

МОРФОЛОГИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ ПРИ ЕЁ ЛЕЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Л.С.Васильева¹, С.С.Казанков², Л.К.Куликов³, А.А.Смирнов³, В.Ф.Соботович³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, ²НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД» на ст. Иркутск — пассажирский, гл. врач — к.м.н. Е.А. Семеничева, ³Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Изучено терапевтическое действие препаратов, содержащих биологически активные вещества, — «Абисил-1», «Куриозин», «Антиран», а также метода ультразвуковой кавитации на этапах лечения экспериментальной инфицированной хронической раны. Установлено, что наиболее эффективным средством является препарат «Антиран». Применение этого препарата в сочетании с УЗК значительно улучшает результаты лечения, что обусловлено более быстрым очищением раны за счет механического удаления детрита и бактерицидного эффекта ультразвука.

Ключевые слова: хроническая рана, воспаление, заживление ран.

MORPHOLOGY OF INFECTED CHRONIC WOUND IN THE TREATMENT WITH LOCAL BIOLOGICALLY ACTIVE DRUGS

L.S. Vasilieva¹, S.S. Kazankov², L.K. Kulikov³, A.A. Smirnov³, V.F. Sobotovitch³

¹Irkutsk Medical University, ²Irkutsk Railway Clinic, ³Irkutsk Postgraduate Medical Institute

Summary. Therapeutic action of biologically active drugs «Abisil-1», «Kuriozin», «Antiran» and method of ultrasonic cavitation are studied on the stage of treatment of experimental infected wound. «Antiran» is considered as more effective drug. Application of this drug with ultrasonic cavitation significantly improved the results of treatment, that is related to rapid wound cleansing because of mechanical removal of detritus and bactericidal effect of ultrasound.

Key words: chronic wound, inflammation, wound healing.

Проблема хронических, длительно незаживающих инфицированных ран, как правило, решается с позиции коррекции фоновых заболеваний, определяющих хронизацию воспалительного процесса (нейродистрофия, ангиопатия, сахарный диабет и т.п.), что, безусловно, патогенетически оправдано. Вместе с тем, учитывая, что фоновые заболевания приводят к ослаблению функциональной активности клеток, участвующих в воспалительном процессе, целесообразным и актуальным является поиск эффективных лекарственных средств наружного применения, оптимизирующих воспалительный процесс и его исход [1,2].

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке терапевтического эффекта препаратов, содержащих биологически активные вещества, при их наружном применении в лечении хронической инфицированной экспериментальной раны.

Материалы и методы

В эксперименте были использованы 180 белых крыс массой 170–200 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на обычном рационе. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (Приложение к приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977г.). Хроническую рану моделировали в соответствии с методическими рекомендациями Фарм. комитета СССР (№4 от 12.09.1989г.). Животным наносили стандартное повреждение путем в/к введения под лишённую волосяного покрова кожу в области боков 1 мл 1% раствора хлористого кальция. Через 4 дня под образовавшийся струп вводили микробную взвесь, содержащую по 2×10^8 кл/мл *Ps. Aeruginosa* и *S. Aureus* в равных соотношениях. Через 4 дня после первичного обсеменения проводили повторное по аналогичной схеме. Животные были разделены на пять групп, в каждой по шесть животных. Животным 1 группы (контрольная) не проводили лечение, рана заживала спонтанно. У животных 2-й группы проводили лечение препаратом «Абисил-1» (20% раствор пихтового масла в рафинированном растительном), в 3-й группе — препаратом «Куриозин» (ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка), в 4-й группе — препаратом «Антиран» (комплексное соединение, включаю-

щее 10–15% изоборнилацетата — природного стереоизомера борнилацетата, входящего в состав пихтового масла, 28–30% поверхностно-активного вещества — блоксополимера, 3–4% бензилового спирта, остальной объём — дистиллированная вода) [3], в 5 группе препарат «Антиран» сочетали с ультразвуковой кавитацией (УЗК). На раневую поверхность наносили средство «Антиран» и воздействовали ультразвуком в течении 8–10 минут. Частота колебаний $26,5 \pm 0,5$ кГц, амплитуда 0,60–0,80 мм. Затем на рану повторно наносят средство «Антиран». Воздействие ультразвуком, предварительное и последующее нанесение на раневую поверхность препарата «Антиран» осуществляли ежедневно в течении 4–6 суток [4]. Материал для исследования брали на 4, 8, 14, 21, и 28 сутки после начала лечения. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Изготавливали парафиновые срезы (7–9 мкм), окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, на срезах подсчитывали плотность лейкоцитарного инфильтрата и его клеточный состав. По качественным характеристикам оценивали ход воспалительного процесса: степень деструкции клеток и тканей в очаге воспаления, реакцию сосудов и активность ангиогенеза, воспалительный отек, ростовую активность эпидермиса, фиброархитектонику очага воспаления, структуру новообразованной соединительной ткани.

Результаты и обсуждение

При спонтанном заживлении раны воспалительный процесс характеризовался обилием гноя — некротических масс на поверхности раны, максимально плотным лейкоцитарным инфильтратом ($31 \pm 0,3$ клеток на 1000 мкм^2) с преобладанием нейтрофилов (90%), формированием крупного абсцесса в глубине раны, окружённого макрофагально-фибробластической капсулой, за пределами которой в радиусе 1500–2000 мкм регистрировался воспалительный отек, также полнокровие сосудов и лейкоцитарная инфильтрация средней плотности ($12,8 \pm 0,9$ клеток на 1000 мкм^2). В ранние сроки воспалительного процесса отек захватывал и эпидермис, в котором около половины клеток были некротизированы, а в области дна раны формировалась грануляционная ткань. В поздние сроки, до 28 суток раневая поверхность оставалась не закрытой эпидермисом, а раневой дефект заполнялся

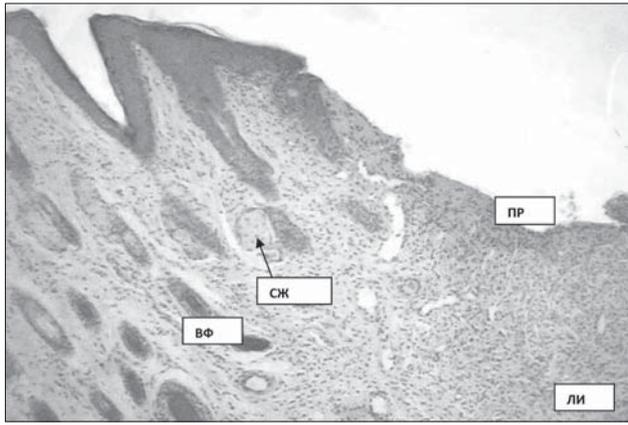


Рис. 1. Раневая поверхность на 4 сутки лечения инфицированной раны препаратом «Антиран» в сочетании с обработкой УЗК. Окраска: Гематоксилин-эозин, ок.10, об.10. Обозначения: ПР — поверхность раны, ЛИ — лейкоцитарный инфильтрат, ВФ — волосяные фолликулы, СЖ — сальные железы.

грануляционной тканью, в которой встречалось небольшое количество гнойных телец.

При лечении раны препаратом «Абисил-1» и препаратом «Куриозин» уже через 4 суток гнойное отделяемое было менее обильным и ограничено лейкоцитарным валом, состоящим на 70% из нейтрофилов и на 30% из лимфоцитов и макрофагов с плотностью клеток $28 \pm 1,2$ на 1000 мкм^2 . Воспалительный отек существенно не отличался, но в зоне отека продолжалось в сосудах краевое стояние лейкоцитов, а также их миграция к эпицентру очага (нейтрофилов при лечении «Абисилом-1» и лимфоцитов при лечении «Куриозином»). Дно раны было заполнено хорошо развитой грануляционной тканью, содержащей много активных фибробластов и макрофагов, мелкие очаги лимфоидной инфильтрации (с плотностью клеток $17 \pm 2,1$ на 1000 мкм^2) и небольшое количество микроабсцессов. В половине случаев наблюдались единичные крупные гнойные очаги с плотным лейкоцитарным инфильтратом ($29 \pm 1,1$ клеток на 1000 мкм^2), окруженные макрофагально-фибробластической капсулой, в составе которой было 50% активных фибробластов, 40% мононуклеарных клеток и 10% нейтрофилов. Отличительной чертой раневого процесса в условиях лечения препаратами «Абисил-1» и «Куриозин» является более высокий ростовой потенциал эпидермиса, который активно восстанавливал волосяные фолликулы и нарастал на поверхность раны. На 8-14 сутки воспалительного процесса на раневой поверхности формировалась фиброзная ткань с параллельным расположением 12-15 слоев фибробластов, на которую нарастал эпидермис. В глубине раны гнойно-некротические массы не обнаруживались. В условиях лечения «Абисилом-1» раневая поверхность активно закрывалась до 21 суток наблюдения, затем этот процесс резко замедлялся, что указывало на проявление терапевтической активности этого препарата в течение трёх недель. В условиях лечения «Куриозином» процесс заживления характеризовался преобладанием лимфоидной инфильтрации и активно проявлялся до конца наблюдения, что может быть связано с цитокиновой стимуляцией репаративных процессов [5,6]. Тем не менее, полного закрытия раневой поверхности при лечении как «Куриозином», так и «Абисилом-1» не наблюдалось.

В условиях лечения раны препаратом «Антиран» воспалительный процесс существенно интенсифицировался, особенно на раннем этапе. Через четверо суток от начала лечения раневая поверхность была покрыта обильным гнойно-некротическим отделяемым и плотным лейкоцитарным валом (30 ± 1 клеток на 1000 мкм^2) из нейтрофилов, среди которых 50% клеток имели признаки некроза. Несмотря на это, в эпидермисе по краям раны признаки дистрофии не обнаруживались, толщи-

на эпидермиса не уменьшалась и практически все клетки сохраняли нормальную структуру. Эпидермиоциты росткового слоя прорастали между лейкоцитарным валом и подлежащей соединительной тканью, в которой встречались микроабсцессы. Через восемь суток от начала лечения «Антираном» микроабсцессы исчезали, в грануляционную ткань прорастали волосяные фолликулы, а грануляционная ткань начала перестраиваться в нормальную соединительную ткань дермы. Таким образом, отличительными чертами этого этапа эксперимента являются, во-первых, отсутствие застойных явлений в сосудах грануляционной ткани, во-вторых, уменьшение зоны воспалительного отека, по сравнению с аналогичным сроком при спонтанном заживлении и при лечении «Абисил-1» и «Куриозином», в-третьих, ускорение перестройки грануляционной ткани. Это может быть обусловлено более активным кровотоком и ангиогенезом, что существенно улучшило питание соединительнотканых клеток и активировало collagenogenesis.

В условиях лечения раны препаратом «Антиран» в сочетании с УЗК уже через четверо суток раневая поверхность была полностью очищена от гнойно-некротических масс и представлена тонким слоем набухших collagenовых волокон, под которым сохранялась лейкоцитарная инфильтрация с концентрацией клеток $18,3 \pm 1,3$ на 1000 мкм^2 (рис.1). В составе инфильтрата преобладали мононуклеарные лейкоциты (лимфоциты, моноциты) и макрофаги, нейтрофилов было немногочисленны (10-15%), что позволяет говорить о завершении лейкоцитарной фазы воспаления к 4-м суткам от начала лечения раны. Об этом же свидетельствует слабо выраженный (остаточный) воспалительный отёк и отсутствие застойных явлений в сосудах. Дно раны выполнено грануляционной тканью, микроабсцессы отсутствуют. Яркой особенностью раневого процесса в данных условиях является полная сохранность всех структур кожи вокруг очага воспаления. Это можно объяснить короткой продолжительностью сосудистых реакций, но при этом надёжным ограничением очага воспаления от здоровых тканей воспалительным отёком. В последующие сроки наблюдения в очаге воспаления активно развивались репаративные процессы: нарастание на раневую поверхность эпидермиса, новообразование волосяных фолликулов, перестройка грануляционной ткани. На 28-е сутки лечения раневая поверхность полностью закрывается эпидермисом, который на больших участках сохраняет ровный рельеф, но в него начинает вращать соединительная ткань, формируя, пока ещё редкие, невысокие сосочки с широким основанием (рис. 2). Таким образом, в условиях лечения раны препаратом «Антиран» в сочетании с УЗК воспалительный процесс интенсифицируется, все его фазы

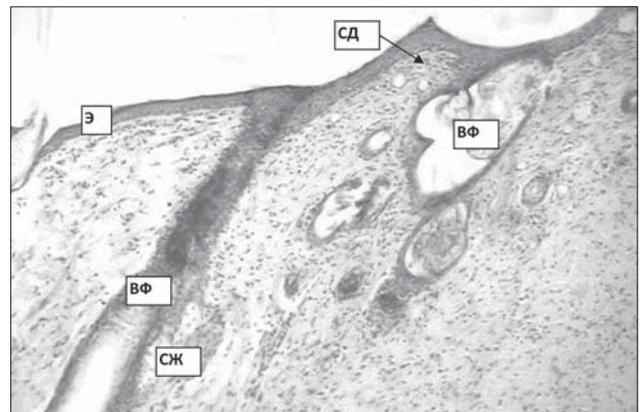


Рис. 2. Восстановление пораженного участка кожи на 28 сутки лечения инфицированной раны препаратом «Антиран» в сочетании с обработкой УЗК.

Окраска: Гематоксилин-эозин, ок.10, об.10. Обозначения: Э — новообразованный эпидермис, ВФ — волосяной фолликул, СЖ — сальная железа, СД — сосочек дермы.

проходят значительно быстрее, и через 3-4 недели происходит практически полное заживления раны.

Таким образом, анализ полученных результатов дает основание считать, что наиболее эффективным средством для наружного лечения хронических инфицированных ран является препарат «Антиран», в котором содержится оптимальная концентрация терпенсодер-

жащих соединений, обеспечивающая бактериостатическое и цитопротекторное действие (7). Применение этого препарата в сочетании с УЗК значительно улучшает результаты лечения, что обусловлено более быстрым очищением раны от девитализированных тканей за счет их механического удаления и бактерицидного эффекта ультразвука.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган А.С., Куликов Л.К., Морозов С.А. Длительно незаживающие раны. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1988. — С. 3-20.
2. Куликов Л.К. Сочетанное применение пролонгированной энзимотерапии и хирургических методов при лечении длительно незаживающих ран: Дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1984. — С.9-33.
3. Патент 2113218 РФ, МКИ⁶ А 61 К9/00, 31/215 Средство для лечения ран / Полтавченко Ю.А., Рютин, Н.П., Гармашов В.И. и др (РФ; ТОО НПФ «Левес-А» и Институт гигиены труда и профзаболеваний ВСНЦ СО РАМН). — №93042363; Заявл. 20.08.93
4. Патент на изобретение № 2189814 МКИ⁶ А 61 К9/00,

31/215 Способ лечения хронических раневых процессов Куликов Л.К., Казанков С.С., Гармашов В.И. — № 2001106893; Заявл. 13.03.2001

5. Перцов С.С. Изучение роли интерлейкина 1β в механизме устойчивости к острому эмоциональному стрессу: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 149 с.

6. Платонова И.А. Роль стресс — реализующей нейроиммунноэндокринной системы в патогенезе ишемического инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 217 с.

7. Рютин Н.П. Модификация течения раневого и воспалительного процесса уксусными эфирами борнеола: Дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 1995. — С. 51-53.

Адрес для переписки: Смирнов Алексей Анатольевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии, тел. раб. (3952)638-176; Surarcher@rambler.ru, Васильева Людмила Сергеевна — зав. каф. гистологии, профессор

© РЫБАКОВ А.А., ЕРШОВ А.В., ДОЛГИХ В.Т. — 2009

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСТАНОВКИ «КЛИНИТРОН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ

А.А. Рыбаков, А.В. Ершов, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, гл. врач — д.м.н., проф. С.И. Филиппов)

Резюме. Обследовано и пролечено 26 больных с термическими ожогами II-III степени тяжести с определением индекса тяжести ожоговой травмы, уровня эндотоксикоза и фагоцитарной активности лейкоцитов. Установлено, что включение установки «Клиниatron» в комплекс интенсивной терапии обожженных больных приводит к снижению уровня интоксикации, а также способствует нормализации фагоцитарной активности лейкоцитов, что снижает вероятность развития инфекционно-токсических осложнений ожоговой болезни, сокращает пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии. Использование установки «Клиниatron» в комплексе со стандартной схемой интенсивной терапии способствует более быстрому высушиванию струпа, обеспечивает температурный комфорт, предельно низкое контактное давление на раны улучшает условия для приживления пересаженных кожных органов и эпителизации ран, уменьшает тяжесть эндотоксикоза и повышает неспецифическую резистентность организма, сокращая сроки пребывания больных в отделении реанимации.

Ключевые слова: термические ожоги, интоксикация, клиниatron, неспецифическая резистентность.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THERMAL BURNS

A.A. Ribakov, A.V. Ershov, V.T. Dolgikh

(Omsk State Medical Academy, Municipal Clinical Hospital of First Aid № 1. Omsk)

Summary. There have been examined and treated 26 patients with thermal burns of II and III degrees of severity with definition of severity index of thermal trauma, level of endotoxemia and phagocytic activity of leukocytes. It was established that including the device «Clinitron» in the complex intensive therapy of burned patients leads to decrease of intoxication level, as well as promotes normalization of phagocytic activity of leukocytes, that decreases probability of development of infectious and toxic complications of burn disease, reduces stay at units of resuscitation and intensive therapy.

Key words: thermal burn, intoxication, «Clinitron», nonspecific resistance.

Одним из ведущих патогенетических факторов летальных исходов обожженных служит присоединившаяся инфекция и эндогенная интоксикация [1], обусловленная веществами низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидами (ОП). Их рассматривают как универсальные маркеры эндогенной интоксикации [5], образующиеся в процессе протеолиза в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Одновременно с эндогенной интоксикацией у обожженных больных развивается иммуносупрессия, усугубляющая течение и прогноз ожоговой болезни. В этой связи выбор методов лечения больных с тяжелой термической травмой в условиях недостаточной изученности ведущих патогенетических факторов ожоговой болезни, а также

определение оптимальной тактики интенсивной терапии пострадавших заслуживает дальнейших клинических исследований. Цель работы — оценить изменения параметров интоксикации и фагоцитарной активности лейкоцитов у больных с ожогами II-III степени тяжести при включении в схему стандартной терапии установки «Клиниatron».

Материалы и методы

Критериями включения служили: возраст больных (20-40 лет), термическая травма II-III степени, вызванная пламенем или кипятком, площадь ожогов в пределах 20-40%, отсутствие сопутствующей соматической патологии. Критерии исключения: больные с химиче-