

О. В. Галимов, Р. М. Хафизов, А. И. Абдуллин, З. А. Хамитова,
Е. С. Галимова, В. О. Ханов, Т. Ш. Мурзагалин

Лечение пациентов с использованием коллагеновых препаратов

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Проанализированы результаты лечения 60 больных с гнойными ранами различного происхождения и локализации с использованием коллагеновой губки, содержащей бактерии *Bacillus subtilis*, экстракт люцерны, α -интерферон. Эффективность лечения оценивалась клиническим, гистологическим, цитологическим и бактериологическим методами. Применение данного метода позволило ускорить заживление ран и уменьшить сроки стационарного лечения.

Ключевые слова: раневая инфекция, заживление раны, коллаген, пробиотики, альфа-интерферон.

Современные принципы гнойной хирургии предполагают дифференцированное применение перевязочных средств в зависимости от фазы раневого процесса. В последние десятилетия с этих позиций все шире используются биодеградирующие препараты на основе коллагена¹⁻⁷. Коллаген и продукты его распада в ране играют основную роль в агрегации тромбоцитов и активации продукции тромбоцитарного фактора роста, который усиливает пролиферацию фибробластов; хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, продуцирующих цитокины — факторы роста фибробластов и синтеза коллагена (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и др.); пролиферации фибробластов. Репаративную функцию экзогенного коллагена можно усилить введением в состав препаратов лекарственных стимуляторов регенерации (метилурацил, хонсурид, цитохром С, облепиховое масло и др.)⁵.

Нами изучено воздействие на гнойную рану коллагеновых покрытий, содержащих бактерии *Bacillus subtilis*, экстракт травы люцерны посевной, человеческий лейкоцитарный интерферон. Фундаментальные исследования современной науки позволили разработать и внедрить в практику многие пробиотики, основу которых составляют живые микробные культуры (Бактиспорин, Биоспорин, Бактисубтил и др.). Имеются основания для их использования при лечении гнойных ран^{3, 4}.

Субстанция экстракта травы люцерны и лекарственные средства на его основе обладают противовоспалительным, антиоксидантным, анаболическим, антибактериальным и иммуномодулирующим эффектами². Многие исследователи отмечают ранозаживляющий и антибактериальный эффекты человеческого лейкоцитарного интерферона (α -интерферона)⁶.

В основную группу включили 60 больных, в лечении которых применялись коллагеновые покрытия. В полость гнойной раны или на раневую поверхность помещали коллагеновые губки: в первой фазе раневого процесса — покрытия, содержащие бактерии *Bacillus subtilis*, во второй — экстракт люцерны и интерферон. Губки меняли по мере биодеградации 60 пациентов, получавших традиционное лечение с применением протеолитических ферментов, антисептиков, мазей на полиэтиленгликолевой основе, составили контрольную группу. Общая медикаментозная терапия в этих группах была одинаковой. Распределение вариантов лечения в основной и контрольной группах пациентов проводилось методом стратифицированной рандомизации. Гнойные раны у 40 пациентов (33%) возникли после травмы, у 51 (43%) — в результате хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, у 16 (13%) — после нагноения послеоперационной раны, у 13 (11%) — в результате трофических нарушений при сахарном диабете или хронической венозной недостаточности. Возраст больных варьировал от 16 до 74 лет.

Результаты лечения больных с гнойными ранами оценивали на основании динамики клинической картины (общих и местных симптомов гнойно-воспалительного процесса), лабораторных показателей, данных бактериологического, морфологического и цитологического исследования.

Эффективность местного лечения мы оценивали по визуальной характеристике ран (характер и количество раневого отделяемого,

Дата поступления 07.09.06

состояние тканей в ране, наличие и выраженность воспаления), выраженность боли в области раны при перевязках и в покое.

У больных основной группы уже на 3–4 сутки стихали перифокальные воспалительные явления, значительно уменьшалось количество раневого экссудата (табл. 1), который приобретал серозно-гнойный характер. У больных контрольной группы соответствующее состояние наблюдалось только на 5–7 сутки.

Коллагеновые покрытия обеспечивали хороший дренирующий эффект, перевязки проводились безболезненно в большинстве случаев, так как отсутствовала необходимость удалять их из раны. В контрольной группе при использовании мази у многих больных наблюдалось прилипание повязки к ране. Удаление марлевых повязок сопровождалось травматизацией тканей и выраженными болевыми ощущениями, что требовало введения анальгетиков перед перевязкой и усложняло ее процедуру.

Побочные эффекты при использовании коллагеновых покрытий отмечены в 5% случаев. В основном это были случаи появления кратковременного жжения и зуда в области раны. В

контрольной группе побочные эффекты достигали 10% и проявлялись сыпью и зудом.

В комплекс клинической оценки эффективности местного лечения были включены следующие параметры: уменьшение размеров раневой поверхности, очищение раны от гнойно-некротического отделяемого, появление грануляций, начало краевой эпителизации. Полученные данные свидетельствуют, что очищение раны и наступление второй фазы по всем параметрам, характеризующим раневой процесс, при использовании коллагеновых покрытий происходило быстрее, чем в контрольной группе (табл. 2).

Скорость заживления раны (СЗР) в процентах определяли по методике Л. Н. Поповой (1942):

$$CPЗ = \frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot t}, \quad (1)$$

где S — величина площади раны при предыдущем измерении;

S_n — величина площади в настоящий момент;

t — число дней между измерениями

Таблица 1
Динамика количества и характера раневого отделяемого у больных с гнойными ранами

Вид отделяемого	Основная группа		Контрольная группа	
	1 сутки	3–4 сутки	1 сутки	3–4 сутки
Количество раневого отделяемого				
нет	—	—	—	—
скудное	6	16	5	7
умеренное	20	39	19	31
обильное	34	5	36	22
Характер раневого отделяемого				
гнойное	54	17	55	43
серозно-гнойное	6	40	5	17
серозное	—	3	—	—

Таблица 2
Динамика заживления гнойных ран в основной и контрольной группах больных

Группа	Острый гнойный процесс (флегмона и др.)		Хроническая рана (трофические язвы)	
	основная	контрольная	основная	контрольная
Количество больных	54	55	6	5
кратность перевязок	1 раз в 2–4 дня	ежедневно	1 раз в 3–5 дней	1 раз в 2 дня
очищение раны (сутки)	$4.8 \pm 0.2^*$	$5.6 \pm 0.2^*$	$7.8 \pm 0.7^{**}$	$10.4 \pm 1^{**}$
грануляции начало эпителизации (сутки)	$5.9 \pm 0.9^*$	$7.3 \pm 0.8^*$	$11.5 \pm 1.1^{**}$	$15.2 \pm 1.3^{**}$
субъективные ощущения (кол-во больных)				
боль	0	18	1	2
жжение	3	4	0	0
зуд	0	1	0	1
сроки лечения (сутки)	$11.3 \pm 0.3^*$	$13.6 \pm 0.4^*$	$19.2 \pm 0.6^{**}$	$22.6 \pm 0.5^{**}$

Примечание: * и ** — статистически значимые различия между соответствующими показателями основной и контрольной групп ($p < 0.05$)

Скорость заживления раны в основной группе составила 7.4 ± 0.6 , в контрольной — $5.9 \pm 0.4\%$ за сут. Сроки лечения в основной группе составили 11.3 ± 0.3 , тогда как в контрольной группе 13.6 ± 0.4 сут. В среднем сроки лечения в основной группе были меньше на 2 сут.

Бактериологическое исследование показало, что основными возбудителями гнойного процесса у больных основной и контрольной групп являлись стафилококки, реже — грам-отрицательная флора. Во второй фазе раневого процесса наблюдалось вторичное инфицирование раны, преимущественно в контрольной группе больных. Высеивались стафилококки, синегнойная палочка, протей и др. как в монокультуре, так и в ассоциации. У 75.0% больных основной группы и 10.0% пациентов контрольной группы отмечалось прогрессивное снижение бактериальной обсемененности. У большинства больных контрольной группы микробная обсемененность длительно сохранялась на высоком уровне и к пятым суткам составляла 10^5 микроорганизмов на 1 г ткани. В основной группе пациентов на 5-е сутки лечения количество микроорганизмов в ране находилось на уровне 10^3 на 1 г ткани (табл. 3), а у 20.0% больных их рост не отмечался. В первой фазе в ране определялись бактерии *Bacillus subtilis* в количестве 10^4 – 10^5 на 1 г ткани (первые 7–10 сут.).

Таблица 3
Динамика количества микроорганизмов в гнойных ранах

Сроки лечения	Количество микроорганизмов в 1 г ткани	
	основная группа	контрольная группа
1 сутки	$4.1 \pm 0.8 \times 10^7$	$3.8 \pm 1.0 \times 10^7$
5 сутки	$2.9 \pm 0.4 \times 10^3^*$	$2.3 \pm 0.7 \times 10^5^*$
10 сутки	нет роста	$1.6 \pm 0.3 \times 10^3$

* — статистически значимые различия между показателями ($p < 0,01$)

Морфологическое исследование препаратов, полученных в первые сутки, показало, что в дне раны определяется отечная ткань, выраженная инфильтрация лейкоцитами (преимущественно нейтрофильными), микроорганизмами (рис. 1). Отмечаются расстройства микроциркуляции в виде гемо- и лимфостаза, набухания эндотелиоцитов, отека ткани. Наблюдается гибель части групп жировых клеток и резорбция их макрофагами.

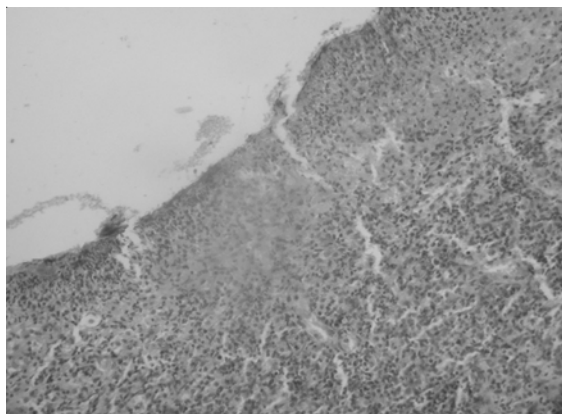


Рис. 1. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация и фибриновый экссудат в ткани раны до начала лечения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

На четвертые сутки у больных основной группы происходило снижение количества лейкоцитов в окружающих рану тканях, увеличивалось количество макрофагов, обнаруживались юные и возрастало содержание зрелых фибробластов. Воспалительные изменения (повышенная сосудистая проницаемость, явления отека, лейкоцитарная инфильтрация) были выражены в меньшей степени, чем в контрольной группе больных. Появлялись островки грануляционной ткани с фибробластами, которые постепенно заполняли раневой дефект. К восьмым суткам наблюдалось дальнейшее увеличение количества фибробластов и созревание грануляционной ткани, нормализация системы микроциркуляции — уменьшались сосудистая проницаемость и инфильтрация стенок лейкоцитами (рис. 2). К 12 суткам созревание грануляционной ткани прогрессировало, отмечалась краевая эпителизация, увеличивалось содержание фиброкластов, участвующих в перестройке соединительной ткани.

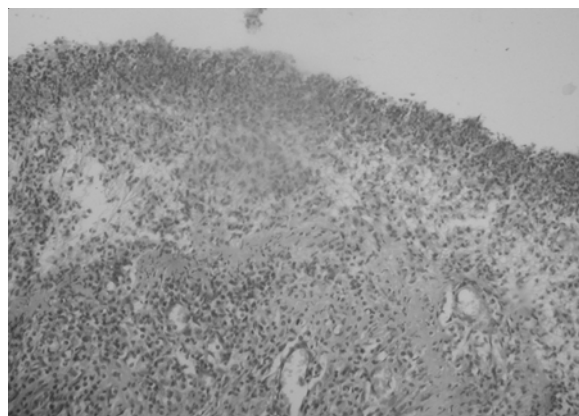


Рис. 2. Формирование грануляционной ткани и умеренная воспалительная инфильтрация через 8 суток лечения коллагеновыми покрытиями. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Динамика цитологической характеристики ран

Тип цитограммы	Основная группа			Контрольная группа		
	1 сутки	4 сутки	8 сутки	1 сутки	4 сутки	8 сутки
Некротический	28	—	—	27	2	—
Дегенеративно-воспалительный	2	1	—	3	20	1
Воспалительный	—	27	—	—	7	9
Воспалительно-регенеративный	—	2	3	—	1	15
Регенеративный	—	—	27	—	—	5

В контрольной группе на четвертые сутки сохраняются расстройства микроциркуляции в виде гемо- и лимфостаза, разрыхления базальных мембран, формирования микротромбов. Дифференцированные формы фибробластов немногочисленны, преобладают юные фибробласты. Островки грануляционной ткани обнаруживаются лишь на восьмые сутки. К 12 суткам в большинстве случаев отмечается сохранение воспалительной реакции с дальнейшим фиброзированием и эпителизацией.

Оценка мазков-отпечатков проводилась у 30 больных основной группы и 30 — контрольной (табл. 4). В первые сутки цитограмма пациентов обеих групп представлена большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, микроорганизмами и некротическим детритом.

На четвертые сутки в мазках-отпечатках больных основной группы обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты в малом количестве, лимфоциты, единичные эозинофилы, макрофаги с фагоцитированными микробными клетками. Появляются юные фибробласты в большом количестве. На восьмые сутки микробных клеток в цитограмме не встречается. Преобладают профибробласты и фибробласты, отмечается активный рост грануляционной ткани. Клеточный состав также представлен макрофагами, единичными фагоцитирующими лейкоцитами, эндотелиоцитами, эпителиальными клетками.

В мазках-отпечатках пациентов контрольной группы на четвертые сутки в большом количестве содержатся микроорганизмы, нейтрофильные лейкоциты. Макрофаги встречаются реже, чем в основной группе. Появляются единичные профибробласты. На восьмые сутки в цитограмме еще встречаются микробные клетки, множество фагоцитирующих лейкоцитов. Соединительно-тканых клеток значительно меньше, чем в мазках-отпечатках больных основной группы.

Таким образом, установлено, что изученные комбинированные коллагеновые покрытия по сравнению с традиционными методами местного лечения имеют следующие преимущества:

- ускоряют сроки очищения ран от гноя и некротических масс на 2—3 сут;
- более эффективно стимулируют развитие грануляционной ткани;
- имеют меньше побочных реакций, лучше переносятся больными;
- уменьшают расход перевязочного материала;
- активно влияя на регенерацию и эпителизацию, сокращая сроки лечения, коллагеновые покрытия могут эффективно использоваться для подготовки раневой поверхности к аутодермопластике при больших площадях раневой поверхности;
- коллагеновые препараты просты в использовании, их применение возможно как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Литература

1. Коллагенопластика в медицине / Под ред. В. В. Кованова, И. А. Сыченикова. — М.: Медицина, 1978. — 256 с.
2. Лукманова К. А. Разработка полифункциональных лекарственных средств и биологически активной добавки на основе экстракта травы люцерны посевной: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Уфа, 2000. — 41 с.
3. Горшевикова Э. В., Фурманов Ю. А., Слабоспицкая А. Т. и др. // Клиническая хирургия. — 1992. — №9—10. — С. 30.
4. Смирнов В. В., Резник С. Р., Вьюницкая В. А. и др. // Микробиологический журнал. — 1993. — Т. 55, № 4. — С. 92.
5. Ханин А. Г., Суховеров А. С. // Хирургия. — 1997. — №6. — С. 44.
6. Bhartiya D., Sklarsh J. W., Maheshwari R. K. // J. Cell Physiol. — 1992. — Vol. 150. — №2. — P. 312.
7. Hart J., Silcock D., Gunnigle S. et al. // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2002. — Vol. 34. — №12. — P. 1557.