

Ю.Л. Васильев¹,
к.м.н., доцент кафедры оперативной
хирургии и топографической анатомии

С.А. Рабинович²,
д.м.н., профессор кафедры обезболивания
в стоматологии

Е.В. Иванова³,
д.м.н., профессор кафедры
терапевтической стоматологии

Е.Г. Сабанцева³,
д.м.н., доцент кафедры терапевтической
стоматологии

Н.В. Тиунова⁴,
д.м.н., доцент кафедры терапевтической
стоматологии

З.Т. Аймалетдинова⁵,
ассистент кафедры пропедевтики
стоматологических заболеваний

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

² МГМСУ им. А.И. Евдокимова

³ ДПО РМАНПО

⁴ НижГМА

⁵ РУДН

Оценка гипотермической активности препаратов местноанестезирующего действия по данным бесконтактной инфракрасной термометрии

Реферат. Цель — оценить гипотермическую активность местноанестезирующих препаратов, как средств выбора профилактики постинъекционных осложнений у пациентов с хроническим рецидивирующим герпесом. **Материалы и методы.** Использованы препараты на основе 10% лидокаина, 20% бензокаина и хелатного германийорганического соединения. Инфракрасным термометром измеряли температуру слизистой оболочки рта до нанесения, во время, через 1, 2 и 5 минут после аппликации геля, а также проводили измерение артериального давления. **Результаты.** При сравнении германийсодержащего хелатного соединения и геля на основе 20% бензокаина данные уровня значимости показали отсутствие статистической разницы ($p=0,2$), что указывает на возможность выбора обоих препаратов для клинической практики. При пониженной начальной температуре у гипотоников, у нормо- и гипертоников отмечается неполное восстановление температуры через 5 минут после нанесения геля. Гель на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином оказывает наибольший гипотермический эффект. Локальная гипотермия показала высокую эффективность без осложнений в виде рецидива хронического рецидивирующего герпеса. **Выводы.** Гель на основе германийорганического хелатного соединения в виде аппликаций может быть использован для профилактики рецидива хронического рецидивирующего герпеса. Гипотермические свойства геля германийорганического хелатного соединения рекомендовано использовать как совместно с аппликационным анестетиком, так и изолированно от него, что расширяет показания к его применению.

Ключевые слова: инфракрасная термометрия, локальная гипотермия, хронический рецидивирующий герпес, местная анестезия

Abstract. The aim of the study is to evaluate the hypothermic activity of local anesthetic drugs as a means of choosing the prevention of post-injection complications in patients with chronic recurrent herpes. **Materials and methods.** Preparations based on 10% lidocaine, 20% benzocaine and chelate germanium-organic compound were used. Infrared thermometer was used to measure the temperature of the oral mucous membrane before application, immediately after 1, 2 and 5 minutes after the application of the gel, as well as to measure blood pressure. **Results.** When comparing the germanium chelate compound and 20% benzocaine-based gel, the significance level data showed no statistical difference ($p=0.2$), which indicates the possibility of choosing both drugs for clinical practice. At a lower initial temperature in hypotonics, the normo- and hypertension patients have an incomplete recovery of temperature in 5 minutes after the application of the gel. The gel based on the chelate complex of germanium-organic compound with guanine has the greatest hypothermic effect. Local hypothermia has shown high efficacy without complications in the form of relapse of chronic recurrent herpes. **Conclusions.** Gel based on germanium-organic chelate compound in the form of applications can be used to prevent recurrence of chronic recurrent herpes. Hypo-thermal properties of gel of germanium-organic chelate compound are recommended to be used both together with application anesthetic and isolated from it, which expands indications for its application.

Key words: infrared thermometry, local hypothermia, chronic recurrent herpes, local anesthesia

Среди локальных осложнений местной анестезии можно выделить редко описываемое осложнение — герпетические высыпания на слизистой оболочке. Герпетическая инфекция сопровождает пациента в течение всей жизни и нередко может провоцироваться механическим повреждением слизистой оболочки рта (СОР): прикусыванием слизистой оболочки, травмой при реставрации зубов, при эндодонтическом, ортодонтическом и ортопедическом лечении, при употреблении жесткой пищи, а также контурной пластикой губ с применением гиалуроновой кислоты и проведением местной анестезии [1–8].

В норме относительно постоянную температуру имеет так называемое гомойотермное ядро тела человека — порядка $37,5^{\circ}\text{C}$ с суточными колебаниями в пределах 1°C [9, 10]. Это органы брюшной полости, мозг, сердце, кровь в крупных артериях и мышцы, расположенные в глубине тела. Температура периферических тканей значительно ниже и колеблется в широких пределах.

В стоматологии и в особенности в вопросах оценки функциональной эффективности местной анестезии через определение степени ишемии тканей на фоне использования вазоконстриктора важную роль играет нарушение микроциркуляции. В литературе приводятся данные о значимом действии пониженной температуры на эффективность местной анестезии [11, 12]. Ю.П. Потехина (2010) приводит подробное описание главных причин локальной гипотермии, среди которых нарушения артериального кровоснабжения и уменьшение микроциркуляции [13]. Отмечено местное неспецифическое противовоспалительное действие локальной гипотермии [14]. Данные экспериментальных исследований указывают на сосудистый эффект в виде процесса вазоконстрикции — вазодилатации при действии пониженных температур из-за изменения тонуса сосудов. Данные о том, что сосуды под действием низкой температуры сужаются и при этом снижается диффузия из сосудистого русла в межклеточное пространство, а затем происходит обратный процесс с усилением диффузии, подтверждают результаты исследований В.И. Лазаренко [15].

Существует мнение, что при локальном понижении температуры в тканях происходят биохимические изменения гомеостаза, активно влияющие на внутритканевый обмен. При этом накапливаются продукты консервации тканей или стимуляторов биологического происхождения и освобождается эндогенный интерферон, который активно диффундирует в клетки, препятствуя активации вируса.

По данным С.А. Спиридоновой и П.А. Голдобиной (2016), при развитии рецидива герпеса в области места вкола выявлено повышение экспрессии мРНК ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, снижение синтеза мРНК ИЛ-12 [15, 16]. А.В. Шумский и соавт. (2013) приводят данные о том, что сами анестетики, консерванты и вазоконстрикторы (эпинефрин) довольно динамично меняют концентрацию показателей местного иммунитета [17]. Авторы

указывают, что из всех анестетиков мепивакаин в большей степени блокирует синтез, который осуществляет защиту СОР от патогенных микроорганизмов, потенциальных аллергенов и антигенов, активирует фагоцитоз и ряд факторов комплемента.

Исследования С.А. Рабиновича и соавт. показывают, что сокращение кровеносных сосудов вазоконстрикторами, входящими в состав местного анестетика, приводит к снижению поступления кислорода и развитию гипоксии, которая оказывает существенное влияние на возбудимость нервных волокон [18].

Чувствительными к недостатку кислорода являются миелинизированные нервные волокна, тогда как немиелинизированные волокна группы С практически не изменяют свою возбудимость; чем толще нервное волокно, тем в большей степени снижается его возбудимость под влиянием гипоксии [19]. Таким образом, вазоконстрикторы не только пролонгируют обезболивающий эффект, но и несколько усиливают его за счет тормозящего действия на возбудимость миелинизированных групп нервных волокон. Высокая концентрация вазоконстриктора вызывает гипоксию тканей, при которой могут произойти необратимые нарушения их метаболизма. А.П. Решетников и соавт. показали, что инъекция холодного раствора местного анестетика в мягкие ткани челюсти и в щеку при инфильтрационной анестезии сразу снижает температуру тканей в месте инъекции и формирует зону локальной гипотермии, которая сохраняется вплоть до конца хирургической операции [20]. Авторы считают, что одной из причин развития постинъекционной локальной гипотермии в зоне медикаментозной инфильтрации может являться уменьшение притока к ней теплой артериальной крови.

Цель исследования: оценить гипотермическую активность препаратов местноанестезирующего действия, как средств выбора профилактики постинъекционных осложнений у пациентов с хроническим рецидивирующим герпесом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование температурных показателей СОР проводили с помощью с инфракрасного термометра SEM-Thermo Diagnostics до нанесения препаратов с местноанестезирующей активностью на основе 10% лидокаина, 20% бензокаина и хелатного германийорганического соединения, во время, через 1, 2 и 5 минут после аппликации геля, а также измеряли артериальное давление.

В исследовании приняли участие 47 мужчин и 43 женщины, средний возраст мужчин $36,8 \pm 5,02$ года, средний возраст женщин $30,43 \pm 2,14$ года, имевших локальные воспалительные осложнения в полости рта на фоне проведенной местной анестезии. Пациентов наблюдали в течение 7 дней после проведенного лечения. Эффективность обезболивающего эффекта оценивали по 10-балльной числовой шкале боли (М. McCaffery, А. Beebe, 1993).

Для отбора в исследование были разработаны критерии включения, не включения и исключения. Критерии включения — возраст старше 18 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие декомпенсированных соматических патологий, документально подтвержденный хронический рецидивирующий герпес. Критерии не включения: несовершеннолетие, отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие знаний у пациента о своем соматическом здоровье, отсутствие у пациента эпизодов хронического рецидивирующего герпеса. Критерии исключения: беременные, кормящие, отказ от участия в исследовании, наличие противопоказаний к местному обезболиванию с вазоконстриктором в связи с декомпенсированными соматическими патологиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование температурных показателей в области десневого края показало, что температурная асимметрия сопровождается гипотермической реакцией тканей при аппликации геля на основе 10% лидокаина: среднее значение температуры до аппликации составило 35,6°C, сразу после аппликации — 34,6°C, через 1 минуту — 34,8°C, через 3 минуты — 35,1°C, через 5 минут — 35,1°C.

При аппликации геля на основе 20% бензокаина температурная асимметрия десневого края сопровождается гипотермической реакцией тканей в следующих значениях: среднее значение температуры до аппликации составило 35,0°C, сразу после аппликации — 35,5°C, через 1 минуту — 34,6°C, через 3 минуты — 35,0°C, через 5 минут — 35,2°C.

При уровне значимости $p < 0,05$ мы проводили расчет U -критерия Манна — Уитни для препаратов на основе 10% лидокаина и 20% бензокаина. Полученное эмпирическое значение $U_{\text{эмп}} = 47$ соответствует $U_{\text{крит}} = 39$ при $p = 0,11$, что свидетельствует о том, что различия между группами испытуемых по данной шкале не достоверны на уровне значимости $p < 0,05$.

Гипотермическая реакция тканей десневого края при аппликации геля на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином подчеркивается температурной асимметрией со средним значением температуры до аппликации 35,30°C, сразу после аппликации — 32,9°C, через 1 минуту — 32,8°C, через 3 минуты — 33,7°C, через 5 минут — 34,7°C.

При сравнении германийсодержащего хелатного соединения и геля на основе 20% бензокаина данные уровня значимости

показали отсутствие статистической разницы ($p = 0,2$), что указывает на возможность выбора обоих препаратов для клинической практики.

Определенный интерес представляет динамика изменения температуры СОР у пациентов с различным привычным уровнем артериального давления. Так, например, при закономерно пониженной изначальной температуре у гипотоников, у нормо- и гипертоников отмечается неполное восстановление температуры через 5 минут после нанесения геля.

Гипотермический эффект был наибольшим в группе, где применялся гель на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином. Обезболивание за счет локальной гипотермии показало высокую эффективность на фоне полного отсутствия постинъекционных осложнений. Обобщенные данные измерений температуры представлены в таблице.

Состояние микроциркуляторного русла тканей челюстно-лицевой области определяет применение местных препаратов, среди которых важное место в формировании психологического комфорта пациента при проведении инъекционного обезбоживания занимает использование аппликационных препаратов с местноанестезирующей активностью.

Реакция микроциркуляторного русла исследована через оценку локальной температуры в области нанесения аппликационного местного анестетика и препарата с обезболивающим свойством. Так, при аппликации гелей на основе 10% лидокаина и 20% бензокаина определялось снижение температуры на 1-й минуте до $34,8 \pm 0,2$ и $34,5 \pm 0,2$ °C соответственно.

В связи с имеющимися данными об опасности использования 2% геля на основе лидокаина и отсутствии статистической разницы между данными использования этих препаратов, следует отдавать предпочтение гелям на основе 20% бензокаина, поскольку малые концентрации лидокаина увеличивают риск возникновения аритмий полиморфного типа [21–23]. Определенный интерес представляют результаты исследования геля на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином, сразу после аппликации которого

наблюдается выраженная гипотермия до $32,9 \pm 0,3$ °C и через 1 минуту — до $32,8 \pm 0,2$ °C.

В экспериментальных исследованиях И.М. Беседина показано, что локальная гипотермия способствуют статистически значимому увеличению метаболической активности макрофагов и функциональной активности клеточного иммунитета [24]. Известно, что активность макрофагов, характер вирусной инфекции и доставка вирусспецифического антигена В-лимфоцитам на индуктивной стадии герпеса определяет резистентность организма

Динамика температурных показателей при применении различных аппликационных препаратов с местноанестезирующей активностью по данным инфракрасной термометрии (в °C)

Срок	Группа		
	I	II	III
До аппликации	35,3	35,6	35,5
Сразу после аппликации	32,9	34,6	34,3
Через 1 мин	32,8	34,8	34,6
Через 3 мин	33,7	35,1	35,0
Через 5 мин	34,7	35,1	35,2

Примечание. I — германий-хелатное соединение; II — лидокаин гель 10%; III — бензокаин гель 20%.

к этой инфекции [25]. Это подтверждает В.Ф. Лавров, выделяя 3 фазы реакций естественного иммунитета, при которых в 3-й фазе противовирусную активность проявляют клетки-эффекторы: нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры [26].

Снижение показателей температуры сразу после аппликации геля и восстановление в течение 5 минут может способствовать активации макрофагов и усилению локального клеточного иммунитета, что имеет особое значение при любых вмешательствах у пациентов с хронической рецидивирующей формой герпетической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Галченко В.М., Бывальцева С.Ю., Галченко Л.И., Федотова М.В.** Комплексное лечение абразивного преанцерозного хейлита Манганотти на фоне герпетической инфекции с применением препарата на основе хелатного комплекса германий-органического соединения с гуанином. — *Пародонтология*. — 2017; 2 (83): 89—92.
2. **Леонтьева Е.Ю., Нектаревская И.Б.** Оценка эффективности фитотерапии при герпетических поражениях полости рта. — *Клиническая дерматология и венерология*. — 2014; 5: 65—7.
3. **Thier K., Petermann P., Rahn E., Rothamel D., Bloch W., Knebel-Mörsdorf D.** Mechanical barriers restrict invasion of herpes simplex virus 1 into human oral mucosa. — *J Virol*. — 2017; 91 (22). pii: e01295—17.
4. **Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Хонина Т.Г.** Клиническая оценка эффективности применения противовирусных препаратов для местного лечения пациентов с простым герпесом губ. — *Уральский медицинский журнал*. — 2015; 6 (129): 18—21.
5. **El Hayderi L., Raty L., Failla V., Caucanas M., Paurobalily D., Nikkels A.F.** Severe herpes simplex virus type-1 infections after dental procedures. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2011; 16 (1): e15—8.
6. **El Hayderi L., Delvenne P., Rompen E., Senterre J.M., Nikkels A.F.** Herpes simplex virus reactivation and dental procedures. — *Clin Oral Investig*. — 2013; 17 (8): 1961—4.
7. **Openshaw H., Bennett H.E.** Recurrence of herpes simplex virus after dental extraction. — *J Infect Dis*. — 1982; 146 (5): 707.
8. **Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Умарова К.В., Рабинович И.М.** Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. — *Клиническая стоматология*. — 2015; 4 (76): 8—13.
9. **Лучаков Ю.И.** Перенос тепла в тканях гомеотермного организма. — *Клиническая медицина и фармакология*. — 2017; 1: 39—45.
10. **van Marken Lichtenbelt W.D., Frijns A.J. et al.** Validation of an individualised model of human thermoregulation for predicting responses to cold air. — *Int J Biometeorol*. — 2007; 51 (3): 169—79.
11. **Баймурзин Д.Ю.** Локальная температура как фактор взаимодействия лекарств в полости рта. — *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2015; 8: 19—24.
12. **Verleye M., Heulard I., Gillardin J.M.** Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. — *Pharmacol Res*. — 2000; 41 (5): 539—42.
13. **Потехина Ю.П., Голованова М.В.** Причины изменения локальной температуры тела. — *Медицинский альманах*. — 2010; 2: 297—8.

ВЫВОДЫ

1. Для профилактики местных постинъекционных осложнений, а именно хронического рецидивирующего герпеса, после местной анестезии может быть использован гель на основе германийорганического хелатного соединения в виде аппликаций до и после инъекции местного анестетика.
2. Учитывая гипотермические свойства геля германийорганического хелатного соединения, он может быть использован как совместно с аппликационным анестетиком, так и изолированно от него, что расширяет показания к его применению.

14. **Лукиных Л.М., Спиридонова С.А.** Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита. — *Стоматология*. — 2013; 6: 20—2.
15. **Лазаренко В.И.** Функциональная реография глаза. — Красноярск: Растр, 2000. — 160 с.
16. **Макеева И.М., Никольская И.А., Булгаков В.С.** Вирус простого герпеса слизистой оболочки полости рта. — *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2007; 9 (12): 480—1.
17. **Шумский А.В., Ермолович Д.В.** Мониторинг показателей протективной функции полости рта и смешанной слюны под влиянием местных анестетиков. — *Российская стоматология*. — 2013; 1: 28—33.
18. **Зорян Е.В., Рабинович С.А.** Значение концентрации вазоконстриктора в местноанестезирующем препарате. — *Медицинский алфавит*. — 2015; 13: 43—6.
19. **Зорян Е.В., Рабинович С.А., Матвеева Е.Г.** Алгоритм выбора местноанестезирующих препаратов: проблемы и решения. — *Клиническая стоматология*. — 2008; 1 (45): 18—22.
20. **Решетников А.П., Ураков А.Л., Баймурзин Д.Ю., Кутявин Р.В., Сохер Е.М.** Инфракрасный фоторепортаж о динамике температуры тканей полости рта во время синус-лифтинга. — *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016; 7—2: 206—9.
21. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning. — <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm>
22. **Tran A.N., Коо J.Y.** Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. — *J Drugs Dermatol*. — 2014; 13 (9): 1118—22.
23. **Москаленко А.В.** Нелинейный характер антиаритмических эффектов лидокаина. — *Биофизика*. — 2009; 1: 62—7.
24. **Беседин И.М., Новикова М.А., Бычков В.Г., Каленова Л.Ф.** Сравнение влияния кратковременного системного и локального воздействия гипотермии на показатели качества жизни лабораторных животных. — *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015; 3 (83): 54—8.
25. **Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Сороцкая В.Н., Сальникова Т.С.** Клинический разбор: системная красная волчанка или генерализованная герпетическая инфекция? — *Consilium Medicum*. — 2006; 8: 10.
26. **Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Баркевич О.А., Кузин С.Н.** Естественный иммунитет и герпетическая инфекция. — *Вопросы вирусологии*. — 2006; 3: 3—9.