

СКАЛЬСКИЙ Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент (Россия), заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии.

КАЛИНИНА Оксана Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии.

Адрес для переписки: e-mail: sergscalskiy@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.2012 г.

© С. В. Скальский, О. Б. Калинина

УДК 615.22+615.262:616-001.17-003.92-08-031.84

**С. В. СКАЛЬСКИЙ
В. А. ОХЛОПКОВ
А. А. КОВАЛЕВСКИЙ**

Омская государственная
медицинская академия

Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи № 1, г. Омск

РЕГУЛЯЦИЯ ВЕРАПАМИЛОМ ОБРАЗОВАНИЯ КОЖНОГО РУБЦА У ПОСТРАДАВШИХ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

В клиническом исследовании продемонстрирована способность блокатора медленных кальциевых каналов верапамила модифицировать процесс формирования рубца как исхода термической травмы. Верапамил при местном применении в составе мази в сочетании с ультрафонофорезом предупреждал образование избыточной рубцовой ткани (гипертрофического и/или келоидного рубца), существенно улучшая функциональные и косметические результаты ранней реабилитации обожженных.

Ключевые слова: верапамил, термическая травма, келоидные рубцы, гипертрофические рубцы.

Оптимальный исход термической травмы — формирование удовлетворительного кожного покрова (регенерация), либо мягкого, не выступающего над окружающей кожей рубца с ровной поверхностью (репарация). Однако почти у 40% больных с ожогами в зоне поражения формируется грубая рубцовая деформация с косметическими и функциональными дефектами. Поскольку в современной комбустиологии выживание обожженных стало реальным, отдаленные косметические и функциональные последствия ожогов приобрели ту же важность, что и физическое выживание пострадавших. Поэтому регуляция образования заместительной соединительной ткани на месте кожного дефекта, вызванного ожоговой травмой, представляется важной медицинской, социальной и экономической задачей, тем более что только в течение двух лет (2010 и 2011 годы) в нашей стране по поводу термических кожных ожогов госпитализировано 153,5 тысячи человека, треть из них (45,5 тысячи) — дети.

Основной клеткой-эффектором процессов заживления является фибробласт. Функциональная активность фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера

[1, 2]. Известна группа лекарственных средств, снижающих концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме активно функционирующих клеток — блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) или кальциевые антагонисты [2, 3]. Литературные данные, косвенно свидетельствующие о наличии у БМКК фармакологических эффектов в отношении функциональной активности фибробластов, немногочисленны [3, 4], но, с нашей точки зрения, могут служить основанием для формулировки цели настоящего исследования.

Цель исследования — внедрение в клинику способа местного применения верапамила у больных, перенесших ожоговую травму, с целью предупреждения формирования патологического рубца и оценка его эффективности.

Материал и методы исследования. Клиническое исследование выполнено на базе Омского ожогового центра ГК БСМП № 1 (гл. врач П. Г. Пилипенко).

В открытое когортное проспективное клиническое исследование включены две группы пациентов, перенесших ожоговую травму. Дополнительный критерий включения — полная эпителизация ожоговых ран. В основную группу вошли 92 пациента, давших добровольное согласие на лечение с местным применением верапамила в составе оригина-

Таблица 1
Состав тестируемых мазевых композиций,
содержащих верапамил

Компоненты	Содержание масс, %				
	1	2	3	4	5
Ланолин безводный	30	40	50	60	70
Вазелин	30	25	20	15	10
0,25 % раствор верапамила	40	35	30	25	20
Всего	100	100	100	100	100
Комментарии		Оптимум!			

нальной мази аптечного изготовления. В контрольную — 153 пострадавших, получавших стандартную терапию по поводу послеожоговых рубцов с использованием мази гидрокортизоновой 1%, крема Контрактубекс. В качестве физиотерапевтического метода потенцирования эффекта лекарств при их накожном применении был избран фонофорез. Известно, что ультразвук увеличивает проницаемость биологических мембран и ускоряет как активный транспорт, так и перенос веществ по градиенту концентрации. В основе данного феномена лежит переменное акустическое давление, влияющее на морфофункциональное состояние биомембран и способствующее перемещению и перераспределению жидкости и веществ между клетками и окружающей их средой. Под влиянием ультразвука наблюдается разрыхление эпидермиса и собственно дермы, увеличение количества активно функционирующих потовых и сальных желез, повышение пористости кожи; все это служит предпосылкой к улучшению проницаемости кожи для лекарственных веществ. Дополнительно проводилось ежедневное втирание используемых мазей и кремов в зону формирующегося рубца. Состояние микроциркуляции в рубцовой ткани оценивали с помощью устройства для биомикроскопии кожи [5]. Контроль эффективности лечения проводили через 2 недели от начала процедур, через месяц, 4–6 месяцев, 1 год и более по динамике регистрируемых показателей, заносимых в индивидуальную карту каждого пациента:

- 1) размеры рубца (площадь в см²);
- 2) тип рубца (в баллах): физиологический — 0, гипертрофический гомогенный — 1, гипертрофический с мелкими узлами — 2, гипертрофический с грубыми узлами — 3, заметный келоид — 4, выраженный келоид — 5;
- 3) цвет рубца (в баллах): окраска здоровой кожи — 0, легкая эритема — 1, выраженная эритема — 2;
- 4) консистенция рубца (в баллах): нормальная — 0, легкое уплотнение — 1, выраженная индурация — 2;
- 5) чувствительность рубца (в баллах): напряжение — 0, зуд — 1, жжение — 3, боль — 4;
- 6) объем движений в суставах (в градусах).

Хорошим результат лечения признавался при сумме баллов от 0 до 1 включительно, удовлетворительным — от 2 до 4 баллов. Если сумма баллов превышала 5 баллов, результат лечения расценивался как неудовлетворительный.

Оптимальная трансдермальная лекарственная форма верапамила создавалась на основе смеси вода–вазелин–ланолин в соотношении 30:60:10, обеспечивающей оптимальную скорость и полноту высвобождения входящих в ее состав лекарствен-

ных веществ. Мазь изготавливалась в аптеке МУЗ «ГК БСМП № 1» г. Омска непосредственно перед применением (ex tempore) по следующей рецептуре:

- раствора верапамила гидрохлорида 0,25% — 25–35%
- вазелина — 15–25%
- ланолина — 40–60%

Всего было подготовлено 5 композиций (табл. 1), протестированных по показателям однородности, пластичности, способности к высыханию, времени удержания на неповрежденной коже. При соотношении компонентов, взятых в заданных количествах, качество мази не удовлетворяет предъявленным требованиям.

Биометрический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакетов STATISTICA-6, БИОСТАТИСТИКА (StatSoft, Inc. США) и MS Excel в среде Windows XP. Анализ характера распределения полученных данных осуществляли построением гистограмм с последующей проверкой на нормальность по критерию Шапиро–Уилки. Построение нормальных вероятностных графиков (графики «вероятность–вероятность» для нормального распределения) позволило в дальнейшем применять параметрические статистики. Для сравнения двух групп данных использовался t-тест (Стьюдента) для независимых выборок. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по трем уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Для сравнения числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона (T), числовых данных двух независимых групп — U-критерий Манна–Уитни, числовых данных более чем двух групп — критерий Краскела–Уоллиса (H).

Ближайшие результаты. Применение верапамила как средства профилактики образования избыточной рубцовой ткани у обожженных обеспечило надежный контроль репарации. У всех пострадавших на месте ожогового дефекта в течение года после травмы была получена физиологическая рубцовая ткань. Вместе с тем известно, что частота образования келоида и гипертрофических рубцов обычно составляет от 6 до 30% при ожоговой травме [6, 7]. Кожные контрактуры удалось консервативно устранить в 84% случаев при фонофорезе верапамила из состава мази, тогда как в контрольной группе — лишь в 64%. При использовании верапамила кожные деформации были полностью устранены у 83% пострадавших в течение первого года, а у лиц, получавших традиционное лечение, кожные деформации сохранялись в 57% случаев. При сравнении данных биомикроскопии кожи становится очевидным, что местное применение верапамила полностью устраняет активные пролиферативные процессы в рубцах уже через 6–8 месяцев после эпителизации. У пациентов же, пролеченных традиционными лекарственными средствами, пролиферативная активность фибробластов в области рубца сохраняется повышенной в течение года и более.

При анализе данных биомикроскопии кожи, полученных в виде оцифрованных интегральных характеристик отраженного светового потока поверхностью рубца и здоровой кожей на симметричных участках тела, обращает на себя внимание факт отчетливой динамики регистрируемых показателей

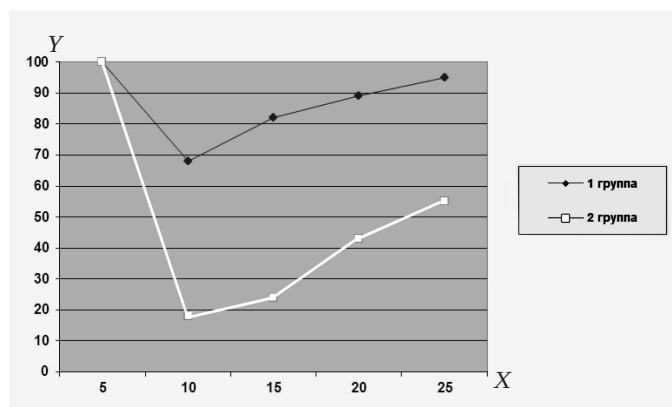


Рис. 1. Темпы достижения целевых показателей состояния рубца
Ось X — показания устройства для микроскопии кожи.
Ось Y — доля пораженных (в %),
достигших целевых показателей состояния микроциркуляции в области поражения

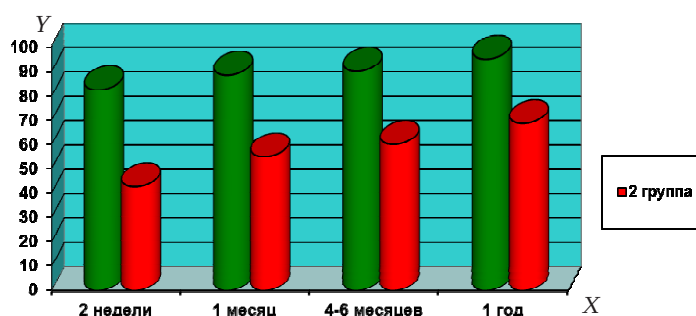


Рис. 2. Доля пораженных, достигших целевых показателей
Ось X — сроки наблюдения после окончания фонофореза.
Ось Y — часть больных, достигших целевых показателей биомикроскопии (в %)

(рис. 1 и 2). Очевидно, что интенсивность поглощения светового потока поверхностью формирующегося рубца, зависящая прежде всего от интенсивности микроциркуляции, более заметно регрессирует у пациентов, получавших лечение верапамилом. Причем эти изменения носят плавный нарастающий характер (через 2 недели 7,5 у 68%, через 1 месяц 12,5 у 82%, в 4–6 месяцев 17,5 у 90% и через год 25 у 95%). Во второй группе больных общепринятая терапия не так интенсивно воздействует на процессы в рубцовой ткани, и рубец «стареет» менее интенсивно, чем в первой группе (через 2 недели 7,5 у 18%, в 1 месяц 12,5 у 25%, через 4–6 месяцев 17,5 у 43% и через год 25 у 56%).

У пациентов первой группы, в комплексную терапию которых включен верапамил в виде мази, в 82,5% положительный результат наблюдается уже ко 2 неделе после окончания лечения. Этот эффект, плавно нарастая в течение года, дает стойкий лечебный эффект в 95% случаев. Во второй клинической группе положительные эффекты от проведенного лечения отмечены лишь у 42,5% больных через 2 недели после окончания лечения и у 68,6% к концу года. Общепринято, что окончательное формирование рубцовой ткани происходит в сроки от 1 года до 3 лет после травмы, однако при фонофоретическом введении верапамила в ткани формируемого рубца сроки его созревания сократились в среднем до 6–8 месяцев, что подтверждено клиническими наблюдениями, инструментальными и морфологическими исследованиями. При реализации предложенной технологии лечения кожные контрактуры и деформации устранены в 85% случаев, хотя, по литературным данным, 40% взрослых и 35% детей,

перенесших глубокие ожоги, нуждаются в восстановительном хирургическом лечении [7].

Клинический пример № 1.

Пациент Ч. 35 лет получил ожоги пламенем 60 % поверхности тела. В течение 2 месяцев после травмы в ожоговом центре выполнено две трансплантации аутокожи, раны полностью эпителизовались, выписан на амбулаторное лечение. Через 4 недели после эпителизации ран взят на месячный курс реабилитации, состоявший из 15 процедур ультрафонофореза с верапамиловой мазью. На момент начала лечения (фото 1) сформировалась приводящая контрактура правого плечевого сустава 2 степени (угол отведения 90 градусов) и сгибательная контрактура правого локтевого сустава 3 степени (угол разгибания 100 градусов). После 5 процедур отмечает значительное улучшение: исчезли зуд и боль в рубцах, увеличился объем движений в пораженных суставах. По окончании полного курса лечения угол отведения в плечевом суставе составил 110 градусов, а разгибания в локтевом — 160 градусов (фото 2). Еще через 2 месяца объем движений восстановился полностью. Через 6 месяцев после реабилитации рубцовая поверхность гладкая, подвижная, близка по цвету к здоровой коже.

Клинический пример № 2.

Пациентка Т. 14 лет получила ожоги пламенем 3 а-б степени общей площадью до 20 % поверхности тела. На большей части ожоговых ран выполнена трансплантация аутокожи. Приживление лоскутов удовлетворительное. Через 10 суток после ауто-трансплантации выписана из стационара. В отделение восстановительного лечения ГК БСМП № 1 обратилась через 2 недели после выписки. На момент



Фото 1. До начала лечения



Фото 2. Через две недели после завершения курса лечения



Фото 3.



Фото 4.



Фото 5.



Фото 6.

обращения сформировались контрактуры плечевых и локтевых суставов, деформация шеи (фото 3). Проведен курс ультрафонофореза с верапамиловой мазью в течение 2 недель, даны рекомендации по лечебной физкультуре. При осмотре пациентки через два месяца контрактуры устранены, деформация шеи значительно уменьшена (фото 4).

Отдаленные результаты. При обследовании пациентов через год и более после реализации описываемого метода лечения с использованием верапамиловой мази регистрировались удовлетворительные результаты реабилитации с оптимальными морфофункциональными характеристиками области термической травмы. Так, у пациентов основной клинической группы при осмотре отсутствовали внешние признаки гипертрофических, келоидных либо, напротив, атрофических рубцов, трофических

язв, рецидива кожных контрактур и деформаций. У больных, лечение которых проводилось с использованием фонофореза с верапамиловой мазью, рубцы гладкие, легко берутся в складку, легко смещаются относительно подлежащих тканей, приобретают цвет здоровой кожи (фото 5).

В группе пациентов, пролеченных общепринятыми лекарственными препаратами, более чем в 40% случаев сохранялись гипертрофические и келоидные рубцы, контрактуры, по поводу которых в дальнейшем осуществлялось дорогостоящее хирургическое лечение (фото 6). Стоит отметить почти закономерные рецидивы и процидивы кожных контрактур у детей вследствие образования грубой рубцовой ткани со сниженной эластичностью, обусловленные, кроме прочих причин, продолжающимся ростом конечностей в длину. У взрослых пострадав-

ших наблюдалось относительно частое образование послеожоговых трофических язв на нижних конечностях. Это связано с образованием и сохранением на месте ожоговых ран грубых утолщенных гипертрофических рубцов с нарушенной трофикой.

Таким образом, при анализе как ближайших, так и отдаленных результатов использования фонофоретического введения верапамила из состава мази в толщу гипертрофических и келоидных рубцов у пострадавших с последствиями термической травмы, очевиден положительный результат включения данного метода в комплексную медицинскую реабилитацию. С использованием данного способа фармакологического воздействия удастся контролировать процесс образования избыточной рубцовой ткани на месте ожоговой ткани, добиваясь оптимальных морфологических, функциональных и косметических результатов. Следует отметить также отчетливые экономические преимущества данного метода как альтернативы дорогостоящим хирургическим вмешательствам с использованием технологий трансплантологии и пластической хирургии.

Библиографический список

1. Аравийская, Е. Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств для ежедневного ухода / Е. Р. Аравийская // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 8. — С. 574—575.
2. Ranganathan, S. / Effect of calcium-blocking drugs on lysosomal function in human skin fibroblasts / S. Ranganathan, R. L. Jackson // Biochem. Pharmacol. — 1984. — № 8. — P. 15.
3. Pahor, M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a

metaanalysis of randomized controlled trials / M. Pahor, B. Psaty, M. Alderman // Lancet. — 2000. — № 356. — P. 1949—1954.

4. Diamond, M. P. Modulation of the expression of peroxisome proliferators-activated receptors in human fibroblasts / M. P. Diamond, G. Saed // Fertil. Steril. — 2007. — Vol. 87, № 3. — P. 706—709.

5. Чернецов, А. А. Устройство для определения индекса капиллярной асимметрии / А. А. Чернецов // Военно-медицинский журнал. — 1988. — № 9. — С. 61—62.

6. Белоусов, А. Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии / А. Е. Белоусов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2004. — № 4. — С. 41—42.

7. Гришкевич, В. М. / Хирургическое лечение последствий ожогов нижних конечностей / В. М. Гришкевич, В. Ю. Мороз. — М. : Медицина, 1996. — 376 с.

СКАЛЬСКИЙ Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент (Россия), заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии.

ОХЛОПКОВ Виталий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия), заведующий кафедрой дерматовенерологии.

КОВАЛЕВСКИЙ Анатолий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением ожоговой травмы Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1.

Адрес для переписки: e-mail: sergscalskiy@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.2012 г.

© С. В. Скальский, В. А. Охлопков, А. А. Ковалевский

Книжная полка

Неотложные состояния в акушерстве : рук. / В. Н. Серов [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с. — ISBN 978-5-9704-2001-0.

Руководство посвящено одной из основных и актуальных проблем практического акушерства и перинатологии — неотложным состояниям в акушерской практике и связанной с ними антенатальной охране плода. Представлены данные об актуальных вопросах современного акушерства, о физиологических изменениях в организме женщины во время беременности. Описаны методы диагностики в акушерстве, физиология и патология гемостаза во время беременности, плацентарная недостаточность и патологии околоплодной среды. Подробно рассмотрены экстрагенитальная патология и ее влияние на течение беременности, особенности анестезии в акушерстве. Отдельные главы посвящены преэклампсии (эклампсии) — интенсивной терапии, роли кесарева сечения в перинатальном акушерстве, кровотечениям во время беременности, в родах и послеродовом периоде, эмболическим осложнениям и гнойно-септическим заболеваниям в акушерстве. Предназначено для акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, неонатологов, врачей общей практики и семейных врачей, преподавателей кафедр акушерства и гинекологии, терапии и семейной медицины, организаторов службы охраны материнства и детства, аспирантов, ординаторов, интернов, студентов медицинских вузов.

Смоляникова, Н. В. Анатомия и физиология : учеб. для СПО / Н. В. Смоляникова, Е. Ф. Фалина, В. А. Сагун. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 576 с. — Гриф МО РФ. — ISBN 978-5-9704-1921-2.

Учебник по анатомии и физиологии включает двадцать два учебных модуля, где кратко, на современном уровне изложены теоретические основы нормальной анатомии и физиологии, а также составлены тестовые задания и типовые задачи для самоконтроля знаний. Компактная форма и четко сформулированные учебные цели облегчают усвоение сложных разделов. Учебник соответствует требованиям Государственного образовательного стандарта и адресован студентам и преподавателям всех медицинских училищ и колледжей.