et al.] // Bone. – 2002. – P. 275 - 280.

193. Store G. Scanning and transmission electron microscopy demonstrates bacteria in osteoradionecrosis / G. Store, I. Olsen // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2005. – № 34. – P. 777–781.

194. Structure activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphonate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates / J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon [et al.] // Journal Pharm. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 296. - P. 235 – 242.

195. Suei Y. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome / Y. Suei, A. Taguchi, K. Tanimoto // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. - 1996. – № 54. - P. 1194 – 1199.

196. Sulaiman F. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results / F. Sulaiman, J. M. Huryn, I. M. Zlotolow // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2003. – Vol. 61. – P. 1123 – 1131.

197. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects / Q. C. Bui, M. Lieber, H. R. Withers [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – № 60. – P. 871 – 878.

198. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis : 8 year study / J. D'Souza, J. Goru, S. Goru [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2007. – № 36. – P. 783 – 787.

199. The use of buccal pad of fat to augment defects caused by osteoradionecrosis. Poster abstracts / R. Ramli¹, F. A. Karim¹, R. A. L. Rahman¹ [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. - 2008. – № 46. – P. 68 – 78.

200. Topazian R. G. Osteomyelitis of the Jaws / R. G. Topazian, M. H. Goldberg, J. R. Hupp // Oral and Maxillofacial Infections. - 2002. -№ 31. – P. 214-242.

201. Tuazon C. U. Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia / C. U. Tuazon, R. Hill., J. N. Sheagren // Journal infect. Dis. – 1974. – Vol. 129. – P. 327 - 329.

202. Tuberculosis of the spine: experience in an inner city hospital / N. Schlesinger, A. Lardizabal, J. Rao [et al.] // Journal Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 17 - 20.

203. Weihmuller F. B. Multiple metamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dophamine which correlate with subsequent neurotoxicity / F. B. Weihmuller, J. F. Marshall // Brain Res. – 1991. - Vol. 564. – P. 256 - 260.

204. Woodward J. Preclinical evidence for the effects of bisphosphonates and cytotoxic drugs on tumor cell invasion / J. Woodward, R. Coleman, I. Holen // Anticancer Drugs. – 2005. – № 16. - P. 11 – 19.

205. Wright K. M. Regulation of chemokine gene expression and secretion in Staphylococcus aureus-infected osteoblasts / K. M. Wright, J. S. Friedland // Microbes and Infection. - 2004. – P. 844 - 852.

206. Yenson A. Actinomycotic osteomyelitis of the facial bones and mandible / A. Yenson, H. O. Fries, Z. E. Deeb // Otolaryngol. Head Neck Surgery. – 1983. – Vol. 91, № 2. – P. 173-176.