

А.А. Полежаев, Н.Н. Беседнова, С.В. Якушин, Е.В. Рыбина, А.Д. Ковальчук, Е.Е. Мартыненко

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УЛУЧШЕНИЮ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ В ГНОЙНОЙ РАНЕ НА ФОНЕ АКТИВНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

*Владивостокский государственный медицинский университет (Владивосток)
Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (Владивосток)
Лечебно-диагностический центр ФГОУ «Морской государственный университет
им. Г.И. Невельского» (Владивосток)*

Применение геля хитозанового с Моллюскамом позволяет не только ускорить очищение ран от гнойно-некротических тканей, уменьшить выраженность деструктивно-воспалительной реакции, но также значительно активизировать регенеративные процессы в ране, что мы связываем с непосредственным воздействием исследуемого препарата на клеточное звено иммунитета. В процессе местного лечения исследуемым препаратом происходит нормализация фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов периферической крови, уменьшение явлений эндогенной интоксикации, что, по нашему мнению, может быть связано как с оптимизацией течения раневого процесса, так и с резорбтивным действием биологически активных компонентов Моллюскама.

Ключевые слова: гнойные раны, местное лечение, иммуномодуляторы

THE CURRENT APPROACHES TO REGENERATIVE PROCESSES OPTIMIZATION IN A PURULENT WOUND AT THE ACTIVE SURGICAL TACTICS OF TREATMENT

A.A. Polezhaev, N.N. Besednova, S.V. Yakushin, E.V. Rybina, E.E. Martynenko

*Vladivostok State Medical University, Vladivostok
Scientific research institute of epidemiology and microbiology Siberian Branch
of Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok
Medical and diagnostic center Marine State University by G.I. Nevelskoy, Vladivostok*

The application of a chitosan gel with Molluscam allows not only to speed up wound debriding from purulent-necrotic tissues, to reduce an expressiveness of destructive inflammatory reaction, but also considerably to activate regenerative processes in a wound. This effect we connect to immediate influence of a researched remedy on cell link of immunity. Also the local using allows to normalize phagocytosis and bactericidal activity of neutrophils in a peripheric blood, to decrease an endogenic intoxication, what, in our opinion, can be linked, both to optimization of a wound process, and with resorbition of biological active components of Molluscam.

Key words: purulent wounds, local treatment, immunomodulators

Внедрение в клиническую практику принципов активной хирургической тактики лечения гнойно-воспалительных заболеваний позволило существенно улучшить результаты лечения этой группы больных [4]. Однако, несмотря на успехи современной медицины, проблема лечения гнойных ран далека от своего решения. В настоящее время в общей структуре хирургических заболеваний хирургическая инфекция наблюдается у 35–45 % больных и протекает в виде острых и хронических болезней или нагноения послеоперационных и посттравматических ран [8]. В общей структуре летальности в хирургических стационарах количество смертных случаев в связи с инфекционными осложнениями достигает 40–60 % [1].

Многие исследователи связывают дальнейшее улучшение результатов лечения больных с гнойно-воспалительными процессами с развитием и совершенствованием методов воздействия на местные воспалительно-регенеративные реакции, которые позволяют ускорить очищение от гнойно-некротических тканей и повысить регенеративный потенциал. Центральным звеном этого подхода является коррекция иммунных на-

рушений, как на системном, так и на местном уровне [5].

В настоящее время активно изучаются и внедряются в клиническую практику иммуотропные препараты, в т.ч. и для местного применения, полученные из гидробионтов дальневосточных морей. Имеются данные о положительном влиянии на течение местных иммунных реакций и раневого процесса в целом таких препаратов, как хитозан, метилан, тинростим, получаемые, соответственно, из панциря краба, мидий, оптических ганглиев кальмара). Особое место в этом ряду занимает Моллюскам — препарат из мантии двусторчатых моллюсков, содержащий комплекс биологически активных пептидов, аминокислот (в т.ч. 8 % таурина), микроэлементов и обладающий иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами [2].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния геля хитозанового с Моллюскамом на регенеративные процессы в гнойной ране.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу работы составили 73 больных (в возрасте от 18 до 60 лет, в среднем $31,9 \pm 12,3$), полу-

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество наблюдений
Флегмона	35
Абсцесс	18
Острый парапроктит	11
Карбункул	5
Эпителиальная киста крестцово-копчиковой области с нагноением	4
Всего	73

чавших лечение в отделении хирургической инфекции ФГУ «Дальневосточный окружной медицинский центр Росздрава» за период с 2004 по 2006 гг. по поводу гнойно-воспалительных процессов мягких тканей (табл. 1).

Больным под общим обезболиванием выполняли хирургическую обработку гнойно-воспалительного очага: вскрытие (соблюдая принцип достаточного рассечения), ревизию полости, иссечение явно нежизнеспособных тканей острым путем под контролем зрения, гемостаз (наложение лигатур на кровоточащие сосуды при выраженных артериальных и венозных кровотечениях), обработку раны растворами антисептиков (3% раствор перекиси водорода, 0,02% водный раствор хлоргексидина биглюконата), дренирование полосками перчаточной резины либо полимерными перфорированными трубками, наложение стерильной повязки. Мази в рану на этом этапе не вводили, т.к. образовавшиеся раны находились в периоде сосудистых реакций воспалительной фазы раневого процесса, который характеризуется обильной экссудацией, нестабильным гемостазом.

Первую перевязку в послеоперационном периоде выполняли через 12–14 часов (переход раневого процесса в период очищения от гнойно-некротических тканей фазы воспаления): в асептических условиях снимали повязку, окружающие рану ткани обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, рану обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и 0,02% водным раствором хлоргексидина биглюконата; в рану вводили лекарственное вещество (в зависимости от метода лечения), меняли дренажи, накладывали стерильную марлевую повязку. В дальнейшем перевязки выполняли 1 раз в сутки. По показаниям выполняли вторичную хирургическую обработку ран.

С первых суток поступления в стационар всем пациентам проводили общее лечение, включавшее: антибактериальное, противовоспалительное, дезинтоксикационное, симптоматическое; терапию сопутствующих заболеваний. Общее лечение проводилось без принципиальных различий во всех группах больных.

Согласно особенностям методов местного лечения больные были разделены на группы: контрольная ($n = 39$) — в качестве наносимого на рану

лекарственного вещества использовались мази на водорастворимой основе («Левомеколь», «Левосин»); опытная ($n = 34$) — перевязки выполнялись с применением геля хитозанового с Моллюскамом. Объем мази/геля на одну перевязку определяли таким образом, чтобы на поверхности раны толщина образующегося слоя составляла около 1 мм.

Динамику регенеративных процессов в ране оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки пребывания больного в стационаре:

- По клиническим признакам: сроки очищения раны от гнойно-некротических тканей и появления грануляционной ткани; оценка проводилась клинически, полуколичественно [7], с выделением признаков гнойно-воспалительных явлений в ране (наличие и количество налета, некроза; объем и характер отделяемого; температура в полости раны), воспалительных явлений в окружающей рану тканях (их болезненность, наличие покраснения и отека), регенеративных процессов (количество и цвет грануляций, выраженность эпителизации).

- По цитологическим признакам активации регенеративных процессов: методом «поверхностной биопсии» [6] (наличие, количество моноядерных клеток; выраженность деструктивных процессов в полиморфноядерных лейкоцитах), при изучении состояния бактерицидных систем полиморфноядерных лейкоцитов в ране (активность миелопероксидазы, лизосомально-катионный тест).

Состояние клеточного звена иммунитета изучали по фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и состоянию системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» методом люминол-индуцированной биофлуоресценции на приборе БХЛ-06 с анализом показателей: S — светосумма за время наблюдения и I_{\max} — максимальная интенсивность свечения (mV/сек).

Эндотоксикоз, особенно длительно существующий, является основным фактором угнетения иммунореактивности [3]. В связи с этим, были исследованы показатели системы перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в эритроцитах и сыворотке периферической крови.

Полученные количественные результаты обрабатывали с применением методов вариационной статистики.

Критерии клинической оценки состояния ран

Признак	Оценка в баллах			
	0	1	2	3
Налет, некроз, детрит	Вся поверхность раны покрыта налетом	Занимает более 50 % площади	Занимает менее 50 % площади	Отсутствует; рана чистая
Грануляции	Отсутствуют; рана покрыта налетом	Занимает менее 50 % площади	Более 50 % площади	Рана вся покрыта грануляциями
Ангиогенез (цвет грануляций)	Отсутствует; рана без грануляций	Не выражен: грануляции бледно-розового цвета, плоские	Грануляции розово-красные, плотные, зернистые	Грануляции красные, рыхлые, сочные, легко кровоточат
Эпителизация	Отсутствует; рана без краевого эпителия	Эпителием покрыто менее 50 % площади	Эпителием покрыто более 50 % площади	Рана вся покрыта эпителием
Гиперемия	Яркая	С цианотичным оттенком	Неяркая	Отсутствует

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом исследовании в первые сутки пребывания в стационаре у всех больных отмечали выраженные признаки гнойного воспаления в ранах: вся поверхность ран выполнена гнойно-некротическими тканями, без грануляций, отделяемое — обильное гнойное; окружающие рану ткани на значительной площади отечны, гиперемизированные, болезненные; без признаков краевой эпителизации. Температура в ране $37,4 \pm 0,9 \text{ }^\circ\text{C}$ (рис. 1, 2).

При цитологическом анализе выявляли большое количество дегенеративно-измененных нейтрофилов неправильной формы с нечеткими контурами и клеточного детрита. В межклеточном веществе встречались элементы некротических тканей. В некоторых мазках встречались одноядерные клетки, по виду приближающиеся к лимфоцитам и моноцитам. Микробная флора встречалась во всех полях, внеклеточно, что свидетельствовало о резко нарушенных процессах фагоцитоза (рис. 3). Цитологическая картина соответствовала дегенеративно-воспалительному типу по М.Ф. Камаеву.

Клинико-лабораторные исследования выявили значительные различия в наблюдаемых группах уже с 3–5 суток наблюдения. У больных контрольной группы только к 5 суткам отмечали клинически значимое уменьшение воспалительных явлений в окружающей рану тканях. Однако раны по-прежнему были выполнены гнойно-некротическим налетом, сохранялось умеренное преимущественно гнойное отделяемое. Температура в ране превышала $36 \text{ }^\circ\text{C}$. У большинства пациентов появлялись плоские бледно-розовые грануляции, занимавшие площадь менее 50 % поверхности раны, и признаки краевой эпителизации. В эти же сроки при цитологическом исследовании отмечали уменьшение количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, дегенеративно измененных клеток; детрита. Ядра лейкоцитов приобретали четкость контуров, хорошо прокрашивались.

Клинически на 7-е сутки наблюдали начало перехода раневого процесса в фазу регенерации. Цитологическая картина соответствовала регенераторному типу I фазы.

К 10-м суткам наблюдения у большинства пациентов сохранялись наложения фибрина на по-

верхности ран, но они занимали не более 50 % раневой поверхности. Отделяемое становилось серозно-гнойным, объем его оставался умеренным. Температура дна раны снижалась до $35,5 \pm 1,2 \text{ }^\circ\text{C}$. Сохранялась незначительная болезненность, отек и гиперемия перифокальных тканей. Более 50 % поверхности ран выполнялись грануляциями, которые в большинстве случаев были бледно-розовыми, плоскими. Площадь эпителизовавшейся поверхности ран не изменялась. При цитологическом исследовании регистрировали регенеративный тип первой фазы. Только в единичных случаях выявляли дифференцированные одноядерные клетки, приближающихся по морфологическим признакам к макрофагам или фибробластам, нежнотоволокнистые структуры в межклеточном веществе, то есть признаки регенеративного типа второй фазы.

В группе, где применяли гель хитозановый с Моллюскамом, полное очищение ран от гнойно-некротических тканей, изменение характера и объема раневого экссудата, купирование воспалительных явлений в перифокальных тканях происходило на 2 дня быстрее, чем в контрольной.

Об активизации процессов регенерации на фоне применения хитозанового геля с Моллюскамом свидетельствует выполнение раны грануляциями на 2 дня быстрее по сравнению с контролем, их лучшее «качество» (мелко- и среднезернистые, красные). Клиническая картина раны имела существенное отличие уже с 5-х суток наблюдения ($p < 0,05$). Кроме того, с 7-х суток наблюдения отмечали более быстрые темпы эпителизации ран в опытной группе.

При иммуноцитохимических исследованиях выявлено, что у больных, которым применяли гель хитозановый с Моллюскамом, повышалась активность бактерицидных систем нейтрофилов. Так, в основной группе происходило увеличение активности миелопероксидазы до $1,82 \pm 0,09 \text{ ед.}$ на 10-е сутки. В контрольной группе этот показатель во все сроки исследования был достоверно ниже. При изучении лизосомально-катионного теста найдено, что у больных опытной группы этот показатель повышался до $2,1 \pm 0,03 \text{ ед.}$ на 3-и сутки и до $2,44 \pm 0,07$ на 10-е сутки, что достоверно выше,

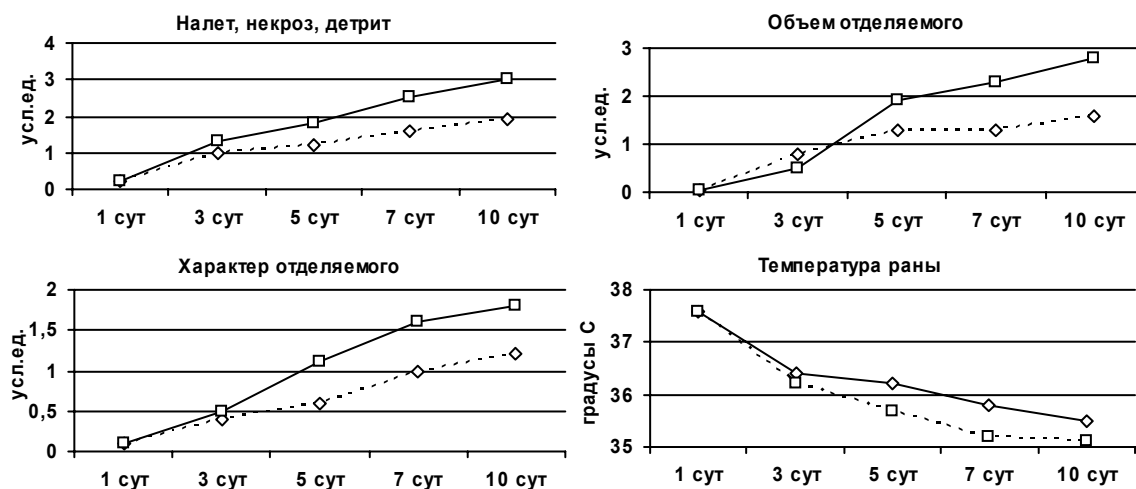


Рис. 1. Динамика гнойно-воспалительных явлений в ране.

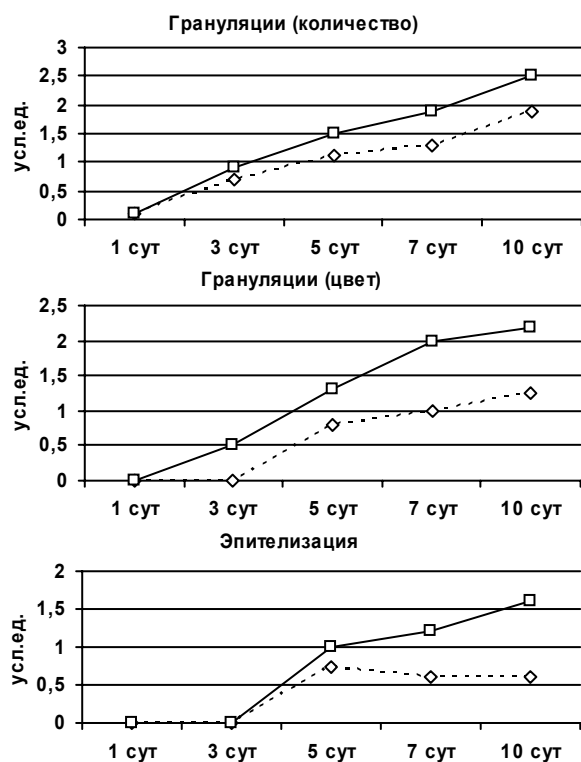


Рис. 2. Динамика регенеративных процессов в ране.

чем в контрольной ($1,88 \pm 0,05$ ед. и $2,18 \pm 0,08$ ед. соответственно) ($p < 0,05$).

При изучении фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови у больных в 1-е сутки наблюдения было отмечено резкое снижение как светосуммы, так и максимальной интенсивности свечения в пробах (в 4 и 3 раза соответственно), что отражает угнетение фагоцитарной активности. На фоне лечения у больных в контрольной группе показатели I_{max} и S возрастали, к 10-м суткам наблюдения достигая уровня здоровых доноров. В то же время, на фоне применения геля хитозанового с Моллюскамом уже на 5-е сут-

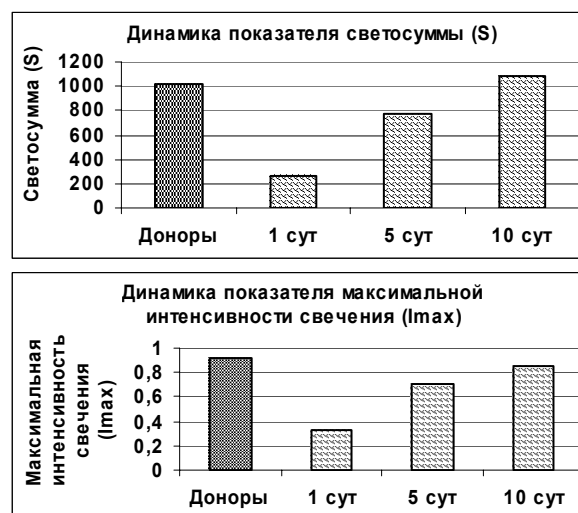


Рис. 3. Фагоцитарная активность клеток периферической крови.

ки наблюдения показатели светосуммы и максимальной интенсивности свечения достигали уровня здоровых доноров, а к 10-м суткам — статистически значимо ($p < 0,05$) превышали их (в 1,3 и 1,5 раза).

У пациентов основной группы было отмечено статистически значимое увеличение отношения I_{max}/S , отражающего общую антиоксидантную активность сыворотки и эритроцитов ($с 0,04635 \pm 0,00012$ и $0,1341 \pm 0,0021$ до $0,05587 \pm 0,00034$ и $0,2006 \pm 0,0028$ соответственно; $p < 0,05$), на фоне снижения максимальной интенсивности свечения и показателя светосуммы, отражающих процессы перекисного окисления липидов. В то же время, в контрольной группе изменения этих показателей носили лишь характер тенденции, не подтвержденной статистически.

Таким образом, местное применение геля хитозанового с Моллюскамом, обладающего иммуномодулирующим действием, позволяет не только ускорить очищение ран от гнойно-некротичес-

ких тканей, уменьшить выраженность деструктивно-воспалительной реакции, но также значительно активизировать регенеративные процессы в ране, что мы связываем с непосредственным воздействием исследуемого препарата на клеточное звено иммунитета.

В процессе местного лечения исследуемым препаратом происходит нормализация фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов периферической крови, уменьшение явлений эндогенной интоксикации, что, по нашему мнению, может быть связано как с оптимизацией течения раневого процесса, так и с резорбтивным действием биологически активных компонентов Моллюскама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Раневая инфекция в хирургии / Ю.К. Абаев. — Минск: «Беларусь», 2003. — 83 с.
2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Иммуноактивные пептиды из гидробионтов и наземных животных / Н.Н. Беседнова, Л.М. Эпштейн. — Владивосток: ТИПРО-центр, 2004.
3. Дибиров М.Д. Лечение эндотоксикоза и вторичного иммунодефицита у больных с диабетической макроангиопатией / М.Д. Дибиров, Д.И. Черкезов, Р.А. Манушарова // Русс. мед. журн. — 2005. — № 10. — С. 717—719.
4. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / под ред. акад. РАМН В.Д. Федорова, чл.-корр. РАМН А.М. Светухина. — М.: «Миклош», 2005. — 365 с.
5. Иммуномодуляторы «Иммуномакс» и «Геппон» в комплексном лечении больных острой гнойной хирургической инфекцией / Атауллаханов Р.И., Нурписов А.М., Пичугин А.В., Чадаев А.П. // Русс. мед. журн. — 2004. — № 24. — С. 1427—1434.
6. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М.Ф. Камаев. — М.: Медицина, 1970. — 159 с.
7. Назаренко Г.И. Рана. Повязка. Больной / Г.И. Назаренко — М.: Медицина, 2002. — 472 с.
8. Резолюция конференции «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии» (Москва, 23—24.10.2001) // Хирургия. — 2002. — № 8. — С. 63—68.