

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.5.65>

Оценка эффективности алгоритма антибактериальной терапии у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

Н.А. Мовсисян, И.Ю. Карпук, И.В. Жильцов

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №5. – С. 65-71.

Evaluation of the effectiveness of the antibacterial therapy algorithm in patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region

N.A. Movsesyan, I.Yu. Karpuk, I.V. Zhylytsou

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(5):65-71.

Резюме.

Введение. Между микробной флорой челюстно-лицевой области и защитными факторами организма существует постоянное равновесие. Однако эти факторы часто подвергаются атаке как вследствие размножения и ускоренного развития микроорганизмов, так и из-за ослабления самих факторов общей и, особенно, местной иммунной защиты. Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое обследование 216 пациентов с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, проходивших стационарное лечение в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2018 по 2023 годы.

Результаты. Установлены различной силы корреляции между лабораторными показателями и продолжительностью госпитализации, общей продолжительностью лихорадочного периода, количеством случаев назначения антибиотиков резерва.

Заключение. Установлены взаимосвязи клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с результатами лабораторных исследований. Предложены математические модели для определения необходимости назначения антибиотиков резерва.

Ключевые слова: инфекция, челюстно-лицевая область.

Abstract.

Introduction. There is a constant balance between the microbial flora of the maxillofacial region and the body's protective factors. However, these factors are often attacked both due to the proliferation and accelerated development of microorganisms, and due to the weakening of the factors of general and, especially, local immune defense.

Objectives. increasing efficiency in treatment of patients with infectious and inflammatory diseases the maxillofacial region.

Material and methods. A comprehensive clinical examination was carried out of 104 patients with infectious and inflammatory processes of the maxillofacial region undergoing inpatient treatment in the dental department of Vitebsk Regional Clinical Hospital from 2018 to 2021.

Results. Correlations of varying strengths were established between laboratory parameters and the period of hospitalization, the total duration of the febrile period, and the number of cases of prescribing reserve antibiotics.

Conclusions. The relationships between clinical manifestations of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region and the results of laboratory studies have been established. Mathematical models for determination of need for reserve antibiotics prescribing have been proposed.

Keywords: infections, maxillofacial region, antibiotics, immunity.

Введение

Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) челюстно-лицевой области (ЧЛО) у пациентов на современном этапе представляет собой сложную и до сих пор не решенную проблему как в Республике Беларусь, так и во всем мире. Это связано с тем, что распространенность ИВЗ ЧЛО одонтогенного происхождения постоянно возрастает [1].

Ранние теории, объясняющие развитие заболеваний под воздействием конкретных микроорганизмов, сменились пониманием того, что многие болезни вызваны кластерами бактерий в виде биопленок, в связи с чем стратегии антибиотикотерапии подвергаются существенному пересмотру [2, 3]. В специальной литературе имеются указания, что до 80% инфекционных заболеваний связаны с образованием этих бактериальных структур [1, 3]. Достаточно широко изучены микробные биопленки при заболеваниях периодонта, обнаруживаются в области периапикальных абсцессов, гранулем и кист в 83,0%, 69,5% и 95,0% наблюдений, соответственно. Способность формировать микробные сообщества выявлена у изолятов, выделенных из субпериостального абсцесса. Хронический риносинусит, по современным представлениям, также является заболеванием, ассоциированным с биопленками [2-4]. При этом анализ данных о взаимосвязи биопленкообразования возбудителей ИВЗ ЧЛО с распространенностью процесса не проводился, а публикации по данной тематике имеют единственный характер, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Вопрос взаимодействия биопленок микроорганизмов и системы иммунитета изучен недостаточно, есть представление лишь о некоторых реакциях иммунных эффекторов с компонентами биопленок *in vivo* [2, 4]. Также отмечено, что в присутствии биопленок повышается выделение цитокинов. В то же время высокий уровень цитокинов является следствием повышенной миграции лимфоцитов и попаданием в очаг воспаления лейкоцитов. Было доказано, что активность лимфоцитов ниже к биопленочным формам бактерий, чем к планктонным, однако они все остаются активными по отношению к биопленке из-за высокой концентрации цитокинов [1, 3].

Таким образом, к настоящему времени вопрос лечения и прогнозирования ИВЗ ЧЛО с учетом биопленкообразующей способности возбу-

дителя остается малоизученным, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материал и методы

Проведено лечение 216 пациентов с ИВЗ ЧЛО на базе стоматологического гнойного отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2018 по 2023 годы. Исследуемую группу составили 105 (48,6 %) женщин и 111 (51,4 %) мужчин, средний возраст был 38 [28; 47] лет.

Исследуемая группа была разделена на две в зависимости от получаемого антибактериального лечения: в 1 пациенты получали лечение согласно клиническим протоколам, утвержденными Министерством Здравоохранения Республики Беларусь, во 2 антибактериальное лечение назначали согласно клиническим протоколам, но с учетом биопленкообразующей способности возбудителя, основываясь на инструкции по применению «Алгоритм выбора эмпирической антибактериальной терапии пациентов с абсцессами полости рта (K12.2), флегмонами лица (L03.2), остеомиелитом челюсти (K10.21), периоститом челюсти (K10.22)». Исследуемые группы 1 и 2 были разделены на 4 подгруппы согласно диагнозам (табл. 1).

Оценку sIgA, ИФ- γ , ИЛ-8, ФНО- α , С3 компонента комплемента в ротовой жидкости (РЖ) определяли иммуноферментным методом с использованием ИФА-наборов производства Вектор-Бест, Россия.

Определение эластазной активности РЖ у пациентов проводили с помощью модифицированной методики Дж. Бэйли для определения активности эластазы в биологических жидкостях [5].

Определяли способность выделенных микроорганизмов формировать биопленки. Чувствительность микроорганизмов в составе биопленок в присутствии нейтрофилов крови и без них к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в лунках планшета в планктонной форме [5].

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» (Version 10-Index, лицензия №СТАФ999К347156W, StatSoft Inc,

Таблица 1 – Распределение пациентов в исследуемых группах согласно поставленному диагнозу

Диагноз	Исследуемая группа 1	Исследуемая группа 2
Острый гнойный одонтогенный периостит челюсти	Подгруппа 1 (n=26)	Подгруппа 1 (n=28)
Острый гнойный одонтогенный остеомиелитом челюсти	Подгруппа 2 (n=26)	Подгруппа 2 (n=28)
Одонтогенный абсцесс челюстно-лицевой области	Подгруппа 3 (n=26)	Подгруппа 3 (n=28)
Одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области	Подгруппа 4 (n=26)	Подгруппа 4 (n=28)

США) и MS Excel 2016. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Значение коэффициента корреляции $r=0,7-0,99$ расценивали как сильную корреляцию, $r=0,3-0,69$ – как корреляцию средней силы, $r=0-0,29$ – как слабую корреляцию. Для оценки статистической значимости между несвязанными группами использовался критерий Манна-Уитни (U). Различия признавались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

При проведении бактериологического исследования в группе 1 у 104 пациентов с ИВЗ ЧЛО до назначения стандартной антибактериальной терапии выделено 68 изолятов патогенных микроорганизмов (65,0%), отрицательные результаты посевов получены в 36 случаях (35,0%). Наиболее часто выделялись стафилококки, в числе которых *S. aureus* – 20 изолятов (29,4%), коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) – 34 изолятов (50,0%). Последние были представлены исключительно *S. epidermidis*. Стрептококки составили 10,3% (7 изолятов). Энтеробактерии (1,45%) идентифицированы как *E. coli* – 1 изолят (1,95%) и *K. pneumoniae* – 1 изолят (1,45%). Было выделено 2 изолята *P. aeruginosa* (2,9% исследований). Энтерококки были представлены *E. faecalis* – 3 изолята (4,5%).

Выявлены статистически значимые отличия способности исследованных изолятов формировать БП (табл. 2).

Выявлены статистически значимые отличия способности исследованных изолятов формировать БП. *P. aeruginosa* обладает более выраженной способностью формировать биопленку относительно *S. aureus* (U=228, $p=0,007$), *S. viridans* (U=11, $p<0,001$), *S. epidermidis* (U=14, $p<0,001$). При этом *S. aureus* формирует БП с большей интенсивностью, чем *S. epidermidis* (U=56, $p<0,001$) и *S. viridans* (U=32, $p<0,001$). Отмечено, что *P. aeruginosa* обладает наибольшей способностью формировать биопленку in vitro, наименьшей – *S. epidermidis*.

Полуколичественным методом определено, что 80,0% изолятов *S. aureus* обладают умеренной способностью образовывать БП, 10,0% – низкой способностью, 10% выделенных изолятов биопленки не формировали. Изоляты *S. epidermidis* продемонстрировали низкую способность формировать БП в 47,1% наблюдений, умеренную способность – в 38,2% наблюдений, в 14,7% наблюдений биопленка не формировалась.

Способность *S. viridans* формировать БП в случаях 42,8% была охарактеризована как низкая, в 57,2% случаев – как умеренная. Выделенные изоляты *P. aeruginosa* в 50,0% наблюдений демонстрируют высокую способность формировать БП, в 50,0% – умеренную.

Таблица 2 – Масса биопленки, образуемая изолятами, выделенными у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

Микроорганизм	N	Оптическая плотность (Me; LQ-UQ)	Масса биопленки, мкг/лунку, (Me; LQ-UQ)	Статистическая значимость различий
<i>S. aureus</i>	20	0,18 (0,16-0,19)	24,2 (22,02-27,23)	p<0,001
<i>S. epidermidis</i>	34	0,12 (0,1-0,14)	12,7 (7,4-16,6)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	0,21 (0,19-0,22)	30,8 (24,1-31,5)	
<i>S. viridans</i>	7	0,11 (0,1-0,15)	10,4 (7,5-17,3)	

Таблица 3 – Взаимосвязь массы биопленки, продуцируемой изолятами, и уровня цитокинов ротовой жидкости в день госпитализации пациентов

	Подгруппа 1	Подгруппа 4	Подгруппы 1-4
Показатель уровня ИФ-γ	–	–	R=0,72, p=0,0005, n=19
Показатель уровня ФНО-α	–	R=0,74, p=0,003, n=18	–
Показатель уровня эластазной активности	R=0,79, p=0,038, n=19	–	–

Была установлена взаимосвязь массы биопленки, продуцируемой изолятами, выделенными у пациентов в исследуемой группе 1, и показателями цитокинов ротовой жидкости (табл. 3).

Так, у пациентов подгруппы 1 с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти установлена прямая сильная корреляция между массой биопленки и показателем уровня ИФ-γ в РЖ у пациентов подгруппы 3 с одонтогенным абсцессом ЧЛО в день госпитализации n=19 (R=0,48, p=0,038), прямая корреляция средней силы между массой биопленки и показателем уровня эластазной активности РЖ в день госпитализации n=19 (R=0,72, p=0,0005), аналогично, у пациентов подгруппы 4 с одонтогенной флегмоной ЧЛО между массой биопленки и показателем уровня ФНО-α в РЖ в день госпитализации n=18 (R=0,61, p=0,008).

ROC-анализ показал, что уровень эластазной активности РЖ более 0,0045 кпат у пациентов с

острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти в день госпитализации указывал на способность возбудителя формировать биопленки (чувствительность – 85,7%, специфичность – 80%, p=0,03, AUC 0,793, 95% ДИ 0,548 до 0,941, n=19), рисунок 1.

По результатам ROC-анализа было установлено, что у пациентов с одонтогенной флегмоной ЧЛО в день госпитализации уровень ФНО-α в РЖ более 22,1 пг/мл указывал на наличие способности возбудителя формировать биопленки (чувствительность – 78,57%, специфичность – 75%, p=0,014, AUC 0,821, 95% ДИ 0,572 до 0,959, n=18), рисунок 2.

ROC-анализ показал, что при уровне ИФ-γ в РЖ пациентов всех подгрупп на момент поступления в стационар, превышающем 16,3 пг/мл, можно прогнозировать способность к биопленкообразованию у микроорганизмов к образованию биопленок (чувствительность – 77,1%, спец-

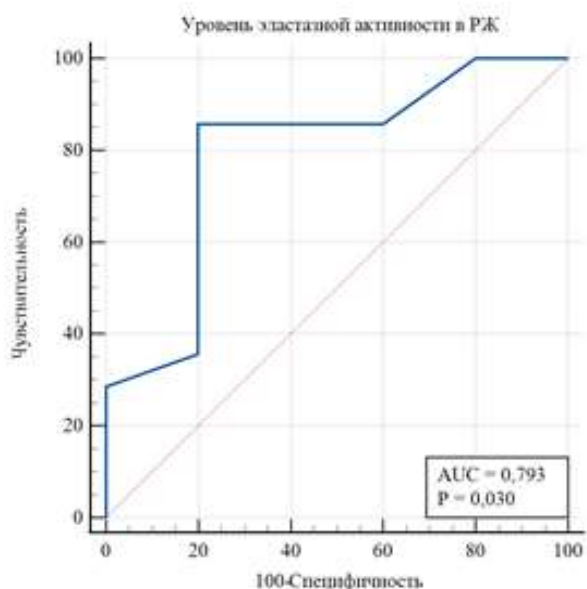


Рисунок 1 – ROC-кривые влияния уровней эластазной активности ротовой жидкости пациентов на способность образовывать биопленки изолятов, выделенных у пациентов с одонтогенным периоститом челюсти

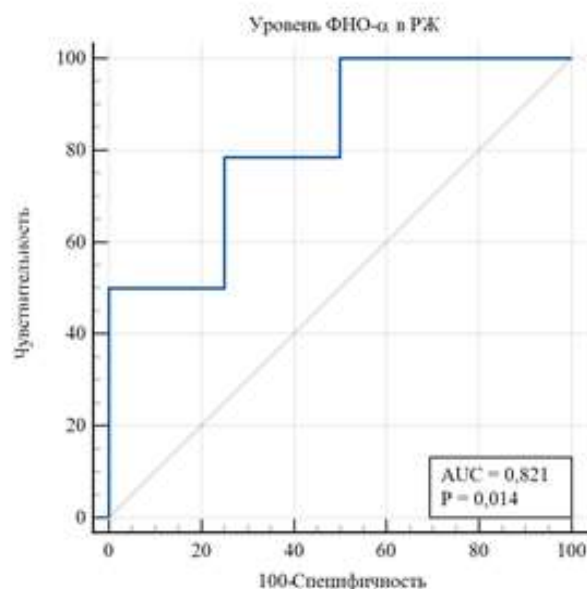


Рисунок 2 – ROC-кривые влияния уровней ФНО-α в ротовой жидкости пациентов на способность образовывать биопленки изолятов, выделенных у пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

ифичность – 100%, $p < 0,0001$, AUC 0,902, 95% ДИ 0,806 до 0,961, $n=68$), рисунок 3.

Вышеизложенное доказывает взаимосвязь местного иммунитета и способности микроорганизмов-возбудителей ИВЗ ЧЛО формировать биопленки, что подтверждает необходимость коррекции стартовой антибактериальной терапии с учетом биопленкообразующей способности возбудителя.

Кроме того, были выявлены сильные и средней силы статистически значимые прямые корреляции между показателями локального иммунитета в РЖ и аналогичными показателями выраженности системных воспалительных реакций в крови пациентов: между уровнем ИЛ-8 в РЖ и в крови в день поступления ($R=0,72$, $n=104$, $p < 0,000001$), на 3 сутки госпитализации ($R=0,60$, $n=80$, $p < 0,000001$) и в день выписки ($R=0,58$, $n=104$, $p < 0,000001$), между уровнем ФНО- α в РЖ и в крови в день поступления ($R=0,72$, $n=104$, $p < 0,000001$), на 3 сутки госпитализации ($R=0,62$, $n=104$, $p < 0,000001$) и в день выписки ($R=0,34$, $n=104$, $p=0,0029$), между активностью эластазы в РЖ и в крови в день поступления ($R=0,58$, $n=104$, $p < 0,000001$), на 3 сутки госпитализации ($R=0,77$, $n=104$, $p < 0,000001$).

Для изучения эффективности разработанного алгоритма антибактериальной терапии ИВЗ ЧЛО

сравнивали продолжительность госпитализации пациентов в исследуемых группах 1, получавшей стандартную антибактериальную терапию, и 2, получавшей антибактериальную терапию с учетом биопленкообразующей способности возбудителя и активности нейтрофилов крови. Так, было установлено, что в исследуемой группе 1 средняя продолжительность госпитализации в подгруппе 1 составила 6 [5; 8] суток, в подгруппе 1 группы 2 – 5 [4; 7] суток ($U=228,5$, $p=0,04$), в подгруппе 2 – 9 [7; 11] суток и 8 [7; 9] суток соответственно ($U=243,5$, $p=0,035$), в подгруппе 3 – 8 [7; 9] суток и 7 [6; 8] суток ($U=249,0$, $p=0,044$), в подгруппе 4 – 12 [10; 14] суток и 11 [10; 12] суток ($U=251,5$, $p=0,049$). Таким образом, назначение антибиотиков с учетом способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленки и активности нейтрофилов крови сокращает продолжительность госпитализации, что клинически и экономически эффективно.

Установлено, что за 2023 г. в стоматологическом гнойном отделении УЗ «ВОКБ» было пролечено 300 пациентов с ИВЗ ЧЛО. Экстраполируя на генеральную совокупность полученные в изученной нами выборке данные о частоте встречаемости различных степеней биопленкообразования микроорганизмов-возбудителей изучаемых патологий, следует ожидать, что способность к биопленкообразованию будет наблюдаться у 89,7% выделенных изолятов, соответственно, у лиц из указанной группы, т.е. у 176 пациентов, проводимая традиционная тактика антибактериальной терапии будет неэффективна и потребует более длительного лечения.

Следовательно, общая экономия от внедрения в клиническую практику предлагаемого метода назначения и/или коррекции антибактериальной терапии пациентам с одонтогенными ИВЗ ЧЛО составит приблизительно 35 962,08 бел.руб. в год, причем данная величина получена исходя из мощности всего одного стационара областного подчинения.

Изученные нами показатели напряженности местного иммунитета в РЖ пациентов (концентрация ИФ- γ , ИЛ-8, ФНО- α , С3-компонента комплемента, sIgA, активность эластазы, показатель спонтанного НСТ-теста, показатель способности нейтрофилов вызывать деградацию матрикса БП) позволяют иммунологически выделить и достоверно установить иммунологическую дисфункцию у пациентов с изучаемыми нозологиями. Взаимосвязи некоторых из изученных

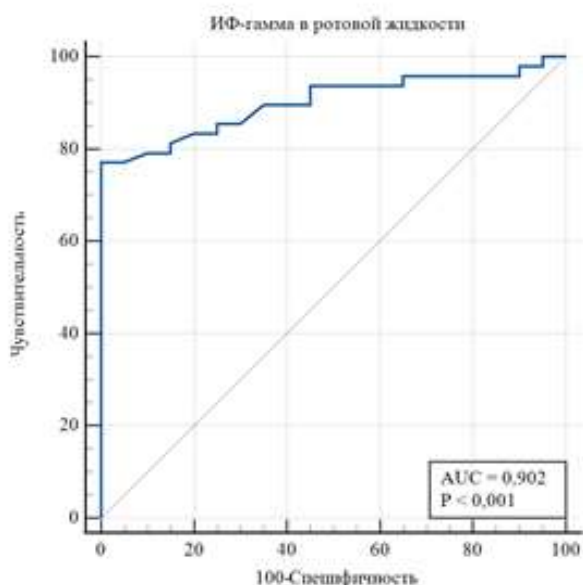


Рисунок 3 – ROC-кривая влияния уровня ИФ- γ в ротовой жидкости пациентов на момент госпитализации на способность образовывать биопленки изолятов, выделенных у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

показателей (ФНО- α , эластазная активность и, в особенности, ИФ- γ) со способностью возбудителя формировать биопленки оказались достаточно сильными для того, чтобы представлять определённую прогностическую ценность для практического здравоохранения.

Также было показано, что уровни ИЛ-8, ФНО- α и активность эластазы в РЖ и крови пациентов коррелируют между собой настолько сильно, что фактически дублируют друг друга, и в случае определения данных показателей в РЖ нет необходимости в дополнительном определении их в крови. Повышение данных показателей в крови является отражением системных проявлений местных воспалительных реакций, что типично для тяжёлого течения ИВЗ ЧЛО.

Акцентированная диагностическая и прогностическая значимость уровня ИФ- γ в РЖ, вероятно, связана с тем, что данный цитокин является одним из ключевых модуляторов клеточного иммунного ответа; в частности, ИФ- γ активирует макрофаги и нормальные киллеры, а также является мощным индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, необходимых для реализации антиген-презентирующей функции макрофагов.

Заключение

1. Способность микроорганизмов-возбудителей ИВЗ ЧЛО образовывать биопленки статистически значимо ассоциирована с показателями иммунной защиты организма. При этом статистически значимые прямые сильные корреляции со способностью образовывать биопленки установлены с показателем уровня ФНО- α в РЖ в день госпитализации у пациентов с одонтогенными флегмонами ЧЛО ($R=0,74$, $n=18$ $p=0,003$), с показателем эластазной активности РЖ в день госпитализации у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти ($R=0,79$, $n=19$, $p=0,038$), прямой сильной корреляция с показателем уровня ИФ- γ в РЖ в день госпитализации у пациентов с одонтогенными ИВЗ ЧЛО ($R=0,72$, $n=19$, $p=0,0005$). Уровень ИФ- γ в ротовой жидкости пациентов с ИВЗ ЧЛО в день госпитализации выше 16,3 пг/мл (чувствительность – 77,1%, специфичность – 100%, $p<0,0001$, AUC 0,902, 95% ДИ 0,806 до 0,961, $n=68$)

2. Разработан алгоритм выбора эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с абсцессами полости рта, флегмонами лица,

остеомиелитом челюсти и периоститом челюсти с учетом способности возбудителей ИВЗ ЧЛО формировать БП, а также способности нейтрофилов крови пациентов к разрушению матрикса БП, клиническая апробация которого продемонстрировала высокую клиническую и экономическую эффективность данного алгоритма на основании персонализированного подхода к назначению антибактериальной терапии, проводимой в профильных отделениях стационаров, и сокращении продолжительности госпитализации, что в итоге повышает качество оказания специализированной медицинской помощи пациентам с данными нозологиями.

Внедрение в практическое здравоохранение разработанного алгоритма выбора эмпирической антибактериальной терапии приводит к статистически значимому уменьшению продолжительности стационарного лечения у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом с 6 [5; 8] суток на 5 [4; 7] суток ($U=228,5$, $p=0,04$), у пациентов с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом с 9 [7; 11] суток на 8 [7; 9] суток ($U=243,5$, $p=0,035$), у пациентов с одонтогенным абсцессом ЧЛО с 3 – 8 [7; 9] суток на 7 [6; 8] суток ($U=249,0$, $p=0,044$), у пациентов с одонтогенной флегмоной ЧЛО с 2 [10; 14] суток на 11 [10; 12] суток ($U=251,5$, $p=0,049$ в сравнении со стандартной антибактериальной терапией. Экономическая эффективность от внедрения алгоритма составляет 35 962,08 BYN рублей в год.

Литература

- Карсонова, М. И. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе / М. И. Карсонова, Я. И. Тельник, Н. Х. Сетдикова // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2002. № 3. С. 67–71.
- Походенько-Чудакова, И. О. Вопросы комплексного лечения одонтогенного сепсиса. Современный взгляд на проблему и перспективы решения / И. О. Походенько-Чудакова, А. А. Кабанова // Стоматолог. 2017. № 2. С. 52–58.
- Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета / Н. М. Шлепотина [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 1. С. 90–97.
- Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation / B. Vu [et. al.] // Molecules. 2009 Jul. Vol. 14, N 7. P. 2535–2554.
- Метод определения эластазы ротовой жидкости для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : инструкция по применению № 022-0415 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь

23 дек. 2015 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; авт.-сост.: А. А. Кабанова [и др.]. Витебск : ВГМУ, 2015. 5 с.

6. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. по-

собие : пер. с англ. под ред. В. П. Леонова / А. Петри, К. Сэбин. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.

Поступила 05.08.2024 г.

Принята в печать 18.10.2024 г.

References

1. Karsonova MI, Telnik YaI, Setdikova NX. Study of some features of immune status in chronic furunculosis. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2002;(3):67-71. (In Russ.)
2. Pokhodenko-Chudakova IO, Kabanova AA. Issues of complex treatment of odontogenic sepsis. Modern view of the problem and prospects of solution. *Stomatolog*. 2017;(2):52-8. (In Russ.)
3. Shlepotina NM, Peshikova MV, Kolesnikov OL, Shishkova YuS. Current understanding of the mechanisms of interaction between biofilm and cellular immunity factors. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 2020;(1):90-7. (In Russ.)
4. Vu B, Chen M, Crawford RJ, Ivanova EP. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. *Molecules*. 2009 Jul;14(7):2535-54. doi: 10.3390/molecules14072535
5. Viteb gos med un-t; Kabanova AA, Okulich VK, Goncharova AI, Kolchanova NE, Korneeva DE, avt.-sost. Method of oral fluid elastase determination for diagnostics of purulent-inflammatory diseases of maxillofacial region: instruktsiya po primeneniyu № 022-0415: utv M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus' 23 dek. 2015 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2015. 5 p. (In Russ.)
6. Petri A, Sebin K; Leonov VP, red. Visible medical statistics: ucheb posobie. 3-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 216 p. (In Russ.)

Submitted 05.08.2024

Accepted 18.10.2024

Сведения об авторах:

Н.А. Мовсесян – старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии и ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

e-mail: narine.movsesyan@list.ru – Мовсесян Наринэ Александровна;

И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, декан стоматологического факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

N.A. Movsesyan – senior lecture of the Chair of Pediatric Dentistry and Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: narine.movsesyan@list.ru – Narine A. Movsesyan;

I.Yu. Karpuk – Doctor of Medical Sciences, associate professor, dean of Stomatological Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.V. Zhyltsou – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.