

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616 – 089.811/. 814: 616.21

ЕРЕМЕНКО
ЮЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА
«АЛЮФЕР» В ХИРУРГИИ НОСА И ГЛОТКИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.04 – болезни уха, горла и носа

Минск 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:	Тимошенко Павел Андреевич , доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Официальные оппоненты:	Петрова Людмила Григорьевна , доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
	Макарина-Кибак Людмила Эдуардовна , кандидат медицинских наук, главный врач ГУ «Республиканская клиническая больница патологии слуха, голоса и речи»
Оппонирующая организация:	УО «Витебский государственный медицинский университет»

Защита состоится 24 июня 2008 года в 15.00 на заседании совета по защите диссертаций К 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 (тел. 272-55-98)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «23» мая 2008г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
канд. мед. наук, доцент

_____ А.Ч. Буцель

ВВЕДЕНИЕ

Качественный интраоперационный гемостаз является актуальной проблемой оториноларингологии [Н.Ю. Андрианова, 1983; S.E.Holm, 2000]. Кровотечения осложняют проведение хирургических вмешательств и течение послеоперационного периода [В.А. Горский, 1997; Г.Г. Белозерская, 1998].

Остановка кровотечений в хирургии полости носа и глотки имеет свою специфику, связанную с анатомическими особенностями строения ЛОР-органов [Г.А. Фейгин, 1989; E.l Akural, 2001]. Глубокое расположение операционного поля, богатство слизистой оболочки рефлексогенными зонами, необходимость сохранения глотательной и дыхательной функции, предъявляет особые требования к способам остановки кровотечений [И.Б. Солдатов, 1994, В.Т. Пальчун, 2000]. Наиболее распространенные из них – это тампонада миндаликовой ниши сухим марлевым тампоном, наложение зажимов на кровоточащий сосуд, диатермокоагуляция кровоточащих сосудов и др. [Волков А.Г., 2002, L Back, 2001]. Данные методы не всегда безопасны и достаточно травматичны. Диатермокоагуляция не позволяет остановить диффузное кровотечение со всей поверхности тонзиллярной ниши, может травмировать крупные сосуды в случае их близкого расположения к раневой поверхности [Волков, 2002]. Наложение кровоостанавливающих зажимов травматично, плохо переносится пациентами, не осуществляет гемостаз из мелких сосудов [Фейгин Г.А., 1989].

Самым эффективным и безопасным представляется остановка кровотечения марлевым тампоном, обработанным различными гемостатическими средствами [S.E.Holm, 2000]. В клинической оториноларингологии имеется небольшой выбор локальных гемостатических средств, отвечающих следующим требованиям: быстрота развития эффекта и длительная сохранность коагуляционного и антифибринолитического действия, токсикологическая безвредность, способность подавлять бактериальный рост, отсутствие стойкого повреждающего действия на здоровые ткани, не требующих для своего изготовления дефицитного дорогостоящего сырья и оборудования [В.М. Чернов, 1990; Р.К. Абоянц, 1996; В.В. Киркин, 2000; А.А. Адамян, 2004].

Для решения проблемы достижения локального гемостаза, в том числе и у больных с кровотечениями в ходе хирургических вмешательств, авторским коллективом под руководством доктора медицинских наук, профессора Гапановича Владимира Николаевича в лаборатории экспериментальной патологии и трансфузиологии научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Республики Беларусь разработано новое отечественное гемостатическое средство местного действия «Алюфер» [Гапанович и соавт., 2005]. «Алюфер» – это комбинированный препарат,

основу которого составляют гексагидраты железа и алюминия. Препарат прошел лабораторные и клинические испытания в хирургической практике для остановки гастроудоденальных кровотечений. Эндоскопическое применение гемостатического средства местного действия «Алюфер» обеспечило окончательный гемостаз у больных с гастроудоденальными кровотечениями в 83.9% [В.Н. Гапанович и соавт., 2006, О.А. Чуманевич, 2007]. Для остановки кровотечений из ЛОР-органов препарат «Алюфер» ранее не применялся.

Поиску эффективных препаратов и способов остановки первичных кровотечений в оториноларингологии с сохранением физиологических функций и посвящена настоящая научно-исследовательская работа. На основании результатов экспериментального и клинического изучения препарата «Алюфер» нами разработан и внедрен в практику новый способ остановки первичных кровотечений в хирургии полости носа и глотки.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры болезней уха, горла, носа БГМУ «Диагностика и лечение оториноларингологических заболеваний» (№ ГР 20031736 от 16.07.2003 г.) и на основании решения Фармакологического комитета Министерства здравоохранения республики Беларусь (протокол №32 от 21.01.2003 года) о проведении второй фазы клинических испытаний лекарственного средства «Алюфер».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: научно обосновать и оценить эффективность использования гемостатического препарата местного действия «Алюфер» для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах в глотке и в полости носа.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте на крысах местно-раздражающее и токсико-резорбтивное действие гемостатического препарата «Алюфер».
2. Изучить в эксперименте на кроликах местное и общее действие гемостатического препарата «Алюфер» при хирургических вмешательствах в фарингеальной области.
3. Изучить эффективность первичного гемостаза препаратом «Алюфер» у пациентов при тонзиллэктомии.

4. Разработать методику и изучить эффективность остановки кровотечения препаратом «Алюфер» у пациентов при одномоментной септопластике и нижней конхотомии.
5. Сравнить эффективность послеоперационного гемостаза у больных при хирургических вмешательствах на ЛОР-органах с использованием препарата «Алюфер» и 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты.
Объект исследования: экспериментальные животные (крысы и кролики); пациенты с кровотечениями в течение хирургических вмешательств в полости носа и глотке.

Предмет исследования: медико-биологические свойства и клиническая эффективность лекарственного средства местного действия «Алюфер».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. «Алюфер», при его подкожном введении крысам, оказывает слабое местно-раздражающее действие и не вызывает общих токсико-резорбтивных эффектов.
2. «Алюфер» эффективно останавливает первичное кровотечение в глотке кроликов, обладает бактерицидным действием, не нарушает фаз течения раневого процесса.
3. «Алюфер» является эффективным препаратом для остановки первичных кровотечений при тонзилэтомии у пациентов, не оказывает отрицательных местных и общих эффектов.
4. Разработанная методика остановки кровотечений с использованием гемостатического средства местного действия «Алюфер» при одномоментной септопластике и нижней конхотомии позволяет достичь надежного гемостаза у пациентов с прицельным воздействием на кровоточащий участок.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем соискатель сформулировал цель и задачи исследования, разработал комплексную программу и методику проведения медико-биологических и клинических исследований применения гемостатического препарата местного действия «Алюфер» при кровотечениях из полости носа и глотки. Автор непосредственно участвовал в выполнении всего комплекса проводимых экспериментальных и клинических исследований, в осуществлении их анализа и интерпретации, формулировании выводов и разработке рекомендаций по практическому использованию полученных результатов. Все опубликованные работы написаны автором самостоятельно или с научным руководителем.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были доложены и обсуждены на: научно-практической конференции оториноларингологов

Украины (Киев, 2004 г.); республиканском семинаре «Неотложная помощь в оториноларингологии» (Минск, 2004 г.); научной сессии БГМУ (Минск, 2005 г.); заседании городского общества оториноларингологов (Минск, 2006 г.); юбилейной научной сессии БГМУ (Минск, 2006 г.); научно-практической конференции оториноларингологов Украины (Мисхор, 2006 г.); 4-й белорусско-польской конференции оториноларингологов (Гродно, 2007 г.); научно-практической конференции оториноларингологов (Москва, 2007 г.); научной сессии БГМУ (Минск, 2008 г.), VI съезде оториноларингологов Республики Беларусь (Гродно, 2008 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ: 3 статьи в журналах, включенных ВАК в перечень научных изданий Республики Беларусь для представления результатов диссертационных исследований (общий объем 1,4 авторских листа); и 8 других публикаций, из них: 2 – статьи в зарубежных журналах, 6 – материалы конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 18 таблиц и иллюстрирована 15 рисунками. Работа состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав собственных исследований, заключения и библиографического списка, включающего 367 источников (в том числе 255 – на русском языке, 101 – на иностранных языках, 11 – публикации соискателя).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика экспериментального исследования

В эксперименте использовано 14 белых крыс линии Вистар массой тела 200 ± 20 граммов и 64 кролика породы «шиншилла» обоих полов массой тела 2500 ± 300 граммов. Все животные были разделены на опытную и контрольную группы.

В эксперименте выполнено исследование местно-раздражающего и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» при его подкожном введении крысам; исследование гемостатического, бактерицидного и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» при его местном применении для остановки кровотечения в глотке кроликов; исследование изменений гистоморфологической структуры слизистой оболочки глотки кроликов после остановки кровотечения с применением препарата «Алюфер».

Исследование местно-раздражающего и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» при его подкожном введении крысам

В эксперименте использовано 14 белых крыс. Крысы были разделены на опытную и контрольную группы, по 7 животных в каждой. Животным

подкожно вводили гемостатическое средство «Алюфер» в объеме 0,1 мл (опытная группа) и 0,9% раствор хлорида натрия в объеме 0,1 мл (контрольная группа). Непосредственно после введения препаратов, а также через 2, 24 и 48 часов оценивали изменение участков кожи (изучение местно-раздражающего действия); общее состояние животных, их поведенческие реакции, отношение к еде (изучение токсико-резорбтивного действия). Через 72 часа животных выводили из эксперимента для макроскопического исследования состояния участков кожи, прилегающей подкожной клетчатки, фасций и мышечной ткани в области введения препаратов, а также для взятия крови из околосердечной сумки. Кровь четырех животных опытной и контрольной групп была взята для изучения цитологических показателей, а кровь оставшихся трех животных опытной и контрольной групп - для изучения биохимических показателей. Подсчет клеточного состава крови выполнен на гематологическом анализаторе «Beckman Coulter» (США), биохимические показатели определены на анализаторе «EOS Bravo» (Hospitex Diagnosis, Италия).

Оценка гемостатического, бактерицидного и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» при его местном применении для остановки кровотечения в глотке

В эксперименте использовано 40 кроликов породы «шиншилла». Основную экспериментальную группу составили 30 кроликов, которым под тиопенталовым наркозом было выполнено удаление участка лимфоидной ткани в глотке. Возникшее в результате хирургического вмешательства кровотечение было остановлено прижатием к раневой поверхности марлевого шарика, пропитанного препаратом «Алюфер» в количестве 1 миллилитр. В контрольной группе, включающей в себя 10 животных, проводилось аналогичное вмешательство с остановкой кровотечения марлевым шариком, пропитанным 1 мл 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты. С целью изучения местного гемостатического действия при использовании препарата «Алюфер» в ходе эксперимента определено время наступления гемостаза. С целью изучения бактерицидного действия препарата «Алюфер» до хирургического вмешательства, а также на первые и на шестые сутки после вмешательства проведено количественное определение микробной флоры на раневой поверхности у исследуемых животных. С целью изучения токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» оценено общее состояние и поведение животных, проведено исследование цитологического и биохимического состава крови животных (клетки крови определялись на геманализаторе Beckman Coulter (Италия), биохимические показатели определялись на геманализаторе EOS Bravo (Hospitex Diagnosis, США)).

Исследование изменений гистоморфологической структуры слизистой оболочки глотки после остановки кровотечения с применением препарата «Алюфер»

У 24 кроликов выполнено удаление участка лимфоидной ткани в глотке. Возникшее при этом кровотечение остановлено прижатием к раневой поверхности марлевого шарика, пропитанного 1 мл препарата «Алюфер». Данная экспериментальная группа была распределена на 8 серий: с первых по восьмые сутки после выполнения хирургического вмешательства из эксперимента выводилось по 3 кролика, для гистоморфологического исследования у каждого кролика был удален участок слизистой оболочки глотки, обработанный препаратом «Алюфер».

Клинические исследования местного и общего воздействия препарата Алюфер

Клиническую часть работы составили материалы наблюдений 70 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет. Основная группа представлена 50 пациентами. Больные находились на стационарном лечении в ЛОР-1 и ЛОР-2 отделениях УЗ «4-я городская клиническая больница» с апреля по сентябрь 2003 года. Пациенты дали информированное согласие на включение их во вторую фазу клинических испытаний гемостатического средства местного действия «Алюфер» на основании решения Фармакологического комитета Министерства здравоохранения республики Беларусь (протокол № 32 от 21.01.2003 года). Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: первую составили 35 пациентов, которым была выполнена двухсторонняя тонзиллэктомия по поводу хронического тонзиллита, а вторую - 15 пациентов, которым была выполнена одномоментная септопластика и двухсторонняя нижняя конхотомия по поводу смещенной носовой перегородки и хронического гипертрофического ринита. Контрольную группу составили 20 пациентов, которые находились на стационарном лечении в ЛОР-2 отделении УЗ «9-я городская клиническая больница» с сентября по май 2006-2007 годов. Контрольная группа пациентов была разделена на две подгруппы: первую составили 15 пациентов, которым была выполнена двухсторонняя тонзиллэктомия по поводу хронического тонзиллита, а вторую - 5 пациентов, которым была выполнена одномоментная септопластика и двухсторонняя нижняя конхотомия по поводу смещенной носовой перегородки и хронического гипертрофического ринита.

Гемостатический препарат «Алюфер» использовали для остановки кровотечения при тонзиллэктомии по следующей методике: ватно-марлевый шарик размером 2х2 сантиметра пропитывали препаратом «Алюфер» в количестве 1 мл и прижимали к кровоточащему участку тонзиллярной ниши. При необходимости манипуляцию повторяли несколько раз, не удаляя

первоначально образованного сгустка. Пациентам контрольной группы возникшее в течение тонзиллэктомии кровотечение останавливали аналогичным способом с обработкой ватно-марлевого шарика 5% раствором эpsilon-аминокапроновой кислоты в количестве 1 мл.

Гемостатический препарат «Алюфер» использовали для остановки кровотечения при одномоментной септопластике с нижней конхотомией по следующей, разработанной нами, методике: марлевый тампон длиной 4-6 сантиметров, пропитанный гемостатическим препаратом «Алюфер» в количестве 1 миллилитр, прижимали непосредственно к кровоточащему участку культи нижней носовой раковины в полости носа с обеих сторон. После наступления гемостаза сухим марлевым тампоном экранировали слизистую оболочку перегородки носа с обеих сторон путем рыхлой передней тампонады. Тампоны оставляли в полости носа на 1 сутки. Пациентам контрольной группы остановку кровотечения производили аналогичным способом, при этом тампон, прижимаемый к культе нижней носовой раковины, обрабатывали 5% раствором эpsilon-аминокапроновой кислоты.

Выполнена оценка гемостатического, местно-раздражающего и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер».

Анализ полученных данных проведен с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов статистической обработки. В расчетах использовалась компьютерная программа БИОСТАТИСТИКА для WINDOWS и DOS IBM-PC.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты экспериментальных исследований

Экспериментальное изучение местно-раздражающего и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер»

После введения препаратов «Алюфер» и физиологического раствора выполнена оценка динамики поведенческих реакций крыс, состояния участка кожи в месте введения, и получены следующие результаты.

Непосредственно после введения все животные (опытной и контрольной групп) были умеренно возбуждены, агрессивны. Через 2 часа после введения препарата «Алюфер» у испытуемых животных возбудимость и агрессия значительно уменьшилась, а через 24 и 48 часов возбудимости, агрессии животных опытной группы зарегистрировано не было. В контрольной группе животных через 2, 24 и 48 часов после введения раствора хлорида натрия возбудимости, агрессии не отмечалось. Непосредственно после введения препарата «Алюфер» изменений кожи в месте введения не наблюдалось, однако, через 2 часа после введения препарата «Алюфер», у трех животных появилось слабое уплотнение участка кожи в месте введения, которое

сохранялось на протяжении всего исследования. В контрольной группе животных через 2, 24 и 48 часов после введения раствора хлорида натрия изменений участка кожи в месте введения не отмечалось. Ни одно животное в ходе эксперимента не погибло.

Через 72 часа все животные были выведены из эксперимента. При визуальном осмотре внутреннего слоя кожи, подкожной клетчатки, прилежащих фасций у 3-х крыс опытной группы отмечалось уплотнение и потемнение внутреннего слоя кожи в области введения, у остальных четырех - такое явление было незначительным. У животных контрольной группы ни в одном случае не было зарегистрировано изменений участка внутреннего слоя кожи в месте введения препарата.

После взятия крови из околосердечной сумки осуществлен подсчет ее цитологических (таблица 1) и биохимических показателей (таблица 2).

Таблица 1- Показатели цитологического состава крови крыс после подкожного введения препарата «Алюфер» и 0,9% раствора хлорида натрия

Показатели крови	№ экспериментального животного							
	1-е животное		2-е животное		3-е животное		4-е животное	
	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.
Гемоглобин, г/л	129	133	126	118	147	135	127	132
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,9	8,1	8,2	7,9	8,3	7,9	7,8	7,9
Тромбоциты, $10^9 /л$	815	803	871	898	801	791	961	987
Лейкоциты, $10^9/л$	11,3	10,0	13,6	13,5	8,0	9,5	8,5	9,1
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Примечание - p – уровень значимости различий по сравнению с соответствующей группой (t-тест Стьюдента) Примечание - p – уровень значимости различий по сравнению с соответствующей группой (t-тест Стьюдента)

Таблица 2 - Показатели биохимического состава крови крыс после подкожного введения препарата «Алюфер» и 0,9% раствора хлорида натрия

Показатели крови	№ экспериментального животного					
	1-е животное		2-е животное		3-е животное	
	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.
Общий белок, г/л	77,5	74,3	76,9	75,3	76,9	78,0
Мочевина, ммоль/л	6,5	6,1	2,4	2,7	5,5	5,0
Общий билирубин, μ моль/л	3,9	4,6	4,0	4,4	3,1	4,3
Глюкоза, ммоль/л	8,3	7,7	8,2	7,1	9,1	9,6
АЛТ, U/l	92,0	101,0	89,0	89,0	90,0	96,0
АСТ, U/l	58,0	59,0	61,0	59,0	56,0	58,0
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Примечание - p – уровень значимости различий по сравнению с соответствующей группой (t-тест Стьюдента)

Нами не зарегистрировано достоверных различий ($p > 0,05$) между сравниваемыми показателям цитологического и биохимического состава крови лабораторных животных опытной и контрольной групп,

Экспериментальное исследование гемостатического, бактерицидного и токсико-резорбтивного действия препарата «Алюфер» при его местном применении для остановки первичного кровотечения в глотке кроликов

Время кровотечения после выполненного хирургического вмешательства составило: в основной группе – $9,9 \pm 1,48$ секунд, в контрольной группе животных – $53,4 \pm 6,19$ секунд. Достоверно большее время кровотечения в контрольной группе животных ($p < 0,05$) свидетельствует о высокой гемостатической эффективности препарата «Алюфер».

Для определения бактерицидного действия препарата «Алюфер» у животных обеих групп в различные сроки был определено количественный (в КОЕ/мл) и качественный состав микробной флоры в бактериальных посевах с места хирургического вмешательства (таблица 3).

Таблица 3 - Количество микробной флоры в месте хирургического вмешательства в различные сроки

Вид микроба	Количество микрофлоры в КОЕ/мл $\times 10^6$					
	Опыт (n =30)			Контроль (n =10)		
	Сроки наблюдения			Сроки наблюдения		
	до вмешат.	1-е сутки	6-е сутки	до вмешат.	1-е сутки	6-е сутки
Альфа-гемолитический стрептококк	1,3	3,7	0,005	-	4,3	11,2
p	p < 0,05			p < 0,05		
Бета-гемолитический стрептококк	0,3	0,005	-	1,0	11,5	12,6
p	p < 0,05			p < 0,05		
Негемолитический стрептококк	6,5	4,5	0,2	4,0	14,6	12,5
p	p < 0,05			p < 0,05		
Грамотрицательные палочки	0,05	0,1	0,01	0,16	2,5	5,6
p	p < 0,05			p < 0,05		
Стафилококк	1,5	0,8	0,7	2,1	5,1	7,9
p	p < 0,05			p < 0,05		
Бациллы	0,7	0,01	-	0,21	1,7	1,2
p	p < 0,05			p < 0,05		
Анаэробы	37	6,6	0,8	34,5	35,0	35,1
p	p < 0,05			p > 0,05		
Общее количество КОЕ/мл	47,4	15,7	1,1	36,9	74,7	85,9
p	p < 0,05			p < 0,05		

Примечание - p – уровень значимости различий (t-тест Стьюдента)

Как показывают данные таблицы 3, в бактериальных посевах с места хирургического вмешательства в глотке опытных животных через 6 суток после вмешательства наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение количества альфа-гемолитического стрептококка, анаэробов, стафилококка, грамотрицательных палочек, бацилл, бета-гемолитического и негемолитического стрептококков по сравнению с периодом до хирургического вмешательства. Общее количество микробного обсеменения показывает значительное и достоверное ($p < 0,05$) его снижение через 6 суток после хирургического вмешательства в глотке опытного животного.

С целью определения наличия у гемостатического препарата «Алюфер» при его местном применении токсико-резорбтивного действия осуществлено наблюдение за поведенческими реакциями кроликов в различные сроки. На первые сутки после хирургического вмешательства животные обеих групп были вялы, сонливы, что, по нашему мнению, можно объяснить действием на организм животных тиопентала-натрия, который использовался для проведения анестезии. Весь последующий послеоперационный период состояние и поведение животных как основной, так и контрольной групп, было удовлетворительным: животные были спокойны, активны.

В цитологическом составе крови лабораторных животных при применении для остановки кровотечения местного гемостатического препарата «Алюфер» не происходило достоверных изменений ($p > 0,05$) таких показателей, как: количество эритроцитов, лейкоцитов тромбоцитов уровня гемоглобина. Вместе с тем, в послеоперационном периоде у экспериментальных животных контрольной группы в отличие от основной происходило достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня лейкоцитов периферической крови ($7,5 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$ до хирургического вмешательства, $10,2 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$ через сутки после хирургического вмешательства, $10,9 \pm 1,17 \times 10^9/\text{л}$ на шестые сутки после хирургического вмешательства). Это позволяет говорить о более выраженном интоксикационном синдроме в послеоперационном периоде у животных контрольной группы по сравнению с животными основной группы.

В биохимическом составе крови лабораторных животных при применении для остановки кровотечения местного гемостатического препарата «Алюфер» не происходило достоверных ($p > 0,05$) изменений таких показателей сывороточной крови, как: белок, глюкоза, мочевины, уровень аминотрансфераз, билирубин.

Исследование изменений гистоморфологической структуры слизистой глотки после остановки кровотечения с применением препарата «Алюфер»

При гистоморфологическом исследовании по истечении первых суток после хирургического вмешательства определялся дефект слизистой глотки,

дно которого представлено некротизированными массами, подлежащие ткани были отечны, с проявлениями диффузной инфильтрации сегментоядерными нейтрофилами и лимфоцитами. Наблюдалось диффузное пропитывание тканей в зоне вмешательства препаратом «Алюфер». Пик интенсивности лейкоцитарной реакции приходился на 3-е сутки после вмешательства: дно дефекта слизистой глотки представлено гнойно-некротическими массами с колониями микробов, с выраженной перифокальной реакцией в виде отека и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией с преобладанием эозинофилов. На 5-е сутки определялся дефект слизистой оболочки с начинающейся эпителизацией в области краев; в области дна дефекта сохранялись некротические массы с очаговой перифокальной реакцией и четкими границами. На 7-е сутки гнойно-некротические массы не определялись, умеренная инфильтрация затрагивала подлежащую жировую клетчатку и местами распространялась на межмышечную ткань в области краев дефекта наблюдались явления акантоза и умеренной лимфоцитарной инфильтрацией. На 8-е сутки дно дефекта слизистой было чистое, в области него - молодая соединительная ткань со смешанной круглоклеточной инфильтрацией, очагово распространяющаяся на межмышечную ткань.

Результаты клинических исследований

Изучение гемостатического действия лекарственного препарата «Алюфер» при остановке первичного кровотечения при тонзиллэктомии

Оценка местного гемостатического действия препарата «Алюфер» при остановке первичного кровотечения при тонзиллэктомии была выполнена по времени остановки кровотечения в миндалинковых нишах, наличии случаев рецидива кровотечения, времени лизиса фибриновых пленок в миндалинковых нишах (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели местного гемостатического действия препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при тонзиллэктомии

Время остановки кровотечения (в секундах)		Рецидив кровотечения (количество случаев)		Время полного лизиса фибриновых налетов в тонзиллярных нишах (в сутках)	
Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (N=35)	Контрольная группа (N=15)	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=30)
8,29 ±0,38	58,27 ±1,62	-	3	7,13±0.20	7,14±1,04

Примечание - N – число пациентов основной и контрольной групп, n – количество миндалинковых ниш у пациентов основной и контрольной групп; указаны средние значения изучаемых показателей ± ошибка репрезентативности

По данным таблицы 4, наблюдалась достоверная ($p < 0,05$) разница времени остановки кровотечения в основной и контрольной группах

пациентов, что свидетельствует о высокой гемостатической эффективности лекарственного средства «Алюфер». Время лизиса фибриновых налетов в тонзиллярных нишах пациентов основной группы достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от времени лизиса фибриновых налетов у пациентов контрольной группы.

Изучение гемостатического действия лекарственного препарата «Алюфер» при остановке первичного кровотечения при одномоментной септопластике и двухсторонней нижней конхотомии.

Результаты исследования гемостатического действия препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при хирургических вмешательствах в полости носа представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели местного гемостатического действия препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при одномоментной септопластике и нижней конхотомии

Время остановки кровотечения (в секундах)		Рецидив кровотечения (количество случаев)	
Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (N=15)	Контрольная группа (N=5)
10,0 ±0,34	63,6±1,80	-	1

Примечание - указаны средние значения изучаемых показателей ± ошибка репрезентативности; N – число пациентов основной и контрольной групп, n – количество половин полости носа у пациентов основной и контрольной групп

Достоверная ($p < 0,05$) разница во времени остановки кровотечения в основной и контрольной группах пациентов свидетельствует о высокой гемостатической эффективности лекарственного средства «Алюфер».

Изучение раздражающего и токсико-резорбтивного действия лекарственного средства «Алюфер»

После остановки кровотечения с применением препарата «Алюфер» ни у одного из пациентов опытной и контрольной групп не были отмечены симптомы: слезотечения, гиперемии конъюнктивы, зуда и жжения глаз, отека век, локального зуда, раздражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что свидетельствует о слабом раздражающем действии препарата «Алюфер» при его локальном применении.

После остановки кровотечения с применением препарата «Алюфер», нами не отмечено достоверных отклонений от нормы таких показателей, как температура тела в градусах Цельсия; систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Данные показатели находились в пределах нормы и достоверно ($p > 0,05$) не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе пациентов в те же сроки. При однократном местном применении лекарственный препарат «Алюфер» не вызывал достоверных изменений ($p > 0,05$) таких показателей цитологического состава периферической крови обследованных пациентов,

как количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина. Напротив, у пациентов контрольной группы наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня лейкоцитов после хирургического вмешательства (рисунок 1) и скорости оседания эритроцитов, чего не происходило у пациентов основной группы (рисунок 2).

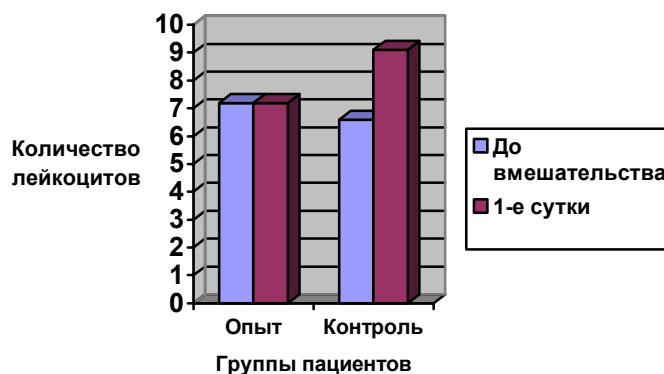


Рисунок 1 - Динамика изменений уровня лейкоцитов периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$) пациентов опытной и контрольной групп до хирургического вмешательства и на первые сутки после него

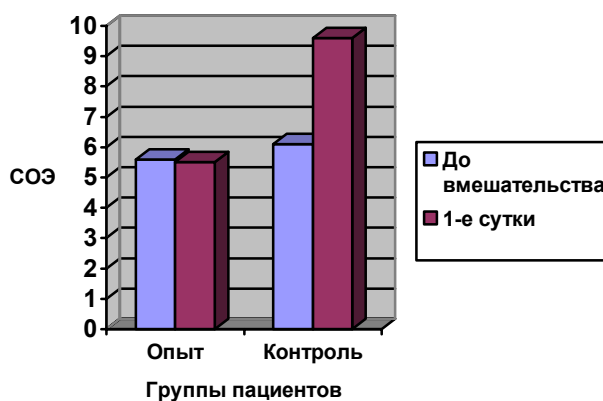


Рисунок 2 - Динамика изменений СОЭ (мм/ч) периферической крови пациентов опытной и контрольной групп до хирургического вмешательства и на первые сутки после него

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Экспериментально доказано, что «Алюфер», при его подкожном введении крысам, оказывает слабое местно-раздражающее и не оказывает системного токсико-резорбтивного действия. Однократное подкожное введение 0,1 миллилитра препарата «Алюфер» крысам приводит к слабым изменениям у них участков кожи, слабым проявлениям поведенческих реакций животных, не вызывает достоверных отклонений от нормы показателей цитологического и биохимического состава крови экспериментальных животных [3].

2. Экспериментально доказана высокая гемостатическая эффективность препарата «Алюфер», бактерицидная активность препарата «Алюфер», его благоприятное влияние на заживление раневой поверхности. При локальном использовании препарата «Алюфер» для остановки первичных кровотечений в глотке кроликов время наступления гемостаза в основной группе животных (при остановке кровотечения препаратом «Алюфер») было достоверно меньше времени наступления гемостаза в контрольной группе животных (при остановке экспериментального кровотечения эpsilon-аминокапроновой кислотой) - $9,9 \pm 1,48$ секунд и $53,4 \pm 6,19$ секунд соответственно, $p < 0,05$. Достоверное снижение микробной обсемененности раневой поверхности после остановки кровотечения с помощью препарата «Алюфер» (с $47,4 \times 10^6$ /мл до хирургического вмешательства, до $15,7 \times 10^6$ /мл через сутки после него и до $1,1 \times 10^6$ /мл через 6 суток после хирургического вмешательства, $p < 0,05$) подтверждает бактерицидное действие гемостатического препарата «Алюфер». Применение препарата «Алюфер» для остановки экспериментального кровотечения в глотке не приводит к необратимым изменениям структуры слизистой оболочки глотки. Образующаяся узкая зона некроза слизистой оболочки глотки к 8-м суткам после хирургического вмешательства замещается соединительной тканью с формированием нежного рубца. Быстро наступающая эпителизация раны препятствует ее вторичному загрязнению и инфицированию [2, 3, 7, 9].

3. Впервые предложена и научно обоснована методика остановки первичных кровотечений при тонзиллэктомии с применением гемостатического препарата «Алюфер». Клинически доказана высокая гемостатическая эффективность препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при тонзиллэктомии у пациентов. Время остановки кровотечения у пациентов основной группы (при применении препарата «Алюфер») составило $8,29 \pm 0,38$ секунд, тогда как в контрольной группе пациентов (при применении эpsilon-аминокапроновой кислоты) время остановки кровотечения составило $58,27 \pm 1,62$ секунд. У всех пациентов основной группы гемостаз был окончательным,

рецидивов кровотечения зарегистрировано не было. Одинаковое время лизиса фибриновых налетов ($7,13 \pm 0,20$ суток и $7,14 \pm 1,04$ суток соответственно, $p > 0,05$) при применении для остановки кровотечения во время тонзиллэктомии гемостатического препарата «Алюфер» и 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты (гемостатика с гипофибринолитическим механизмом действия) подтверждает наличие у препарата «Алюфер» гипофибринолитического эффекта, что благоприятно в отношении профилактики возникновения вторичных кровотечений [5, 6, 8, 10, 11].

4. Впервые предложена и научно обоснована методика остановки первичных кровотечений при одномоментной септопластике и нижней конхотомии с применением гемостатического препарата «Алюфер». Клинически доказана высокая гемостатическая эффективность препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при одномоментной септопластике и нижней конхотомии у пациентов. Время остановки кровотечения у пациентов основной группы составило $10,0 \pm 0,34$ секунд, тогда как в контрольной группе пациентов время остановки кровотечения составило $63,6 \pm 1,80$ секунд. У всех пациентов основной группы гемостаз был окончательным, рецидивов кровотечения зарегистрировано не было [1, 4].

5. Клинически доказано отсутствие у препарата «Алюфер» системного токсико-резорбтивного действия. При однократном местном применении для остановки кровотечений у пациентов лекарственный препарат «Алюфер» не вызывал достоверных ($p > 0,05$) отклонений от нормы показателей систолического и диастолического артериального давления, температуры тела, частоты сердечных сокращений, таких показателей цитологического состава периферической крови исследуемых пациентов, как: уровень эритроцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина. Достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов после хирургического вмешательства у пациентов контрольной группы (у пациентов основной группы данные изменения отсутствуют) позволяют говорить о наличии выраженной воспалительной реакции со стороны периферической крови после хирургического вмешательства у пациентов контрольной группы и об ее отсутствии у пациентов основной группы. Это дополнительно подтверждает сделанный нами в эксперименте вывод о том, что применение для остановки экспериментального кровотечения гемостатического средства местного действия «Алюфер» препятствует развитию воспаления в зоне хирургического вмешательства [5, 8, 4].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Гемостатический препарат «Алюфер» рекомендуется использовать для остановки кровотечения при тонзиллэктомии по следующей методике.

Ватно-марлевый шарик размером 2х2 сантиметра пропитывают препаратом «Алюфер» в количестве 1 миллилитр и прижимают к кровоточащему участку тонзиллярной ниши. При необходимости (если имелась обширная зона кровотечения) манипуляцию повторяют несколько раз, не удаляя первоначально образованного сгустка.

2. На основании экспериментальных и клинических исследований нами разработана методика применения гемостатического препарата «Алюфер» для остановки кровотечения при одномоментной септопластике с нижней конхотомией.

Марлевый тампон длиной 4-6 сантиметров, пропитанный гемостатическим препаратом «Алюфер» в количестве 1 миллилитр, прижимают непосредственно к кровоточащему участку культи нижней носовой раковины в полости носа с обеих сторон. После наступления гемостаза сухим марлевым тампоном экранируют слизистую оболочку перегородки носа с обеих сторон путем рыхлой передней тампонады. Тампоны оставляют в полости носа на 1 сутки.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Спонтанные носовые кровотечения, их причины и лечение/ П.А. Тимошенко, Г.Г. Максименя, А.Ч. Буцель, Ю.Е. Еременко // Бел. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 96-98.
2. Еременко, Ю.Е. Геморрагии при тонзиллэктомии и применение для их остановки в эксперименте гемостатического средства местного действия "Алюфер" / Ю.Е. Еременко // Мед. панорама. – Минск, 2006. – № 10. – С. 26-28.
3. Еременко, Ю.Е. Оценка токсико-резорбтивного и местно-раздражающего действия нового гемостатического препарата Алюфер в эксперименте / Ю.Е. Еременко, П.А. Затолока // Мед. панорама. – Минск, 2007. – № 11. – С. 26-28.
4. Способ остановки носовых кровотечений / П.А. Тимошенко, А.Ч. Буцель, Ю.Е. Еременко // Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. - 2004. - № 3. - С. 90-91
5. Еременко, Ю.Е. К вопросу о местной гемостатической терапии при тонзиллэктомиях/ Ю.Е. Еременко // Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. - 2006. - № 3. - С.113-114

Статьи в материалах конференций и тезисах докладов

6. Еременко, Ю.Е. Кровотечения при тонзиллэктомиях и их связь с показателями свертывающей системы крови / Ю.Е. Еременко // Проблемы хирургии в современных условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. - Т. 1. – С. 145-146.
7. Еременко, Ю. Е. Экспериментальное обоснование применения гемостатического средства местного действия "Алюфер" при хирургических вмешательствах на глотке / Ю.Е. Еременко // Юбилейная научно-практическая конференция врачей-оториноларингологов Республики Беларусь, посвящ. 80-летию кафедры болезней уха, горла, носа БГМУ: материалы конф. – Минск, 2006. – С. 17-21.
8. Гапанович, В.Н Первичные и вторичные кровотечения при тонзиллэктомиях, их связь с видом декомпенсации хронического тонзиллита и варианты остановки / В.Н. Гапанович, Ю.Е. Еременко // 4-я белорусско-польская конференция врачей оториноларингологов: материалы конф. – Минск, 2007. – С. 14-19.

9. Еременко, Ю.Е. Исследование в эксперименте противомикробной активности местного гемостатического средства Алюфер / Ю.Е. Еременко // Российская конференция оториноларингологов: материалы конф. – М.: МедиаСфера, 2007. – С. 393-394.
10. Еременко, Ю.Е. Биологические и синтетические средства местного гемостаза, применяемые в оториноларингологии / Ю.Е. Еременко // VI Съезд оториноларингологов Республики Беларусь: материалы конф. – Минск, 2008. – С. 229-231.
11. Картель, А.И. Варианты остановки кровотечений при тонзиллэктомии / А.И. Картель, Ю.Е. Еременко // VI Съезд оториноларингологов Республики Беларусь: материалы конф. – Минск, 2008. – С.158-159.

РЭЗІЮМЕ

Яроменка Юлія Яўгеньеўна

Фармакатэрапеўтычная эфектыўнасць прэпарата “Алюфер” у хірургіі носа і глоткі (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: гемастатычны прэпарат “Алюфер”, першасныя крывацёкі пры тонзілэктаміі, першасныя крывацёкі пры септапластыцы і ніжняй конхатаміі, пацукі, трусы, эксперыментальны крывацёк у глотцы.

Аб’ект даследавання: эксперыментальныя жывёлы (пацукі і трусы) і пацыенты з крывацёкам у хірургічных умяшаннях у поласці носа і глотцы.

Метады даследавання: клінічныя, гістамарфалагічныя, шэраг лабараторных тэстаў вывучэння клетачнага саставу крыві (плазмы), агульнапрынятыя ў медыка-біялагічных даследаваннях варыянты метадаў статыстычнай апрацоўкі.

Мэта даследавання: навукова абгрунтаваць і ацаніць эфектыўнасць выкарыстання гемастатычнага прэпарата мясцовага дзеяння “Алюфер” для спынення крывацёку пры хірургічных умяшаннях у глотцы і поласці носа.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: у працы ўпершыню праведзена даследаванне эфектыўнасці гемастатычнага прэпарата “Алюфер” пры хірургічных умяшаннях у поласці носа і глотцы. Эксперыментальна даказана бактэрыцыдная актыўнасць прэпарата “Алюфер”, яго дабратворнае ўздзеянне на загойванне параненай паверхні. Клінічна і эксперыментальна даказана адсутнасць у прэпарата “Алюфер” сістэмнага токсіка-рэзарбтыўнага дзеяння. Клінічна даказана высокая гемастатычная актыўнасць прэпарата “Алюфер” пры спыненні першасных крывацёкаў пры тонзілэктаміі, пры імгненнай септапластыцы і ніжняй конхатаміі ў пацыентаў, распрацавана метадыка спынення крывацёку з выкарыстаннем гемастатычнага сродку мясцовага дзеяння “Алюфер” пры імгненнай септапластыцы і ніжняй конхатаміі, якая дазваляе дасягнуць надзейнага гемастазу ў пацыентаў з прыцэльным уздзеяннем на ўчастак, які крывавіць.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: Гемастатычны прэпарат “Алюфер” можна эфектыўна выкарыстоўвацца ў шырокай клінічнай практыцы пры хірургічных умяшаннях у поласці носа і глотцы для дасягнення першаснага гемастазу і прафілактыкі рэцыдыву гемарагіі.

Вобласць прыменення: отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Еременко Юлия Евгеньевна

Фармакотерапевтическая эффективность препарата «Алюфер» в хирургии носа и глотки (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: гемостатический препарат «Алюфер», Первичные кровотечения при тонзиллэктомии, первичные кровотечения при септопластике и нижней конхотомии, крысы, кролики, экспериментальное кровотечение в глотке.

Объект исследования: экспериментальные животные (крысы и кролики) и пациенты с кровотечениями в течение хирургических вмешательств в полости носа и глотке.

Методы исследования: клинические, гистоморфологические, ряд лабораторных тестов изучения клеточного состава кров (плазмы), общепринятые в медико-биологических исследованиях варианты методов статистической обработки.

Цель исследования: научно обосновать и оценить эффективность использования гемостатического препарата местного действия «Алюфер» для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах в глотке и полости носа.

Полученные результаты и их новизна: в работе впервые проведено исследование эффективности гемостатического препарата «Алюфер» при хирургических вмешательствах в полости носа и глотке. Экспериментально доказана бактерицидная активность препарата «Алюфер», его благоприятное влияние на заживление раневой поверхности. Клинически и экспериментально доказано отсутствие у препарата «Алюфер» системного токсико-резорбтивного действия. Клинически доказана высокая гемостатическая эффективность препарата «Алюфер» при остановке первичных кровотечений при тонзиллэктомии, и при одномоментной септопластике и нижней конхотомии у пациентов, разработана методика остановки кровотечений с использованием гемостатического средства «Алюфер» при одномоментной септопластике и нижней конхотомии, которая позволяет достичь надежного гемостаза у пациентов с прицельным воздействием на кровоточащий участок.

Рекомендации по использованию: Гемостатический препарат «Алюфер» может эффективно применяться в широкой клинической практике при хирургических вмешательствах в полости носа и глотке для достижения первичного гемостаза и профилактики рецидива геморрагии.

Область применения: оториноларингология.

RESUME

EREMENKO Yulia Evgenyevna

Pharmacotherapeutic effectiveness of “Alufer” medicine in surgery of nose and throat (experimental clinical research)

Key words: Hemostatic medicine “Alufer”, primary hemorrhages on tonsillectomy, primary hemorrhages on septoplasty and inferior conchotomy, rats, rabbits, experimental hemorrhage in throat.

Test subject: experimental animals (rats and rabbits) and patients having hemorrhages during surgical interventions in nasal cavity and pharynx.

Research Methods: clinical, histomorphologic ones, a number of laboratory tests of study of cell blood composition (plasma), being in common use for medicobiological tests options of statistical treatment methods.

Received results and their novelty: for the first time the research of effectiveness of Hemostatic medicine “Alufer” was carried out on surgical interventions in nasal cavity and pharynx. It was experimentally proved a bactericidal activity of “Alufer”, its favourable effect on wound surface healing. It was clinically and experimentally established that “Alufer” has no system toxico- resorptive action. Clinically it was proved a high hemostatic effectiveness of “Alufer” medicine for the control of primary hemorrhages on tonsillectomy, single-stage septoplasty and inferior conchotomy of patients. For reasons given methods of control of bleedings were worked out using the hemostatic local action medicine “Alufer” for single-stage septoplasty and inferior conchotomy thus allowing to attain a reliable hemostasis of patients with target effect on bleeding area.

Recommendations for application: Hemostatic medicine “Alufer” may be effectively used in large clinical practice for surgical interventions in nasal cavity and throat for the attainment of primary hemostasis and prevention of hemorrhage relapse.

Area of application: otorhinolaryngology.