

А.М. Сипкин,
д.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой
хирургии и хирургической стоматологии,
руководитель отделения челюстно-
лицевой хирургии

О.Е. Благих,
очный аспирант кафедры челюстно-
лицевой хирургии и хирургической
стоматологии

И.А. Давыдов,
научный сотрудник отделения челюстно-
лицевой хирургии

Д.В. Ахтямов,
научный сотрудник отделения челюстно-
лицевой хирургии

Ю.В. Чурсинова,
зав. отделением клинических исследований,
врач клинико-диагностической
лаборатории

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Местное применение митохондриальных антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно- лицевой области. Клинические случаи

Резюме. С увеличением числа пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, имеющих место в последние десятилетия, отмечается и рост частоты осложнений данной патологии. В литературе встречаются упоминания о положительном эффекте антиоксидантов при лечении гнойных ран челюстно-лицевой области для ускорения санации гнойной полости. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) — митохондриально-адресованный антиоксидант — способен проникать через клеточные мембраны, электрофоретически накапливаться в митохондриях с высокой избирательностью и восстанавливаться дыхательной цепью. В статье представлены 3 клинических случая местного применения ПДТФ в послеоперационном периоде у пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия, одонтогенная флегмона, митохондриальный антиоксидант, клинические случаи

Summary. In recent decades the increased number of patients with odontogenic inflammatory processes has led to increase in the incidence of complications. The beneficial effect of antioxidants in the treatment of purulent wounds resulting in accelerated healing after debriment can be found in the literature. SkQ1 is a mitochondria-targeted antioxidant which penetrates through biological membranes and accumulates within mitochondria due to electrical potential and capable of neutralizing mitochondrial reactive oxygen species. Three clinical cases of SkQ1 topical application in the post-surgery period of patients with odontogenic infections of the maxillofacial region are presented in this paper.

Key words: maxillofacial surgery, odontogenic infections, mitochondrial antioxidant, clinical cases

Последние десятилетия характеризуются увеличением встречаемости распространенной формы гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области — одонтогенных флегмон, повышением частоты их атипичного течения, осложнений и летальных исходов [1–3]. Удельный вес таких больных составляет до 60–70% от общего числа пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, требующими госпитализации в отделения челюстно-лицевой хирургии [4, 5]. В настоящее время в практической медицине для лечения данной патологии применяются стандарты, включающие проведение хирургического вскрытия и дренирование гнойного очага, антибактериальной,

детоксикационной, противовоспалительной терапии и при необходимости коррекции систем местного гомеостаза [6]. Результаты многих исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционного местного лечения гнойных ран [3, 4, 7]. В литературе встречаются упоминания о положительном эффекте антиоксидантов при лечении гнойных ран челюстно-лицевой области, что выражается в более быстрой санации гнойной полости [8].

Недавно созданный митохондриально-ориентированный антиоксидант нового поколения 10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) входит в состав ряда лекарственных препаратов

и средств для местного применения. Особенность этого вещества в том, что оно является первым в принципиально новом классе антиоксидантов, способных проникать и накапливаться в митохондриях — основном источнике активных форм кислорода в соматических клетках. Комплексные экспериментальные исследования показали, что ПДТФ является мощным антиоксидантом многократного направленного действия, поскольку легко восстанавливается в дыхательной цепи митохондрий. ПДТФ накапливается в митохондриях с концентрацией, превышающей его концентрацию во внеклеточной среде в десятки тысяч раз, что дает возможность эффективно подавить процессы свободнорадикального окисления и достичь необходимого терапевтического эффекта при невысоких дозах [9]. По данным доклинических исследований, ПДТФ ускоряет заживление ран, стимулируя распространение грануляционной ткани у старых 24-месячных мышей, ускоряя формирование и созревание коллагеновых волокон. Вместе с этим ПДТФ ускоряет процесс раневой эпителизации, заметно нарушенной у старых животных, не приводя к утолщению новообразованного эпителия [10].

Противовоспалительные свойства ПДТФ проявляются в ускорении перехода от фазы воспаления к его разрушению, за счет ускоренного апоптоза нейтрофилов и препятствии развития сосудистых дисфункций, сохранения межклеточных контактов сосудистого эндотелия, а также предотвращения его избыточной активации [11].

В рамках инициативного научного открытого проспективного сравнительного контролируемого исследования, проводившегося на базе ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, изучается динамика заживления гнойных ран у пациентов после вскрытия и дренирования флегмон челюстно-лицевой области на фоне применения в послеоперационном периоде стандартной терапии и местного применения препарата, содержащего митохондриальный антиоксидант ПДТФ. Дизайн исследования включает стандартный протокол лечения одонтогенных флегмон: проведение оперативного лечения — вскрытие гнойного очага и наложение

дренажей или резиновых выпускников — проведение антибактериальной терапии, ежедневную смену повязок, промывание ран по дренажам растворами антисептиков. Начиная с 3-х суток после операции, на фоне стандартной терапии мазью Левомеколь, одной из двух групп пациентов проводились мазевые аппликации раны средством с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ в качестве действующего вещества.

В ходе исследования оценивали динамику клинических параметров, отражающих течение раневого процесса: боль в ране по вербальной рейтинговой шкале от 0 (нет боли) до 5 (сильная боль), температура тела, отек, гиперемия, лимфаденит, лимфаденит, размеры ран и характер экссудата, степень очищения, грануляции и эпителизации. Также наблюдали динамику показателей цитограммы, степень бактериальной обсемененности раны.

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при МНИКИ, все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Случай 1

Пациент С., 32 года, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии 30.01.2017 г. с жалобами на отек мягких тканей и боль в левой подчелюстной и подбородочной областях, ограничение открывания рта до 0,5 см, повышение температуры тела до 38,5°C. Впервые боли в области причинного зуба 3.8 пациент отметил за 20 дней до обращения.

Поставлен клинический диагноз: одонтогенная флегмона левой подчелюстной, подбородочной областей, крылочелюстного пространства слева.

В ходе полного предоперационного обследования выявлен лейкоцитоз (повышение концентрации лейкоцитов до $13,5 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$), остальные показатели находились в пределах нормы. В предоперационном периоде и в течение 10 суток после операции пациент получал антибактериальную терапию цефтриаксоном по 1,0 г 3 раза в день внутримышечно и метронидазолом



Рис. 1. Пациент С., первые сутки после операции



Рис. 2. Пациент С. на 3-и сутки после операции и до начала местного применения средства с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ



Рис. 3. Пациент С. на 5-е сутки применения средства с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ

(метрогил) 0,005% по 100 мл 3 раза в день внутривенно капельно.

В течение нескольких часов после госпитализации проведена операция вскрытия и дренирование флегмоны под эндотрахеальным наркозом (рис. 1). Получено 15 мл гнойного отделяемого, вовлеченные пространства дренированы трубчатыми дренажами. Из полученного материала высеян микроорганизм *E. faecium* в концентрации $<10^3$ КОЕ/мл, чувствительный к проводимой антибактериальной терапии. Несмотря на это, в течение трех суток после операции сохранялась выраженная инфильтрация левой подчелюстной области, обильное гнойное отделяемое по дренажам, болезненность при пальпации левой подчелюстной области, оцениваемая пациентом в 4 балла по 5-балльной шкале, отмечались периодические подъемы температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$ (рис. 2).

Начиная с 3-х суток после операции к стандартной терапии была добавлена местная аппликация средства с ПДТФ 1 раз в день за 15 минут до применения мази Левомеколь. Через сутки отмечено значительное уменьшение отека послеоперационной области, значительное снижение количества отделяемого по дренажам, пациент отметил ослабление болевого синдрома до 2 баллов. Через 5 суток после операции, ввиду отсутствия отделяемого по дренажам и положительной динамики, выраженной в значительном уменьшении отека послеоперационной области и увеличении открывания рта до 3 см, дренажные трубки заменили на латексные выпускники. На 11-е сутки после операции пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии (рис. 3).

Случай 2

Пациент В., 65 лет, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии 18.04.2017 г. с жалобами на отек мягких тканей и боль в левой подчелюстной области, боль при глотании, повышение температуры тела до $37,3^{\circ}\text{C}$. Из анамнеза известно, что за 4 дня до обращения был удален зуб 3.3, антибактериальная терапия не назначалась.

Диагностирована одонтогенная флегмона подподбородочной области и корня языка.

В ходе стандартного предоперационного обследования из клинически значимых изменений выявлен лейкоцитоз до $14,7 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$. В предоперационном периоде и в течение 5 дней после операции пациент полу-

чал такую же антибактериальную терапию, как описано в клиническом случае 1. В течение нескольких часов после госпитализации пациенту проведена операция вскрытия и дренирования флегмоны под эндотрахеальным наркозом (рис. 4). Получено 10 мл гнойного отделяемого, вовлеченные пространства дренированы трубчатыми дренажами. Из полученного материала был высеян микроорганизм *E. haemolyticus* в концентрации $4 \cdot 10^2$ КОЕ/мл, чувствительный к проводимой антибактериальной терапии. В послеоперационном периоде в течение двух суток после операции отмечалась выраженная инфильтрация, болезненность при пальпации послеоперационной области, оцениваемая пациентом в 4 балла по 5-балльной шкале, гнойное отделяемое по дренажам, отмечались периодические подъемы температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$. Начиная с 3-х суток после операции к стандартной терапии добавили местную аппликацию средства с ПДТФ 1 раз в день за 15 минут до применения мази Левомеколь (рис. 5). Спустя сутки отмечено значительное уменьшение отека послеоперационной области, значительное снижение количества отделяемого по дренажам, пациент отметил ослабление болевого синдрома до 2 баллов, дренажи были заменены на латексные выпускники. На 7-е сутки после операции пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии (рис. 6).

Случай 3

Пациент А., 71 год, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии 21.02.2017 г. При поступлении жаловался на отек мягких тканей и боль в правой подчелюстной области, повышение температуры тела до $38,3^{\circ}\text{C}$. Из анамнеза известно, что за 4 дня до госпитализации были удалены зубы 4.7 и 4.6.

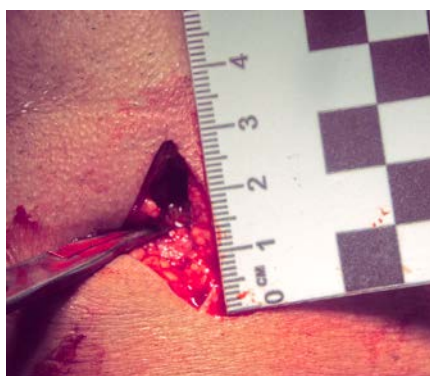


Рис. 4. Пациент В., первые сутки после операции



Рис. 5. Пациент В., 3-и сутки после операции и до начала местного применения средства с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ



Рис. 6. Пациент В., 7-е сутки после операции и 5-е сутки применения средства с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ

Клинический диагноз: абсцесс правой подчелюстной области.

В предоперационном периоде проведено стандартное обследование, не выявившее клинически значимых изменений. В предоперационном периоде и в течение 7 дней после операции пациент получал описанную выше антибактериальную терапию. В течение нескольких часов после госпитализации под местной анестезией проведена операция по вскрытию и дренированию абсцесса (рис. 7). Получено 7 мл гнойного отделяемого, правая подчелюстная область дренирована трубочным дренажем. Из полученного материала высеян микроорганизм *E. haemolyticus* в концентрации $2 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, чувствительный к проводимой антибактериальной терапии. В течение 2 дней после операции отмечалась выраженная инфильтрация, болезненность при пальпации послеоперационной области, оцениваемая пациентом в 4 балла по 5-балльной шкале, гнойное отделяемое по дренажу, отмечались периодические подъемы температуры до $37,7^\circ\text{C}$. На 3-и сутки после операции стандартная местная терапия была дополнена средством с митохондриальным антиоксидантом. Через сутки отмечено значительное уменьшение отека послеоперационной области, отсутствие отделяемого по дренажу и болевого синдрома, дренаж заменен на латексный выпускник. На 7-е сутки после операции пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии (рис. 8).

В случае пациентов В. и А. получены фотографии рубцов без патологий через 5 и 7 месяцев соответственно (рис. 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После хирургического вмешательства при флегмонах и других гнойно-воспалительных заболеваниях дальнейший успешный исход лечения зависит от скорости и эффективности лечения гнойных ран. Распространение инфекционно-воспалительного процесса на смежные анатомические области, пространства и жизненно важные

органы может приводить к серьезным осложнениям. Генерализация инфекции с развитием сепсиса, нарастание сердечно-легочной, почечной, печеночной недостаточности в результате инфекционно-токсического поражения этих органов, стенотическая асфиксия при флегмоне дна полости рта, корня языка особенно вероятны в случае, если гнойный процесс развивается бурно, распространяясь на окружающие ткани, в том числе сосуды, с образованием тромбов [12]. При такой гиперергической реакции с вовлечением большого объема окружающих тканей в гнойный процесс и увеличением риска серьезных осложнений становится важным снижение излишней воспалительной реакции. Обладая антибактериальной, противовоспалительной и регенеративной активностями, ПДТФ в составе средства для местного применения может снизить риск развития осложнений.

Действительно, приведенные выше клинические случаи позволяют предположить наличие эффективности применения ПДТФ в качестве дополнения к основной терапии при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Исходя из опыта отделения ЧЛХ МОНИКИ по ведению пациентов с одонтогенными флегмонами, при отсутствии положительной динамики к третьим суткам после оперативного вмешательства на фоне адекватной терапии у таких пациентов следовало ожидать более длительного очищения раны с сохранением отека и болевого синдрома. У всех трех пациентов, описанных выше, на третьи сутки после операции прогнозировалось неблагоприятное течение, однако после подключения местной терапии с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ отмечена стойкая положительная динамика, позволяющая избежать осложнений и сохранить стандартное время пребывания в стационаре, характерное для неосложненного течения. Более детально эффективность применения митохондриального антиоксиданта ПДТФ продолжает изучаться в рамках идущего открытого научного исследования.



Рис. 7. Пациент А., первые сутки после операции

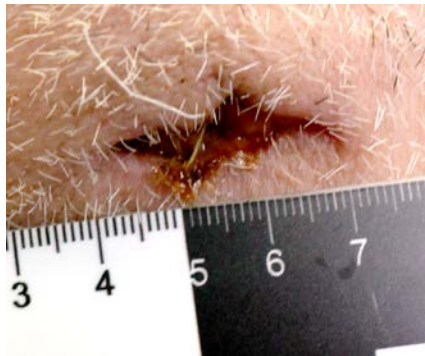


Рис. 8. Пациент А., 7-е сутки после операции и 5-е сутки применения средства с митохондриальным антиоксидантом ПДТФ

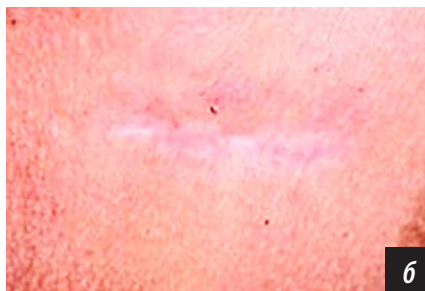


Рис. 9. а — пациент В. через 5 месяцев после операции, б — пациент А. через 7 месяцев после операции

ЛИТЕРАТУРА:

1. Долгушин И.И., Латюшина Л.С. Влияние местного лечения ронколейкином на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность раневых фагоцитов у пациентов с одонтогенными флегмонами. — *Медицинская иммунология*. — 2009; 1: 95—100.
2. Агапов В.С., Царев В.Н., Пиминова И.А. Клинико-микробиологический анализ результатов местного применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи. — *Институт стоматологии*. — 2005; 2: 50—2.
3. DeAngelis A.F., Barrowman R.A., Harrod R., Nastri A.L. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections. — *Emerg Med Australas*. — 2014; 26 (4): 336—42.
4. Нестеров А.В., Лебедев М.В., Захарова И.Ю. Частота и структура гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (по материалам отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко). — *Вестник Пензенского государственного университета*. — 2017; 1 (17): 65—71.
5. Байриков И.М., Монаков В.А., Савельев А.Л., Монаков Д.В. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета. — *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014; 1 (11): 100—4.

6. Недосейкина Т.В., Глухов А.А., Коротких Н.Г. Современные направления комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. — *Фундаментальные исследования*. — 2014; 4: 641—6.

7. Нестеров О.В., Ксембаев С.С., Нестеров Е.Е. Эффективность сорбционно-аппликационной терапии в комплексном лечении больных с острыми одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями. — *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2016; 18 (2): 71—4.

8. Кабанова А.А. Комплексное лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области с использованием антиоксидантов: автореф. дис. ... к.м.н. — Минск, 2012. — С. 16—17.

9. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. — *Биохимия*. — 2008; 12: 1589—606.

10. Demianenko I.A., Vasilieva T.V., Domnina L.V., Dugina V.B., Egorov M.V., Ivanova O.Y., Ilinskaya O.P., Pletjushkina O.Y., Popova E.N., Sakharov I.Y., Fedorov A.V., Chernyak B.V. Novel mitochondria-targeted antioxidants, «Skulachevion» derivatives, accelerate dermal wound healing in animals. — *Biochemistry (Mosc)*. — 2010; 75 (3): 274—80.

11. Zinovkin R.A., Romaschenko V.P., Galkin I.I., Zakharova V.V., Pletjushkina O.Y., Chernyak B.V., Popova E.N. Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium. — *Aging (Albany NY)*. — 2014; 6: 661—74.

12. Гостищев В.К. Общая хирургия. Учебник. — 4-е изд. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 334—342.

хирургические остеопластические материалы

для заполнения костных дефектов и направленной тканевой регенерации



www.vladmiva.ru

Биопласт-Дент

Клиплент

КРОШКА
БЛОКИ
БИОМЕМБРАНЫ

Альванес

ГУБКА ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ



ИСКУССТВО РЕГЕНЕРАЦИИ

«Торговый Дом «ВладМиВа»
308023, Россия, г. Белгород, ул. Садовая, 118
т/ф: (4722) 200-555; market@vladmiva.ru



ВЛАДМИВА