

ОБЗОРЫ

УДК 616.37-002.4-022-084

Т.Э. Доржиев¹, В.Е. Хитрихеев¹, В.П. Саганов¹, Л.Д. Раднаева^{1, 2}

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия
² ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, Улан-Удэ, Россия

В обзоре обобщаются современные сведения о распространенности, методах диагностики и лечения флегмон челюстно-лицевой области. Рассматриваются преимущества метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Обсуждается роль данного метода диагностики в профилактике развития тяжелых осложнений.

Ключевые слова: флегмоны челюстно-лицевой области, газовая хроматография – масс-спектрометрия

OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MAXILLA-FACIAL AREA PHLEGMONS (LITERATURE REVIEW)

T.E. Dorzhiev¹, V.E. Khitrikheev¹, V.P. Saganov¹, L.D. Radnaeva^{1, 2}¹ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia
² Baikal Institute of Nature Management SB, RAS, Ulan-Ude, Russia

Maxillo-facial area phlegmon is a common, serious, costly and deadly disease. Over the last decade, the attention of researches and clinical was focused on the search the optimal methods of diagnosis and treatment of this pathology. It is necessary for timely initiation of adequate causal antibiotic therapy and prevention of complications. Gas chromatography – mass-spectrometry is one of the most powerful analytical methods to obtain data on the exciter. The review highlights the current understanding of the role and potential of the method in the improvement of measures aimed at prevention and treatment of phlegmons and their complications.

Key words: maxillo-facial area phlegmons, gas chromatography – mass-spectrometry

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Только в структуре хирургической патологии на их долю приходится 30–35 % случаев, т.е. 1/3 всех больных. Ежегодно в России и странах СНГ регистрируется около 5 млн больных ГВЗ, а у 7 % умерших в стационаре ГВЗ явились основной причиной смерти. Учитывая широкое распространение, трудности диагностики, лечения и профилактики, а также огромный экономический ущерб, причиняемый ГВЗ, следует отметить, что из чисто медицинской проблемы они перерастают в проблему общесоциальную [9].

Особое внимание клиницистов и исследователей привлекают распространенные гнойные процессы мягких тканей челюстно-лицевой области (ЧЛО) как наиболее часто приводящих к развитию осложнений, представляющих серьезную опасность для жизни больных.

Диагностика и лечение одонтогенных флегмон – основная проблема в клинике челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) [6]. За последние годы число больных с данной патологией неуклонно увеличивается [4]. Растет удельный вес пациентов с вялым течением, стертой клинической картиной, что обуславливает затруднение диагностики грозных осложнений

этих заболеваний [6, 7]. Необходимо отметить, что наиболее тяжелое течение приобретают те формы гнойно-воспалительных заболеваний, распространенные на несколько областей головы и шеи, что обусловлено анатомо-топографическими особенностями строения [8].

Определенное неблагоприятное значение в развитии флегмон оказывают сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хронический алкоголизм, гормонозависимая бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность, патологическое ожирение и лучевая терапия.

Определение тяжести состояния больного во многом основывается на профессиональном опыте хирурга. Однако субъективное суждение врача должно быть подтверждено рядом объективных критериев. В настоящее время в медицине все шире используется направление, которое относят к ряду интегральных математических методов оценки любого патологического процесса – научное прогнозирование [3]. С помощью стандартных критериев оценки тяжести процесса появляется возможность корректно распределять пациентов на группы, разрабатывать прогностические схемы, а также проводить контролируемые рандомизированные исследования эффективности различных методов лечения [6].

Основным методом исследования возбудителей при гнойно-воспалительной патологии ЧЛО остается бактериологический анализ посева раневого отделяемого, но данный процесс длительный, трудоемкий и дорогой. Период с момента доставки анализа в лабораторию до получения полного развернутого ответа составляет от 7 до 10 дней. Эффективное же лечение требует быстрой идентификации патогена как аэроба или анаэроба для проведения адекватной антибактериальной терапии. Ответ же из бактериологической лаборатории приходит обычно к моменту выписки больного из стационара, и он не всегда является адекватным, так как при отсутствии в клинике анаэрозоносности выявить анаэробную инфекцию становится невозможным. По данным В.Н. Царева и Р.В. Ушакова, анаэробные бактерии составляют до 79 % микробной флоры гнойной раны. По данным же Шаргородского, у 44 % больных высевались анаэробы, в 10 % случаев они были представлены в виде микробных ассоциаций, среди которых преобладали неклостридиальные грамотрицательные микроорганизмы рода *Bacteroides* (рис. 1).

Как мы видим, основными этиологическими агентами ГВЗ являются условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), подавляющее большинство которых – представители нормофлоры (НФ) организма человека, доминирующая роль среди них принадлежит неспорообразующим анаэробным бактериям (НАБ) [5]. НАБ представляют собой чрезвычайно многочисленную группу микроорганизмов, относящихся к различным родам и семействам, морфологически представленную грамположительными и грамотрицательными кокками, палочками, а также извитыми и ветвящимися формами. Все эти организмы характеризуются строгим анаэробизмом, чувствительностью к токсическому действию кислорода воздуха, отсутствием спор, сложными питательными потребностями. Среди НАБ есть патогенные (*Treponema pallidum*, *Borellia recurrentis*), условно-патогенные и сапрофитические виды. Большинство неспорообразующих анаэробных бактерий – представители УПМ,

которые преобладают в НФ человека и животных. Так, в ротовой полости соотношение анаэробов и аэробов/ факультативных анаэробов 100 : 1, в толстой кишке – 1000 : 1. Однако в природе встречаются и свободноживущие виды. В общей сложности описано около 800 видов НАБ, из них имеют отношение к человеку около 400 видов, а клинически значимых видов еще меньше. При этом на 70–80 % они представлены бактероидами, превотеллами, порфиромонадами, пептококками, пептострептококками, вейлонеллами [2]. НАБ продуцируют целый ряд токсинов. Разнообразные токсины продуцируют фузобактерии и бактероиды. *Fusobacterium necrophorum* синтезирует лейкоцетин, гемолизин. *F. nucleatum* образует гемагглютинины, некоторые виды НАБ вырабатывают бактериоцины, а такие метаболиты, как летучие жирные кислоты (ЛЖК), угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов.

Анаэробная неклостридиальная инфекция (АНИ) развивается чаще всего у иммунокомпромированных больных как оппортунистическая эндогенная аутоинфекция. В 25–80 % случаев АНИ протекает как смешанная аэробно-анаэробная инфекция (от 2/3 до 3/4 всех ГВЗ).

К экспресс-методам микробиологической диагностики следует отнести физико-химические методы анализа химического состава микробной клетки и продуктов ее метаболизма. Газовая хроматография – масс-спектрометрия (ГХ-МС) относится к данным методам. Наибольшее распространение она получила при экспресс-диагностике анаэробной инфекции.

Метод детектирования микроорганизмов по видоспецифическим высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричному РНК. Для реализации метода используется хромато-масс-спектрометрия с мультиионным селек-

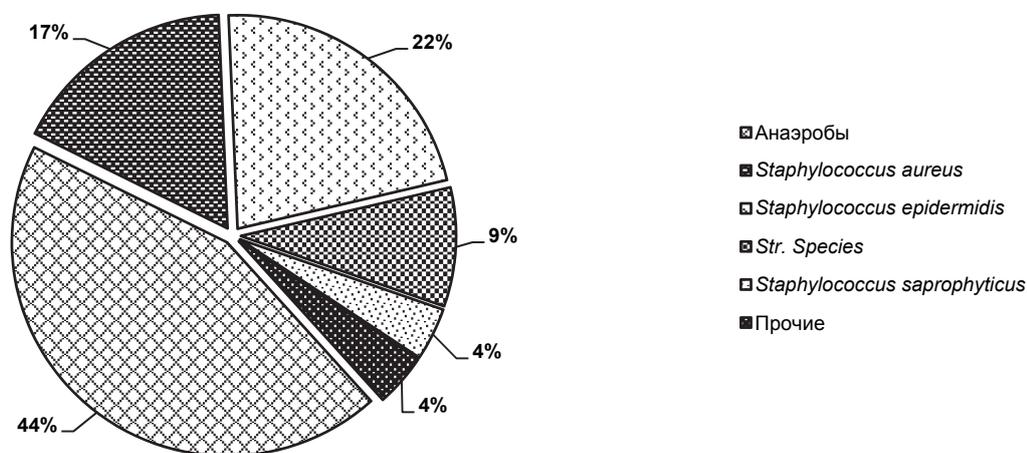


Рис. 1. Микроорганизмы, высеваемые при бактериологическом анализе посева раневого отделяемого.

тивным детектированием структурных ЖК-маркеров микроорганизмов.

Обнаруженный в результате систематических исследований гомеостаз микробных маркеров в крови и адекватность его профиля составу кишечной микрофлоры здорового человека обеспечил уникальную возможность мониторить состояние микробиоты кишечника неинвазивным экспрессным методом – по анализу крови. Метод позволяет одновременно контролировать маркеры практически всех клинически значимых микроорганизмов – симбионтов человека. Поэтому анализ крови используется в настоящее время в ряде клиник Москвы для изучения микроэкологического статуса внутренних органов и кожи человека, обнаружения воспалений неизвестной этиологии, определения антигенов и их носителей при раневой и послеоперационной инфекции, перитоните, септических состояниях, лихорадках, заболеваниях респираторной и мочеполовой сферы.

По сравнению с традиционными методами бактериологического исследования, использование хемодифференциации микроорганизмов с помощью ГХ-МС позволяет значительно сократить время и стоимость исследования, минуя стадии повторных пересевов первичных колоний и тестовых ферментаций, которые особенно сложны и трудоемки для анаэробов. Метод позволяет не только определять маркерные вещества микроорганизмов в прямом анализе клинического материала, выявлять и количественно определять состав микробного сообщества инфекции или изменение микроэкологического статуса организма человека, в том числе на коже, где липидные компоненты микроорганизмов замаскированы веществами кожного сала – себума. Одновременно метод ГХ-МС с капиллярными колонками высокого разрешения обеспечивает анализ 122 веществ самого себума, что расширяет информативность диагностики дерматитов.

Применяемые на сегодняшний день в клинической практике методы диагностики инфекции имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо дороговизны и длительности, является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего анаэробов. Используемый в качестве дополнительного к классическому иммуно-серологический метод является непрямым: определяет не возбудитель, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы (ПЦР, гибридизация РНК, ДНК), при несомненных преимуществах – прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций – имеют такие серьезные недостатки, как чистые ложно-положительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки.

Из всего вышесказанного вытекает востребованность в надежном экспрессном методе диагностики возбудителей инфекции. Предлагаемый метод ГХ-МС позволяет детектировать в исследуемых образцах

маркеры – компоненты микробной клетки – широкого спектра микроорганизмов собственной и инородной микробиоты человека. Метод является высокочувствительным, экспрессным (2,5 часа на полный цикл исследования), универсальным, экономичным и имеет широкий диагностический спектр. Он легко поддается стандартизации, для его реализации используются доступные любым лабораториям химические реактивы и методики пробоподготовки. Метод автоматизирован, что обуславливает простоту лабораторной диагностики. Предлагаемый метод ГХ-МС обеспечивает возможность при проведении анализа одного образца одновременного детектирования десятков маркеров микроорганизмов и 122 веществ из состава ЖК, стерина и спиртов кожного сала. Диагностические возможности метода для выявления маркеров в клинических материалах представляются перспективными.

Известно, что состав жирных кислот микроорганизмов видоспецифичен и используется для их идентификации в чистой культуре [10]. Кроме того, у многих микробов имеются индивидуальные маркеры специфичные для таксонов разного уровня (семейства, рода или вида), по которым их можно определять количественно в объектах окружающей среды и клинических пробах. Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре.

При анализе всех компонентов-маркеров в совокупности нетрудно определить род или вид присутствующего микроорганизма либо исключить микроорганизмы, маркеры которых отсутствуют, например, отсутствие оксикислот сразу же исключает из анализа грамотрицательные микробы, отсутствие альдегидов – большую группу плазмогенсодержащих организмов; наличие / отсутствие альфа-оксикислот предполагает или отвергает наличие видов, для которых характерны сфинголипиды, включающие в себя альфа-оксикислоты. Наличие ненасыщенных, циклопропановых, разветвленных изомеров и их комбинаций лежит в основе алгоритма идентификации [1].

На основании приведенных выше данных можно заключить, что проблема оптимизации диагностики и лечения флегмон челюстно-лицевой области остается актуальной, и немаловажную роль имеет ранняя верификация возбудителей. Интерес представляет использование ГХ-МС-метода, внедрение его в практическую деятельность врачей стационаров республики Бурятия. ГХ-МС-метод позволит выработать схему рациональной антибактериальной терапии, алгоритм прогнозирования возникновения грозных осложнений флегмон ЧЛО.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бустов Ю.С. и др. Методика определения микроорганизмов при инфекции кожи и сопутствующем дисбиозе кишечника по химическим маркерам с

применением метода хромато-масс-спектрометрии: учебно-методическое пособие. – М., 2009. – 36 с.

Bustov YS et al. (2009). Method of determination of microorganisms at the skin infection and concomitant intestinal dysbiosis [Metodika opredelenija mikroorganizmov pri infekcii kozhi i sopushtvujushhem disbioze kishchnika po himicheskim markeram s primeneniem metoda hromato-mass-spektrometrii: uchebno-metodicheskoe posobie], 36.

2. Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.П. Современное состояние лабораторной диагностики инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробами, и пути ее совершенствования // Вестник АМТН. – 2010. – № 1. – С. 15–22.

Vorobyov AA, Mironov AY, Pashkov EP (2010). Modern state of laboratory diagnostics of infections caused by nonsporeforming anaerobic microorganisms and methods of its development [Sovremennoe sostojanie laboratornoj diagnostiki infekcij, vyzyvajemyh nesporoobrazujushhimi anajerobami, i puti ee sovershenstvovaniya]. *Vestnik AMTN*, 1, 15-22.

3. Воробьев А.А. и др. Состояние проблемы инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробными бактериями // Вестник РАМН. – 1996. – № 2. – С. 3–8.

Vorobyov AA et al. (1996). State of problem of infections caused by nonsporeforming anaerobic bacteria [Sostojanie problemy infekcij, vyzyvajemyh nesporoobrazujushhimi anajerobnymi bakterijami]. *Vestnik RAMN*, 2, 3-8.

4. Дурново Е.А. и др. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 29–31.

Durnovo EA et al. (2010). Clinical-immunological features of complicated course of odontogenous phlegmons of maxillo-facial area [Kliniko-immunologicheskie osobennosti oslozhnennogo techenija odontogennyh flegmon cheljustno-licevoj oblasti]. *Stomatologija*, 2, 29-31.

5. Миронов А.Ю. Современные подходы к лабораторной диагностике анаэробной неклостридиальной инфекции // Клини. лаб. диагн. – 2011. – № 8. – С. 25–28.

Mironov AY (2011). Modern approaches to the laboratory diagnostics of anaerobic non-clostridial infection [Sovremennye podhody k laboratornoj diagnostike anajerobnoj neklostridial'noj infekcii]. *Klin. lab. diagn.*, 8, 25-28.

6. Миронов А.Ю., Пашков Е.П. Неспорообразующие анаэробы и их роль в патологии человека: лекция. – М., 1990. – С. 66.

Mironov AY, Pashkov EP (1990). Nonsporeforming anaerobic microorganisms and their role in human's pathology [Nesporoobrazujushhie anajeroby i ih rol' v patologii cheloveka: lekcija], 66.

7. Русакова Е.В. и др. Микробиологическая оценка эффективности комплекса лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 102–108.

Rusakova EV et al. (2010). Microbiological assessment of the effectiveness of complex of treatment of patients with maxillo-facial area phlegmons [Mikrobiologicheskaja ocenka jeffektivnosti kompleksa lechenija bol'nyh s flegmonami cheljustno-licevoj oblasti]. *Stomatologija*, 2, 102-108.

8. Соловьев М.М., Большаков О.П. Абсцессы и флегмоны головы и шеи. – М.: Мед-пресс, 2001. – 230 с.

Solovyov MM, Bolshakov OP (2001). Abscesses and phlegmons of head and neck [Abscessy i flegmony golovy i shei], 230.

9. Стручков В.И. Проблемы инфекции в хирургии: Актовая речь. – М., 1995.

Struchkov VI (1995). Problems of infection in surgery [Problemy infekcii v hirurgii: Aktovaja rech']. – М., 1995.

10. Stead DE, Sellwood JE, Wilson J et al. (1992). Evaluation of a commercial microbial identification system based on fatty acid profiles for rapid, accurate identification of plant pathogenic bacteria. *J. Appl. Bacteriol.*, 72, 315-321.

Сведения об авторах Information about the authors

Доржиев Тимур Эрдэмович – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского института Бурятского государственного университета (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; e-mail: dorzhievte@mail.ru)

Dorzhiiev Timur Erdemovich – Postgraduate of the Department of Hospital Surgery of Medical Institute of Buryat State University (Pavlova str., 12, Ulan-Ude, Russia, 670031; e-mail: dorzhievte@mail.ru)

Хитрихеев Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института Бурятского государственного университета

Khitrikheev Vladimir Yevgenyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Medical Institute of Buryat State University

Саганов Владислав Павлович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Бурятского государственного университета

Saganov Vladislav Pavlovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery of Buryat State University

Раднаева Лариса Доржиевна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации Бурятского государственного университета, заведующая лабораторией химии природных систем Байкальского института природопользования СО РАН

Radnaeva Larisa Dorzhievna – Doctor of Chemical Sciences, Head of Department of Pharmacy of Buryat State University, Head of the Laboratory of Chemistry of Natural Systems of Baikal Institute of Nature Management SB RAS