

УДК 615.036.8

ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА И АНТИОКСИДАНТА НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Якушин С.В.¹, Усов В.В.², Полежаев А.А.¹, Болохова И.Л.³

¹ ГБОУ ВПО "Владивостокский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ Минздравсоцразвития России)

² ФГАОУ ВПО "Дальневосточный федеральный университет" (ФГАОУ ВПО ДВФУ).

³ КГБУЗ «Лесозаводская ЦГБ»

Повреждение тканей вызывает каскад реакций со стороны организма, направленных на сохранение биологической целостности индивида и быструю ликвидацию раны. В статье описано влияние применения иммуномодулятора и антиоксиданта (гель хитозановый «Бальзам Океана», «Моллюскам»), включенного в терапию при гнойных заболеваниях мягких тканей по сравнению с водорастворимой мазью на основе полиэтиленгликоля с хлорамфениколом, часто применяемой в общей хирургической практике. В результате оценки цитологической картины и клинических признаков патологического процесса у пациентов, применявших иммуномодулятор и антиоксидант, наблюдались статистически значимые улучшения многих показателей по сравнению с контрольной группой. Это позволило ускорить процесс выздоровления и минимизировать (в сравнении с системным применением препаратов) лекарственную нагрузку на организм пациента.

Ключевые слова: иммуномодулятор, антиоксидант, раневой процесс.

EFFECT OF IMMUNOMODULATORS AND TOPICAL APPLICATION OF ANTIOXIDANTS ON THE WOUND PROCESS

Yakushin S.V.¹, Usov V.V.², Polezhaev A.A.¹, Bolokhova I.L.³

¹ "State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (VPO GBOU VSMU Ministry of Russia)

² "Far Eastern Federal University" (Palo FGAOU VPO).

³ "Lesozavodsk CSH"

Tissue damage triggers a cascade of reactions of the body to preserve the biological integrity of the individual and the rapid elimination of the wound. The paper describes the influence of immunomodulators and antioxidant (chitosan gel "Balm of the Ocean", "shellfish") included in the therapy for purulent diseases of soft tissues compared with a water-soluble ointment based on polyethylene glycol with chloramphenicol, frequently used in general surgical practice. The evaluation of cytologic picture and clinical signs of the pathological process in patients primenenyavshih immunomodulator and antioxidant, showed statistically significant improvements in many indicators compared with the control group. This will speed up the process and minimize vyzdoravleniya (compared with systemic use of drugs), drug load on the patient.

Ключевые слова: immunomodulatory, antioxidant, wound process.

Повреждение тканей вызывает каскад реакций со стороны организма, направленных на сохранение биологической целостности индивида и быструю ликвидацию раны. Заживление ран (раневой процесс) представляет собой сложное взаимодействие молекулярных, клеточных и тканевых структур, причем ведущую роль играют иммунные эффекторные клетки (лейкоциты). Важно понимать, что заживление ран различного происхождения (механического, физического, химического, биологического) протекает по единому сценарию, на который оказывают влияние экзогенные и эндогенные факторы.

Фокус лечебных воздействий у пациентов с гнойными ранами мягких тканей должен

быть сосредоточен на первичном гнойно-воспалительном процессе. Ускоряя течение первой фазы раневого процесса (фаза воспаления по М.И. Кузину [1]), становится возможным оборвать цепь неблагоприятных реакций, улучшить общее состояние организма и ускорить заживление раны. В настоящее время общепризнан приоритет активного хирургического лечения в системе оказания помощи пациентам с гнойными ранами мягких тканей. В последующем необходимо продолжить местное лечение раны повязочным методом, целенаправленно воздействуя на течение раневого процесса и добиваясь скорейшего завершения первой фазы раневого процесса, что создаст условия для выполнения ранних реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Целью работы является исследование влияния иммуномодулятора и антиоксиданта на течение раневого патологического процесса при гнойных заболеваниях мягких тканей[4-5].

Для местного лечения гнойных ран перспективным выглядит использование комбинированных препаратов, сочетающих иммуномодулирующее и антиоксидантное действия [2, 3]. К биологически активным веществам с указанным действием относятся препараты, полученные из гидробионтов дальневосточных морей. В эксперименте и клинической практике апробированы препараты, полученные из кальмара, двустворчатых моллюсков и др. Однако имеющиеся данные по эффективности местного применения указанных препаратов разрозненны

В работе используются статистические данные полученные в результате исследование 108 пациентов с гнойными ранами мягких тканей, находившиеся на стационарном лечении в клинике общей хирургии. Возраст 18 – 60 лет (средний $44,5 \pm 12,6$ лет); мужчин 67, женщин 41.

Пациенты были рандомизированы в две группы. В основную группу вошли пациенты, местное лечение которых в послеоперационном периоде проводили, используя водорастворимую мазь на основе полиэтиленгликоля с хлорамфениколом. Группу клинического сравнения составили пациенты, у которых местно применяли гель хитозановый «Бальзам Океана» с «Моллюскамом».

Всем пациентам при поступлении в стационар была выполнена хирургическая обработка гнойного очага (вскрытие, санация, дренирование). На следующий день, во время перевязки, после туалета раны с применением теплого 0,9% раствора хлорида натрия, выполняли аппликацию лекарственного препарата (в зависимости от распределения пациента в ту или иную группу) и накладывали асептическую марлевую повязку. Перевязки проводили один раз в сутки. Кроме того, с первых суток поступления в стационар всем пациентам проводили общее лечение, в т.ч. антибактериальное, противовоспалительное, дезинтоксикационное, симптоматическое; терапию сопутствующих заболеваний. Общее лечение проводилось без принципиальных различий в обеих группах больных. Длительность наблюдения – 10 суток.

В качестве препаратов местного лечения в основной группе использовали мазь на водорастворимой основе («Левомеколь», производитель ОАО «Нижфарм», г.Нижний Новгород, Россия) на основе полиэтиленгликолей, содержащую хлорамфеникол и метилурацил.

В группе клинического сравнения использовали гель «Бальзам Океана» (производитель ООО «Биополимеры», г.Партизанск, Приморский край, Россия), содержащий хитозан, аскорбиновую кислоту, воду очищенную, а также гидролизат моллюсков пищевой ферментативный «Моллюскам» (в концентрации 0,1% по весу/объему), в состав которого входит комплекс (% от сухой массы препарата) аминокислот, а также микроэлементы: железо, цинк, медь, калий, магний и другие.

Оценку фазы раневого процесса клинически проводили по классификации М.И. Кузина (1980); цитологически – методом «поверхностной биопсии» (Камаев М.Ф., 1954); для количественной оценки элементов раневого отделяемого использовали метод Д.М. Штейнберга (1948) с числовым выражением в условных единицах [1].

Оценку клинических признаков проводили полуколичественно, используя следующие критерии:

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
Объем отделяемого	Обильное	Умеренное	Скудное	Нет
Характер отделяемого	Гнойное	Гнойно-серозное	Серозное	Нет
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
Болезненность при пальпации	Выраженная	Умеренная	Незначительная	Отсутствует
Гиперемия	Яркая	С цианотичным оттенком	Неяркая	Отсутствует
Отек	Плотный, на большой площади	Умеренно плотный, на небольшой площади	Минимальный	Отсутствует

Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови оценивали методом люминолзависимой стимулированной хемилюминесценции клеток крови, основанном

на определении активных форм кислорода, образующихся в процессе фагоцитоза. Для оценки интенсивности свободно-радикального окисления в сыворотке и эритроцитах периферической крови использован метод индуцированной хемиллюминесценции. Исследование проводили на приборе «БХЛ-06» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0; для оценки различий в изученных выборках был использован критерий Манна-Уитни. Позитивное влияние геля хитозанового «Бальзам Океана» с «Моллюскамом» на течение раневого процесса было более выраженным, что проявлялось в более быстром купировании клинических признаков гнойного воспаления.

При изучении объема наложений гнойно-некротических тканей отмечено, что с пятых суток различия между группами становились статистически значимыми ($p < 0,05$): на пятые сутки в основной группе – $1,8 \pm 0,2$ балла, в контрольной – $1,2 \pm 0,3$ балла, на десятые – $2,7 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,5$ балла соответственно. При анализе объема отделяемого из раны динамика показателя в группах была разнонаправленной, но различия не достигали статистической значимости.

При оценке характера раневого отделяемого статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами отмечены с пятых суток наблюдения: в основной группе $1,1 \pm 0,2$ против $0,6 \pm 0,4$ балла в контрольной. В последующем различия становились еще более выраженными, достигая на десятые сутки $1,8 \pm 0,2$ против $1,2 \pm 0,3$ балла соответственно.

Статистически значимые различия при оценке болезненности перифокальных тканей отмечены с седьмых суток наблюдения: в основной группе – $2,7 \pm 0,4$ балла, в контрольной – $1,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). На десятые сутки различия становились более выраженными: $2,9 \pm 0,2$ балла и $2,1 \pm 0,4$ балла соответственно (статистическая значимость различий сохранялась; $p < 0,05$).

Показатели выраженности отека перифокальных тканей и эритемы окружающей рану кожи в обеих группах не достигал статистически значимых различий. Динамика процессов ангиогенеза и эпителизации свидетельствует о более выраженных темпах регенеративных процессов в основной группе пациентов.

Тенденция к более раннему появлению грануляций на краях раны в основной группе отмечалась уже с третьих суток наблюдения, а на седьмые различия между группами становились статистически значимыми (в основной – $1,9 \pm 0,2$ балла, в контрольной – $1,3 \pm 0,5$ балла; $p < 0,05$). На десятые сутки статистически значимое различие между группами сохранялось. Цвет грануляционной ткани говорит о степени ее васкуляризации и, таким образом, также характеризует регенеративные процессы в ране. Анализ результатов оценки

цвета грануляционной ткани выявил статистически значимые различия между группами уже с третьих суток наблюдения (основная – $0,5 \pm 0,1$ балла, контрольная – $0,1 \pm 0,03$ балла; $p < 0,05$).

Позитивная динамика, согласующаяся с купированием признаков воспалительного процесса в окружающих рану тканях и очищением раны от гнойно-некротических тканей, проявлялась как в динамике абсолютного числа полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), так и относительно удельного веса ПМЯЛ среди других клеток. Так, под влиянием исследуемого препарата в поверхностных биоптатах отмечали уменьшение количества ПМЯЛ. На пятые сутки различия в группах приобретали статистическую значимость ($p < 0,05$): $1,52 \pm 0,034$ усл.ед. в основной группе против $2,01 \pm 0,028$ усл.ед. в группе клинического сравнения и $60,3 \pm 2,3\%$ против $71,4 \pm 5,6\%$ соответственно. Доля дегенеративно измененных ПМЯЛ относительно общего числа ПМЯЛ в поверхностном биоптате была в 1,8 раза (и статистически значимо; $p < 0,05$) меньше в основной группе на третьи ($23,6 \pm 4,2\%$ против $42,4 \pm 3,1\%$ в группе клинического сравнения), пятые ($4,08 \pm 0,09\%$ против $15,5 \pm 1,8\%$) сутки наблюдения. На седьмые сутки наблюдения дегенеративно измененные ПМЯЛ в биоптатах основной группы не обнаруживались (тогда как в группе клинического сравнения – $2,01 \pm 0,06\%$).

Положительное влияние геля хитозанового с «Моллюскамом» также отмечено на содержание активно фагоцитирующих ПМЯЛ. С третьих суток наблюдения зарегистрирована статистически значимая ($p < 0,05$) разница между исследуемыми группами: $1,97 \pm 0,021$ усл.ед. и $20,6 \pm 3,3\%$ от общего числа ПМЯЛ в основной группе против $2,11 \pm 0,032$ усл.ед. и $26,8 \pm 2,1\%$ в группе клинического сравнения. Позитивная динамика цитологической картины при изучении клеток-эффекторов очищения раны от микрофлоры и некротизированных тканей на фоне лечения исследуемым препаратом была сопряжена с более ранним появлением и увеличением удельного веса «регенераторных» клеток в опытной группе (фибробласты). Появление фибробластов в поверхностных биоптатах наиболее рано (на третьи сутки наблюдения) зафиксировано в основной группе. Статистически значимой ($p < 0,05$) разница по исследуемым показателям между группами была на седьмые ($1,9 \pm 0,22$ усл.ед. и $28,6 \pm 3,82\%$ в основной группе против $1,2 \pm 0,18$ усл.ед. и $18,8 \pm 4,45\%$ в группе клинического сравнения) и десятые ($3,1 \pm 0,31$ усл.ед. и $42,7 \pm 4,8\%$ против $2,4 \pm 0,25$ усл.ед. и $33,6 \pm 3,6\%$ соответственно) сутки.

Количество микрофлоры (при оценке по Д.М. Штейнбергу) [3] статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось в исследуемых группах с третьих суток наблюдения ($2,3 \pm 0,3$ в опытной группе против $3,5 \pm 0,5$ в группе клинического сравнения). Такая же, статистически значимая, разница сохранялась на пятые ($1,3 \pm 0,4$ против $2,2 \pm 0,5$) и седьмые ($0,3 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,3$) сутки. На десятые сутки микрофлора в исследуемом материале опытной группы не обнаруживалась.

Подтверждением благоприятного влияния геля хитозанового с «Моллюскамом» на выраженность процессов регенерации в гнойной ране являются результаты цитологического исследования, проведенного по методу «поверхностной биопсии». Начиная с третьих суток наблюдения, отмечена регистрация более высоких темпов смены цитологической картины с дегенеративно-воспалительного типа цитограммы до регенеративного типа II фазы в основной группе и лишь регенеративного типа I фазы в группе клинического сравнения.

Фагоцитирующие лейкоциты являются фактором неспецифической естественной резистентности организма. В то же время, высокий уровень активации фагоцитирующих лейкоцитов в периферической крови говорит о генерализации процесса, выраженности местной гнойно-воспалительной реакции, нарушении локальных барьеров, что является маркером системности воспалительной реакции. Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови в контрольной группе на 5 и 10 сутки была статистически значимо выше, чем в опытной (502 ± 64 у.е. против 320 ± 58 у.е. и 1165 ± 132 у.е. против 688 ± 74 у.е.; $p < 0,05$).

Анализ уровня антиоксидантной активности эритроцитов (АОАэ) показал статистически значимую разницу между показателями исследуемых групп на пятые и десятые сутки наблюдения. На фоне применения геля хитозанового с «Моллюскамом» на пятые сутки наблюдения отмечена нормализация показателя АОАэ (разница между опытной группой и группой здоровых доноров статистически незначимая). В это же время уровень АОАэ в группе клинического сравнения существенно (в 4 раза) и статистически значимо ($p < 0,01$) превышал уровень АОАэ в опытной группе и группе здоровых доноров.

В группе клинического сравнения к пятым суткам наблюдения отмечено повышение АОАэ, с последующим снижением АОАэ на десятые сутки наблюдения. Динамика показателя АОАэ в опытной группе принципиально иная: отмечено снижение показателя на пятые сутки до «нормального» уровня; такая же тенденция сохранялась на десятые сутки наблюдения. Динамика показателя, отражающего АОАп, в исследуемых группах была разнонаправленной, в целом, согласуясь с динамикой показателя АОАэ. Так, в первые сутки наблюдения уровень АОАп статистически значимо не отличался от уровня АОАп группы здоровых доноров. На пятые сутки наблюдения в группе клинического сравнения регистрировали повышение уровня АОАп до $0,0435 \pm 0,0025$ (что статистически значимо превышало уровень АОАп в группе здоровых доноров; $p < 0,05$). В это же время АОАп в основной группе снижался до $0,0345 \pm 0,0032$, статистически значимо отличаясь от уровня АОАп как в группе здоровых доноров, так и в группе клинического сравнения. На десятые сутки наблюдения уровни АОАп в основной группе и группе клинического сравнения приближались к уровню группы здоровых доноров

(статистически значимых различий между группами нет).

Анализ полученных данных свидетельствует о выраженном позитивном влиянии исследуемого иммуностропного и антиоксидантного препарата на течение раневого процесса у пациентов с гнойными ранами мягких тканей. Так, под влиянием исследуемого геля в более короткие сроки купируются клинические признаки гнойного воспаления в ране и окружающих рану тканях. Отмечено положительное влияние геля хитозанового с «Моллюскамом» на динамику цитологической картины в ранах. Такое влияние проявилось в более раннем очищении ран от микрофлоры, что сопровождалось более ранним снижением удельного веса ПМЯЛ в цитологических мазках, меньшим повреждением ПМЯЛ, более ранним повышением удельного веса «регенеративных» клеток в окружающих рану тканях.

Купирование проявлений локального воспаления сопряжено с динамикой показателей системной воспалительной реакции. В контрольной группе отмечена меньшая активация лейкоцитов, циркулирующих в системном кровотоке. Учитывая динамику изменений в ране, мы связываем такие результаты с лимитирующим влиянием геля на основе гидробионтов на генерализацию воспалительного процесса. Динамика показателя АОАэ (в группе клинического сравнения на пятые сутки наблюдения отмечено повышение с последующим снижением АОАэ на десятые сутки наблюдения) свидетельствует об уменьшении напряжения АОАэ у пациентов в опытной группе и, соответственно, уменьшении выраженности эндогенной интоксикации, что отражает лимитирующее влияние исследуемого препарата на генерализацию проявлений гнойно-воспалительного процесса.

Повышение уровня АОАп в группе клинического сравнения на пятые сутки наблюдения, согласуясь с выраженным повышением АОАэ, свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты в клетках крови, накоплении токсинов в плазме в условиях насыщения эритроцитов (как транспортной системы). Снижение уровня АОАп в основной группе отражает позитивное влияние геля хитозанового с «Моллюскамом» на систему перекисного окисления липидов и сопряженную с ней систему антиоксидантной защиты.

Показатели АОА в плазме крови и эритроцитах в группе клинического сравнения изменяются однонаправлено: уровень АОА повышается на пятые сутки наблюдения и снижается на десятые сутки. Более выраженное повышение уровня АОАэ свидетельствует о преимущественном напряжении процессов ПОЛ в эритроцитах. Пик напряжения АОА, приходящийся на пятые сутки наблюдения, свидетельствует о массивном (превышающем уровень первых суток) поступлении эндотоксинов в системный кровоток в этот период лечения. Такая динамика свидетельствует о разрушении отграничивающих гнойно-воспалительный

процесс в мягких тканях барьеров, создающихся по мере эскалации гнойного процесса, во время операции и в постоперационный период. К десятым суткам даже на фоне традиционного лечения, не предусматривающего включение в схему терапии антиоксидантных препаратов, с одной стороны, купируется гнойное воспаление, а с другой стороны, созревает грануляционная ткань, ограничивающая поступление эндотоксинов из раны в системный кровоток. Включение геля хитозанового с «Моллюскамом» в комплекс лечения пациентов с гнойными ранами мягких тканей позитивно отражается на сроках купирования эндотоксикоза.

В ходе проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Топическое применение геля хитозанового «Бальзам Океана» с «Моллюскамом» позитивно влияет на течение раневого процесса у пациентов с гнойными ранами мягких тканей, что обусловлено иммуномодулирующим и антиоксидантным действием препарата.
- Минимизация (в сравнении с системным применением препаратов) лекарственной нагрузки на организм пациента при включении в схему лечения топических иммуностропных препаратов подразумевает потенциально большую безопасность проводимой иммуностропной терапии.
- Топическое применение иммуностропного и антиоксидантного препарата перспективно с позиции преодоления резистентности патогенной микрофлоры по отношению к антибактериальным и антисептическим препаратам и, в то же время, позволяет уменьшить степень вторичного (воспалительного) повреждения окружающих рану тканей и улучшить результаты лечения пациентов с гнойными ранами мягких тканей.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Список литературы

1. Громов М.И., Каплина Э.Н. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5 – С. 52-54.
2. Кузин М. И., Шимкевич Л. Л. Патогенез раневого процесса // Раны и раневая инфекция / Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченка – М.: Медицина – 1990. – С. 90–124.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения/Фармакология –2002.
4. Хаитов Р. М., Гущин И. С., Пинегин Б. В., Зебрев А. И. Экспериментальное изучение иммуностропной активности фармакологических препаратов // Ведомости фармакологического комитета – 1999 – № 1 – С. 31-36.
5. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология – 2000 – № 1 – С. 61-64.

Рецензенты:

Сарвилина Ирина Владиславовна, д.м.н., ген. директор медицинского центра «Новомедицина», ведущий научный сотрудник ЗАО НПО «Европа-Биофарм», г. Ростов-на-Дону.

Макляков Юрий Степанович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Фармакология и клиническая фармакология» ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону.