

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.31-02:615.211-084

МАКСИМОВИЧ
Екатерина Викторовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРОФИЛАКТИКИ ТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ В СТОМАТОЛОГИИ**

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.14 – стоматология

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Походенько-Чудакова Ирина Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Юдина Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей стоматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Шугайлов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 28 марта 2017 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» февраля 2017 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент



Н. В. Шаковец

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о безопасности лекарственных средств в настоящее время относится к одному из самых актуальных в современной медицине и фармации. Известно, что нет ни одного абсолютно безвредного лекарственного препарата, особенно при нарушении рациональных условий его применения. До недавнего времени считалось, что только 5 % лекарственных средств вызывают неблагоприятные побочные реакции. В 2010 году было выявлено, что от 30 % до 70 % лекарств вызывают неблагоприятные побочные реакции [О. Л. Верстакова, 2006; А. М. Senes et al., 2015]. Вопросам клинико-фармакологической оценки их безопасности посвящен ряд работ [Н. Р. Шагалиева и соавт., 2011; О. С. Геодакян, 2014; D. E. Becker, 2014]. При этом большинство авторов указывают и на недостаточность методической базы в проведении доклинической токсикологической экспертизы лекарственных средств, в том числе и местных анестетиков, применяемых в повседневной практике стоматологов [Е. В. Зорян, С. А. Рабинович, Е. Г. Матвеева, 2007; Н. В. Чучула, Е. Н. Чучула, 2012]. В то же время известно, что именно местные анестетики являются наиболее используемыми в стоматологии препаратами [А. В. Мельникова, И. А. Шугайлов, Я. Н. Гарус, 2014]. Это обуславливает частоту регистрации неблагоприятных побочных реакций. В отдельных наблюдениях осложнения могут быть весьма серьезными и даже приводить к летальному исходу [Н. А. Юдина, Д. К. Бровка, 2014; M. V. Rosenberg, J. C. Phero, J. A. Giovannitti, 2013]. Ситуацию усугубляет то, что стоматологическая помощь является одним из видов специализированной медицинской помощи, наиболее востребуемой населением [И. О. Походенько-Чудакова, А. З. Бармуцкая, 2011]. Кроме того, число лиц с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции не имеет тенденции к уменьшению. Все указанные факты убеждают, что применяя местную анестезию для обезболивания стоматологических манипуляций, должное внимание следует уделять ее безопасности.

Для профилактики общих токсических осложнений при использовании местных анестетиков возможно применение немедикаментозных воздействий, в том числе рефлексотерапии, которая отвечает всем требованиям, предъявляемым медицине на современном этапе. Электрорефлексотерапия, как один из способов рефлексотерапии, обладает рядом преимуществ: простота техники выполнения, неинвазивность, малые материальные затраты, высокая эффективность. Указанное позволяет использовать ее независимо и в комплексе лечебно-профилактических мероприятий [Л. Р. Ахмадеева, Г. Ш. Раянова, 2012; Л. В. Подсадчик, А. П. Сиваков, С. М. Манкевич, 2014].

Анализ специальной медицинской литературы указывает на наличие работ, посвященных возможности использования электропунктуры для лечения и реабилитации пациентов со стоматологическими заболеваниями [К. В. Вилькицкая, И. О. Походенько-Чудакова, 2013; Ю. В. Мандра и соавт., 2014]. В то же время на

текущий момент отсутствует научное обоснование применения электрорефлексо-терапии для профилактики токсических реакций, вызванных местными анестетиками, не оценена социальная и экономическая эффективность данных мероприятий.

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости проведения исследований в указанном направлении и подтверждают их актуальность.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы кафедры хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Оптимизация комплексных методов реабилитации больных в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (№ гос. регистр. 200.83.66 от 13.03.2008 г.) и этапом 2013–2017 гг. «Совершенствование подходов к реабилитации пациентов с хирургической патологией в челюстно-лицевой области на амбулаторном приеме стоматолога-хирурга» (№ гос. регистр. 20130872 от 10.06.2013 г.).

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, а именно: пункту 4 «Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения».

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить безопасность местной анестезии в стоматологии путем научного обоснования и внедрения в практику комплекса мероприятий, включающих: выявление пациентов группы риска развития токсических реакций на местные анестетики при их частом повторном использовании; разработку профилактики, основанной на применении алгоритма санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции и электрорефлексотерапии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- 1) доказать развитие токсических реакций при частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в условиях эксперимента;
- 2) основываясь на результатах экспериментальных исследований разработать и научно обосновать способ тестирования на токсичность местных анестетиков, предназначенных для использования в челюстно-лицевой области;
- 3) в условиях эксперимента определить эффективность электрорефлексотерапии для профилактики развития токсических реакций на местные анестетики при их частом повторном использовании;
- 4) выявить группы риска развития общих токсических реакций на введение местных анестетиков группы амидов у стоматологических пациентов на амбулаторном приеме;

5) разработать алгоритм обследования и способ профилактики при помощи электрорефлексотерапии для пациентов групп риска развития токсических реакций на местные анестетики при их частом повторном использовании и определить их социальную и экономическую эффективность.

Объектом для решения поставленных задач послужили: результаты комплексного обследования и лечения 68 стоматологических пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции (МОХОИ), из которых 25 в комплекс реабилитации была включена электрорефлексотерапия; результаты обследования 28 пациентов контрольной группы; результаты экспериментального исследования влияния частых повторных введений местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи, а также электрорефлексотерапии на клинико-лабораторные показатели экспериментальных животных (125 лабораторных белых мышей, 23 кроликов породы «Шиншилла»).

Предметом исследования явились: результаты определения токсических реакций на местные анестетики группы амидов при их частых повторных введениях в область головы и шеи в эксперименте и в челюстно-лицевую область в клинике; результаты профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития токсических реакций, основанные на использовании рациональной системы санации полости рта и электрорефлексотерапии.

Научная новизна

В результате выполненной данной научно-исследовательской работы впервые:

– выявлены и морфологически верифицированы токсические реакции, развивающиеся при частом повторном введении местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи в условиях эксперимента, которые могут быть расценены как хронические;

– выявлены и биохимически верифицированы хронические токсические реакции, развивающиеся при частом повторном введении местных анестетиков группы амидов в челюстно-лицевую область пациентов в условиях клиники;

– разработан и научно обоснован способ введения местного анестетика, предназначенного для использования в челюстно-лицевой области, лабораторному животному при экспериментальном тестировании на токсичность (патент Республики Беларусь № 19428 от 15.02.2012 г.);

– научно обоснована и доказана эффективность электрорефлексотерапии для профилактики токсических реакций при частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов как в область головы и шеи в эксперименте, так и в челюстно-лицевую область в условиях клиники;

– разработан и научно обоснован алгоритм санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции (инструкция по применению № 003-0116, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 20.05.2016 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. При частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи развивается лекарственное поражение печени, что свидетельствует о токсической реакции, которая может быть расценена как хроническая.

2. Основываясь на результатах морфологических исследований, свидетельствующих о гибели гепатоцитов и клинических проявлениях со стороны центральной нервной системы (ЦНС), подтверждающих развитие токсических реакций при частых повторных введениях местных анестетиков, признать предлагаемый способ экспериментального тестирования на токсичность местноанестезирующих средств, предназначенных для использования в челюстно-лицевой области, целесообразным.

3. Пациентам групп риска развития общих токсических реакций на местные анестетики группы амидов в качестве профилактических мероприятий следует применять рациональную схему санации полости рта и электрорефлексотерапию.

4. Электрорефлексотерапия является эффективным методом профилактики повреждения печени при частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи в эксперименте и в челюстно-лицевую область – в клинике.

Личный вклад соискателя. Автором совместно с научным руководителем – заведующим кафедрой хирургической стоматологии УО БГМУ, д.м.н., проф. И. О. Походенько-Чудаковой определены цель и задачи исследования. Планирование и проведение его экспериментального и клинического этапов, сбор и анализ полученных результатов проведены соискателем лично.

Непосредственно диссертантом в условиях экспериментально-биологической клиники вивария УО БГМУ была выполнена экспериментальная часть работы. Забор, хранение и подготовка материала к исследованиям осуществлялись непосредственно соискателем. Разработка экспериментальной модели способа введения местного анестетика, предназначенного для использования в челюстно-лицевой области, лабораторному животному при экспериментальном тестировании на токсичность выполнялась совместно с научным руководителем (вклад соискателя – 50 %) [3, 9, 12, 17, 22, 26, 32, 35, 39, 40], электрорефлексотерапия экспериментальным животным осуществлялась непосредственно автором работы под контролем научного руководителя (вклад соискателя – 90%) [24, 25, 27, 34, 36].

На базе УЗ «Минского консультационно-диагностического центра» при консультативной помощи заведующего лабораторией клинической патогистологии, врача-патологоанатома высшей квалификационной категории С. Ф. Куралени выполнены подготовка и описание микропрепаратов, проведена их систематизация и анализ (вклад соискателя – 80 %) [2, 5, 29, 30].

Лабораторные исследования осуществлены в УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска в централизованной лаборатории иммунологии и токсиколо-

гии, отделении лабораторной диагностики при участии заведующей отделением В. А. Пищук (вклад соискателя – 70 %) [8, 14, 20, 33].

Ретроспективный анализ архивного материала проведен автором самостоятельно [6, 7]. Лично соискателем выполнено анкетирование 427 стоматологических пациентов по анкете 1 и 416 пациентов по анкете 2 [4, 10, 21]. Совместно с врачами стоматологами-терапевтами стоматологического отделения УЗ «5-я городская клиническая поликлиника» г. Минска проведено обследование и санация 96 стоматологических пациентов (вклад соискателя – 60 %) [31, 37]. Под контролем научного руководителя автором работы составлены планы лечебно-профилактических мероприятий для пациентов с МОХОИ [23, 28, 41] и проведены процедуры электрорефлексотерапии (вклад соискателя – 90 %) [15, 16, 19, 38]. Динамическое наблюдение за пациентами на всех этапах исследования, сбор и оценка результатов лечебно-профилактических мероприятий выполнены непосредственно диссертантом [1, 11, 13, 18].

Статистический анализ полученных данных проведен лично автором работы. Обработка, систематизация и анализ результатов исследования, формулировка заключения с выводами и практическими рекомендациями, написание всех разделов диссертации, подготовка иллюстративного материала проведена непосредственно соискателем с учетом коррекции, внесенной научным руководителем.

В 5 публикациях, написанных без соавторов, представленный материал и результаты исследования получены, обработаны, изложены и сформулированы диссертантом лично. В 34 публикациях, 1 патенте на изобретение, 1 инструкции по применению, написанных в соавторстве, соискателем осуществлялся сбор материала, его подготовка к исследованию, статистическая обработка результатов и их интерпретация (вклад соискателя составляет до 80 %).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на: научно-практической конференции, посвященной 90-летию УО БГМУ в 2011 г. (Минск, Беларусь); научных сессиях УО БГМУ в 2011, 2013, 2014, 2015, 2016 гг. (Минск, Беларусь); Международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь» в 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 гг. (Минск, Беларусь); научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения» в 2012, 2014 гг. (Минск, Беларусь); Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Минск, 5–6 мая 2016 г.); 8-м конгрессе Балтийской ассоциации челюстно-лицевых и пластических хирургов, 10–11 мая 2013 г. (Каунас, Литва); XXI международной конференции «Биоматериалы в медицине и ветеринарии», 13–16 октября 2011 г. (Ритро, Польша); Международной научной конференции «Фундаментальные науки – медицине», 17 мая 2013 г. (Минск, Бела-

русью); III конгрессе Украинской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов, 17–18 мая 2013 г. (Киев, Украина); конгрессах Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов – EACMF в 2012, 2014 гг. (Дубровник, Хорватия, 2012 г.; Прага, Чехия, 2014); городском семинаре «Постгоспитальная реабилитация пациентов с гнойно-воспалительными процессами и травматическими повреждениями челюстно-лицевой области», 27 сентября 2013 г. (Минск, Беларусь); городском научно-практическом семинаре «Проблемы непереносимости материалов и местных анестетиков в стоматологии», 13 февраля 2013 г. (Минск, Беларусь); II Белорусском международном стоматологическом конгрессе, 22–24 сентября 2014 г. (Минск, Беларусь); 10-й международной научно-практической конференции по стоматологии в рамках 7-й международной специализированной выставки «Стоматология Беларуси 2011», 9–11 сентября 2011 г. (Минск, Беларусь); сателлитной интернет-конференции молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине», 29 января 2013 г. (Минск, Беларусь); конгрессах ISMART в 2012, 2013, 2014 гг. (Афины, Греция, 2012; Вена, Австрия, 2013; Стамбул, Турция, 2014); 5-м Болгарском рефлексотерапевтическом конгрессе с международным участием, 26–28 октября 2012 г. (София, Болгария); Международном стоматологическом конгрессе «Стоматология Большого Урала», 25–27 ноября 2015 г. (Екатеринбург, Российская Федерация); 34-м международном конгрессе Европейского общества региональной анестезии и терапии боли – ESRA, 2–5 сентября 2015 г. (Любляна, Словения).

Результаты диссертационного исследования внедрены: 1) в практическое здравоохранение в стоматологическом отделении УЗ «5-я городская клиническая поликлиника» г. Минска, во 2-м стоматологическом отделении УЗ «31-я городская клиническая поликлиника» г. Минска, в УЗ «35-я городская клиническая поликлиника» г. Минска, в УЗ «14-я Центральная районная поликлиника Партизанского района» г. Минска, в УЗ «3-я городская стоматологическая поликлиника» г. Минска, в УЗ «10-я городская стоматологическая поликлиника» г. Минска, в УЗ «Витебская городская стоматологическая поликлиника» г. Витебска; 2) в учебный процесс: на кафедре хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; на кафедре стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационной работы опубликована 41 научная работа (5 единолично): 11 журнальных статей (за рубежом – 3), из них 8 соответствует пункту 18 «Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», объемом 3,45 авторских листа. Публикаций в сборниках научных статей и материалов конференций – 12 (единолично – 3; за рубежом (СНГ) – 3); тезисов докладов – 16 (единолично – 2, за рубежом – 13, в том числе 7 – в СНГ,

6 – в дальнем зарубежье). По результатам исследований подготовлен и получен 1 патент, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы – обзор литературы, главы, содержащей объекты и методы исследования, 5 глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения с выводами и рекомендациями по их практическому использованию, библиографического списка, приложений. Библиографический список включает 264 наименований (из них 166 публикаций на русском, 98 – на английском языке) и 41 публикация соискателя. Работа содержит 29 таблиц (из них 16 в приложении) и 34 рисунка. Полный объем диссертации – 153 страницы компьютерного текста, из них рисунки занимают 15,5 страниц, библиографический список – 25 страниц, приложения – 25 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Эксперимент выполнен на 125 самцах белых мышей и на 23 самцах кроликов породы «Шиншилла». Для исследования выбрали наиболее часто используемые в стоматологии МА группы амидов, метаболизирующиеся в печени – 2 % раствор лидокаина гидрохлорида и 4 % раствор артикаина гидрохлорида, терапевтические дозы которых рассчитывали на единицу массы тела животного. На белых мышях была смоделирована токсическая реакция, соответствующая клиническим условиям, и выполнено 10 серий опытов (по 14 животных в серии). Особям серий 1.1, 1.3 каждые 3–4 дня вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида, особям серий 2.1, 2.3 – 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1 : 200 000 поднижнечелюстным доступом. Особям серии 3 (плацебо) – воду для инъекций поднижнечелюстным доступом. Особям серий 1.2, 1.4 каждые 3–4 дня вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида, особям серий 2.2, 2.4 – 4 % раствор артикаина гидрохлорида вводили внутривенно. Особям серий 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 перед введением МА был проведен курс электрорефлексотерапии на кожную проекцию АТ по системе соответствия су-джок. Серия 7 представляла эталон и включала 3 особи, которым не вводили ЛС.

Экспериментальная модель токсической реакции была воспроизведена на 3-х сериях кроликов породы «Шиншилла». Особям серии 4 (10 животных) вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида, особям серии 5 (10 животных) – 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1 : 200 000 поднижнечелюстным доступом. Серия 6 представляла эталон и включала 3 особи, которым не вводили ЛС.

Анализировали поведенческие реакции животных. У выведенных из эксперимента особей забирали паренхиматозные органы для патогистологического

исследования в срок соответствующий 5-й инъекции местного анестетика (15-е сутки). В сериях белых мышей, осуществляли забор сывороток крови на биохимические исследования в срок соответствующий морфологическому исследованию. В сыворотке крови определяли: уровни активности аспартатаминотрансфериазы (АСТ), аланинатаминотрансфериазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

У кроликов породы «Шиншилла» в сериях 4, 5 забор крови для определения уровней активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП осуществляли из краевой вены уха: перед введением МА – 1-е исследование; после 5 введений МА поднижнечелюстным доступом – 2-е исследование; через 7 суток после всех введений МА – 3-е исследование. Уровень общего билирубина определяли дважды: перед введением МА – 1-е исследование; через 7 суток после 5 введений МА поднижнечелюстным доступом – 2-е исследование. Уровни активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ определяли кинетическим методом при помощи фотоколориметра КФК-2. Данные выражали в Е/л. Уровень общего билирубина определяли фотометрическим методом при помощи аппарата Olimpus AU400. Данные выражали в мкмоль/л.

Кровь лабораторных животных исследовали на предмет аллергического компонента – проводили реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК): у мышей – после 5 введений МА, серии 3 – после 5 введений воды для инъекций и в серии 7 – контроля; у кроликов – в динамике (в каждой серии перед введением МА и после 5 инъекций).

В клинике опрошено 427 пациентов по анкете 1 и 416 человек по анкете 2. Анкета включала вопросы, способствующие определению у респондентов заболеваний, а также симптомов, свидетельствующих о патологии гепатобилиарной системы для выявления лиц, относящихся к группе риска развития общих токсических реакций на МА. Анкета 2 содержала вопросы, дополняющие анкету 1. В группы риска развития общих токсических реакций на МА были выделены лица, прошедшие химиотерапию по поводу онкологических заболеваний; перенесшие туберкулез, часто принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, так как данные ЛС обладают гепатотоксическим эффектом.

Ретроспективно анализировали 3266 амбулаторных стоматологических карт пациентов за период 2008–2012 гг. в ГУ «РКСП» для выявления лиц с МОХОИ, в число которых относили нуждающиеся в лечении 5 и более зубов.

Обследовано 96 пациентов, распределенных в 3 группы. Критерием включения в группы являлся возраст старше 18 лет, отсутствие декомпенсированной патологии, отсутствие в анамнезе травм или операций, требующих медицинской реабилитации, наличие в полости рта 5 и более зубов, требующих лечения с применением местного инъекционного обезболивания.

Группа 1 (контрольная) включала 28 пациентов, сдававших биохимический анализ крови по поводу медицинских осмотров. Группа 2 включала 43 пациента с МОХОИ, проходивших санацию полости рта перед ортопедическим лечением

с проведением местного инъекционного обезболивания. Группа 3 состояла из 25 пациентов, проходивших санацию полости рта, которым перед каждым этапом лечения с проведением местного инъекционного обезболивания осуществляли процедуру электрорефлексотерапии в соответствии с системой су-джок.

Клиническое обследование включало: опрос (паспортные данные, анамнез жизни и болезни, аллергологический анамнез, наличие или отсутствие сопутствующей патологии), осмотр (внешний, осмотр полости рта), специальные методы исследования (лучевые) и стоматологическое обследование.

Лабораторное обследование прошли 93 пациента. Им были выполнены биохимические анализы крови с определением уровня ферментов, свидетельствующих о работе и состоянии печени, которое оценивали по биохимическим показателям сыворотки крови: уровням активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, уровню общего билирубина. Определение данных показателей осуществляли с использованием автоматических анализаторов Olimpys AU400. Определение уровней активности указанных ферментов проводили кинетическим методом (результаты выражали в Е/л). Исследование проводили дважды: 1-е исследование – в начале санации полости рта с применением местной инъекционной анестезии; 2-е исследование – после завершения лечебных манипуляций.

Полученные при исследованиях показатели обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, Biostat и Excel. Оценивали распределение полученных данных по Колмогорову–Смирнову. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с применением непараметрических методов: анализа таблиц сопряженности 2×2 с применением точного критерия Фишера (F), критерия хи-квадрат (χ^2). Выполняли оценку клинической эффективности применения электрорефлексотерапии с целью профилактики токсических реакций на МА при санации полости рта пациентов с МОХОИ.

Результаты исследования

Клиническое обоснование проведения исследования по профилактике токсических реакций на местные анестетики, используемые в стоматологии

При анализе анкеты 1 лица старшей возрастной категории (65 лет и старше) составили 33,3 % (142). При анализе результатов анкеты 2 число лиц старшей возрастной категории было 30,5 % (127). По данным анкетирования, 41,7 % (178) опрошенных лиц обследуются не регулярно. Общий анализ крови в году опроса проходили 58,1 % (248) респондентов, а биохимическое исследование крови – 50,1 % (214).

На основании данных анкеты 1 к пациентам с патологией гепатобилиарной системы были отнесены лица: с перенесенным острым или наличием хронического инфекционного или лекарственного гепатитов – 11,5 % (49) человек; с патологией желчного пузыря – 14,1 % (60); перенесшие тяжелые отравления и токсикоинфекции – 9,1 % (39); женского пола, имевшие в анамнезе токсикозы беременности, прерывание беременности, резус-конфликт (38,8 % от опрошенных женщин).

При анализе результатов анкеты 2 число лиц старшей возрастной категории было 30,5 % (127). Лица, перенесшие химиотерапию по поводу онкологических заболеваний составили 4,8 % (20) человек, перенесшие туберкулез – 1,2 % (5). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов отметили 40,1 % (167) человек, антибиотиков – 33,4 % (139).

По ретроспективным данным определено, что число лиц, относящихся к группе риска развития токсических реакций на местные анестетики, является высоким, так как у 69,8 % пациентов выборки с МОХОИ были констатированы заболевания сердечно-сосудистой системы, у 12,4 % – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 10,9 % – патология эндокринной системы, у 8,9 % – патология гепатобилиарной системы, у 5,5 % – заболевания почек, у 2,0 % – системные коллагенозы. Ретроспективный анализ амбулаторных стоматологических карт пациентов выявил, что средний период между проведением местной инъекционной анестезии составил 4,9 (3,0–8,0) дня, минимальный интервал – 1 день. Число лиц с МОХОИ составляет от 4,5 % до 7,5 % за период наблюдения.

Результаты исследования лабораторных показателей экспериментальных животных при частых повторных введениях анестетиков группы амидов в область головы и шеи и определение влияния на них электрорефлексотерапии

Анализ РДТК сыворотки крови белых мышей, которым вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида, свидетельствовал, что в сериях 2.1 и 2.3, особям которых анестетик вводили поднижнечелюстным доступом, отдельные значения РДТК превышали норму. В то же время доверительный интервал показателя РДТК этих серий и все значения серий 2.2, 2.4 не выходили за пределы нормальных. При анализе РДТК особей серий 3 и 7 с 2 % раствором лидокаина гидрохлорида показатель составлял 9,0 (6,0–15,0). При анализе РДТК с 4 % раствором артикаина гидрохлорида – 12,0 (10,0–14,0). Отдельные значения РДТК в серии 3 с обоими МА превышали норму, но медиана и доверительный интервал значений не покидали пределов нормальных показателей. Результаты РДТК серий 7, 4 и 5 также находились в пределах нормы.

Результаты РДТК свидетельствуют об отсутствии аллергических реакций, так как медианы и доверительные интервалы во всех исследуемых сериях находились в пределах нормы.

Уровень активности ЩФ сыворотки крови белых мышей после 5 введений МА выявил ее повышение у 6 особей серий 1.2 и у 4 особей серии 1.4 – 277,5 (256,0–361,0), что объясняется близостью расположения печеночных вен при выполнении внутрибрюшинной инъекции.

Уровень активности ГГТП сыворотки крови белых мышей после 5 введений МА составил: в серии 1.1 – 27,4 (15,0–38,0), в серии 1.2 – 20,0 (16,0–18,0), в серии 1.3 – 29,8 (26,0–37,0), в серии 1.4 – 21,1 (18,0–20,0), в серии 2.1 – 24,1 (18,0–27,0), в серии 2.2 – 26,8 (22,0–31,0), в серии 2.3 – 26,8 (16,0–47,0), в серии 2.4 – 26,5

(20,0–28,0), в серии 3 – 19,0 (17,0–21,0). Показатель серии 7 (эталон) равнялся 22,4 (20,0–23,0). Следует подчеркнуть, что уровень активности ГГТП не выявил повышения показателя, средние значения и доверительные интервалы всех серий находились в пределах нормы. И только в серии 2.3 присутствовало одно наблюдение, превышавшее верхнюю границу нормальных значений.

Уровень активности АЛТ сыворотки крови большинства особей серий 4 и 5 находился в пределах нормы. Однако в серии 5 имел место один факт превышения верхней границы нормы в 1,7 раз.

Уровень активности АСТ сыворотки крови особей серий 4 и 5 констатировал, что медиана и доверительный интервал показателя находился в пределах физиологической нормы.

Уровень активности ГГТП особей серии 4 был: при 1-м исследовании – 8,5 (7,0–12,0), при 2-м исследовании – 6,5 (6,0–7,0), при 3-м исследовании – 7,5 (5,0–10,0), что соответствовало нормальным значениям. Данный показатель у особей серии 5 при 1-м исследовании равнялся 6,0 (4,0–6,0), при 2-м исследовании – 6,0 (5,0–9,0), при 3-м исследовании – 8,5 (7,0–12,0), что также соответствовало показателю нормы.

Уровень активности ЩФ особей серии 4 выявил, что при 1-м исследовании показатель равнялся 85,0 (64,0–131,0), при 2-м – 112,0 (69,0–115,0), при 3-м исследовании – 107,0 (71,0–116,0). Определение уровня активности ЩФ в серии 5 констатировало, что при 1-м исследовании показатель составлял 107,0 (78,0–153,0), при 2-м – 138,5 (96,0–156,0), при 3-м исследовании – 93,0 (75,0–137,0). Медиана и доверительный интервал при 2-м и 3-м исследованиях не превышали значений нормы и 1-го исследования, выполненного до введения МА особям серий 4 и 5.

При исследовании уровня общего билирубина особей серии 4 показатель был: при 1-м исследовании – 0,9 (0,16–1,5), при 2-м исследовании – 0,8 (0,6–0,9). Исследование уровня общего билирубина особей серии 5 выявило, что средний показатель составил при 1-м исследовании 1,1 (0,7–1,2), при 2-м исследовании – 1,3 (0,8–2,1). При этом медиана и доверительный интервал показателя в сериях 4 и 5 находились в пределах нормы.

Представленный материал убеждает, что показатели уровня активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и уровень общего билирубина в условиях эксперимента не могут являться надежными тестами, подтверждающими развитие токсических реакций, и предпочтение следует отдавать морфологическим исследованиям.

Результаты экспериментального исследования частых повторных введений анестетиков группы амидов в область головы и шеи на клинические показатели и морфологические изменения

Данные экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о развитии гепатотоксической реакции при частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи. При этом наиболее гепато-

токсичным является раствор 2 % лидокаина гидрохлорида. Выявленные изменения в тканях печени при частых повторных введениях 4 % раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1 : 200 000 ранее не отражены в фармакокинетике и фармакодинамике данного ЛС.

В условиях эксперимента определено, что при поднижнечелюстном введении местных анестетиков в микропрепаратах печени число некрозов в 2,1 раза больше при введении 2 % раствора лидокаина гидрохлорида и в 1,5 раза больше при введении 4 % раствора артикаина гидрохлорида. Они больше по размерам. Выражен холестаза, в воспалительном инфильтрате присутствуют отдельные эозинофилы, более выражено воспаление в портальных трактах.

Представленные морфологические изменения, характеризующиеся белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, фиброзом, холестазом, инфильтрацией портальных трактов, некрозом гепатоцитов с перифокальной инфильтрацией (в инфильтрате констатированы эозинофилы и лимфоциты), дают основание расценивать данную токсическую реакцию как хроническое лекарственное поражение (хроническую токсическую реакцию).

Сравнительная оценка на основе морфометрических исследований позволила заключить, что на развитие токсической реакции статистически значимо влияет область введения местного анестетика, а частые повторные введения 2 % раствора лидокаина гидрохлорида в область головы и шеи наиболее гепатотоксичны в сравнении с внутрибрюшинным введением и введением воды для инъекций.

Результаты экспериментального исследования влияния электрорефлексотерапии на морфологические изменения при частых повторных введениях анестетиков группы амидов в область головы и шеи

В серии 1.1 по данным морфологического исследования в 32,5 % (13) наблюдениях патологических изменений ткани печени отмечено не было, в то время как у особей серии 1.3, которым предварительно проводили электрорефлексотерапию, подобные изменения отсутствовали в 58,1 % (93) наблюдений, $p=0,003$. В серии 1.3 выявлено достоверно меньшее число мелких некрозов ($p=0,000$), средних некрозов ($p=0,000$), отсутствовали большие некрозы. Было определено значительно меньшее число воспалительных инфильтративных изменений в портальных трактах ($p=0,000$) и число констатированных холестазов ($p=0,000$).

По результатам морфологических исследований серии 2.1 в 42,5 % (34) наблюдений патологические изменения печени зарегистрированы не были, в то время как у особей серии 2.3, которым предварительно проводили электрорефлексотерапию, изменения отсутствовали в 74,4 % (67) наблюдений, $p=0,000$. Морфологически в серии 2.3 выявлено достоверно меньшее число мелких некрозов ($p=0,000$), средних некрозов ($p=0,000$), отсутствовали большие некрозы. Определено значительно меньшее число воспалительных инфильтративных изменений в портальных трактах ($p=0,000$) и фактов холестаза ($p=0,00$).

По результатам исследований серии 2.2 в 62,5 % (25) наблюдений не было выявлено патологических изменений печени, в то время как у особой серии 2.4, которым предварительно проводилась электрорефлексотерапия, изменения отсутствовали в 82,0 % (41) наблюдений, $p=0,000$.

На основе изложенного очевиден гепатопротективный эффект электрорефлексотерапии, применяемой с целью профилактики развития токсических реакций при частых повторных введениях местных анестетиков как в область головы и шеи, так и при внутрибрюшинных инъекциях.

Лабораторные показатели и характеристика санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции и их изменения при электрорефлексотерапии

При скрининге БАК пациентов клинических групп изменения были констатированы в 31,1 % (42) наблюдений.

В группе 1 повышенные уровни исследуемых ферментов или общего билирубина определялись у 28,6 % (8) пациентов. Повышенные уровни нескольких ферментов были выявлены у 7,1 % (2) лиц.

У пациентов группы 2 в БАК 1, который данные индивидуумы сдавали при начале санации, повышенные уровни ферментов или общего билирубина были выявлены у 59,5 % (25) человек. Повышение нескольких энзимов в БАК 1 определяли в 60,0 % (15) наблюдений, в БАК 2, который пациенты сдавали при завершении санации, – в 50,0 % (10) наблюдений. Повышение нескольких ферментов в БАК 2 было констатировано у 20,0 % (2) лиц.

У пациентов группы 3 в БАК 1, который данные индивидуумы сдавали в начале санации, повышенные уровни ферментов или общего билирубина определялись у 39,1 % (9) пациентов, в БАК 2 – у 30,0 % (3) лиц. Повышение уровня нескольких энзимов в БАК 1 было отмечено в 100,0 % (9) наблюдениях, в БАК 2 – в 33,3 % (1).

Абсолютное большинство лиц с изменениями в БАК не имели отметок о констатированной сопутствующей патологии в амбулаторных стоматологических картах.

По результатам БАК 1 медиана и 25 квартиль уровней активности ГГТП в группах пациентов 2 и 3 находятся в пределах нормы, а 75 квартиль в обеих указанных группах выше нормы – 41,0 (25,0–89,0) и 34,0 (24,0–86,0), соответственно. Однако в БАК 2 имеются различия: средний уровень активности ГГТП у лиц группы 2 выше нормы – 58,0 (27,0–72,0), тогда как у пациентов группы 3, которым проводили электрорефлексотерапию, медиана и квартили находились в пределах нормы – 36,0 (24,0–40,0). Это подтверждает как гепатотоксическое действие частых повторных введений МА в челюстно-лицевую область, так и гепатопротективный эффект электрорефлексотерапии.

В группе 2 у пациентов определялось от 5 до 20 очагов хронической одонтогенной инфекции, среднее значение составляло 10,0 (7,0–13,0). Во время санации

полости рта данным пациентам местная инъекционная анестезия была проведена от 2 до 15 раз – 5,0 (4,0–8,0). Интервал между инъекциями местных анестетиков в среднем составил 4,0 (2,8–5,3). У пациентов группы 3 определялось от 4 до 23 очагов хронической одонтогенной инфекции, что составляло 11,0 (7,0–16,0). Местная инъекционная анестезия была проведена им от 4 до 12 раз – 7,0 (5,0–10,0). Интервал между инъекциями местного анестетика в среднем был 4,0 (3,0–4,8) дня.

Представленный материал свидетельствует, что медианы интервалов между проведениями местной инъекционной анестезии у пациентов групп 2 и 3 составили 4,0 дня, что подтверждает разработанную схему экспериментальных исследований и убеждает в ее полном соответствии клиническим условиям.

Результаты определения коэффициента клинической эффективности применения электрорефлексотерапии с целью профилактики токсических реакций на местные анестетики

Результат клинической эффективности, рассчитанный на основании уровня активности ГГТП, составил 1,25, что определяет ее как гипотетически высокую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи морфологически определяются белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, холестаза, воспалительная инфильтрация портальных трактов, некрозы гепатоцитов с перифокальной воспалительной инфильтрацией (в инфильтрате констатированы эозинофилы и лимфоциты), начальные признаки фиброза, что дает основание расценивать данную токсическую реакцию как хроническое лекарственное поражение (хроническую токсическую реакцию) [2, 3, 8, 14, 17, 20, 22, 26, 29, 30, 32, 35, 39].

2. Частые повторные введения местных анестетиков в область головы и шеи экспериментальных животных моделируют реальную клиническую ситуацию, достоверно отражающую развитие токсических (гепатотоксических) реакций при введении рассматриваемых лекарственных средств. Стандартный внутрибрюшинный метод введения лекарственных средств при исследовании на предмет острой токсичности местных анестетиков, используемых в стоматологической практике, не отражает в полной мере степень их токсичности, что указывает на целесообразность при экспериментальном тестировании на токсичность местных анестетиков, предназначенных для использования в области головы и шеи, вводить последние поднижнечелюстным доступом. Выявлено, что при поднижнечелюстном введении местных анестетиков в микропрепаратах печени число некрозов в 2,1 раза больше при введении 2 % раствора лидокаина гидрохлорида и в 1,5 раза больше при введении 4 % раствора артикаина гидрохлорида. Они больше по размерам. Выражен холестаза, более выражено воспаление в портальных трактах, в воспалительном

инfiltrате присутствуют эозинофилы. Все вышеперечисленное позволяет признать предлагаемый способ экспериментального тестирования на токсичность местноанестезирующих средств, предназначенных для использования в области головы и шеи, целесообразным [5, 9, 12, 33, 40].

3. Электрорефлексотерапия является эффективным методом профилактики повреждения печени при частых повторных введениях местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи. Морфологически в эксперименте выявлено достоверно меньшее число некрозов, меньшее число воспалительных инфильтративных изменений в портальных трактах, холестаза. При проведении электрорефлексотерапии перед введением местного анестетика в область головы и шеи как лидокаина, так и артикаина некрозов констатировано в 1,8 раз меньше, чем у особей, которым указанное воздействие не проводили, что подтверждает гепатопротективный эффект примененного воздействия [9, 24, 25, 27, 34, 36].

4. К группе риска развития общих токсических реакций на местные анестетики следует относить пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции, так как у них в 8,9 % наблюдений выявлена патология гепатобиллиарной системы; минимальный временной интервал между проведением местной инъекционной анестезии составляет 1 день; число выявленных лиц с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции за период исследования составляет от 4,5 % до 7,5 % [1, 4, 6, 7, 10, 13, 21].

5. Амбулаторным стоматологическим пациентам, относящимся к группе риска развития общих токсических реакций на местные анестетики группы амидов, для профилактики указанных осложнений в качестве метода выбора может применяться электрорефлексотерапия, обладающая гепатопротективным эффектом, который на основании коэффициента клинической $NNT=1,25$ и социальной эффективности определяется как гепатетически высокий [11, 15, 16, 18, 19, 23, 28, 31, 37, 38, 41].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработан способ экспериментального тестирования на токсичность местных анестетиков, предназначенных для использования в области головы и шеи, который может быть применен в процессе медико-биологических исследований ЛС, предназначенных для использования в челюстно-лицевой области и шее.

2. Результаты полученных исследований явились основанием для разработки инструкции по применению «Алгоритм санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции» № 003-0116 от 25.05.2016, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [41].

3. Согласно данной инструкции первым этапом является сбор анамнеза в соответствии со стоматологической амбулаторной картой (форма № 043/у-10, приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.01.2011 г. № 24). Перед началом санации полости рта с использованием мест-

ного инъекционного обезболивания необходимо опросить пациента по прилагаемому перечню вопросов (приложение к инструкции по применению 1), представленному в приложении Г, с целью выявления состояний и заболеваний, сопровождающихся патологией печени для определения группы риска по развитию общих токсических реакций на местные анестетики [41]. Пациентов с положительными ответами на два и более вопроса из указанного перечня относят к группе риска развития токсических реакций на местные анестетики, в связи с чем их санация осуществляется следующим образом.

Санацию полости рта с использованием местного инъекционного обезболивания у данной категории пациентов начинают с квадранта, в котором:

- имеются зубы, подлежащие хирургическому/эндодонтическому лечению, более всего беспокоящие пациента (вызывающие болевые ощущения);
- имеются зубы с острыми краями, травмирующими мягкие ткани;
- имеются зуб(ы) с обострением очага хронической одонтогенной инфекции;
- имеется наибольшее число однокорневых зубов, подлежащих лечению (так как это влияет на срок проведения следующего этапа санации).

Если у пациента имеет место сочетание перечисленных факторов в пределах одного квадранта, то санацию полости рта следует начинать с квадранта, содержащего большее число факторов, переходя по убывающей к квадранту с меньшим числом факторов. На один квадрант челюсти проводят один вид проводникового обезболивания, при необходимости дополняя его инфильтрационной анестезией.

Следующий этап санации полости рта начинают после эпителизации ран или купирования болевых и неприятных ощущений на стороне предшествующих лечебных манипуляций. При этом последующие посещения врача-специалиста должны назначаться не ранее, чем через 4 суток с целью профилактики токсических реакций.

Описанный комплекс санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции позволяет минимизировать или полностью предотвратить развитие хронических токсических реакций на местные анестетики.

Электрорефлексотерапию следует выполнять при помощи девайсов с зональным электродом, воздействие осуществляется на акупунктурные точки ладонной поверхности первой фаланги больших пальцев пациента. Указанные зоны и локализованные на них кожные проекции акупунктурные точки в соответствии с системой су-джок корреспондируют челюстно-лицевую область. Также воздействие осуществляется и на нижнюю половину ладоней, что соответствует проекции отражения основных жизненно важных органов и систем.

Курс состоит из 5–7 процедур, которые следует выполнять непосредственно перед приемом у врача-стоматолога (то есть непосредственно перед инъекцией местного анестетика). Периодичность выполнения процедур соответствует периодичности приема у врача-стоматолога.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в журналах**

1. Походенько-Чудакова, И. О. Выбор метода обезболивания у пациентов с артериальной гипертензией на амбулаторном приеме у стоматолога-хирурга / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 134–137.

2. Походенько-Чудакова, И. О. Результаты изучения хронической токсичности при неоднократном введении местных анестетиков в область головы и шеи в условиях эксперимента / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 3 (29). – С. 68–71.

3. Походенько-Чудакова, И. О. Экспериментальное исследование хронической токсичности при неоднократном использовании артикаина для местной анестезии в области головы и шеи / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Стоматолог. – 2011. – № 3. – С. 28–30.

4. Максимович, Е. В. Патология гепатобилиарной системы у стоматологических пациентов как фактор риска развития общих осложнений / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Мед. журн. – 2012. – № 2 (40). – С. 81–83.

5. Походенько-Чудакова, И. О. Сравнительная оценка морфологических изменений при различных вариантах введения 2 % лидокаина гидрохлорида в условиях эксперимента / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 16–19.

6. Походенько-Чудакова, И. О. Динамика эпидемиологических характеристик пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции на амбулаторном приеме / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, М. Г. Станчик // Стоматолог. – 2013. – № 4. – С. 37–40.

7. Походенько-Чудакова, И. О. Выявление групп риска развития общих реакций на местные анестетики у пациентов на амбулаторном стоматологическом приеме / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Dental Magazine. – 2014. – № 2 (122). – С. 88–91.

8. Походенько-Чудакова, И. О. Анализ морфологических изменений печени и биохимических показателей сыворотки крови при частых повторных введениях местных анестетиков в эксперименте / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя, В. А. Пищик // Вятский мед. вестник. – 2015. – № 3. – С. 28–30.

9. Максимович, Е. В. Морфометрическая характеристика хронической токсичности при частом повторном введении местных анестетиков группы амидов в эксперименте / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 7–17.

10. Максимович, Е. В. Частота выявления пациентов группы риска развития токсических реакций на местные анестезирующие средства в условиях стоматологической поликлиники / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т. 3 (130). – С. 327–333.

11. Походенько-Чудакова, И. О. Гепатопротективный эффект рефлексотерапии у стоматологических пациентов группы риска развития токсических реакций на местные анестетики / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Мед. новости. – 2016. – № 9. – С. 73–76.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

12. Максимович, Е. В. Экспериментальное изучение влияния различных способов введения 2 % лидокаина гидрохлорида на морфологические изменения со стороны органов и систем / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова, С. Ф. Кураленя // Реабилитация в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2012», Минск, 3–4 мая 2012 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : И. М. Байриков [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2012. – С. 203–206.

13. Походенько-Чудакова, И. О. Системные токсические реакции на местные анестетики / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Реабилитация в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2012», Минск, 3–4 мая 2012 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : И. М. Байриков [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2012. – С. 9–11.

14. Походенько-Чудакова, И. О. Иммунотоксикологические исследования на местные анестетики в эксперименте / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Фундаментальные науки медицине : материалы междунар. науч. конф., Минск, 17 мая 2013 г. – Минск : Бел. навука, 2013. – С. 159–162.

15. Максимович, Е. В. Возможность применения электронейростимуляции для профилактики токсических реакций на местные анестетики на амбулаторном стоматологическом приеме / Е. В. Максимович // Перспективные научные направления в современной стоматологии : сб. тр. II стоматол. конгресса Республики Беларусь, Минск, 22–24 окт. 2014 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой, И. В. Токаревича ; редкол. : Л. А. Казеко [и др.]. – Минск, 2014. – С. 121–124.

16. Максимович, Е. В. Электрорефлексотерапия на амбулаторном стоматологическом приеме / Е. В. Максимович // Стоматолог. – 2014. – № 4 (15) [День высокой стоматологии в Республике Беларусь : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 1 апр. 2016 г.]. – С. 84–86.

17. Походенько-Чудакова, И. О. Хроническая токсичность местных анестетиков группы амидов. Экспериментальное исследование на кроликах породы «Шиншилла» / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя //

Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2014», Минск, 10–11 апр. 2014 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : Д. С. Аветиков [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2014. – С. 308–310.

18. Применение электронейростимуляции на стоматологическом приеме для профилактики токсических реакций на местные анестетики / Е. В. Максимович, И. Н. Новик, Е. Л. Володько, А. И. Прищепа // Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2014», Минск, 10–11 апр. 2014 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : Д. С. Аветиков [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2014. – С. 176–178.

19. Использование электрорефлексотерапии на стоматологическом приеме / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, И. Н. Новик, Е. Л. Володько, В. А. Володько // Актуальные вопросы и перспективы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : сб. тр. III стоматол. конгресса Республики Беларусь, Минск, 21–23 окт. 2015 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой, И. В. Токаревича, С. А. Наумовича ; редкол. : Л. А. Казеко [и др.]. – Минск, 2015. – С. 201–203.

20. Походенько-Чудакова, И. О. Исследование сыворотки крови в эксперименте при частых повторных введениях местных анестетиков в область головы и шеи / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : матеріали Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. Ю. И. Бернадского (1915–2006). – Киев, 2015. – С. 149–152.

21. Максимович, Е. В. Выявление групп риска развития общих реакций на местные анестетики на стоматологическом приеме / Е. В. Максимович // IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. Междунар. конгр. «Стоматология Большого Урала» : сб. ст. / под ред. Ю. В. Мандра. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016. – С. 232–234.

22. Походенько-Чудакова, И. О. Второй этап экспериментального исследования хронической токсичности местных анестетиков группы амидов / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Новая наука: от идеи к результату : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Сургут, 29 янв. 2016 г. – Стерлитамак : РИЦ АМИ, 2016. – Ч. 2. – С. 14–16.

23. Походенько-Чудакова, И. О. Рациональный метод санации полости рта с использованием местных анестетиков у пациентов групп риска хронической токсической реакции / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, Н. Э. Кедич // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием «Паринские чтения 2016», Минск, 5–6 мая 2016 г. / под общ.

ред. И. О. Походенько-Чудаковой ; редкол. : Д. С. Аветиков [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2016. – С. 202–204.

Тезисы докладов

24. Максимович, Е. В. Влияние рефлексотерапии на поведенческие и физиологические реакции лабораторных животных при введении местных анестетиков / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Актуальные вопросы и перспективы развития стоматологии : материалы конф. с междунар. участием, посвящ. юбилею зав. каф. хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ХНМУ, д-ра мед. наук, проф. Г. П. Рузина. – Харьков : ХГМУ, 2011. – С. 123–125.

25. Максимович, Е. В. Хроническая токсичность лидокаина и ее снижение при помощи рефлексотерапии по данным экспериментального исследования / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова, С. Ф. Кураленя // Комплексный подход к профилактике, лечению и реабилитации пациентов стоматологического профиля : сб. материалов 10-й междунар. науч.-практ. конф. по стоматологии в рамках 7-й междунар. специализир. выставки «Стоматология Беларуси 2011», Минск, 9–11 нояб. 2011 г. / под ред. Н. А. Юдиной [и др.] ; редкол. : А. С. Артюшкевич [и др.]. – Минск : Техника и коммуникации, 2011. – С. 280–283.

26. Походенько-Чудакова, И. О. Изучение токсичности местных анестетиков / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Актуальные вопросы и перспективы развития стоматологии : материалы конф. с междунар. участием, посвящ. юбилею зав. каф. хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ХНМУ, д-ра мед. наук, проф. Г. П. Рузина. – Харьков : ХГМУ, 2011. – С. 166–168.

27. Походенько-Чудакова, И. О. Снижение хронической токсичности лидокаина при помощи рефлексотерапии по данным экспериментального исследования / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Интегративная медицина : тез. докл. междунар. конф., Киев, Украина, 28 мая 2011 г. – Киев : Алтимед, 2011. – С. 133–135.

28. Походенько-Чудакова, И. О. Улучшение качества стоматологической помощи населению на основании внедрения новых научных разработок / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Комплексный подход к профилактике, лечению и реабилитации пациентов стоматологического профиля : сб. материалов 10-й междунар. науч.-практ. конф. по стоматологии в рамках 7-й междунар. специализир. выставки «Стоматология Беларуси 2011», Минск, 9–11 нояб. 2011 г. / под ред. Н. А. Юдиной [и др.] ; редкол. : А. С. Артюшкевич [и др.]. – Минск : Техника и коммуникации, 2011. – С. 298–299.

29. Походенько-Чудакова, И. О. Результаты экспериментального изучения морфологии печени при неоднократном введении местных анестетиков в область головы и шеи лабораторных животных / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // Пути повышения качества стоматологической помощи.

Образование, наука и практика в стоматологии : сб. тр. IX Всерос. стоматол. конф., Москва, 20–22 февр. 2012 г. – М. : МГМСУ, РАМН, 2012. – С. 174–175.

30. Максимович, Е. В. Влияние местных анестетиков группы амидов на состояние паренхиматозных органов по данным экспериментальных исследований / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова, С. Ф. Кураленя // Стоматолог. – 2013. – № 3 (10) [День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2013 : Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 5 апр. 2013 г.]. – С. 88–89.

31. Максимович, Е. В. Рефлексотерапия для обеспечения безопасности местного обезболивания в стоматологии / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии : сб. науч. тр. Вып. 10 / под ред. Е. Н. Рябокони [и др.]. – МЗ Украины, Харьк. нац. мед. ун-т. – Харьков : ХНМУ, 2013. – С. 106–108.

32. Максимович, Е. В. Исследование частых повторных введений 2 % раствора лидокаина в подчелюстную область кроликам породы Шиншилла / Е. В. Максимович // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 85-річчю з дня заснування Студентського наукового товариства ОНМедУ, Одеса, 22–24 квітня 2015 року : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2015. – С. 298–299.

33. Походенько-Чудакова, И. О. Проблемы ранней диагностики начальной стадии лекарственной патологии печени / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович // Клинико-морфологические аспекты регенеративной хирургии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 110-летию со дня рождения проф. С. П. Вилесова. – Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2015. – С. 207–210.

34. Pohodenko-Chudakova, I. O. Acupuncture in chronic toxicity reduction of local anaesthetics in experiment / I. O. Pohodenko-Chudakova, E. V. Maksimovich, S. F. Kuralenya // 5th Bulgarian Acupuncture Congress with International Participation, Sofia, Bulgaria, Oct. 26–28, 2012 : abstr. – Sofia, 2012. – P. 55–56.

35. Pohodenko-Chudakova, I. Investigation of possible common complications after the next injection of 2 % lidokaine in experiment / I. Pohodenko-Chudakova, E. Maksimovich // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2012. – [XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Dubrovnik, Croatia, Sept. 11–15, 2012 : abstr.]. – P. 348–349.

36. Pohodenko-Chudakova, I. Reduction of Sol. Lidocaini chronic toxicity with acupuncture according to the morphometric examination data / I. Pohodenko-Chudakova, E. Maksimovich, S. Kuralenya // XV World congress on medical acupuncture (ICMART), Athens, Greece, May 25–27, 2012 : abstr. book. – 2012. – P. 94–95.

37. Maksimovich, E. V. Modern acupuncture treatment methods in local anesthesia safety in stomatology / E. V. Maksimovich // ICMART XVI World Congress on Medical Acupuncture, Istanbul, Turkiye, Jun 6–8, 2014 : abstr. book. – Istanbul. – 2014. – P. 68.

38. Pohodenko-Chudakova, I. O. Method of prevention of toxic reactions to local anesthetics in dentistry / I. O. Pohodenko-Chudakova, E. V. Maksimovich // ICMART XVI World Congress on Medical Acupuncture, Istanbul, Turkiye, Jun 6–8, 2014 : abstr. book. – Istanbul. – 2014. – P. 34.

39. Pohodenko-Chudakova, I. O. Results of chronic toxicity study after repeated lidocain in the region of head and neck. Experimental case / I. O. Pohodenko-Chudakova, E. V. Maksimovitch, S. F. Kuralenya // J Craniomaxillofac Surg. – 2014. – Vol. 42, Suppl. [The XXII Congress of the Cranio-Maxillofacial Surgey, EACMFS 2014 : abstr., Prague, Czech Republic, Sept. 23–26, 2014]. – P. 1115.

Патент

40. Способ введения местного анестетика, предназначенного для использования в челюстно-лицевой области, лабораторному животному при экспериментальном тестировании на токсичность : пат 19428 Респ. Беларусь : МПК G 09B 23/28 (2006.01), A 61B 17/00 (2006.01) / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович ; дата публ.: 30.08.2015.

Инструкция по применению

41. Алгоритм санации полости рта пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции: инструкция по применению / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович. – Минск : БГМУ, 2016. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ**Максімовіч Кацярына Віктараўна
Эксперыментальна-клінічнае абгрунтаванне прафілактыкі таксічных
рэакцый на мясцовыя анестэтыкі ў стаматалогіі**

Ключавыя словы: гепататаксічнасць, мясцовыя анестэтыкі, эксперыментальная мадэль, марфалагічныя змяненні, рэфлексатэрапія, клініка-лабараторныя паказчыкі, стаматалагічныя пацыенты, групы рызыкі.

Аб'ект даследавання: у эксперыменце – 125 лабараторных белых мышэй, 23 труса, у клініцы – 96 пацыентаў, якія праходзілі санацыю поласці рота.

Прадмет даследавання: вывучэнне хранічных таксічных рэакцый на мясцовыя анестэтыкі групы амідаў пры іх частых паўторных уводзінах у вобласць галавы і шыі, прафілактыка хранічнай таксічнасці шляхам уключэння ў комплекс лячэбных мерапрыемстваў рэфлексатэрапіі.

Мэта даследавання: навукова абгрунтаваць і ўкараніць у практычную ахову здароўя комплекс мерапрыемстваў, які ўключае: выяўленне пацыентаў групы рызыкі развіцця хранічных таксічных рэакцый на мясцовыя анестэтыкі, якія прымяняюцца ў стаматалагічнай практыцы; распрацоўку мер прафілактыкі, заснаваных на выкарыстанні рацыянальнай сістэмы санацыі поласці рота і электранейрастымуляцыі.

Метады даследавання. Эксперыментальны этап: марфалагічныя, лабараторныя. Клінічны этап: клінічныя, лабараторныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: частыя паўторныя ўвядзенні мясцовых анестэтыкаў у сківічна-тваравую вобласць гепататаксічны. Электрарэфлексатэрапія з'яўляецца надзейным метадам прафілактыкі агульных таксічных рэакцый пры частым паўторным увядзенні мясцовых анестэтыкаў у стаматалогіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Рэкамендуецца: 1) для выкарыстання ва ўстановах аховы здароўя стаматалагічнага профілю для прафілактыкі развіцця хранічных таксічных рэакцый на мясцовыя анестэтыкі, якія прымяняюцца ў стаматалагічнай практыцы; 2) у планаванні аптымальнай схемы санацыі пацыентаў з многымі ачагамі хранічнай адантагеннай інфекцыі.

Галіна прымянення: медыцына, стаматалогія.

РЕЗЮМЕ

Максимович Екатерина Викторовна

Экспериментально-клиническое обоснование профилактики токсических реакций на местные анестетики в стоматологии

Ключевые слова: гепатотоксичность, местные анестетики, экспериментальная модель, морфологические изменения, рефлексотерапия, клинико-лабораторные показатели, стоматологические пациенты, группы риска.

Объект исследования: в эксперименте – 125 лабораторных белых мышей, 23 кролика, в клинике – 96 пациентов, saniрующих полость рта.

Предмет исследования: изучение хронических токсических реакций на местные анестетики группы амидов при их частых повторных введениях в область головы и шеи, профилактика хронических токсических реакций путем включения в комплекс лечебных мероприятий рефлексотерапии.

Цель исследования: научно обосновать и внедрить в практическое здравоохранение комплекс мероприятий, включающий: выявление пациентов группы риска развития хронических токсических реакций на местные анестетики, применяемые в стоматологической практике; разработку мер профилактики, основанных на использовании рациональной системы санации полости рта и электростимуляции.

Методы исследования. Экспериментальный этап: морфологические, лабораторные. Клинический этап: клинические, лабораторные.

Полученные результаты и их новизна: частые повторные введения местных анестетиков из группы амидов в челюстно-лицевую область гепатотоксичны. Электрорефлексотерапия является надежным методом профилактики общих токсических реакций при частом повторном введении местных анестетиков в стоматологию.

Рекомендации по использованию. Рекомендуется: 1) для использования в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля для профилактики развития хронических токсических реакций на местные анестетики, которые используются в стоматологической практике; 2) при планировании оптимальной схемы санации пациентов с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции.

Область применения: медицина, стоматология.

SUMMARY

Maksimovich Katsiaryna Viktarauna

Experimental and clinical basing of local anesthetics toxic reactions prevention in dentistry

Key words: hepatotoxicity, local anesthetics, experimental model, morphological changes, electroacupuncture, clinical and laboratory data, dental patients at risk group.

Target of research: in the experiment – 125 mice, 23 rabbits, in the clinic – 96 patients sanitizing the oral cavity.

Subject of research: amide local anesthetic chronic toxic reactions study at their frequent injections in maxilla-facial and neck area, prevention of amide local anesthetic chronic toxicity with reflexology.

Aim of research: to study chronic toxic reactions of the amide group local anesthetics at their frequent repeated injections in the area of head and neck, to prevent chronic toxicity by incorporating to the complex treatment management the reflexology.

Methods of research. Experimental stage: morphological, laboratorial. Clinical stage: clinical, laboratorial.

Obtained results and their novelty: frequent repeated injections of the amide group local anesthetics in the maxillofacial region are hepatotoxic. Electroreflexotherapy is a reliable method of preventing the common toxic effects of frequently repeated local anesthetic injections in dental patients.

Recommendations for use. Recommended: 1) for use in dental health care facilities for the prevention of chronic toxic reactions to local anesthetics used in the dental practice; 2) in planning the optimal rehabilitation scheme of patients with multiple foci of chronic odontogenic infection.

Scope of application: medicine, dentistry.

Подписано в печать 15.02.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,67. Тираж 60 экз. Заказ 98.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.