

На правах рукописи

ШВЕЦ Оксана Вячеславовна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Гайворонская Татьяна Владимировна.

Научный консультант: доктор биологических наук, доцент
Есауленко Елена Евгеньевна.

Официальные оппоненты:

Дурново Евгения Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, заведующая кафедрой;

Слетов Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 26 мая 2021 года в 12.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

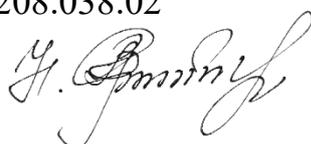
Автореферат разослан " ____ " _____ 2021 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.038.02

доктор медицинских наук,

доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В современной хирургической стоматологической практике одной из наиболее острых проблем являются гнойные воспалительные заболевания области лица и шеи одонтогенной этиологии, что связано с распространенностью и риском развития тяжелых осложнений, быстротой распространения патологического процесса в соседние клетчаточные пространства и вероятностью летального исхода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что больные флегмонами челюстно-лицевой области занимают более 50 % коечного фонда челюстно-лицевых и стоматологических стационаров, а летальность, несмотря на постоянное совершенствование методов терапии, составляет 6–8 % [Е.В. Фомичев и соавт., 2019; J. Park et al., 2019]. Вопреки развитию представлений об этиопатогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний, совершенствованию методов диагностики, профилактики и лечения, количество таких пациентов имеет тенденции к росту, увеличивается доля тяжелых форм заболеваний и их осложнений [D. Opitz et al., 2015; Т.Э. Доржиев и соавт., 2017]. Основная причина инфекций мягких тканей области головы и шеи – распространение патогенного начала с «причинного зуба», так называемая одонтогенная причина. Инфекция из верхнечелюстных зубов преимущественно распространяется в щечное пространство, тогда как инфекция, возникающая в нижней челюсти, в основном охватывает нижнечелюстную, крыловидно-нижнечелюстную и щечную области [М. Moghimi et al., 2013; И.Р. Гильц, 2016; D. Taub et al., 2017; Л.И. Тесевиц, Н.Н. Черченко, 2018; А.А. Чикунов и соавт., 2019]. Одним из путей решения проблемы лечения тяжелых форм гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является совершенствование методов дезинтоксикационной терапии, направленной на максимально эффективную и быструю утилизацию продуктов распада тканей и продуктов нарушения метаболизма в очаге гнойного воспаления, бактериальных ферментов и токсинов, провоцирующих развитие явлений интоксикации [А.Н. Мялин и соавт., 2016; И.А. Боев и соавт., 2018; А.А. Дрегалкина и соавт., 2020; P. Ritwik et al., 2020]. В последнее время большое внимание уделяется использованию средств энерготропной, антиоксидантной и антигипоксантной направленности действия в составе комплексной дезинтоксикационной терапии. Высокая эффективность данных средств связана с воздействием на универсальные патогенетические звенья – окислительный стресс и гипоэнергетические состояния, развивающиеся при гнойных воспалительных заболеваниях области лица и шеи [А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова, 2011; А.К. Tormes et al., 2018; Ю.В. Маскурова и соавт., 2019].

Степень разработанности темы. Известно, что развитие гнойного воспалительного процесса любой локализации сопровождается сложным комплексом патофизиологических, патобиохимических и иммунологических изменений, проявляющихся на местном и организменном уровнях [Д.С. Аветиков и соавт., 2014; I. Chaniotakis et al., 2017]. В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ведущей роли дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в патогенезе широкого спектра заболеваний, в том числе гнойных хирургических патологий. Интенсивно образующиеся свободные радикалы и реактивные молекулы оказывают повреждающее действие на все типы биомолекул и способствуют тем самым прогрессированию патологических про-

цессов, увеличению уровня эндогенной интоксикации [Т.З. Закиев и соавт., 2015; E. Regnier et al., 2016]. Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, подтверждает эффективность применения в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области средств антиоксидантной направленности, позволяющих сдерживать интенсификацию окислительных процессов [В.Л. Комлев и соавт., 2017]. Проведение антиоксидантной и энерготропной метаболической терапии в составе комплексного лечения флегмон челюстно-лицевой области является не только патогенетически обоснованным, но и оправданным с позиции имеющихся результатов экспериментальных и клинических исследований использования различных препаратов [А. Dalal et al., 2017; С.К. Шафранова и соавт., 2018]. Тем не менее, эффективность разработанных на сегодняшний день способов коррекции все еще далека от оптимальной, что актуализирует дальнейший поиск новых средств антиоксидантной направленности действия или разработку новых эффективных схем комплексной терапии.

Цель исследования: оптимизация лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области с использованием средств энерготропной и антиоксидантной направленности действия.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность комплексной терапии с использованием препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена (цитофлавин, ремаксол и реамберин) в экспериментальных условиях при моделировании гнойно-некротического процесса в подчелюстной области у крыс.

2. Изучить особенности динамики клинических и цитологических характеристик гнойной раны у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне метаболической терапии с использованием цитофлавина.

3. Проанализировать влияние цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации.

4. Оценить динамику изменений показателей окислительного гомеостаза ротовой жидкости у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне традиционной терапии и коррекции с дополнительным включением цитофлавина.

5. Разработать высокоинформативные лабораторные критерии оценки эффективности терапии и мониторинга течения флегмон челюстно-лицевой области.

6. Оценить клиническую эффективность применения цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области.

Научная новизна. В исследовании впервые:

1. Проведено сравнительное исследование эффективности метаболической терапии с использованием препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена (цитофлавин, ремаксол и реамберин) в экспериментальных условиях при моделировании гнойно-некротического процесса в подчелюстной области у крыс.

2. Определено влияние метаболической терапии с использованием цитофлавина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации на местном и системном уровнях у больных флегмонами челюстно-лицевой области.

3. Проведено комплексное обоснование включения цитофлавина в состав терапии флегмон челюстно-лицевой области, основанное на оценке его влияния на цитологические характеристики раневого экссудата, динамику кли-

нических изменений общего состояния больных и раневого процесса, включая сроки экссудации, очищения раны и появления грануляций, наложения вторичных швов и длительность стационарного лечения.

4. Обоснованы показания к применению цитофлавина в комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области на основе экспериментальных, лабораторных и клинических исследований; разработан алгоритм применения и проведена оценка клинической эффективности использования цитофлавина.

5. Предложен интегральный коэффициент состояния системы антиоксидантной защиты организма, основанный на сравнении уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о молекулярном патогенезе гнойно-некротических заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО). Практическая значимость диссертационной работы заключается в обосновании выбора цитофлавина среди других похожих препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена для метаболической коррекции гнойных хирургических заболеваний, а также обосновании эффективности его применения в составе комплексной терапии флегмон ЧЛО. Описанные лабораторные характеристики течения заболевания, а также предложенный коэффициент сравнительной оценки общей антиоксидантной активности на системном и местном уровнях позволят проводить более объективную оценку состояния больных стоматологического профиля в процессе лечения.

Методология и методы исследования. Дизайн диссертационной работы носит характер проспективного параллельного исследования, включающего экспериментальный и клинический этапы. В ходе экспериментального этапа на модели флегмоны подчелюстной области у крыс была исследована эффективность дополнительной терапии с использованием цитофлавина, реамберина и ремаксол. Для этого были сформированы 5 групп лабораторных животных: крысы 1-й группы составили контрольную группу, крысам 2–5-й групп проводили моделирование флегмоны подчелюстной области, на фоне развития которой выполняли оперативное вмешательство, антибактериальную терапию, а в качестве дезинтоксикационной терапии животным 2-й группы (группа сравнения) вводили ежесуточно внутривенно физиологический раствор, животным 3-й группы вводили раствор цитофлавина, крысам 4-й группы вводили ремаксол, животным 5-й группы вводили реамберин.

Клиническую часть работы составили результаты обследования до и после лечения 62 пациентов, которые были разделены на три группы. Первая группа (контрольная группа) представлена 20 практически здоровыми людьми. Вторая и третья группы были представлены 42 больными флегмонами ЧЛО. Больные второй группы ($n = 19$) получали традиционное лечение, включающее оперативное вмешательство, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию. Больные третьей группы ($n = 23$) получали традиционное лечение с дополнительным введением цитофлавина. Для биохимических исследований у больных проводился забор крови и ротовой жидкости в день поступления, в 1, 3 и 5-й дни лечения больных в стационаре. Для оценки динамики патологического процесса и эффективности проводимой метаболической коррекции осуществляли определение кле-

точного состава мазков-отпечатков гнойных ран, проводили исследование содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови, определяли состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области способствует ускорению темпов нормализации дисбаланса окислительного гомеостаза и снижению уровня эндогенной интоксикации, что характеризуется увеличением показателей общей антиоксидантной активности, уровня тиоловых групп, активности ферментов антирадикальной защиты и снижением содержания субстратов эндотоксикоза в крови.

2. В ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области возникающие нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса нормализуются при применении цитофлавина.

3. Для лабораторного мониторинга эффективности терапии и состояния больных флегмонами челюстно-лицевой области целесообразно использовать оценку коэффициента соотношения значений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости.

4. Применение цитофлавина в схеме традиционной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области ускоряет смену фаз раневого процесса, что позволяет сократить сроки наложения вторичных швов и пребывания больных в стационаре, а также общей продолжительности лечения.

Степень достоверности и апробация работы. Диссертационная работа выполнена на клинических и лабораторных базах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, оснащенных современным оборудованием, необходимым для выполнения поставленных задач. Исследование проведено с использованием 100 лабораторных крыс-самцов, разделенных на 5 групп, биологический материал которых исследовали на 4 этапах, и участием 62 пациентов, разделенных на 3 группы, мониторинг состояния которых проводили на 4 этапах исследования. Это позволило сформировать репрезентативные по размеру выборки для проведения качественного статистического анализа с использованием программы Analyst Soft Inc., Stat Plus. Версия 7.0.1.0 (www.analystsoft.com/ru/).

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (АААА-А20-120031890022-4 «Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при врожденной и приобретенной патологии черепно-лицевой области») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2017), XXV Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Барселона, Испания, 2018) и Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings (Bologna, Italy, 2018).

Внедрение результатов исследования. Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Мин-

здрава России. Основные практические результаты диссертации внедрены в практическую деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс «Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России».

Публикации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

Личный вклад автора в исследование. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (89 %), проведен анализ и составлен обзор научной литературы по теме диссертации (100 %). Автор принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении больных (85 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (83 %). Диссертантом сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации (88 %), подготовлены публикации (75 %), написан текст диссертации и автореферата, подготовлены иллюстрации (95 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 8 таблицами и 31 рисунком. Список литературы содержит 233 источника, из которых 126 отечественных и 107 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный раздел исследования выполнен на 100 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 240-260 г. Животные были разделены на 5 групп по 20 особей в каждой (рисунок 1). Для моделирования подчелюстной флегмоны в 1 и 3-й день эксперимента животным подкожно в области спины вводили 2,5 % эмульсию гидрокортизона ацетата в дозировке 200 мг/кг массы тела для супрессии иммунной системы (рисунок 1). В 5, 7 и 9-й дни эксперимента лабораторным животным вводили 0,2 мл суспензии *Staphylococcus aureus*, содержащей около 400 млн. микробных тел, под надкостницу нижней челюсти с вестибулярной поверхности в области моляров. На 11–12-й день с начала эксперимента у 60–70 % животных развивалось гнойно-некротическое воспаление в области введения суспензии микроорганизмов.

На фоне развития патологического процесса проводилось оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и санирование очага гнойно-некротического воспаления. После выполнения оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую внутримышечное введение гентамицина. Со дня развития гнойного процесса в подчелюстной области также начинали проведение дезинтоксикационной терапии: животным 2-й группы вводили ежедневно внутривентрально физиологический раствор в дозировке

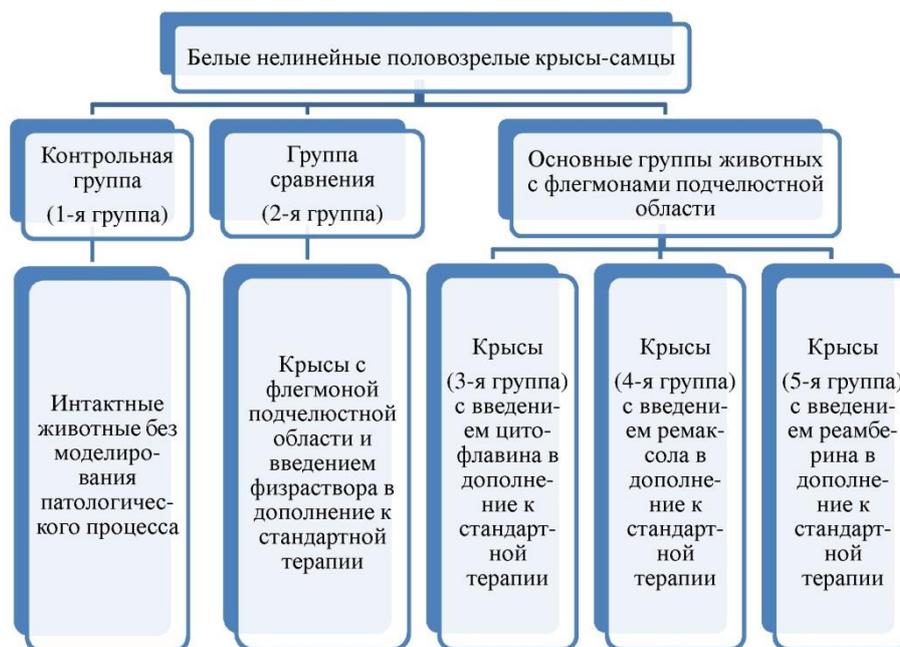


Рисунок 1 – Дизайн исследования (экспериментальная часть)

10 мл/1 кг массы тела, крысам 3-й группы вводили 10 мл/1 кг массы тела раствора цитофлавина (НТТФ Полисан), предварительно разведенного по схеме 10 мл цитофлавина в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия), крысам 4-й группы вводили ремаксол (НТТФ Полисан) в дозировке 10 мл/1 кг массы тела, животным 5-й группы вводили реамберин (НТТФ Полисан) в дозировке 10 мл/1 кг массы тела. Работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с требованиями и принципами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях (Страсбург, 1986). Все болезненные манипуляции проводили под общим обезболиванием с использованием Золетила 100 (Вирбак, Франция), предварительно вводимого внутримышечно в дозе 15 мг/кг.

Клиническая часть исследования проведена на базе челюстно-лицевого отделения ГБУЗ КБСМП г. Краснодара. Объектом клинического исследования были 42 больных одонтогенными флегмонами ЧЛЮ, локализованными в крыловидно-челюстном, подчелюстном или окологлоточном пространствах, и 20 волонтеров. Все испытуемые были разделены на три группы (рисунок 2). В обе клинические группы вошли больные в компенсированном состоянии со средне-тяжелым течением гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области без сопутствующей общесоматической патологии. Больные второй группы получали традиционное лечение, включающее оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и санирование гнойного очага, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию. Больные третьей группы получали традиционное лечение с дополнительным введением цитофлавина в схему дезинтоксикационной терапии. Цитофлавин вводили в объеме 10 мл внутривенно капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 дней.

Для биохимических исследований у больных проводился забор крови и ротовой жидкости в день поступления, в 1-й, 3-й и 5-й дни лечения больного в стационаре. Мазки-отпечатки брали с различных участков раневой поверхности



Рисунок 2 – Дизайн исследования (клиническая часть)

на 1, 3, 5 и 8-е сутки после оперативного вмешательства по поводу флегмон. Для оценки общего состояния и степени тяжести патологического процесса у больных флегмонами ЧЛЮ и у лабораторных животных проводили исследование содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови, как маркеров эндогенной интоксикации. С целью оценки эффективности проводимой дезинтоксикационной терапии проводили исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости.

Проведение исследований основывалось на принципах, изложенных в последней редакции Хельсинской декларации, принятой на 64-ой Генассамблее ВМА (Форталеза, 2013), и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Всем испытуемым лицам перед исследованием подробно разъясняли суть исследования и объем их участия, права, обязанности и возможные риски. Испытуемых лиц включали в исследование только при условии подписания добровольного информированного согласия. Выполнение исследования было одобрено на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 57 от 29.11.2017 г.).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Analyst Soft Inc., Stat Plus. Версия 7.0.1.0. Для выбора способа оценки отличий между показателями определяли характер распределения выборок показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были выбраны непараметрические методы статистического анализа отличий между выборками показателей. Для сравнения показателей нескольких независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий проводили дальнейшее попарное сравнение по критерию Манна-Уитни. Сравнение результатов больных в динамике терапии осуществляли с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых групп. Отличия между показателями групп считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу *экспериментального этапа исследования* положен анализ результатов эффективности детоксикации и энерготропной коррекции нарушений окислительного гомеостаза при моделировании флегмон подчелюстной области у крыс. Развитие флегмон у животных сопровождалось изменениями прооксидантно-антиоксидантного баланса крови, характеризующимися усилением свободно-радикальных процессов и снижением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты. Снижение общей антиоксидантной активности (ОАОА) плазмы крови достигало 38–44 % (0,29–0,32 мМ вит С), а уровень суммарных тиоловых групп был снижен на 31–37 % (до 0,22–0,23 е.о.п.×100/г белка) относительно исходных значений соответствующих показателей. Концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси животных на рассматриваемом этапе исследования была снижена на 23–27 % (2,05–2,15 мкмоль/мл). Содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси крыс 2–5-й групп на этапе развития флегмон поднижнечелюстной области было резко увеличено – в 2,1–2,3 раза (1,37–1,50 усл. ед.) относительно контрольных цифр. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) эритроцитарной взвеси животных группы сравнения и других групп до начала проведения терапии была снижена в 1,6–2,0 раза, в то же время каталазная (КАТ) активность была увеличена на 19–26 % (37,7–41,2 ммоль/(л×мин)). На фоне традиционной схемы терапии анализируемые показатели прооксидантно-антиоксидантной системы имели слабо выраженные тенденции к нормализации. Так, только на 16 % возростала концентрация глутатиона (2,5 мкмоль/мл) и на 15 % снижалась концентрация ТБК-реактивных продуктов (до 1,23 усл. ед.).

Введение препаратов метаболической направленности, как правило, оказывало позитивное влияние на показатели окислительного гомеостаза. Увеличение ОАОА плазмы крови у животных опытных групп составляло 41–47 % (до 0,42–0,45 мМ вит С) относительно исходных значений. Уровень тиоловых групп возрастал на 17–26 % (0,27–0,29 е.о.п.×100/г белка), а концентрация глутатиона увеличивалась на 21–36 % (2,6–2,8 мкмоль/мл), достигая контрольных значений данного показателя. У крыс 3–5-й групп содержание ТБК-реактивных продуктов снижалось после проведения терапии на 25–32 % (до 0,93–1,05 усл. ед.). На фоне введения животным 3-й группы цитофлавина активность СОД возрастала на 41 % (до 20,5 отн. ед.). Введение ремаксолола или реамберина сопровождалось увеличением ферментативной активности в эритроцитарной взвеси на 56–65 % (до 22,0–22,1 отн. ед.). Активность ГПО на фоне метаболической терапии возрастала на 30–46 % (0,41–0,43 ммоль/(л×мин)). Таким образом, на фоне метаболической дезинтоксикационной терапии флегмон наблюдалась частичная нормализация функционирования ферментов антирадикальной защиты. При этом статистически значимых отличий между показателями основных опытных групп крыс, получавших ремаксолол, цитофлавин или реамберин не было выявлено, что указывает на принципиально схожие механизмы действия препаратов и близкие по выраженности фармакологические эффекты.

Выявленные нарушения у животных на фоне моделирования флегмоны подчелюстной области отражают развитие окислительного стресса и соответствуют имеющимся представлениям о динамике нарушений прооксидантно-

антиоксидантного дисбаланса на фоне гнойно-некротического процесса. Практически ни один из изученных показателей состояния окислительного гомеостаза не нормализовался после проведения лечения флегмон подчелюстной области по традиционной схеме у животных группы сравнения. Это свидетельствует о необходимости модификации схемы терапии включением средств антиоксидантного, энерготропного действия.

Цитологическая оценка динамики раневого процесса получавших цитофлавин, ремаксол или реамберин животных опытных групп показала похожие изменения клеточного пейзажа. На 3-и сутки в цитограммах преобладали дегенеративно-измененные формы нейтрофилов, количество микрофлоры снижалось. На данном этапе уже отмечалось начало процессов формирования грануляционной ткани, характеризующееся появлением в цитограммах фибробластов и гистиоцитов. На 5-е сутки определялось максимальное количество лимфоцитов в раневом экссудате (рисунок 3 А). На 7-е сутки отмечалось начало интенсивной эпителизации, что характеризовалось увеличением количества молодых эпителиальных клеток и снижением числа лимфоцитов (рисунок 3 Б).

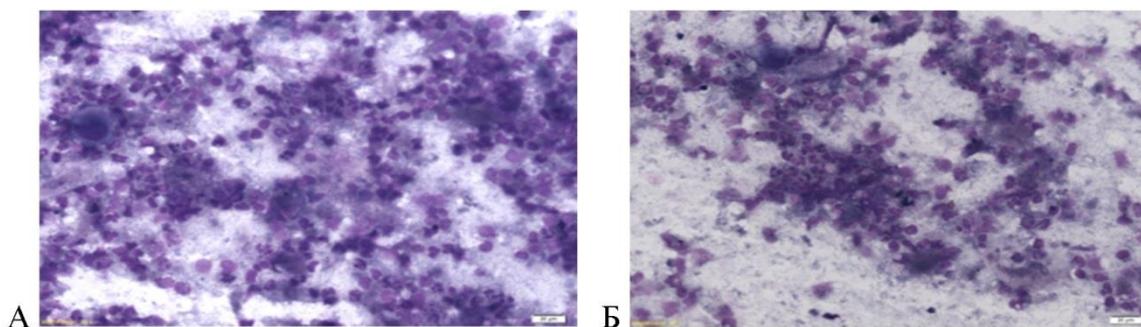


Рисунок 3 – Цитологическое исследование мазков-отпечатков гнойных ран крыс на фоне проведения традиционной терапии, х 1000 (А – 5-е сутки эксперимента; Б – 7-е сутки эксперимента)

В клеточном составе раневого экссудата животных группы сравнения на фоне традиционной терапии преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты. Дегенеративно-измененные формы нейтрофилов на фоне дополнительной метаболической терапии появлялись в мазках-отпечатках на двое суток раньше, чем у животных группы сравнения, получавших стандартную схему лечения (рисунок 4 А и 4 Б).

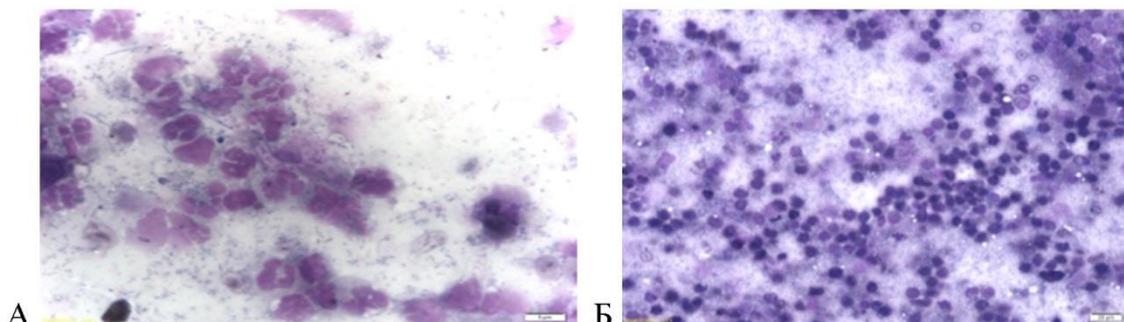


Рисунок 4 – Цитологическое исследование мазков-отпечатков гнойных ран крыс на фоне проведения традиционной терапии с включением энерготропных антиоксидантных средств, х 1000 (А – 3-и сутки эксперимента; Б – 5-е сутки эксперимента)

Также у животных группы сравнения макрофагальная реакция активизировалась только на 5-е сутки, что наглядно свидетельствует о запоздалом переходе воспалительного процесса к дегенеративно-некротической стадии. На протяжении всего эксперимента в мазках-отпечатках определялось незначительное (не более 10 % от всех клеточных элементов) количество лимфоцитов, что не характерно для развития специфических иммунологических реакций в ране. Единичные фибробласты обнаруживались в ране лишь к 5–7-м суткам.

Таким образом, использование препаратов антиоксидантного и энерготропного действия оказало значительное позитивное влияние на скорость развития защитных реакций в гнойной ране, очищения раны и начало репаративных процессов.

Использование в составе комплексной терапии флегмон у животных цитофлавина, реамберина и ремаксолола способствовало не только скорейшей нормализации прооксидантно-антиоксидантного статуса организма крысы, но и ускорению кларирования раны, активизации специфических иммунных реакций и переходу к реституционным процессам. Так как не было выявлено существенных отличий эффективности использования какого-либо из трех используемых средств, выбор для исследования цитофлавина в клинических условиях был обусловлен доступностью в реальной хирургической практике и фармакоэкономическими показателями.

Выявленные эффекты препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена могут быть предположительно связаны с процессами: детоксикацией – ускорением выведения продуктов распада тканей; снижением выраженности воспалительной реакции, в том числе за счет антиоксидантного действия; нормализацией местного дисбаланса окислительного гомеостаза и иммунологических реакций, также тесно связанных друг с другом; обеспечением нормального метаболизма в очищенной ране и пролиферирующих клетках соединительной ткани, обеспечивающих репаративные процессы в месте повреждения.

В основу *клинического этапа исследования* положен анализ результатов метаболической дезинтоксикационной терапии больных флегмонами ЧЛЮ. При поступлении в стационар для большинства пациентов было характерно увеличение температуры тела, так, у 18 % больных температура тела была субфебрильной, у 65 % – фебрильной. У 67 % больных отмечалась тахикардия, тахипноэ встречалось реже и было зарегистрировано у 15 % пациентов. У больных на фоне традиционной терапии флегмон на 2-е сутки после оперативного вмешательства сохранялись общеинтоксикационные симптомы, такие как головная боль, слабость, нарушение сна и аппетита, у всех испытуемых лиц присутствовала боль разной интенсивности в области локализации патологического процесса. В 1–3-е сутки после санации гнойного очага у 43 % пациентов основной группы отмечалось небольшое улучшение их общего состояния, наиболее выраженным признаком в этот период было снижение интенсивности болей. Температура она оставалась повышенной до 37,5 °С у 75 % больных, а тахикардия сохранялась только у 4 % пациентов. На 3–5-е сутки лечения больные группы сравнения отмечали заметное улучшение общего состояния, связанное со снижением выраженности болевого синдрома, при этом по-прежнему сохранялся коллатеральный отек и инфильтрация мягких тканей в очаге воспалительного процесса, которые проходили только на 8–9 сутки терапии. Больные 3-й группы, дополнительно получавшие энерготропный препарат янтарной кислоты и кофакторов энергообмена – цитофлавин,

уже на 2–3 сутки после оперативного вскрытия гнойного очага отмечали заметное улучшение общего состояния, характеризующееся снижением температуры тела, уменьшение выраженности болевого синдрома и, что самое главное, начало восстановления нормальной функции челюстного аппарата. Нормализация температуры тела у больных на фоне дополнительного введения цитофлавина в среднем отмечалась на $3,4 \pm 0,2$ сутки лечения.

Проведение сравнительного исследования эффективности цитофлавина у больных флегмонами ЧЛЮ подтвердило его высокую эффективность в клинических условиях. По данным сравнительного анализа результатов визуального наблюдения, у больных группы сравнения было отмечено более продолжительное очищение раны от некротических масс и сниженные способности к регенерации тканей, что сопровождалось образованием грануляций только на $6,2 \pm 0,7$ сутки. Тогда как у больных основной группы, которым в схему лечения был включен цитофлавин, грануляции появлялись почти на трое суток раньше – на $3,6 \pm 0,3$ сутки (рисунок 5).

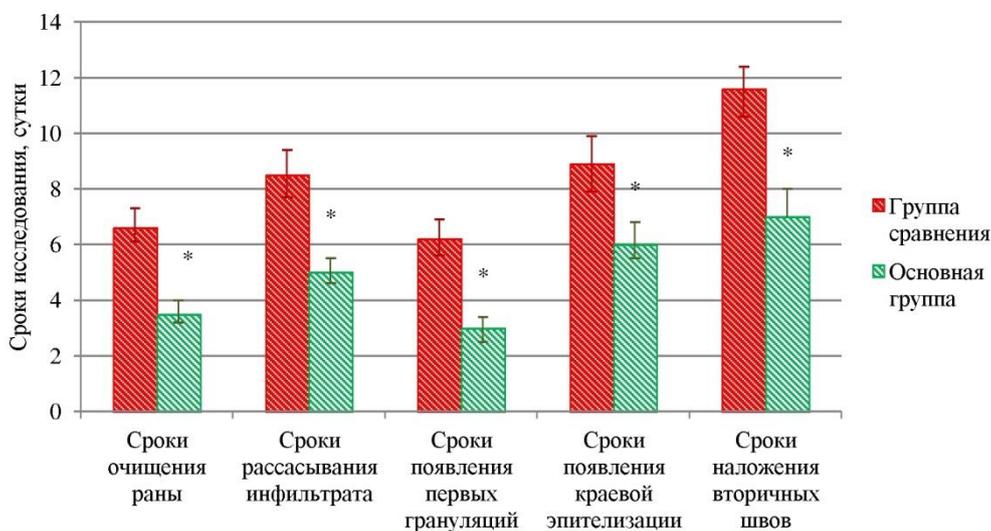


Рисунок 5 – Изменение клинических характеристик раневого процесса у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне традиционного лечения и с дополнительной антиоксидантной коррекцией (Me (Q1/Q3)): * – статистически значимые отличия между показателями группы сравнения и основной группы ($p < 0,05$)

Также у больных 3-й группы отмечалось более раннее развитие краевой эпителизации – на $2,8 \pm 0,4$ суток раньше, чем в группе сравнения. В среднем в 2,0 раза ускорялось очищение раны от некротических масс и патогенной микрофлоры на фоне применения цитофлавина в I фазе раневого процесса, что заметно приближало переход раневого процесса во II фазу – фазу репаративной регенерации. Метаболические эффекты цитофлавина, направленные на снижение динамики продукции активных форм кислорода и реализации их повреждающего действия, способствовали ускорению процесса рассасывания инфильтрата в 1,7 раза. Основным результатом сохранения физиологических сроков фазности течения раневого процесса у больных основной группы было более раннее наложение вторичных швов – на $7,1 \pm 0,3$ суток (рисунок 7, А и 7, Б). В группе сравнения сроки составили $11,6 \pm 0,8$ суток.

Ключевым показателем клинической эффективности терапии больных флегмонами ЧЛЮ с использованием энерготропного средства цитофлавина, имеющего также экономический эффект, является сокращение сроков пребы-

вания пациентов основной группы в стационаре на $4,5 \pm 0,4$ суток в сравнении с больными 2-й группы, получавшими только традиционное лечение (рисунок 6 А и 6 Б).



Рисунок 6 – Фото больного К., 40 лет, группа сравнения, (А – вид раны, 6-е сутки наблюдения, Б – вид раны, 11-е сутки наблюдения)

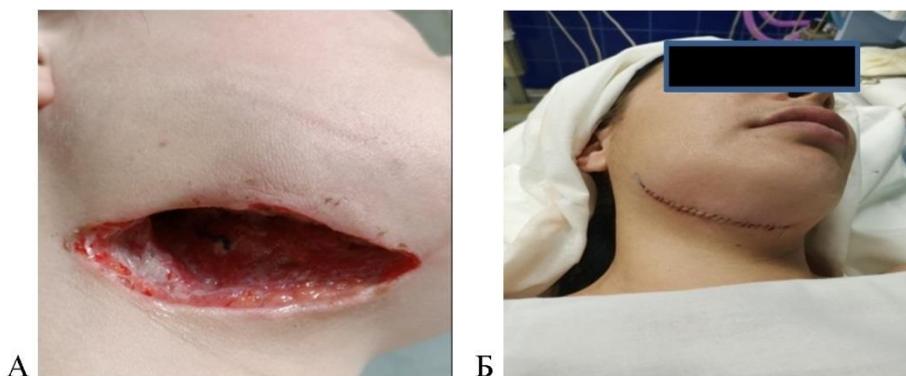


Рисунок 7 – Фото больной Н., 36 лет, основная группа (А – вид раны, 3-и сутки наблюдения, Б – вид раны, 7-е сутки наблюдения)

Анализ полученных результатов цитологического исследования мазков-отпечатков раневого экссудата пациентов показал, что в момент операции в нем преобладали полинуклеары (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели цитогрaмм раневого отделяемого в процессе лечения традиционными средствами и в условиях воздействия цитофлавина ($M \pm m$)

Группы больных	Сроки исследований, сутки	Клеточный состав, %			
		Нейтрофилы, всего	Дегенеративно измененные нейтрофилы	Макрофаги	Полибласты
Группа сравнения (2 группа, n = 19)	1	94 ± 4	72 ± 5	$0,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$
	3	93 ± 5	$50 \pm 3^{\wedge}$	$0,9 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2^{\wedge}$
	5	$75 \pm 4^{\wedge}$	$39 \pm 2^{\wedge}$	$2,9 \pm 0,2^{\wedge}$	$6,3 \pm 0,3^{\wedge}$
	8	67 ± 4	$20 \pm 2^{\wedge}$	$6,0 \pm 0,3^{\wedge}$	$11,4 \pm 0,4^{\wedge}$
Основная группа (3 группа, n = 23)	1	90 ± 4	$50 \pm 4^*$	$1,3 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,2$
	3	84 ± 4	$40 \pm 3^{***}$	$7,3 \pm 0,5^{*\wedge}$	$5,3 \pm 0,4^{*\wedge}$
	5	$62 \pm 3^{\wedge}$	$18 \pm 2^{*\wedge}$	$7,1 \pm 0,4^*$	$13,0 \pm 0,5^{*\wedge}$

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по отношению к группе сравнения; \wedge $p < 0,001$ – статистически значимые отличия по отношению к предыдущему сроку наблюдения.

В то же время мононуклеары встречались значительно реже, однако обнаруживались плазмоциты, эпителиальные клетки, макрофаги и эозинофильные лейкоциты, что свидетельствовало о протекании активной фазы гнойно-воспалительного процесса.

У больных группы сравнения в раневом экссудате только на 8-е сутки лечения исчезала микробная флора и активнее протекали регенеративные процессы (рисунок 8, А). У пациентов основной группы на фоне введения цитофлавина уже на 5-е сутки лечения в мазках-отпечатках определялось небольшое количество клеток, микробная флора полностью отсутствовала (рисунок 8, Б и 6, В).

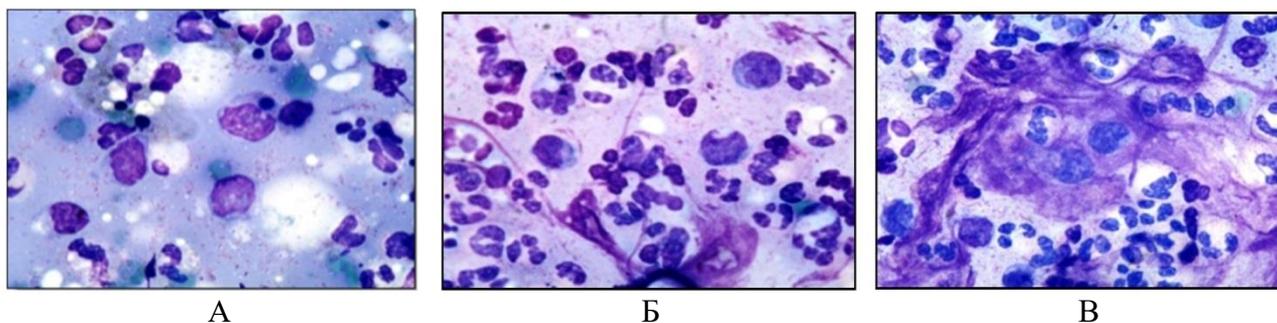


Рисунок 8 – Цитологическое исследование мазков-отпечатков гнойных ран больных, $\times 1000$
(А – 2-я группа, 8-е сутки эксперимента; Б – 3-я группа, 3-и сутки эксперимента;
В – 3-я группа, 5-е сутки эксперимента)

Таким образом, на фоне метаболической коррекции воспалительно-регенераторный тип цитограмм формировался на трое суток раньше, чем у больных группы сравнения.

Анализ результатов исследования клеточного состава периферической крови показал, что в 1-2 сутки послеоперационного периода у 80,3 % больных основной группы отмечалось снижение выраженности лейкоцитоза и количества палочко-ядерных нейтрофилов, тогда как у 89 % больных группы сравнения нормализация этих показателей наблюдалась в среднем на $7,6 \pm 0,3$ сутки лечения.

В результате проведенных лабораторных исследований было установлено, что реакция изученных показателей прооксидантно-/антиоксидантной системы на введение цитофлавина имела более значимые позитивные тенденции на 3–5-е сутки лечения. Так, на первых трех этапах исследования уровень антиоксидантной активности и некоторых параметров тиолового метаболизма был снижен относительно контрольных цифр и статистически значимо не отличался у обеих групп пациентов. ОАОА была в среднем на 25 % ниже контрольного показателя, характерного для практически здоровых испытуемых лиц. В эритроцитарной взвеси больных флегмонами ЧЛЮ уровень концентрации восстановленного глутатиона был снижен на 28–38 % (1,65–1,74 мкмоль/мл). На последнем этапе исследования была определена отчетливая тенденция увеличения данных показателей на фоне введения больным 3-й группы цитофлавина. В частности, ОАОА плазмы крови и концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси возрастали до уровня контрольных значений соответствующих показателей, тогда как на фоне традиционной терапии они оставались в пределах исходных значений – на 20–25 % ниже контроля (рисунок 9).

Выявленные особенности позволяют с высокой вероятностью судить о позитивном влиянии исследуемого энерготропного препарата на антиоксидантную

систему. Такие изменения ферментов метаболизма глутатиона могут свидетельствовать об исходном дисбалансе данного звена, характеризующегося недостатком эффекторного фермента антирадикальной защиты.

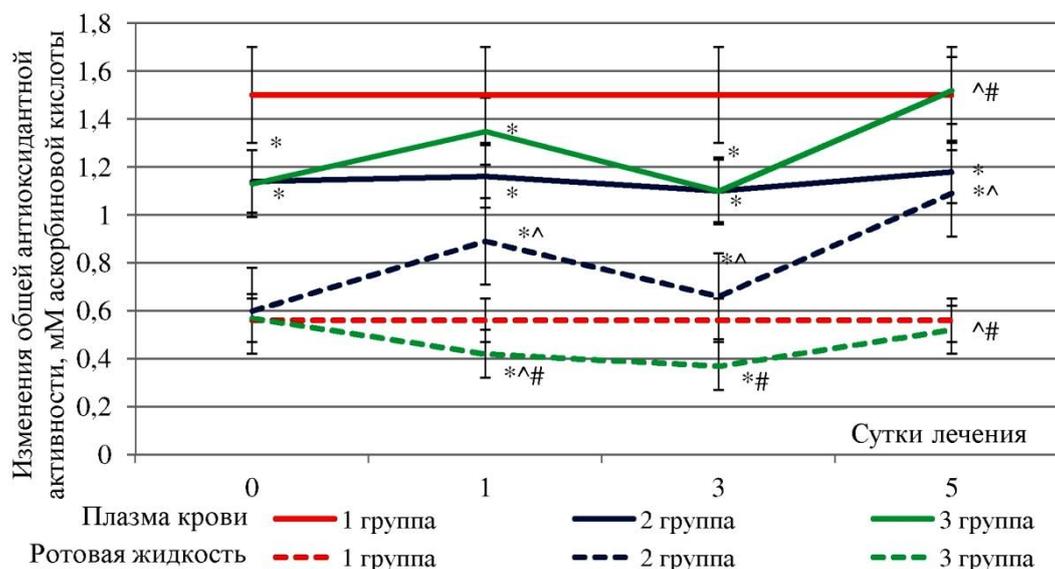


Рисунок 9 – Изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости (Me (Q1/Q3)): * $p < 0,05$ – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; # $p < 0,05$ – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В процессе лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области дисбаланс частично компенсируется ростом активности ГПО, а увеличение активности ГР выше контрольных значений может являться компенсаторным. Ранее возрастание глутатионредуктазной активности на фоне введения цитофлавина свидетельствовало о более быстром и активном вовлечении компенсаторных механизмов в процессы очищения и заживления гнойной раны.

Анализ показателей, характеризующих фракции тиоловых групп, также показал наличие статистически значимых отличий в динамике содержания легко- и труднодоступных SH-групп у больных 2 и 3-й групп. В первую очередь было установлено снижение уровня общих или суммарных тиоловых групп плазмы крови на 21–24 % на этапе поступления больных в стационар (0,47–0,49 е.о.п.×100/г белка). Для больных группы сравнения был характерен стабильно высокий уровень легкодоступных тиоловых групп, не претерпевающий изменений в ходе терапии, а также сниженный в 2,9–4,4 раза уровень труднодоступных сульфгидрильных групп (0,09–0,14 е.о.п.×100/г белка). Такой характер изменений соответствует конформационным перестройкам белков плазмы крови, происходящим, вероятнее всего, вследствие окислительных модификаций. Сравнение данных 2-й и 3-й групп показало наличие существенных отличий, заключающихся в возрастании в процессе терапии уровня труднодоступных сульфгидрильных групп на фоне введения больным основной группы цитофлавина, за счет которых наблюдалось увеличение на 12 % уровня общих SH-групп на последнем этапе исследования (до 0,55 е.о.п.×100/г белка). Важным показателем состояния тиоловых групп плазмы крови является их способность окисляться под действием низких концентраций пероксида водорода. Данный показатель на фоне стандартной схе-

мы лечения оставался увеличенным на 41–75 % на протяжении 1–5-х суток исследования (23,2–28,8 отн. ед.). На фоне включения в схему терапии цитофлавина уровень анализируемого показателя возвращался к исходным значениям (15,1 отн. ед.) уже на 3-и сутки исследования.

Изменения чувствительности сульфгидрильных групп к действию прооксидантных факторов хорошо согласуются с динамикой изменений активности КАТ эритроцитарной взвеси. Активность КАТ также не отличалась от контрольных цифр на этапе поступления больных флегмонами клетчаточных пространств челюстно-лицевой области в стационар, однако снижалась на 1-е сутки лечения на 34–45 %, оставаясь низкой у больных 2-й группы и постепенно увеличиваясь на фоне метаболической дезинтоксикационной терапии, достигая к моменту выписки из стационара уровня контрольных значений аналогичного показателя (рисунок 10). Такие изменения выглядят логичными с позиции реакционной способности SH-групп и других антиоксидантов крови по отношению к действию окислителей. Считается, что наиболее чувствительными антиоксидантами являются тиоловые группы разных соединений, что обусловлено их наименьшим окислительно-восстановительным потенциалом. В таких условиях наиболее реалистичным является защита тиолсодержащих соединений только за счет действия КАТ. Определение на исходном этапе исследования нормальных значений анализируемых показателей может быть обусловлено относительной ограниченностью патологического процесса. В то же время известно, что выполнение оперативного вмешательства является существенной травмой для организма и сопровождается кратковременным ростом уровня эндотоксикоза, связанным с интенсификацией резорбции продуктов распада тканей в системный кровоток.

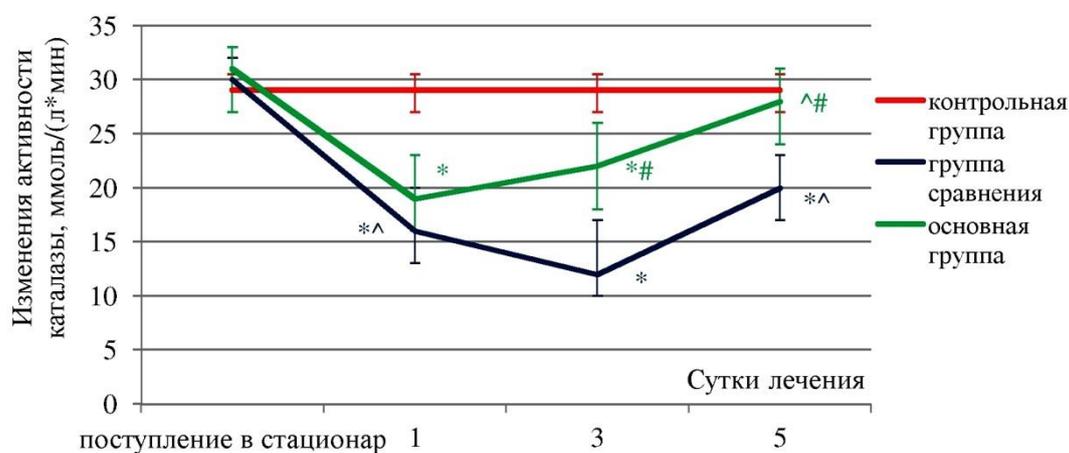


Рисунок 10 – Изменения каталазной активности эритроцитов (Me (Q1/Q3)):

* $p < 0,05$ – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;

$p < 0,05$ – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

Начало проведения антибиотикотерапии также способствует активной деградации микробных тел с кратковременным нарастанием проявлений интоксикации. Такие представления согласуются с динамикой изменений содержания субстратов эндотоксикоза – веществ со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ), концентрация которых в биологических жидкостях больных группы сравнения на фоне традиционной терапии только повышалась, а на фоне введения цитофлавина имела тенденцию к снижению. Так, на исходном этапе патологиче-

ский процесс у больных 2-й и 3-й групп характеризовался увеличенным содержанием субстратов эндотоксикоза – на 32–49 % в плазме крови (12,4–14,0 усл. ед.) и на 7–10 % в эритроцитарной взвеси (16,0 усл. ед.). В 1-е сутки на фоне традиционной терапии значение анализируемого показателя плазмы крови оставалось в пределах исходных цифр, а на 3 и 5-е сутки возрастало на 29 % и 61 % соответственно (8,0 и 10,0 усл. ед. соответственно). Уровень эритроцитарной фракции ВСиНММ у больных 2-й группы увеличивался уже в 1-е сутки терапии на 38 %, а на 3 и 5-е сутки увеличение относительно исходного значения параметра составило 50 % (12,0–12,1 усл. ед.). На фоне проведения метаболической коррекции уровень плазменной фракции эндотоксинов статистически значимо снижался уже в 1-е сутки лечения – на 21 % (5,5 усл. ед.) относительно значения параметра на этапе поступления больного в стационар. На 5-е сутки наблюдения было зарегистрировано дальнейшее снижение анализируемого показателя, достигающее 31 % относительно исходного значения показателя плазмы крови больных основной группы и уровня контроля (4,8 усл. ед.).

Хорошо согласуются с представленными результатами данные о накоплении продуктов окислительных модификаций биомолекул. В эритроцитарной взвеси больных флегмонами клетчаточных пространств челюстно-лицевой области на исходном этапе поступления в стационар и в 1-е сутки лечения было определено увеличенное значение тиобарбитурового числа (ТБЧ) на 38–46 %, на 3 и 5-е сутки наблюдения и терапии по стандартной схеме уровень ТБЧ статистически значимо возрастал до значений в 1,9–2,1 раза выше контрольных (рисунок 11).

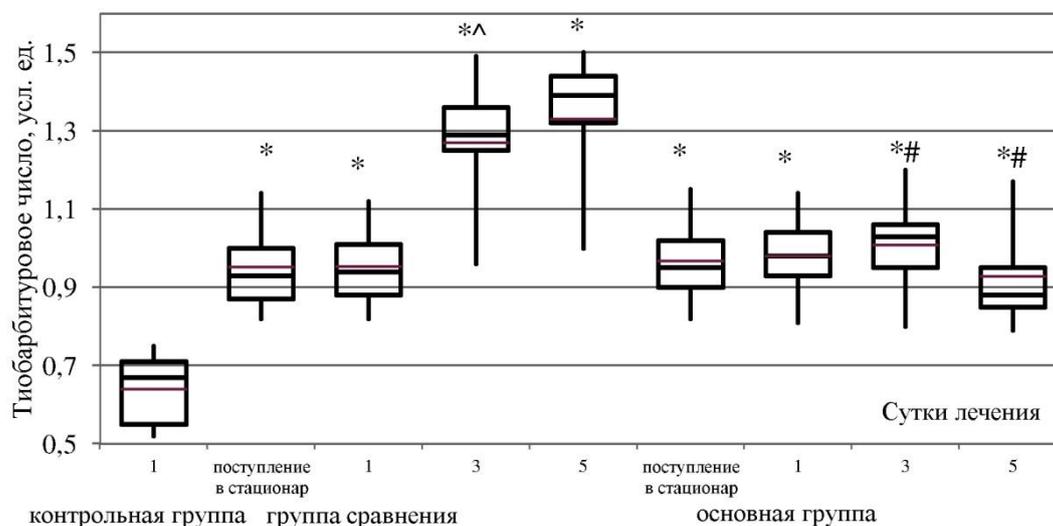


Рисунок 11 – Изменение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси (Ме (Q1/Q3)): * $p < 0,05$ – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ $p < 0,05$ – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; # $p < 0,05$ – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

Для больных основной группы, получавших цитофлавин, было характерно отсутствие пика содержания анализируемых продуктов окисления биополимеров и липидов на последних этапах исследования, более того намечалась тенденция небольшого снижения их концентрации. Относительно соответствующего показателя пациентов группы сравнения, рассматриваемый показатель больных основной группы был ниже на 37 %.

Это также наглядно свидетельствует о высокой эффективности цитофлавина, проявляющейся в нормализации окислительного гомеостаза на системном уровне.

Оценка изменений маркеров окислительного стресса в ротовой жидкости больных флегмонами ЧЛЮ позволила сделать ряд интересных наблюдений, прежде всего связанных с изменениями общей антиоксидантной активности на системном (плазма крови) и местном (смешанная слюна) уровнях. Общим замечанием изменений на системном уровне было снижение уровня ОАОА плазмы крови на фоне развития патологического процесса. На местном уровне на фоне прогрессирования заболевания стоматологического профиля отмечается возрастание уровня ОАОА, что мы связываем с увеличением концентрации вымываемых веществ в жидкости ротовой полости из поврежденных тканей. Мы предлагаем оценку коэффициента, учитывающего изменения ОАОА плазмы крови и ротовой жидкости относительно нормальных (контрольных) значений соответствующих показателей, принимаемых за 100 %. На фоне развития флегмон ЧЛЮ значение коэффициента было сниженным до уровня 0,71–0,74 отн. ед. за счет снижения параметра плазмы крови. В процессе терапии по традиционной схеме уровень предложенного коэффициента дальше прогрессирующе уменьшался, достигая значения 0,48 на 1-е сутки, 0,61 – на 3-и сутки и 0,41 – на 5-е сутки исследования. Введение цитофлавина, наоборот, способствовало быстрому восстановлению анализируемого коэффициента, который в 1–5-сутки лечения находился в пределах 1,1–1,2 отн. ед. Сравнение коэффициентов у больных 2-й и 3-й групп позволяет с уверенностью судить о большей эффективности использования цитофлавина в комплексной терапии больных флегмонами ЧЛЮ для нормализации функционального состояния системы антиоксидантной защиты.

Определение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в ротовой жидкости пациентов группы сравнения показало увеличенные его значения на всех этапах исследования. На этапе поступления больных в стационар уровень ТБЧ превышал контрольные значения на 43–53 % (0,36–0,37 усл. ед.), а на 1-е сутки лечения значение ТБЧ у больных превышало контрольные значения аналогичного показателя уже на 64–70 % (0,40 усл. ед.). Это подтверждает представления о вымывании продуктов деструкции тканей в результате разрешения патологического процесса на местном уровне. Для пациентов основной группы было характерно снижение рассматриваемого показателя на 17 % на 3-и сутки лечения и еще на 10 % на 5-е сутки терапии (до 0,29 усл. ед.). Проведение метаболической терапии у больных основной группы характеризовалось ускоренным темпом снижения концентрации ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости.

Для большинства ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости были характерны сниженные значения активности как на этапе поступления пациентов, так и в динамике лечения. При этом на фоне дополнительного введения цитофлавина активность ферментов возрастала быстрее и к 5-м суткам достигала уровня контрольных значений. Активность ферментов метаболизма глутатиона – ГПО и ГР в ротовой жидкости была снижена на фоне гнойно-некротического процесса в ЧЛЮ на 80 % (до 3,0–3,1 мкмоль/(л×мин)) и 62 % (9,7–10,0 мкмоль/(л×мин)) соответственно. Активность ГПО на фоне стандартной терапии увеличивалась на 21 % только на 5-е сутки исследования (3,5 мкмоль/(л×мин)). Активность ГР увеличивалась на 19 % уже на 3-и сутки проведения стандартной терапии (12,3 мкмоль/(л×мин)), но оставалась на 31 %

ниже контроля. Активность ГПО ротовой жидкости пациентов основной группы возрастала на 13 % уже на 3-и сутки исследования, а на 5-е сутки отмечался дальнейший рост активности, составивший еще 20 % (4,2 мкмоль/(л×мин)) относительно значения показателя, полученного на предыдущем этапе. Активность ГР ротовой жидкости на фоне терапии, дополненной цитофлавином, также увеличилась на 3-и сутки исследования – на 24 %, но на этом рост данного показателя не останавливался. На 5-е сутки наблюдения активность анализируемого фермента возрастала еще на 14 %, достигая значений (14,3 мкмоль/(л×мин)), статистически значимо не отличающихся от контрольных цифр.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование подтвердило развитие окислительного стресса в организме животных на фоне моделирования флегмон подчелюстной области, что является основой для рекомендаций по метаболической коррекции данного звена патологического состояния. Сравнительное исследование трех препаратов янтарной кислоты, дополненных кофакторами энергообмена (реамберин, ремаксол и цитофлавин) показало близкий характер их влияния на метаболизм как по направленности, так и по выраженности. Общим результатом клинической части исследования терапии, дополненной цитофлавином, была ускоренная динамика нормализации патобиохимических изменений у больных флегмонами челюстно-лицевой области в сравнении с группой больных, получавших традиционную терапию. Более того, у больных группы сравнения была характерна негативная динамика изменений ряда показателей в процессе терапии, что еще в большей степени актуализирует назначение средств антиоксидантной и энерготропной направленности действия. Таким образом, анализ полученных результатов экспериментальной и клинической части исследования позволяет сделать общий вывод о перспективности использования цитофлавина в комплексной схеме терапии флегмон челюстно-лицевой области. Применение данного препарата позволяет не только обеспечить быстреешую нормализацию прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях, но и ускорить в среднем в 2,0 раза (на трое суток) репаративные процессы в ране.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных экспериментальных исследований эффективности использования в составе комплексной терапии препаратов янтарной кислоты (цитофлавин, реамберин и ремаксол) показана возможность не только скорейшей нормализации прооксидантно-антиоксидантного статуса крови лабораторных животных, но и ускорения очищения раны, активизации специфических иммунных реакций и перехода к репаративным процессам. Выбор для использования препаратов в клинических условиях может быть обусловлен доступностью в реальной хирургической практике и фармакоэкономическими показателями.

2. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области позволяет достичь более быстрого очищения гнойной раны. На 3-и сутки лечения на фоне метаболической терапии наблюдается статистически значимое снижение общего количества клеток в раневом экссудате в 3,8 раза, а в ходе традиционной терапии только в 1,9 раз. Использование цитофлавина в I фазе раневого процесса в среднем в 2,0 раза ускорило очищение раны от некро-

тизированных тканей и микроорганизмов и позволяло сократить сроки наложения вторичных швов в среднем на $4,3 \pm 0,7$ суток по отношению к группе сравнения.

3. Включение цитофлавина в состав комплексной терапии больным флегмонами челюстно-лицевой области способствовало ускорению темпов нормализации дисбаланса окислительного гомеостаза и снижению уровня эндогенной интоксикации. На 5-е сутки лечения отмечается рост общей антиоксидантной активности плазмы крови и концентрации глутатиона эритроцитов до уровня контрольных значений при сниженных на 20–25 % значениях данных показателей на фоне традиционной терапии. На фоне введения цитофлавина наблюдается увеличение количества тиоловых групп белков плазмы крови на 12 % к 5-м суткам лечения. Содержание маркеров эндотоксикоза уже в 1-е сутки метаболической терапии было статистически ниже уровня соответствующих показателей при проведении традиционной терапии.

4. В ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области выявлены нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, нормализующиеся на фоне метаболической коррекции с использованием цитофлавина, отмечено снижение концентрации ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости – на 17 % на 3-и сутки и еще на 10 % на 5-е сутки исследования, что свидетельствует о постепенном снижении интенсивности свободнорадикальных повреждений, тогда как на фоне традиционной терапии данный показатель только увеличивался. Для большинства ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости были характерны сниженные значения активности как на этапе поступления, так и в динамике лечения. При этом на фоне дополнительного введения цитофлавина активность ферментов возрастала и к 5-м суткам достигала уровня контрольных значений.

5. На основании анализа динамики изменений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости введен коэффициент соотношения их значений, приведенных относительно контрольных значений соответствующих показателей. Определение данного соотношения позволяет судить о состоянии окислительного гомеостаза с учетом особенностей изменений баланса антиоксидантов на местном и системном уровнях. Оценка данного коэффициента у больных флегмонами челюстно-лицевой области, определяемого в 1–5-е сутки лечения, находится в пределах 1,1–1,2 отн. единицы, несмотря на разнонаправленные изменения параметров крови и ротовой жидкости, что позволяет сделать вывод о высокой эффективности использования цитофлавина в комплексной терапии.

6. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области позволяет обеспечить быструю нормализацию прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях, снизить степень эндогенной интоксикации, позитивно влиять на течение раневого процесса, что характеризуется сокращением сроков экссудации, очищения и появления грануляций в операционной ране и уменьшением продолжительности стационарного лечения больных на $4,4 \pm 0,6$ суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области различной локализации с целью дезинтоксикации и метаболической поддержки целесообразно использовать цитофлавин (НТТФ Полисан) в дозировке 10 мл

в/в капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 суток. При отсутствии возможности использовать данный препарат допустимо применение ремаксола или реамберина.

2. В процессе наблюдения послеоперационных больных флегмонами челюстно-лицевой области следует учитывать данные цитологического исследования мазков-отпечатков раневого экссудата, изменения которых обладают высокой прогностической значимостью.

3. Для мониторинга эффективности терапии с использованием цитофлавина необходимо осуществлять контроль показателей периферической крови и определение содержания в крови ТБК-реактивных продуктов и веществ со средней и низкой молекулярной массой, изменения которых наиболее чувствительны к введению метаболического препарата и объективно отражают степень тяжести патологического процесса.

4. Для лабораторного мониторинга эффективности терапии и состояния больных с широким спектром патологий, в том числе хирургических заболеваний челюстно-лицевой области, целесообразно использовать оценку предложенного нами коэффициента соотношения значений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости, приведенных относительно контрольных значений соответствующих показателей. Использование предложенного соотношения позволяет упростить и сделать более объективным анализ лабораторных данных в случае разнонаправленных изменений антиоксидантной активности обеих биологических жидкостей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в исследовании данные расширяют имеющиеся представления о патогенезе метаболических нарушений у больных флегмонами челюстно-лицевой области и подтверждают эффективность сукцинат-содержащих препаратов в схеме дезинтоксикационной и энерготропной терапии. При этом эффективность таких известных комбинированных препаратов, как цитофлавин, реамберин и ремаксол, может быть существенно увеличена. В частности, для усиления влияния на систему детоксикации в печени возможно добавление метионина и необходимых для его регенерации кофакторов – метилкобаламина и фолиевой кислоты. Представляющим интерес регулятором, усиливающим протекание гликолиза, является дихлорацетат натрия – активатор пируватдегидрогезного комплекса, эффективность которого возможно апробировать в экспериментальных условиях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

***1. Севостьянов, И.А. Интенсивность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости у пациентов с патологией пародонта // И.А. Севостьянов, А.Г. Уварова, О.В. Швец // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 7. – С. 121–124.**

2. Использование ротовой жидкости в лабораторном мониторинге эффективности лечения стоматологических заболеваний / И.М. Быков, И.А. Севостьянов, О.В. Швец, А.А. Овсянникова // Аллергология и иммунология. Материа-

лы XXIV Всемирного конгресса по клинической медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЭ 1–7 февраля 2017 г. – Т. 18. – № 4. – С. 246–247.

3. Возможности биохимических исследований состояния антиоксидантной системы ротовой жидкости у больных заболеваниями полости рта / И.М. Быков, **О.В. Швец**, И.А. Севостьянов [и др.] // Аллергология и иммунология. Материалы XXV Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Барселона, Испания 19–25 апреля 2018 г. – Т. 19. – № 1. – С. 61–62.

***4. The usage of the oral liquid in the laboratory monitoring of the treatment effectiveness of dental diseases / I. Bykov, I. Sevostianov, O. Shvets [et al.] // Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies. – 2018. – Vol. 10. – P. 347–353.**

***5. Гайворонская, Т.В. Оценка влияния цитофлавина на биохимические показатели у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Т.В. Гайворонская, О.В. Швец, С.К. Шафранова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С.18–26.**

***6. Оценка эффективности метаболической дезинтоксикационной терапии при моделировании флегмон челюстно-лицевой области у крыс / О.В. Швец, Т.В. Гайворонская, Н.И. Быкова, О.А. Качанова // Cathedra. Стоматологическое образование. – 2020. – № 72–73. – С. 38–41.**

***7. Оптимизация течения раневого процесса у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / О.В. Швец, Т.В. Гайворонская, Е.Е. Есауленко, Н.И. Быкова // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. – № 6. – С. 387–390.**

***8. Швец, О.В. Состояние окислительного гомеостаза в ротовой жидкости больных с флегмонами челюстно-лицевой области / О.В. Швец, Т.В. Гайворонская, Е.Е. Есауленко // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id = 30405>**

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСиНММ	– вещества со средней и низкой молекулярной массой
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГР	– глутатионредуктаза
КАТ	– каталаза
ОАОА	– общая антиоксидантная активность
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБЧ	– тиобарбитуровое число
ЧЛО	– челюстно-лицевая область