

УДК: [616.716+617.52]-002.36-085.243]

Д.С. Аветиков, Ву Вьет Куонг, С.А. Ставицкий, И.В. Яценко, Е.П. Локес

## РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИГИПОКСАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», (г. Полтава)

Д.мед.н., профессор Д.С. Аветиков – заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с пластической и реконструктивной хирургией головы и шеи

Целью данной работы является систематизация данных литературы для наиболее четкого определения направлений изучения эффективности применения антиоксидантных и антигипоксантных препаратов в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Авторами предпринята попытка проведения анализ результатов применения антиоксидантной и антигипоксантной терапии при гнойно-воспалительных процессах различной локализации. Определены направления исследований влияния антиоксидантной и антигипоксантной терапии на физико-биохимические показатели челюстно-лицевой области и организма больного в целом.

Ключевые слова: антигипоксанты, антиоксиданты, воспаление, флегмона.

Введение. Среди актуальных проблем хирургической стоматологии вопрос совершенствования способов диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области занимает одно из ведущих мест [1]. Это объясняется как частотой возникновения, так и тяжестью осложнений рассматриваемой патологии, несмотря на проведение целого комплекса профилактических мероприятий. Тенденция увеличения числа таких больных наблюдается с 70-х годов прошлого столетия и, несмотря на успехи медицинской науки, не имеет тенденции к снижению [3]. По данным отделения челюстно-лицевой хирургии Полтавской областной клинической больницы, около 50% пациентов госпитализированных в стационар проходят лечение по поводу гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Наряду с этим возросший интерес специалистов к изучению острой одонтогенной инфекции челюстно-лицевой области в настоящее время объясняется полиморфизмом микробных ассоциаций и появлением

антибиотикорезистентных штаммов вызывающих воспаление, атипичностью клинической картины заболевания и недостаточной эффективностью стандартных методов лечения [2].

Вместе с тем, отсутствие убедительных данных о биохимических механизмах, лежащих в основе развития острой одонтогенной инфекции, а также надежных диагностических и прогностических тестов затрудняют оценку тяжести нозологических форм заболевания и своевременность выбора патогенетического лечения, что часто приводит к развитию медиастенита, тромбоза лицевых вен, тромбоза пещеристого синуса, менингита, сепсиса и других осложнений, нередко являющихся причиной инвалидности и летальных исходов.

Таким образом, очевидно, что дальнейшее изучение этиологии и патогенеза, совершенствование способов диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, остается наиболее важной проблемой как современной стоматологии, так и челюстно-лицевой хирургии. На данном этапе не вызывает сомнений, что агрессивность инфекционного фактора и состояние физиологических систем неспецифической резистентности, механизмов адаптации организма, во многом определяют возможность возникновения, характер развития и исход острых воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области.

В последние годы большое внимание уделяется выяснению роли свободнорадикального окисления в норме и в патологических состояниях, определению роли антиоксидантов и антигипоксантов в коррекции и регуляции свободнорадикального окисления (СРО). Дисбаланс в системе СРО и антиоксидантной защиты, характерный для окислительного стресса, является важным патогенетическим фактором развития заболевания [5].

Активные формы кислорода (АФК) включают ряд химически активных молекул, производных молекулярного кислорода. Они возникают как известные сигнальные молекулы и при физиологических условиях и адекватном функционировании систем антиоксидантной защиты не представляют опасности для организма, обеспечивая регуляцию ряда важных физиологических процессов [4].

Вместе с тем, если происходит чрезмерное образование АФК, то при недостаточности систем антиоксидантной защиты развивается состояние резко

нарушенного окислительно-восстановительного статуса клеток, когда реакционноспособные формы кислорода не могут адекватно блокироваться антиоксидантной защитной системой, которое получило название окислительного стресса (ОС) [7].

Возникновение свободных радикалов в организме происходит как ферментативным, так и неферментативным путем. Все основные полимерные структуры живых организмов вне зависимости от их химической природы являются доступной мишенью для АФК. Под воздействием последних они способны подвергаться модификации и фрагментации, зачастую с образованием аномальных и токсичных для организма субстанций.

Окислительный стресс является реакцией на многие экстремальные факторы, возникает в ответ на воздействие АФК, обладающих высокой реакционной способностью на структурные элементы клеток, характеризуется срывом систем антиоксидантной защиты (АОЗ), интенсификацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) и сопровождается накоплением в органах и тканях токсичных продуктов окислительной модификации биомолекул (ОМБ). Продукты ОМБ в большинстве случаев также обладают цито- и мембранотоксичностью в отношении клеточных структур, приводят к углублению повреждений в них и, как следствие, нарушению метаболических процессов и целостности клеток [6].

Интенсификация СРО является закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов воздействия этиологических факторов инфекционной и неинфекционной природы. Существенным источником АФК являются воспалительные реакции. Клетки, участвующие в этом процессе, такие как макрофаги и нейтрофилы, выделяют разнообразные АФК ( $H_2O_2$ , NO,  $O_2^-$ , OH-) и гипохлорит анион. Хотя образование АФК в условиях воспаления играет защитную роль, однако при этом наблюдаются деструкция внеклеточного матрикса и повреждение соединительной ткани. Избыток АФК вызывает неустранимые повреждения клеточных компонентов, таких как молекулы ДНК, мембранные липиды и белки и приводит к дальнейшему изменению метаболических реакций синтеза компонентов матрикса. Продуцирование АФК полиморфноядерными лейкоцитами играет защитную роль для «клеток хозяина»,

одновременно иллюстрируя, что повреждение внеклеточного матрикса свободными радикалами влияет на развитие воспалительных процессов в тканях челюстно-лицевой области [8].

При ишемии и гипоксии тканей отмечено последовательное снижение активности СОД, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и каталазы, усиление образования гидроксильного и гидропероксильного радикалов в условиях ацидоза [10]. Нарушения метаболизма, возникающие при инфекционно-воспалительном эндотоксикозе ведут к повышению уровня свободных радикалов, активации процессов ПОЛ, нарушению функции антиоксидантной системы клетки и крови в целом. При этом функциональное состояние системы АОЗ расценивается как одно из ведущих звеньев в формировании адаптивных реакций организма [9]. Усиление свободнорадикального окисления при гнойно-деструктивных заболеваниях приводит к напряжению, а в последующем - к истощению механизмов антиоксидантной защиты [12]. Дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушение процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играют главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [11]. Исследование выраженности нарушений динамики параметров антиоксидантного и оксидантного статуса при острых гнойных воспалительных заболеваниях различной локализации с различной степенью тяжести состояния больных в ранний послеоперационный период показывает манифестирующий характер изменений активности каталазы, общей антиоксидантной активности (ОАА) в эритроцитах, ОАА и общей оксидантной активности (ООА) в сыворотке [14].

В литературе имеется лишь весьма ограниченная информация о состоянии системы свободнорадикального окисления у больных с флегмонами челюстно-лицевой области [17]. Анализ данных при изучении интенсивности СРО при флегмонах различной степени тяжести показал: чем выраженнее и обширнее воспаление, тем существеннее выражены коррелятивные нарушения показателей состояния антиоксидантной системы и уровня ПОЛ. При «традиционном» лечении не только не обнаруживалась тенденция к нормализации данных показателей, но наблюдалось дальнейшее увеличение продуктов ПОЛ и снижение уровня общей антиоксидантной активности организма, что является неблагоприятным признаком течения воспалительного процесса [15]. Развитие

инфекционно-воспалительного процесса в тканях челюстно-лицевой области сопровождается изменением течения окислительно-восстановительных процессов в организме, что проявляется изменением содержания тиоловых (-SH) и дисульфидных (-SS) групп в низкомолекулярной фракции и белках крови и других тканей (16). Помимо повышенной продукции свободных радикалов, у больных с острыми воспалительными заболеваниями ЧЛЮ наблюдается дефицит антиоксидантных ферментов в виде снижения активности СОД, глутатион-пероксидазы, глутатионредуктазы [21]. Таким образом, одонтогенные флегмоны ЧЛЮ характеризуются достоверным ростом концентрации вторичных и конечных продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов, снижением активности антиоксидантных ферментов эритроцитов, приводящих к активации СРО, что позволяет отнести флегмоны ЧЛЮ к свободнорадикальным патологиям.

Стратегия антиоксидантной терапии с использованием лекарственных препаратов базируется на двух основных механизмах: ингибировании продукции реактивных метаболитов и усилении их элиминации. Наибольшую активность проявляют антиоксиданты белковой природы (церулоплазмин, СОД, лактоферрин), обладающие способностью прямо инактивировать свободные радикалы или элиминировать из среды ионы металлов переменной валентности и, таким образом, предотвращать образование агрессивных окислителей. Поэтому введение первичных антиоксидантов или усиление их активности может оказывать максимальное защитное действие [26].

Однако, несмотря на очевидную необходимость разработки более активных антиоксидантных препаратов белковой природы, в мировой фармакопее встречаются лишь единичные препараты на их основе, которые не вошли в широкую клиническую практику [22]. В литературе описаны лишь отдельные попытки применения у больных с гнойно-воспалительными процессами препаратов, представляющих аналоги естественных первичных антиоксидантов: «Рексода» - при перитоните, сепсисе, остром панкреатите, тяжелых ожогах, остром синусите, «Эрисода» - при тяжелых ожогах [24].

У больных с флегмонами ЧЛЮ в комплексном лечении применяют антиоксиданты: «Евит», «Аевит», «А-токоферол», «Биотрин», «Три-ви-плюс», «Унитиол» в сочетании с натриевой солью аскорбиновой кислоты в виде кристаллов льда при местном лечении гнойных ран в стадии гидратации и 5% линимент дибунола с ферротерапией в стадии дегидратации, а

также препараты, обладающие косвенным антиоксидантным действием: уротропин; ферментные комплексы – «Флогензим» и «Вобензим» или дезоксирибонуклеазу. Применение этих препаратов способствует снижению интенсивности процессов ПОЛ и положительно влияет на местное течение воспалительного процесса [23-25].

Применение антигипоксантов у хирургических больных, подвергаемых оперативному лечению по поводу острых гнойных воспалительных заболеваний, по данным литературы, представляется эффективным и необходимым средством послеоперационной реабилитации [25]. Антигипоксантная терапия при лечении больных с флегмонами ЧЛЮ, согласно литературным источникам, применяется крайне редко. Так, по данным Д.В. Балина (1998), комплексное использование иммобилизованного препарата «Гипоксен» при местном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями шеи и ЧЛЮ показало выраженный клинический эффект. Применение «Гипоксена» блокирует избыточные реакции СРО, стимулирует неспецифическую реактивность организма, опосредованно способствует быстрой ликвидации местных воспалительных явлений и проявляет свою эффективность при всех типах воспалительной реакции, но в большей степени при нормергии и гиперергии, а при флегмонах, протекающих на фоне гиперергии, необходимо обязательное включение иммуномодулирующих препаратов, что связано с незначительным иммуносупрессивным действием данного препарата [23].

Среди средств коррекции гипоксических состояний большого внимания заслуживает препарат «Мафусол» - инфузионный раствор, содержащий фумарат-интермедиат цикла Кребса. Предполагается, что основным механизмом действия фумарата является снижение ацидоза, повышение активности дегидрогеназы [21]. При моделировании у животных ишемии кожи, редуцированного кровообращения высказывается предположение, что «Мафусол» оказывает антиишемическое действие путем снижения тканевой гипоксии, обладая энерготропным и цитопротекторным эффектом [17].

Таким образом, все антигипоксанты в той или иной степени оказывают влияние на процессы СРО и эндогенную антиоксидантную систему, которое заключается в прямом или косвенном их действии. Косвенное влияние присуще всем препаратам данной группы, так как поддерживает достаточно высокий энергетический потенциал при дефиците кислорода, что, в свою очередь, предотвращает негативные сдвиги, приводящие к активации СРО и

угнетению АОС [1, 2]. В последнее время больше внимания уделяется лекарственным препаратам, имеющим свойства как антиоксидантов, так и антигипоксантов с повышением местного неспецифического иммунитета.

Всеми перечисленными выше свойствами обладает препарат «Липин», который содержит нанокapsулы фосфатидилохолина в виде эмульсии имеет следующие свойства:

- антигипоксантные: повышение диффузии кислорода из легких в крови и с крови в ткани, нормализирует тканевое дыхание;
- антиоксидантные: ингибирует процесс ПОЛ в крови и тканях;
- дезинтоксикационное действие;
- повышение неспецифического иммунитета.

В литературе приведены данные о применении нанокapsул фосфатидилохолина в составе комплексной терапии для лечения пневмонии, заболеваний, осложненных сердечной, почечной, печеночной недостаточностью в условии тканевой гипоксии, которые препятствуют ограничению очага гнойного воспаления и способствуют регенерации тканей, но данных относительно применения препарата «Липин» в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области нами не найдено.

Таким образом, применение препарата «Липин», обладающего антиоксидантным, антигипоксантным и иммуностимулирующим действием, даст положительный результат в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области и позволит сократить количество койко-дней в стационаре у больных с данной патологией.

### **Роль антиоксидантів та антигіпоксантів в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки**

**Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, С.О. Ставицький, І.В. Яценко, К.П. Локес  
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава**

Мета роботи - систематизація даних спеціальної літератури для найбільш чіткого визначення напрямків вивчення ефективності застосування антиоксидантних і антигіпоксантних препаратів у комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки. У представленій оглядовій статті показаний аналіз результатів застосування антиоксидантної та антигіпоксантної терапії при гнійно-запальних процесах різної локалізації. Визначено напрямки дослідження впливу

антиоксидантної та антигіпоксантної терапії на біологічно-біохімічні показники тканин щелепно-лицевої ділянки та організму хворого в цілому.

Ключові слова: антигіпоксанти, антиоксиданти, запалення, флегмона.

**Role antihypoxants and antioksidants in treatment of odontogenic plegmon maxillofacial area**

**Vu Viet Cuong, DS Avetikov**

**VGUZU "Ukrainian Medical Dental Academy"**

**(Poltava)**

OBJECTIVE : Among the urgent problems of surgical dentistry issue of improving the methods of diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the maxillofacial area is one of the leading. This is due to the frequency of occurrence and severity of complications of this pathology , despite holding a whole range of preventive measures. Tendency to increase the number of such patients have a 60 - 70 - hgodov last century and , despite the measures taken has no tendency to decrease . According to the Department of Maxillofacial Surgery , about 50 % of patients admitted to hospital undergoing treatment for inflammatory processes of the maxillofacial region . Along with this increased interest in specialists to study acute odontogenic infection maxillofacial currently explained by polymorphism of microbial associations and the emergence of antibiotic-resistant strains causing inflammation, atypical clinical picture of the disease and the lack of efficacy of standard treatments . However, the lack of conclusive data on the biochemical mechanisms underlying the basis and development of acute odontogenic infection and reliable diagnostic and prognostic tests difficult to assess the severity of disease and clinical entities timeliness pathogenetic treatment of choice , which often leads to the development of mediastinitis , facial vein thrombophlebitis , thrombosis of the cavernous sinus , meningitis, sepsis and other complications are often the cause of disability and death . Thus, it appears that further study of the etiology and pathogenesis , improved methods of diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the maxillofacial area , remains as the most important problem in modern dentistry and maxillofacial surgery . At this stage, there is no doubt that aggressiveness infectious agent and the state of nonspecific resistance physiological systems , mechanisms of adaptation of the body in many ways determine the possibility of character development and outcome of acute inflammatory processes admaxillary soft tissues.

In recent years, much attention is paid to clarify the role of free radical oxidation in normal and pathological state, defining the location of antioxidants and antihypoxants correction and regulation of free radical oxidation (CPO) . Imbalance in the system and antioxidant protection SRO characteristic of oxidative stress is an important pathogenic factor in the development of the disease .

Keywords: antihypoxant, antioxidant, manure, inflammation, plegmon .

### **Список литературы**

Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов [и др.] // Вестн. Росс.Акад. мед. наук. – 1999. - № 2. – С. 15-22.

Антиоксиданты и фотодинамическая терапия в комплексном лечении ран / Э.В.Луцевич [и др.] // Материалы III конгресса АХП. – М., 2001. - С. 181

Бажанов, Н.Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.А.Козлов, Т.Г. Робустова // Стоматология. - 1997. - № 2. - С. 15-19.

Базикян, Э.А. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сиаладенитом / Э.А. Базикян, М.В. Козлова, О.Н. Эстрина //Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всеросс. науч.-практ. конф. -М., 2004. - С. 37-39.

Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М.: Медицина, 1998. – 704 с.

Васина, Т.А. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т.А. Васина //Антибиотики и химиотерапия. – 1996. - № 4. – С. 54-64.

Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А.Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. - № 7. – С. 43-47.

Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.

Гайворонская, Т.В. Влияние гипохлорита натрия, рексода и реамберина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами

челюстно-лицевой области / Т.В. Гайворонская, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Клиническая стоматология. – 2007. - № 3. – С. 64-68

Дурново, Е.А. Обоснование использования озона в комплексном лечении флегмон лица и шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Е.А. Дурново.- М., 1998. –37 с.

Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова.- М.: Наука, 2001. - 345 с.

Иванов, Ю.А. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю.А. Иванов, С.М. Чудных, А.Г. Моргалин // Клиническая медицина. - 2002. - Т. 80. - № 9. - С. 44-46.

Ирмияев, А.А. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией / А.А. Ирмияев, В.В. Афанасьев, В.В. Янецов // Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всеросс. науч.-практ. конф. - М., 2004. - С. 135-137.

Кольтовер, В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. - 1998. - Т. 2. - С. 37-42.

Конторщикова, К.Н. Влияние озона на метаболические показатели крови в эксперименте *in vitro* / К.Н. Конторщикова // Гипоксия и окислительные процессы. -Н. Новгород, 1992. - С. 50-54.

Косинец, В.А. Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Новости хирургии. - 2007.- Т. 15. - № 4. - С. 8–15.

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

Лемецкая, Т.И. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2000. - С.223-226.

Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М., 1988. – 256 с.

Мексидол. Регистр лекарственных средств (РЛС). М, 2004. - № 11. - С. 348-349.

Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен / Л.Д. Лукьянова [и др.] // Фармацевтический журнал. - 1986. - № 6. - С. 9-11.

Особенности влияния мексидола и эмоксипина на липидный обмен / Л.Д. Смирнов [и др.] // Бюлл. Всесоюз. научн. центра по безопасности биологически активных веществ. - М., 1992. - С. 27-30.

Петрищева, Н.Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / Н.Н. Петрищева, Л.Ю. Орехова. Н. Новгород: Изд-во НГМА «Медицинская книга», 2002. – 112 с.

Терехина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. – Пермь, 2005. – 69 с.

Удальцова, Н.А. Методические рекомендации по применению антиоксидантов у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: методические рекомендации / Н.А. Удальцова. - СПб.: Нордмед-Издат, 1998. 4 с.

Чебан, Н.А. Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: