

СТОМАТОЛОГІЧНО-ГЕНЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.31:575+616.379-008.64

А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер, д. мед. н.

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ТІОПОЕТИНІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ОБЛАСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої області та цукровий діабет у статистично вірогідній більшості випадків супроводжується гіпоергічною реакцією на запальний процес, уповільненням загоєння рани в післяопераційному періоді. Застосування препарату групи тіопоетинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області прискорює одужання пацієнтів, зменшує кількість ускладнень.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої області, тіопоетини, цукровий діабет.

А. Ю. Адубецкая, С. А. Шнайдер

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ТИОПОЭТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Наличие делеции генов второй стадии детоксикации у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и сопутствующим сахарным диабетом в статистически достоверном большинстве случаев сопровождается гипоэргической воспалительной реакцией, замедлением заживления раны в послеоперационном периоде. Применение препарата группы тиопоэтинов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области ускоряет выздоровление пациентов, уменьшает количество осложнений.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, тиопоэтины, сахарный диабет.

A.Yu. Adubec'ka, S.A. Schneider

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

EFFECTIVENESS OF MEDICINES WITH THIOPOETINE GROUPS IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA IN PATIENTS WITH DIABETES MELITUS

ABSTRACT

The purpose of study is to evaluate the effectiveness of medicines with thiopoetine groups in complex treatment of purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. 100 patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial area were examined. A retrospective analysis of 130 patient's case reports has also been carried out. Monitoring groups: 1) patients without diabetes mellitus with GSTM1 and GSTT1 genes polymorphism; 2) patients with diabetes mellitus with polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes; 3) patients with diabetes mellitus with polymorphism GSTM1 and GSTT1 genes who received for the treatment regimen medicines with thiopoietin groups. All patients were operated and received antibiotic and detoxification therapy. In retrospective studies, duration of treatment, frequency of complications was determined. In clinical observations, duration of treatment was determined, type of inflammatory reaction: normergic, hyperergic, hypoergic; state of organism non-specific resistance according to thiol-disulphide ratio of blood serum.

Results. As a result of retrospective studies, the duration of treatment of patients with phlegmons of maxillofacial area and concomitant diabetes mellitus on average by 3.3 days is more than in patients without diabetes. The presence of second stage of detoxification genes deletion in patients with diabetes causes statistically significant increasing the duration of treatment almost for 2 days ($p < 0,05$), which is accompanied by increasing of number of hypoergic inflammatory reaction cases. Thus, in case when second stage of detoxification genes deletion absent, the hypoergic inflammatory reaction was observed in 5.0% of patients, with deletion in 35.0% of cases ($p = 0.0177$). Usig of medicines with thiopoietine groups in complex treatment of purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area accelerates patients recovering in average on 2,1 days.

Conclusion. The outcome of odontogenic phlegmon of maxillofacial area in patients with diabetes mellitus is characterized by a longer recovering after surgical intervention, with a greater number of complications. The presence of deletion of the second stage of detoxification in patients with diabetes mellitus in most cases is accompanied by a hypoergic inflammatory reaction, delayed

wound healing in postoperative period. The using of medicines with thiopoetine groups accelerates the recovery of patients with odontogenic purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area.

Key words: purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area, thiopoetines, diabetes mellitus.

Вступ. Діагностика та лікування одонтогенних інфекційних захворювань а також їх ускладнень залишається актуальною проблемою щелепо-лицьової хірургії. Хоча загальні принципи лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області залишаються сталими, зазнають змін строки лікування, послідовність застосованих методів [1]. Досі дискусійними залишаються підходи до антибіотикотерапії. Своєчасне дренивання гнійного осередка, за умов відсутності вираженої загальної реакції організму, не завжди потребує призначення антибіотикотерапії [2], або не потребує визначення чутливості бактеріальної флори до них [3]. З іншого боку емпіричний вибір антибіотиків, порушення схем їх введення, доцільності застосування сприяє виникненню і поширенню резистентності до них [4, 5], що, в свою чергу, потребує визначення чутливості перед призначенням терапії [6].

Перебіг гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки часто супроводжується вираженою ендogenous інтоксикацією, особливо у хворих на цукровий діабет навіть при непоширеному гнійно-запальному процесі [7, 8]. Тому важливими складовими лікування зазначених захворювань щелепно-лицьової ділянки є призначення детоксикаційної та антиоксидантної терапії.

Однак невирішеними залишаються проблеми тактики лікування стоматологічних захворювань у хворих на цукровий діабет [9], проблеми розробки методів прогнозування перебігу зазначених захворювань [10, 11]. Саме діагностичні помилки пов'язані з несвоєчасною і неадекватною корекцією лікувально-реабілітаційних заходів при виникненні ускладнень гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки призводять до розвитку ускладнень [12, 13].

Враховуючи вищенаведене, перспективним може бути застосування в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області препаратів групи тіопоетинів, яким притаманні антиоксидантні властивості, зокрема здатність впливати на тіолзалежні механізми антиоксидантної системи, імуномодуючі властивості. В якості контролю стану організму під час лікування перспективним може бути визначення неспецифічної резистентності організму за тіол-дисульфідним співвідношенням сироватки крові.

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування препарату групи тіопоетинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області у хворих з цукровим діабетом.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходились 100 хворих з одонтогенною флегмоною щелепно-лицьової області, які проходили лікування в хірургічному стаціонарі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України». Всі дослідження проведені за умов інформованої згоди пацієнтів; також проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 130 пацієнтів (96 без цукрового діабету, 34 – хворі на цукровий діабет II типу). Пацієнти були розподілені на 3 групи: 1) контрольна – хворі без цукрового діабету з делецією та без делеції генів ферментів другої стадії детоксикації (по 20 осіб); 2) хворі на цукровий діабет з делецією та без делеції генів ферментів другої стадії детоксикації (по 20 осіб); 3) хворі на цукровий діабет з делецією генів ферментів другої стадії детоксикації (20 осіб) в схему лікування яких додавали препарат групи тіопоетинів («Глутоксим», Pharma V.A.M., по 10 мг один раз на добу, протягом 2 тижнів). Розподіл хворих в основній і контрольній групах за статтю, віком, важкістю стану, локалізацією і поширеністю запального процесу був співставний. У всіх хворих до запального процесу одонтогенного походження були залучені не більше однієї анатомічної ділянки. Всі хворі підлягали оперативному лікуванню: розтин осередка гнійного запалення, видалення гнійно-некротичних мас, дренивання з подальшою консервативною терапією, яка передбачала призначення антибіотиків, дезінтоксикацію. При ретроспективних дослідженнях визначали тривалість лікування, частоту ускладнень. При клінічних спостереженнях визначали тривалість лікування, характер реакції на запалення: нормергічна, гіперергічна, гіпоергічна, оцінювали динаміку запального процесу (за Нестеровим О.В. та спіавт., 2014), тяжкість одонтогенних флегмон (за Морозовою М.Н., 2014). Для генетичних досліджень забирали букальний епітелій, визначали поліморфізм генів другої стадії детоксикації: глутатіон-S-трансфери 1 (GSTM1), глутатіон-S-трансфери Т (GSTT1). Для статистичної обробки даних застосовували дисперсійний аналіз, непараметричний критерій χ^2 .

У хворих досліджували стан неспецифічної резистентності організму за показником тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові. Методом амперометричного титрування визначали вміст сульфгідрильних (SH-) та дисульфідних (SS-) груп в сироватці крові; обчислювали тіол-дисульфідне співвідношення (ТДС) [20].

Отримані результати підлягали статистичній обробці. Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, у разі якщо нульова гіпотеза відкидалась застосовували критерій Ньюмена-Кейлса.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті ретроспективних досліджень встановлено, що тривалість лікування хворих з флегмонами щелепно-лищевої ділянки і супутнім цукровим діабетом в середньому на 3,3 доби більше, ніж у хворих без діабету (за умов залучення до гнійно-запального процесу не більше однієї анатомічної ділянки) ($p < 0,05$). У хворих без діабету ускладнення перебігу флегмони спостерігали в 1 випадку (1,04 %), у хворих з діабетом – в 3 випадках (8,8 %) ($p = 0,024$).

В результаті клінічних спостережень встановлено, що в контрольній групі наявність делеції генів другої стадії детоксикації істотно не впливає на перебіг і результати лікування одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області, у більшості хворих виявлена нормергічна реакція на запалення. В свою чергу, у хворих на цукровий діабет наявність делеції генів другої стадії детокси-

кації статистично вірогідно збільшує тривалість лікування майже на 2 доби ($p < 0,05$), що супроводжується зростанням кількості випадків гіпоергічної реакції на запалення. Так, за відсутності делеції генів другої стадії детоксикації гіпоергічну реакцію на запалення спостерігали у 5,0 % пацієнтів, за наявності делеції – у 35,0 % випадків ($p = 0,0177$).

Включення до стандартної схеми лікування препарату групи тіопоеитинів у хворих на цукровий діабет зменшує тривалість лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої області в середньому на 2,1 доби порівняно з пацієнтами, які не отримували зазначеного препарату ($p < 0,05$). В результаті проведених досліджень з'ясовано що тіол-дисульфідне співвідношення у хворих третьої групи спостереження було статистично вірогідно меншим порівняно з іншими групами. Застосування в комплексній терапії препарату групи тіопоеитинів супроводжувалося зростанням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові на 17,2 % в період з першої по п'яту добу лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Тіол-дисульфідне співвідношення сироватки крові у хворих з одонтогенними флегмонами та делецією генів GSTM1, GSTT1 ($M \pm m$, ум.од., $n = 20$)

Група спостереження	До лікування	Через п'ять днів лікування
Хворі без цукрового діабету	3,8±0,18	4,0±0,15
Хворі на цукровий діабет, стандартна схема лікування	3,32±0,17	3,52±0,12
Хворі на цукровий діабет, стандартна схема лікування + препарат групи тіопоеитинів	3,31±0,16	3,88±0,14*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таким чином, застосування препарату групи тіопоеитинів завдяки його в першу чергу імуностимулюючій, токсикомодифікуючій та гепатопротекторній дії дозволяє покращити результати лікування хворих з одонтогенними флегмонами. Важливою є здатність препарату посилювати експресію ферментів другої стадії детоксикації, а саме глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гемоксигенази-1, особливо в умовах поліморфізму генів GSTM1 та GSTT1. Препаратам групи тіопоеитинів притаманна здатність швидко збільшувати внутрішньоклітинний рівень відновленого глутатіону, що позитивно відбивається на репаративних процесах в рані. В нашій роботі застосування препарату групи тіопоеитинів призводило до збільшення тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові, що є показником неспецифічної резистентності організму [14] і також сприятливо впливає на одужання пацієнтів.

Висновки. За даними ретроспективних досліджень перебіг одонтогенних флегмон щелепно-лищевої ділянки у хворих на цукровий діабет характеризується більш тривалим одужанням після оперативного втручання, спостерігається статистично вірогідна більша кількість ускладнень. Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у пацієнтів без цукрового діабету істотно не впливає на перебіг післяопераційного періоду після хірургічного лікування одонтогенних флегмон щелепно-лищевої ділянки і строки одужання хворих. Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих на цукровий діабет у статистично вірогідній більшості випадків супроводжується гіпоергічною реакцією на запальний процес, уповільненням загоєння рани в післяопераційному періоді.

Список літератури

1. Controversies in the Management of Oral and Maxillofacial Infections / D. Taub, A. Yampolsky, R. Diecidue, L. Gold // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 465–473.

2. Is the routine practice of antibiotic prescription and microbial culture and antibiotic sensitivity testing justified in primary maxillofacial space infection patients? A prospective, randomized clinical study / S. Kumari, S. Mohanty, P. Sharma [et al.] // *J Craniomaxillofac Surg.* – 2018. Vol. 46, № 3. P. 446–452.

3. The Use of Antibiotics in Odontogenic Infections: What Is the Best Choice? A Systematic Review / J.R. Martins, O.L. Chagas Jr., B.D. Velasques [an all.] // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2017; Vol. 75, – № 12. – P. 2606.e1–2606.e11.

4. Современные особенности этиопатогенеза и клиники гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, Ахмед Салех [и др.] // *Вестник ВолГМУ.* – 2007. – №2. – С. 17–20.

5. Epidemiology of Oral and Maxillofacial Infections / A.B. Rajendra Santosh, O.E. Ogle, D. Williams, E.F. Woodbine // *Dent Clin North Am.* – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. 217–233.

6. Holmes C. J. Antimicrobial therapy in management of odontogenic infections in general dentistry / C.J. Holmes, R. Pellecchia // *Dent Clin North Am.* – 2016. – № 2. – P. 497–507.

7. Динамика летальности больных с тяжелым течением одонтогенных флегмон / К. З. Шалабаева, О.Д. Шалабаев, М.А. Амхадова, В.Е. Толмачев // *Российский стоматологический журнал.* – 2012. – № 6. – С. 35.

8. Melehani J.H. Inflammasome Activation Can Mediate Tissue-Specific Pathogenesis or Protection in Staphylococcus aureus Infection / J.H. Melehani, J.A. Duncan // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2016. – № 397. – P. 257–282.

9. Сучасні методи лікування гнійно-запальних ускладнень у хворих на цукровий діабет (огляд літератури) / В.П. Польовий, Б.О. Мільков, С.Ю. Каратєєва, С.П. Польова // *Буковинський медичний вісник.* – 2009. – № 2. – С. 104–108.

10. Походенько-Чудакова И.О. Известные и новые методики прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / И.О. Походенько-чудакова, Ю.М. Казакова // *Вятский медицинский вестник.* – 2007. – № 2-3. – С. 22–27.

11. C-reactive protein concentration as a prognostic factor for inflammation in the management of odontogenic infections / R. Mirochnik, S. Araida, V. Yaffe, I. Abu El-Naaj // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – Vol. 55, № 10. – P. 1013–1017.

12. Локес К. П. Аналіз причин незадовільних результатів лікування хворих із гнійно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки / К.П. Локес // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* – 2014. – № 4. – С. 19–21.

13. New admission scoring criteria for patients with odontogenic infections: a pilot study / S. Sainuddin, R. Hague, K. Howson, S. Clark // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2016. — [електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238201>.

14. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В.В. Соколовский. – С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования. – 1996. – 33 с.

2. Kumari S., Mohanty S., Sharma P., Dabas J., Kohli S., Diana C. Is the routine practice of antibiotic prescription and microbial culture and antibiotic sensitivity testing justified in primary maxillofacial space infection patients? A prospective, randomized clinical study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 46(3): 446–452.

3. Martins J.R., Chagas O.L. Jr., Velasques B.D., Bobrowski A.N., Correa M.B., Torriani M.A. The Use of Antibiotics in Odontogenic Infections: What Is the Best Choice? A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(12): 2606.e1-2606.e11.

4. Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Ahmed Saleh, Fomichev D.E., Yefimova E.V. Sovremennyye osobennosti etiopatogeneza i kliniki gnoyno-vospalitelnykh zabolevaniy chelyustno-litsevoy oblasti. *Vestnik VolGМУ.* 2007; 2: 17–20.

5. Rajendra Santosh A.B., Ogle O.E., Williams D., Woodbine E.F. Epidemiology of Oral and Maxillofacial Infections. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(2): 217–233.

6. Holmes C.J., Pellecchia R. Antimicrobial Therapy in Management of Odontogenic Infections in General Dentistry. *Dent Clin North Am.* 2016; 60(2): 497–507.

7. Shalabaeva K.Z., Shalabaev O.D., Amhadova M.A., Tolmachev V.E. Dynamics of mortality in patients with severe odontogenic phlegmon. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2012; 6: 35.

8. Melehani J.H., Duncan J.A. Inflammasome Activation Can Mediate Tissue-Specific Pathogenesis or Protection in Staphylococcus aureus Infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 397: 257–282.

9. Poloviy V.P., Milkov B.O., Karateeva S.Yu., Polova S.P. Modern methods of treatment of purulent-inflammatory complications in patients with diabetes mellitus (literature review). *Bukovinskiy medichniy visnik.* 2009; 2: 104–108.

10. Pohodenko-Chudakova I.O., Kazakova Yu.M. Known and new methods of predicting the course of purulent-inflammatory processes in the maxillofacial region. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2007; 2-3: 22–27.

11. Mirochnik R., Araida S., Yaffe V, Abu El-Naaj I. C-reactive protein concentration as a prognostic factor for inflammation in the management of odontogenic infections. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 55(10): 1013–1017.

12. Lokes K. P. Analysis of the causes of poor results of treatment of patients with purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region. *Aktualni problemi suchasnoyi meditsini. Visnik ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi.* 2014; 4: 19–21.

13. Sainuddin S., Hague R., Howson K., Clark S. New admission scoring criteria for patients with odontogenic infections: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238201>.

14. Sokolovskiy V.V. *Tioldisulfidnoe sootnoshenie krovi kak pokazatel sostoyaniya nespetsificheskoy rezistentnosti organizma* [Thiol disulfide ratio of blood as an indicator of the state of the system of non-specific resistance]. S.-Pb., *Meditsinskaya akademiya posle diplomnogo obrazovaniya*, 1996. 33 p.

REFERENCES

1. Taub D., Yampolsky A, Diecidue R., Gold L. Controversies in the Management of Oral and Maxillofacial Infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2017; 29(4): 465-473.

Надійшла 20.04.18

