

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.981.214.2 – 085

КАРМАН
Александр Дмитриевич

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ
РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ**
(экспериментально-клиническое исследование)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.27 – хирургия

Минск, 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Кондратенко Геннадий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Рычагов Григорий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Смотрин Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 6 февраля 2008 г. в 15⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220073, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.: 272-55-98.

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций

А.С. Ластовка

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание исследователей и практических врачей вновь привлечено к проблеме рожистого воспаления. Это обусловлено ростом заболеваемости, частым развитием рецидивов (16-50%) и возникновением тяжелых осложнений, которые приводят к длительной потере трудоспособности и инвалидности. Изменилась структура клинических форм заболевания: отмечается рост числа случаев с тяжелым течением, длительной лихорадкой и более медленной репарацией в очаге поражения. Почти у 1/3 больных рожистое воспаление протекает тяжело и атипично, что вызывает известные трудности в его диагностике (Гальперин Э.А., 1976; Еровиченков А.А. и соавт., 2002; Пшеничная Н. Ю., 2005; Devriese L., 2000).

По распространенности рожистое воспаление занимает четвертое место среди инфекционной патологии, а среди общего числа больных с хирургической инфекцией 8-12% составляют пациенты, страдающие различными формами рожистого воспаления (Ширшов О.Н., 1999; Schmit J.L., 2000).

В структуре патологии, протекающей с гнойно-некротическими процессами и требующей хирургических вмешательств, осложненные формы рожистого воспаления сегодня составляют от 6,7 до 10,5%. Летальность при некротической форме рожистого воспаления варьирует от 5,8 до 21% (Фролов А.П., 2004; Elliott D.C., 1996). Эффективность общепринятой этиотропной терапии и меры предотвращения осложнений данного заболевания явно недостаточны. В этой связи для практического здравоохранения рожистое воспаление является проблемой, к основным аспектам которой следует отнести:

1. высокую заболеваемость (1,4-2,2 случая на 1000 человек взрослого населения) с тенденцией к увеличению;
2. эволюцию клинического течения заболевания с нарастанием числа тяжелых случаев с длительной лихорадкой и замедленной репарацией в очаге воспаления;
3. отсутствие в последние годы данных о иммунопатогенезе и превалирующих штаммах в микробных ассоциациях, занимающих ведущую роль в формировании гнойно-некротических осложнений;
4. недостаточную эффективность традиционных методов лечения.

Таким образом, многие вопросы, касающиеся улучшения результатов лечения рожистого воспаления, являются актуальными и требуют своего решения на основе рационального использования новых возможностей в комплексном лечении данного заболевания.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР Белорусского государственного медицинского университета «Современные подходы к диагностике и лечению гнойных хирургических заболеваний» (№ государственной регистрации 19993761) 2000г., также в рамках Государственной научно-технической программы «Создание и освоение выпуска современных лекарственных средств на основе продуктов биотехнологического и химического синтеза» («Новые лекарственные средства») 2006-2010гг., подпрограммы «Лекарственные средства» (Задание 05.21, регистрационный номер НИР № 20013533).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных рожистым воспалением путем разработки и внедрения новых средств и методов.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Выяснить частоту и особенности течения рожистого воспаления, а также определить динамику характера микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам при рожистом воспалении за последние 5 лет (2002 – 2006гг.).
2. Оценить изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными формами рожистого воспаления для обоснования лечебных мероприятий.
3. Определить сорбционную способность, антибактериальную и лечебную эффективность новых средств на гидрогелевой матрице при местном их применении.
4. Разработать и клинически оценить эффективность комплексного лечения рожистого воспаления, включающего адекватную антибактериальную терапию, применение гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином, иммуномодуляторов и хирургическое вмешательство в показанных случаях.

Объектом исследования явились клинические данные о больных рожистым воспалением (n=875), находившихся на стационарном лечении за период 1997 – 2006гг. Предметом исследования были показатели воспалительного процесса, бактериологических посевов (n=230), иммунограмм (n=68), цитограмм (n=28), гемограмм (n=126), биохимические показатели (n=126), сорбционная способность, антимикробная активность (n=180), лечебная эффективность новых лекарственных средств на основе гидрогелевой матрицы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Существенное увеличение за последние 10 лет (в 2 раза) числа больных рожистым воспалением, количества тяжелых форм заболевания до

48% и изменение чувствительности микрофлоры при рожистом воспалении за последние 5 лет (2002 – 2006гг.).

2. Высокие сорбционные и антибактериальные свойства гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином с обоснованием целесообразности их применения для лечения рожистого воспаления.

3. Выявленные нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных рожистым воспалением обосновывают необходимость применения иммуномодулятора в лечебной схеме.

4. Комплексный метод лечения рожистого воспаления, включающий применение аминогликозидов, гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином, иммуномодулятора эстифана и хирургическое вмешательство при буллезно-некротических формах заболевания.

Личный вклад соискателя

Работа выполнена на клинической базе 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. Личное участие автора состояло в планировании и проведении всех этапов исследования. Сбор сведений о больных, базы данных основной и контрольных групп, работа с архивными документами, статистическая обработка собранных материалов, их интерпретация, выводы и практические рекомендации сформулированы лично автором диссертации.

Апробация результатов диссертации

Материалы результатов исследования доложены и обсуждены на научных сессиях БГМУ «Дни белорусской медицинской науки» (г. Минск, 2004, 2005, 2006гг.); XXIV Пленуме Правления Ассоциации белорусских хирургов (г. Минск, 2004г.); международной конференции, посвященной 200-летию госучреждения «432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический госпиталь Вооруженных Сил Республики Беларусь» (г. Минск, 2005г.), XIII съезде хирургов Республики Беларусь (г. Гомель, 2006г.).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи (3 – в журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, 1 – в сборниках трудов), 3 тезисов докладов. Без соавторов опубликовано 4 работы. Общее количество страниц опубликованных материалов составляет 2 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах печатного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методологии исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического указателя, списка

публикаций автора и приложений. Основные положения диссертации, исключая таблицы, рисунки и библиографию изложены на 73 страницах, список литературы включает 202 источника, из них 134 работы отечественных и 68 работ зарубежных авторов. Диссертация содержит 29 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Изучена динамика количества госпитализированных больных рожистым воспалением за период 1997 – 2006гг. (n=875). Из общего числа наблюдающихся больных группу сравнения составили пациенты с рожистым воспалением (n=396), которые лечились в отделении гнойно-септической хирургии УЗ 10-я ГКБ г. Минска в 1997 – 2001гг. по традиционно применявшимся ранее методикам (растворы антисептиков, мазь «Левомеколь»). Средний койко-день за этот период составил 14,3, общая летальность 0,76%. В основную группу включены 479 больных различными формами рожистого воспаления, находившихся на стационарном лечении в том же отделении в период с 2002 по 2006гг. Комплексное лечение больных основной группы включало новые средства, усовершенствованные схемы антибактериальной терапии и иммунокоррекцию, а также разработанные способы местного лечебного воздействия. В работе использована клиническая классификация Черкасова В.Л. (1991г.), согласно которой выделены следующие формы рожистого воспаления: 1) эритематозная; 2) эритематозно-буллезная; 3) эритематозно-геморрагическая; 4) буллезно-геморрагическая.

Выполнены бактериологические исследования микрофлоры (n=230), высеваемой из местных очагов поражения у больных рожистым воспалением (за исключением эритематозных форм заболевания), рост получен в 89% случаев (n=205). Чувствительность высеваемой микрофлоры определяли методом «стандартных» дисков. Микробные штаммы считали устойчивыми к исследуемому антибиотику, если зона задержки их роста составляла менее 15мм, чувствительными – при зоне задержки от 15 до 25мм и высокочувствительными – если зона превышала 25мм.

Изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных рожистым воспалением изучены методом спонтанного розеткообразования для количественного определения Т- и В-лимфоцитов; методом иммунофлюоресценции с моноклональными антителами по наличию рецепторов CD22 у В-лимфоцитов, CD4 у Т-хелперов, CD8 у Т-супрессоров; методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини для определения в сыворотке крови иммуноглобулинов А, М, G. Кроме того определяли

циркулирующие иммунные комплексы, показатели завершенности фагоцитоза и реакцию торможения миграции лимфоцитов (всего 68 иммунограмм).

Для коррекции выявленных изменений клеточного и гуморального иммунитета нами использовался новый отечественный препарат (у 97 больных рожистым воспалением) на основе эхинацеи пурпурной – эстифан (*estiphanum*), который стимулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток и нормализует показатели клеточного иммунитета.

В научно-фармацевтическом центре РУП «Белмедпрепараты» по оригинальной технологии разработаны новые отечественные средства местного действия на гидрогелевой основе – «Гидрогелевые пластины гентамицина 0,1%» и «Гидрогелевые пластины мирамистина 0,05%». Данные препараты представляют собой радиационно сшитый трехмерный полимерный гель, сформированный в виде тонких полупрозрачных эластичных пластин.

Для определения сорбционной способности гидрогелевых пластин выполнен стендовый эксперимент: образцы исследуемых препаратов выдерживали в 0,9% растворе NaCl в течение суток при температуре 35°C. Фиксировали массу набухшего образца. Для исследования полной сорбционной емкости применяли центрифугирование, затем проводили сушку образцов в вакуумном шкафу (SPT – 200) при температуре 50°C до постоянной массы. Полное количество поглощенного физиологического раствора определяли по разнице между массой набухшего и сухого образца.

Экспериментальное изучение противомикробной активности гидрогелевых пластин проведено по отношению к стандартным тест-культурам: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus L-haemolyticus*, *Enterococcus septicus*, *Corinebacter*. С каждой тест-культурой выполнено по 10 исследований (всего 180 посевов). Перед определением антимикробного действия гидрогелевых пластин культуры тест-штаммов отсеивали на среду № 8, инкубировали 24 часа при температуре 37°C и разводили фосфатным буферным раствором не менее чем 1:1000. В пробирки вносили по 1 г и 0,2 г лекарственного средства (концентрация 1:10 и 1:50). В контрольные пробирки вместо лекарственного средства вносили такое же количество гидрогелевой матрицы.

В соответствии с решением Фармакологического комитета МЗ РБ изучена клиническая эффективность гидрогелевых пластин гентамицина и мирамистина при лечении больных рожистым воспалением и гнойными ранами (91 пациент основной группы) в сравнении с традиционными методами (35 пациентов контрольной группы). Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по полу, возрасту, основному и сопутствующему заболеваниям. Результаты заносились в индивидуальные карты исследований, заполняемые на каждого пациента.

Для математического анализа лечебной эффективности гидрогелевых пластин в сопоставлении с контрольной группой выраженность местных проявлений раневого процесса оценивалась в баллах: 0 – признак отсутствует, 1 – признак слабо выражен, 2 – признак умеренно выражен, 3 – признак сильно выражен. Это касалось грануляций (гипотрофические – 0 баллов, нормотрофические – 1 балл), раневой контракции (отсутствует – 0 баллов, имеется – 1 балл), величины зоны эпителизации (нет – 0 баллов; 0,1-0,2 см – 1 балл; 0,2-0,5 см – 2 балла; >0,5 см – 3 балла).

Кроме этого учитывалась температура тела, лабораторные показатели, характеризующие системное влияние изучаемых средств на организм (морфологический состав крови) и биохимические показатели. Общий анализ крови выполнялся автоматическим гематологическим анализатором CELL – DYN 3500CS (фирмы Abbott laboratories США). Для изучения биохимических показателей использовался автоматический анализатор Hitachi 912 (фирмы Roche).

Для изучения местной реакции клеточных элементов проводили цитологические исследования раневых скарификатов до и после (2-е, 5-е, 7-е сутки) применения гидрогелевых пластин (n=28). Взятые из раны скарификаты фиксировались в растворе ацетона, а затем окрашивались по Романовскому, для визуализации микробных тел использовалась окраска по Гимзе.

Для оценки достоверности различий все полученные цифровые данные подвергали статистической обработке с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения и ошибки среднего квадратического отклонения (m), для чего использовали программы персонального компьютера Excel 2007 и «Statistika w5.6». Статистическая достоверность различий выборочных совокупностей оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t) и считалась достоверной при вероятности свыше 95% в доверительном интервале - 1,96... + 1,96 (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Противомикробная активность гидрогелевых пластин к тест-культурам

Экспериментальные исследования противомикробной активности гидрогелевых пластин гентамицина и мирамистина по отношению к тест-культурам: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus L-haemoliticus*, *Enterococcus septicus*, *Corinebacter* (180 бакпосевов: по 10 с каждой тест-культурой) выявили следующее. Гель с гентамицином 0,1 % оказывает антимикробное действие при концентрации 1:10 и 1:50 на *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus piogenes*, *Streptococcus L-haemoliticus*. Антимикробное действие геля в

отношении *Enterococcus septicus* не проявляется при концентрации препарата 1:50. В отношении *Corinebacter* антимикробного действия геля не выявлено.

Гель с мирамистином оказывает антимикробное действие на тест-микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus L-haemoliticus*, *Enterococcus septicus* при концентрации лекарственного средства 1:10; и 1:50 – для *Staphylococcus epidermidis*. При разведении 1:50 рост культуры *Streptococcus L-haemoliticus* частично подавляется. В отношении остальных тест-культур при концентрации 1:50 не наблюдалось антимикробного действия данного препарата.

Сорбционные свойства препаратов на гидрогелевой основе

Экспериментально определена сорбционная способность гидрогелевых пластин мирамистина и гентамицина. По разнице между массой набухшего и сухого образца определяли полное количество поглощенного физиологического раствора. Контролем являлась марлевая повязка, сорбционная емкость которой составляла 0,43 грамма физиологического раствора на 1г марли. Установлено, что сорбционная способность гидрогелевых пластин мирамистина составила 15,4 грамма физиологического раствора на 1 грамм геля, а гидрогелевых пластин гентамицина была еще выше (на 25%) и составила 20,4 грамма физиологического раствора на 1 грамм геля. Полученные данные указывают на высокую сорбционную способность новых препаратов, превышающих сорбционную емкость марли в 35,8 раз и в 47,4 соответственно (рисунок 1).

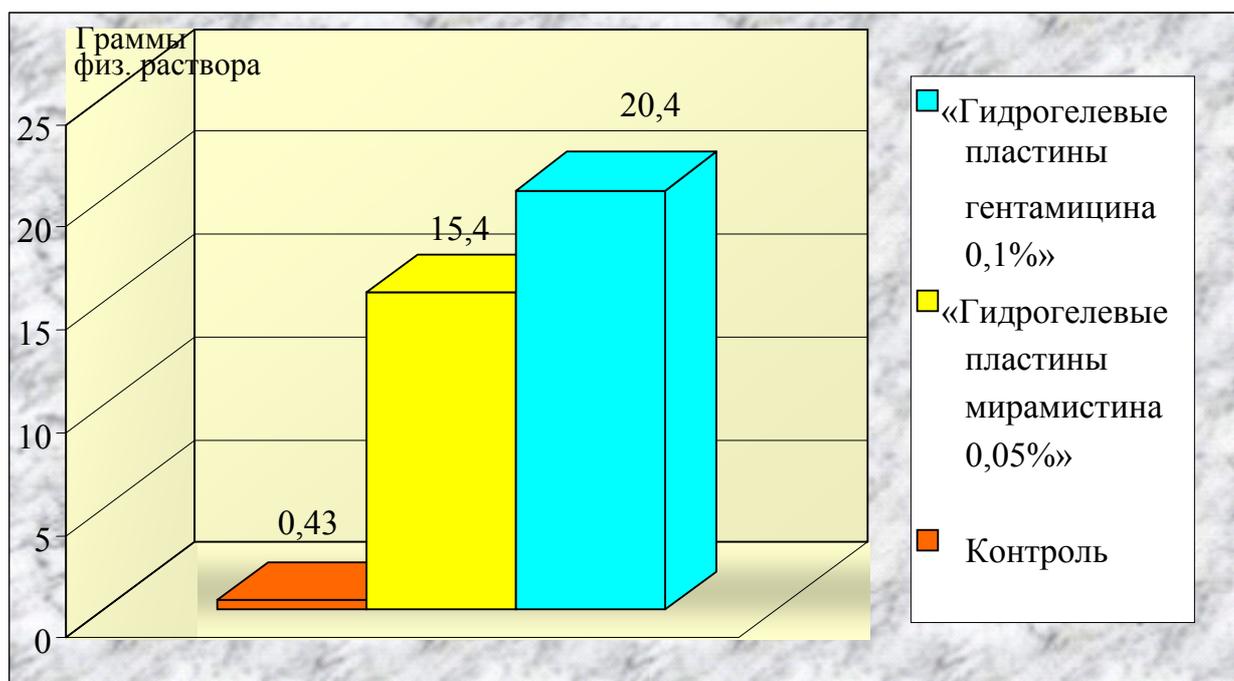


Рисунок 1 – Показатели сорбционной способности гидрогелевых пластин и марлевой повязки

Сведения об антибактериальной активности и сорбционной способности гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином нами получены в эксперименте впервые, это явилось основанием для изучения лечебной эффективности данных препаратов в клинических условиях.

Изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных рожистым воспалением

По полученным нами данным острый период заболевания при первичной роже характеризуется выраженным понижением содержания JgM – $0,3 \pm 0,09$ г/л (норма 0,6 – 2,0 г/л) при нормальном показателе уровня JgG – $9,66 \pm 1,7$ г/л (норма 7,2 – 16,3 г/л) и низким содержанием JgA – $1,3 \pm 0,12$ г/л (норма 1,9 – 5,3 г/л). В период реконвалесценции концентрация JgM составила $0,4 \pm 0,01$ г/л, а JgA – $1,6 \pm 0,14$ г/л и без иммунокоррекции оставалась ниже нормального уровня. При первичном рожистом воспалении в остром периоде соотношение JgG:JgA составляло в среднем $7,43 \pm 1,4$, у больных с рецидивирующей рожей – $20,4 \pm 2,1$. При рецидивирующем рожистом воспалении титр комплемента был ниже нормальных величин: $42,3 \pm 2,2$ в остром периоде и $45,7 \pm 2,6$ в период реконвалесценции (по 50% гемолизу норма 50 – 55 гемолитических единиц).

При рецидивирующем рожистом воспалении наблюдается тенденция к снижению показателей фагоцитоза (норма 1,09 – 1,34 усл. ед.) до $1,04 \pm 0,027$ в остром периоде и до $1,01 \pm 0,009$ в периоде реконвалесценции, в результате чего угнетается бактерицидная активность крови. В то время как при первичном рожистом воспалении фагоцитарная активность нейтрофилов повышалась до $97,1 \pm 2,14\%$ (норма 40 – 95%). Это наблюдалось в остром периоде с последующим снижением фагоцитарной активности в фазе реконвалесценции до $35,0 \pm 3,8\%$.

При первичном и рецидивирующем рожистом воспалении в остром периоде до $71 \pm 4,7\%$ ($1,4 \pm 0,09 \times 10^9$ /л) и до $68,1 \pm 6,9\%$ ($1,34 \pm 0,04 \times 10^9$ /л) соответственно повышалось число Т-лимфоцитов (Е-РОК) (норма 58 – 63% или $1,0 - 1,2 \times 10^9$ /л), увеличивалось также содержание Т-киллеров (активные лимфоциты) до $38 \pm 4,1\%$ ($0,63 \pm 0,09 \times 10^9$ /л) и до $36,2 \pm 4,1\%$ ($0,53 \pm 0,07 \times 10^9$ /л) (норма 24 – 30% или $0,4 - 0,5 \times 10^9$ /л) с последующей нормализацией показателей в период реконвалесценции. Количество Т-хелперов в остром периоде возрастало до $69 \pm 4,2\%$ (норма 50 – 65%) при первичной роже и до $67,7 \pm 8,9\%$ при рецидивной, в то время как число Т-супрессоров (норма 5 – 20%) уменьшалось до $4,0 \pm 0,016\%$ и до $3,6 \pm 0,89\%$ соответственно. Количество В-лимфоцитов (норма 5 – 7% или $0,1 - 0,2 \times 10^9$ /л) сохранялось в пределах верхней границы нормы $6,8 \pm 0,73\%$ ($0,19 \pm 0,005 \times 10^9$ /л) при первичной роже и $6,2 \pm 0,9\%$ ($0,19 \pm 0,003 \times 10^9$ /л) при рецидивирующем рожистом воспалении.

Таким образом, у больных рожистым воспалением происходят изменения клеточного и гуморального иммунитета, характер которых зависит от формы заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения иммуномодулирующих средств в лечебный комплекс при различных формах рожистого воспаления.

Клинические особенности рожистого воспаления

За последние десять лет (1997 – 2006 гг.) в отделении гнойно-септической хирургии УЗ 10-я ГКБ г. Минска было пролечено 875 больных рожистым воспалением, причем количество пациентов ежегодно возрастало.

За период 2002 – 2006 гг. исследованы клинические данные у 479 больных с различными формами рожистого воспаления. Мужчин с рожистым воспалением было 175 (36,5%), женщин – 304 (63,5%). Средний возраст пациентов составил $62,7 \pm 12,5$ лет. У 325 (68%) пациентов с рожистым воспалением выявлено одно или несколько хронически протекающих сопутствующих заболеваний. Чаще других встречались варикозная болезнь нижних конечностей – 25%, а также сахарный диабет – 19%, у 36% больных рожистым воспалением наблюдалось два и более сопутствующих заболевания. Отмечен волнообразный характер заболевания рожистым воспалением с пиками в летний (37%) и весенний (31%) периоды. Всего в это время было госпитализировано 68% пациентов. Количество больных с эритематозной формой рожистого воспаления составило 249 (52%), эритематозно-геморрагической – 45 (9%). Более тяжелые формы рожистого воспаления – эритематозно-буллезная и буллезно-геморрагическая имелись у 127 (27%) и 58 (12%) соответственно. Наиболее часто местный очаг воспаления встречался на нижних конечностях (430 пациентов – 89,8%), затем на верхних – у 24 (5%), реже на туловище – у 12 (2,5%) и на голове – у 13 (2,7%). Из проявлений общей интоксикации у больных с различными формами рожистого воспаления наиболее частыми были головная боль у 276 (57,6%), общая слабость у 258 (53,9%), озноб с субфебрильной температурой у 182 (38%), а также мышечные боли у 125 (26,1%). При тяжелых формах рожистого воспаления у части больных имелись признаки тяжелой интоксикации с тошнотой, рвотой и спутанностью сознания. Половина пациентов (50%) с рожистым воспалением поступала в поздние сроки – более 3 суток от начала заболевания. Обращает на себя внимание взаимозависимость между длительностью догоспитального этапа и тяжестью состояния больных при поступлении, а также с тяжелым последующим течением болезни в этой группе больных. Чем длительней срок до момента госпитализации, тем более выраженными были явления интоксикации.

Выполнены бактериологические посевы у 230 больных с различными формами рожистого воспаления из местных очагов поражения (кроме эритематозной формы заболевания). У 11% пациентов роста микрофлоры не получено (n=25). Результаты остальных бактериологических посевов (n=205) показали, что полимикробный характер флоры (36%) и кокковая флора в монокультуре (47,4%) встречались в большинстве наблюдений (83,4%). Вероятно, именно с этими патогенными микроорганизмами связаны клинические проявления, выраженная интоксикация и более тяжелое течение заболевания с осложнениями в виде лимфаденита и лимфангоита, флегмон и абсцессов мягких тканей, а также развитие обширных некрозов кожи и подкожной клетчатки (26% пациентов). Отмечена низкая чувствительность микробных ассоциаций (*Staphylococcus aureus* с грамотрицательной микрофлорой: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, бактерии семейства *Enterobacter*) к широко применяемым антибиотикам при традиционных схемах, особенно к пенициллиновому ряду. Однако выявлена их высокая чувствительность к аминогликозидам, что определяет эту группу, как препараты выбора при лечении рожистого воспаления.

Оценка эффективности местного применения «Гидрогелевых пластин гентамицина 0,1%», «Гидрогелевых пластин мирамистина 0,05%» при различных формах рожистого воспаления и гнойно-воспалительных процессах

Впервые было проведено клиническое исследование лечебной эффективности гидрогелевых пластин гентамицина при комплексном лечении рожистого воспаления и гнойных заболеваний кожи и подкожной клетчатки (n =44 – основная группа).

Применение «Гидрогелевых пластин гентамицина 0,1%» при эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической роже, осложненной некрозом кожи и образованием полнослойных гнойных ран, производили следующим образом: после хирургической обработки осуществляли аппликацию препарата непосредственно на образовавшуюся после ликвидации булл и участков некроза раневую поверхность. Использование препарата начиналось в 1-ю фазу раневого процесса и продолжалось во 2-й фазе. В 1-ю фазу (экссудации) раневого процесса перевязки выполнялись каждый день, во 2-ю фазу (регенерации) – через день. В группе сравнения (контрольная группа – n =35) для местного лечения аналогичной патологии использовали мазь «Левомеколь». Динамика заживления ран в основной и контрольной группах (в баллах) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение динамики заживления ран в основной и контрольной группах (в баллах)

| Наименование показателя | До применения | | 10-12 сутки после применения | |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Основная группа (n=44) | Контрольная группа (n=35) | Основная группа (n=44) | Контрольная группа (n=35) |
| Вид грануляций | 0,118± 0,084 | 0,05±0,005 | 0,727±0,009* | 0,055±0,114 |
| Зона эпителизации | 0,35±0,101 | 0,0±0,0 | 1,83±0,215 | 1,6±0,222 |
| Раневая контракция | 0,087±0,06 | 0,05±0,05 | 0,87±0,072 | 0,85±0,082 |

Примечание – * $p < 0,05$ при сравнении показателей основной и контрольной групп после лечения.

Обращает на себя внимание факт лучшего развития грануляций в основной группе. При сравнении этого показателя в основной и контрольной группах после лечения отмечены достоверные различия ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с меньшей травматизацией нежной грануляционной ткани в ходе выполнения перевязок при использовании средств на основе гидрогеля. Установлено также более быстрое купирование явлений воспаления (температуры тела, отека, гиперемии мягких тканей), уменьшение болевого синдрома при перевязках.

Бактериологические исследования отделяемого из ран после применения гидрогелевых пластин гентамицина показали, что количество отрицательных бакпосевов в основной группе было большим, чем в контрольной (48% и 46% соответственно). Отмечено также достоверное снижение микробного числа ($p < 0,05$) в раневом отделяемом после лечения у больных основной группы по сравнению с контрольной.

Выполнено клиническое исследование лечебной эффективности гидрогелевых пластин мирамистина при комплексном лечении 47 пациентов (основная группа). В контрольной группе (35 пациентов) лечение проводилось с местным использованием традиционных методик и мази «Левомеколь». Применение гидрогелевых пластин мирамистина проводилось аналогичным способом как и при использовании пластин гентамицина. Динамика раневого процесса в обеих группах была сопоставимой, однако развитие грануляций в основной группе было достоверно лучше ($p < 0,05$). Бактериологические

исследования отделяемого из ран после применения гидрогелевых пластин мирамистина показали, что количество отрицательных бакпосевов было большим (43%), чем в контрольной группе (40%). В основной группе наблюдалась лучшая элиминация из очагов поражения стрептококков, протей, цитробактерий и другой патогенной микрофлоры. Также отмечено достоверное и более выраженное снижение микробного числа в раневом отделяемом после лечения у больных основной группы, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Проведены исследования скарификатов раневой поверхности из местных очагов поражения у больных с эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формами рожистого воспаления ($n=28$ цитограмм) в процессе клинического применения гидрогелевых пластин мирамистина. Скарификаты раневой поверхности исследовались на 2-е, 5-е и 7-е сутки от начала использования нового лекарственного средства.

Цитологическая картина на 2-е сутки от начала применения гидрогелевых пластин с мирамистином демонстрировала характерный дегенеративно-воспалительный тип цитограммы. Однако микроскопически и только на большом увеличении выявлялось незначительное количество патогенной микрофлоры в виде единичных кокковых микроорганизмов. Кроме того, на цитограмме с большим увеличением имелись распадающиеся нейтрофилы на фоне клеточного детрита.

На 5-е сутки от начала применения гидрогелевых пластин цитологическая картина уже имела воспалительно-регенеративный тип цитограммы. На цитограмме с большим увеличением кокковая флора не определялась, уменьшилось количество сегментоядерных нейтрофилов.

На 7-е сутки от начала применения нового средства выявлен регенеративный тип цитограммы. При большом увеличении на цитограмме имелись клетки фибробластического и гистиоцитарного ряда, что является показателем регенеративной стадии раневого процесса. В контрольной группе динамика цитологической картины имела более затяжной характер перехода от одного типа цитограммы к последующему.

В процессе исследования изучались морфологические и биохимические показатели крови, которые выявили отсутствие негативного влияния гидрогелевых пластин на гомеостаз и основные виды обмена веществ.

В результате клинического использования гидрогелевых пластин установлено, что данные средства обладают рядом преимуществ. Они удобны в применении, обладают высокой эластичностью, что позволяет моделировать их на поверхности раны и создавать хороший контакт с раневой поверхностью. Гидрогелевые пластины с гентамицином и мирамистином обладают хорошими дренажными и сорбционными свойствами, вследствие чего продукты распада, раневой экссудат, микробные тела, медиаторы воспаления быстро

элиминируют из раневой поверхности. Эти средства не прилипают к поверхности раны, что обеспечивает высокую степень атравматичности и исключает болевой синдром при перевязках. В результате использования отмечалось отчетливое уменьшение воспалительных явлений в очаге рожистого поражения. Они способствовали очищению ран в первой фазе и более интенсивной регенерации во второй фазе раневого процесса.

С учетом результатов наших исследований решением Фармакологического комитета МЗ РБ (протокол заседания №10 от 21.11.2006г.) лекарственные средства «Гидрогелевые пластины мирамистина 0,05%», «Гидрогелевые пластины гентамицина 0,1%» зарегистрированы и разрешены к широкому практическому применению в Республике Беларусь (№№ государственной регистрации 06101398 и 06101399).

Полученные клинические данные позволили пересмотреть некоторые подходы в лечении рожистого воспаления. Не дожидаясь результатов бактериологического исследования, мы сочетали эндолимфатический и парентеральный способы введения аминогликозидов с модификацией режимов введения в сторону уменьшения кратности (однократное внутримышечное введение гентамицина в суточной дозировке 240мг, в течение 5-7 дней). Учитывая длительное персистирование возбудителя в коже и лимфатической системе пораженной части тела эндолимфатическое введение (в первый межпальцевый промежуток на стопе) раствора гентамицина в дозировке 80 мг в течение 5-6 дней приводило к более быстрому снижению интенсивности местного патологического процесса.

Иммуномодулирующее действие эстифана достаточно хорошо исследовано и доказано (Моисеева Г.Ф., Белинов В.Г., 1992; Косорев В.В. и соавт., 1997). Этот препарат нами впервые применен при различных формах рожистого воспаления (ежедневно по 0,2г 3 раза в день в течение 25 дней). Результаты применения эстифана оценивали по клиническим, лабораторным данным (морфологические и биохимические показатели крови), а также по течению раневого процесса. У больных, получавших эстифан, наблюдалась более отчетливая положительная динамика.

При эритематозно-геморрагической форме рожистого воспаления лучший лечебный эффект отмечался при использовании гидрогелевых пластин с мирамистином, а при эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах – гидрогелевых пластин с гентамицином. Применение этих средств позволило в большинстве случаев у больных с данными формами заболевания избежать развития осложнений и добиться быстрой регрессии воспалительных явлений.

В группе больных с уже имеющимися осложнениями рожистого воспаления (26% пациентов) в виде флегмоны, обширных некрозов тканей,

выраженных явлений эндотоксикоза применяли оперативное пособие. Выполненное в полном объеме, в кратчайшие сроки с момента поступления вскрытие гнойных очагов с иссечением некротически измененных тканей, позволяло значительно улучшить прогноз и результаты лечения тяжелых форм заболевания. Во время оперативного вмешательства особое внимание уделяли удалению всех видимых некротически измененных тканей. В послеоперационном периоде проводили полный комплекс лечебных мероприятий, включающий инфузионную, иммунокорректирующую и антибактериальную терапию, а также создание условий для лучшего заживления ран. Для этого использовали местное лечение по разработанной нами методике с применением гидрогелевых пластин гентамицина и мирамистина. При более значительной раневой поверхности, наличии начальных признаков краевой эпителизации и развитых грануляций, осуществляли аутодермопластику или наложение вторичных швов. Такие операции выполнены у 12% пациентов.

Были изучены результаты применения разработанного метода комплексного лечения различных форм рожистого воспаления в отделении гнойно-септической хирургии УЗ 10-я ГKB г. Минска. Для этого выполнено сравнение основных показателей лечебно-диагностического процесса при данной патологии за два равновеликих периода – до и после внедрения новых методов в клиническую практику. В первом периоде (1997 – 2001гг.) с использованием традиционных методик было пролечено 396 больных рожистым воспалением, средний койко-день при этом составил 14,3, умерло 3 больных, общая летальность составила 0,76%. Во втором периоде (2002 – 2006гг.) в стационаре пролечено 479 больных с данным заболеванием (на 83 пациента больше). При этом средний койко-день уменьшился на 1,3 и составил 13,0, умер 1 больной, общая летальность снизилась в 3,6 раза (до 0,21%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. За последние 10 лет (1997 – 2006гг.) количество больных рожистым воспалением в стационаре увеличилось в 2 раза, у 68% из них имелись различные сопутствующие заболевания, у 48% - тяжелая форма патологического процесса. Характер микрофлоры при рожистом воспалении за этот период существенно не изменился, чаще всего в патологическом процессе участвовала кокковая микрофлора, которая заметно снизила свою чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда, однако проявляет высокую чувствительность к аминогликозидам. Последнее особенно характерно при тяжелых формах заболевания [3,5,6].

2. Впервые выявлено, что гидрогелевые пластины с гентамицином и мирамистином обладают высокой антимикробной активностью по отношению к стрептококкам, стафилококкам и энтерококкам – именно к тем микроорганизмам, которые чаще всего высеваются при тяжелых формах рожистого воспаления. Гидрогелевые пластины с мирамистином и гентамицином имеют высокую сорбционную способность, которая превышает этот показатель марли в 35,8 и в 47,4 раза соответственно. Благодаря этому из раневой поверхности элиминируются продукты распада, раневой экссудат, микробные тела, медиаторы воспаления. Кроме того, данные средства обладают эластичностью, адгезивными свойствами, атравматичностью к тканям раневой поверхности и создают оптимальный микроклимат в ране с поддержанием антибактериальной среды [1,2].

3. Рожистое воспаление сопровождается иммунологическими сдвигами в виде уменьшения (ниже нормы) содержания иммуноглобулинов М и А, а при рецидивном течении отношение иммуноглобулина G к А остается выше, чем при первичном заболевании. При первичном и рецидивном рожистом воспалении в остром периоде повышается число Т-лимфоцитов (Е-РОК), Т-киллеров (активные лимфоциты), Т-хелперов, в то время как число Т-супрессоров уменьшается. Фагоцитарная активность нейтрофилов в остром периоде при первичном рожистом воспалении увеличивается с последующим уменьшением (ниже нормы) в фазе реконвалесценции. При рецидивном рожистом воспалении снижаются показатели фагоцитоза, в результате чего угнетается бактерицидная активность сыворотки крови. Эти данные свидетельствуют о необходимости клинического применения иммуномодулятора при лечении рожистого воспаления [4,7].

4. Комплексное лечение рожистого воспаления, включающее рациональную антибиотикотерапию, использование иммуномодулятора эстифана, местное применение гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином, а также активная хирургическая тактика при буллезно-некротических формах рожи, позволили сократить средний койко-день при рожистом воспалении с 14,3 до 13,0, при этом уменьшить общую летальность в 3,6 раза (с 0,76% до 0,21%) [3].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Экспериментальные исследования антимикробной активности гидрогелевых пластин гентамицина и мирамистина по отношению к тест-культурам микроорганизмов внедрены в работу Научно-фармацевтического центра РУП «Белмедпрепараты», их рекомендуется использовать в ходе разработки новых отечественных средств на гидрогелевой матрице.

2. Не дожидаясь результатов исследования бактериологических посевов и чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам из очагов поражения при рожистом воспалении целесообразно эндолимфатическое и парентеральное введение гентамицина.

3. В связи с нарушениями клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными формами рожистого воспаления в комплексной схеме лечения рекомендуется назначать отечественный иммуномодулятор эстифан по 0,2г 3 раза в день в течение 25 дней.

4. При осложненных формах рожистого воспаления с наличием флегмон, обширных некрозов следует в кратчайшие сроки после поступления проводить хирургическое вмешательство со вскрытием гнойников, иссечением некротически измененных тканей.

5. С учетом результатов исследований решением Фармкомитета МЗ РБ (протокол № 10 от 27.11.2006г.) гидрогелевые пластины мирамистина и гентамицина зарегистрированы и разрешены к широкому практическому применению в Республике Беларусь (№ государственной регистрации 06101398 и 06101399). Показания для местного использования при рожистом воспалении включены в официальную инструкцию по применению этих средств (регистрационный № 06/10/1399). Разработанная инструкция на способ местного лечения различных форм рожистого воспаления с использованием гидрогелевых пластин мирамистина утверждена МЗ РБ (№ 069-0907 от 9.11.2007г.). Подана заявка (№ а 20071529 от 12.12.2007г.) на изобретение «Способ комплексного лечения рожистого воспаления» в Национальный центр интеллектуальной собственности РБ.

6. Результаты исследований были положены в основу нормативной и технологической документации, они способствовали организации производства и серийному выпуску гидрогелевых пластин гентамицина 0,1%, гидрогелевых пластин мирамистина 0,05%, которые защищены патентами Республики Беларусь и рекомендуются как высокоэффективные импортозамещающие средства, а также для продвижения на рынке в качестве экспортоориентированной продукции.

7. Использование данных препаратов внедрено в лечебную практику отделений гнойной хирургии УЗ 10-я ГKB г. Минска и Брестской областной больницы. По результатам исследований сделано 4 рационализаторских предложения (удостоверения № 1579, № 1580, № 1581, № 1582, утвержденные БГМУ), которые рекомендуется использовать в хирургической практике.

8. Материалы исследования рекомендуется использовать при преподавании хирургии студентам медицинских вузов республики и слушателям БелМАПО.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в рецензируемых журналах

1. Карман, А.Д. Лечение гнойных ран, рожистого воспаления с использованием «Гидрогелевых пластин мирамистина» / А.Д. Карман // Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 48-50.
2. Карман, А.Д. Применение «Гидрогелевых пластин гентамицина» в лечении рожистого воспаления и инфицированных ран / А.Д. Карман, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович // Мед. панорама. – 2007. – № 2. – С. 9-11.
3. Карман, А.Д. Современные аспекты лечения рожистого воспаления / А.Д. Карман // Военная медицина. – 2007. – № 3. – С. 14-18.

Статьи в сборниках материалов конференций

4. Карман, А.Д. Исследование иммунитета у больных рожистым воспалением / А.Д. Карман // Труды молодых ученых 2005: сб. науч. работ БГМУ; под общей редакцией С.Л. Кабака. – Минск, 2005. – С. 64-66.

Тезисы докладов

5. Карман, А.Д. Основные аспекты проблемы рожистого воспаления / А.Д. Карман // Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии: материалы XXIV Пленума Правления Ассоц. белорус. хирургов. – Минск, 2004. – С. 1.
6. Обоснование рациональной антибиотикотерапии у больных тяжелыми формами рожистого воспаления / Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, А.Д. Карман, М.С. Кривеня, И.М. Храпов // Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии: материалы XXIV Пленума Правления Ассоц. белорус. хирургов. – Минск, 2004. – С. 132.
7. Применение иммуномодулятора эстифана в комплексном лечении рожистого воспаления / Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, М.С. Кривеня, А.Д. Карман, М.В. Малиновский // Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии: материалы XXIV Пленума Правления Ассоц. белорус. хирургов. – Минск, 2004. – С. 130-131.

РЭЗІЮМЭ

Карман Аляксандр Дзмітрыевіч

Абгрунтаванне комплекснага метаду лячэння рожыстага запалення (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: рожыстае запаленне, гідрагелевыя пласціны гентаміцына і мірамістына, імунітэт, сарбцыонная здольнасць, антымیکробная актыўнасць, ранявы працэс, лячэбная эфектыўнасць.

Мэта даследавання: палепшыць вынікі лячэння хворых рожыстым запаленнем шляхам распрацоўкі і ўкаранення новых сродкаў і метадаў.

Аб'ект даследавання: клінічныя данныя аб хворых рожыстым запаленнем (n=875), якія знаходзіліся на стацыанарным лячэнні за перыяд 1997 - 2006гг.

Прадмет даследавання: паказчыкі запаленчага працэсу, бактэрыялагічных пасеваў (n=230), імунаграм (n=68), цытаграм (n=28), гемаграм (n=126), біяхімічныя паказчыкі (n=126), сарбцыонная здольнасць, антымیکробная актыўнасць (n=180), лячэбная эфектыўнасць новых лекавых сродкаў на гідрагелевай матрыцы.

Метады даследавання: эксперыментальныя, клінічныя, мікрабіялагічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, цыталагічныя, інструментальныя і статыстычныя.

Атрыманя вынікі і іх навізна: усталявана, што за апошнія 10 гадоў колькасць лячыўшыхся ў стацыанары хворых рожыстым запаленнем павялічылася амаль у 2 разы, змянілася структура клінічных форм захворвання ў бок росту ліку цяжкіх выпадкаў (48%). Выяўленыя парушэнні гумаральнага і клеткавага імунітэту, а таксама змена адчувальнасці патагеннай мікрафлоры да антыбіётыкаў паслужылі абгрунтаваннем да ўдасканалення наяўных лячэбных схем. Эксперыментальныя і клінічныя даследаванні паказалі лячэбную эфектыўнасць гідрагелевых пласцін гентаміцына і мірамістына пры розных формах рожыстага запалення. Комплекснае лячэнне з рацыянальнай антыбіётыкатэрапіяй, выкарыстанне імунамадулятара эстыфана, мясцовае ўжыванне гідрагелевых пласцін з гентаміцынам і мірамістынам, а таксама актыўная хірургічная тактыка дазволілі скараціць знаходжанне хворых у стацыанары і паменшыць агульную смяротнасць пры рожыстым запаленні ў 3,6 разы.

Галіна выкарыстання: хірургія.

РЕЗЮМЕ

Карман Александр Дмитриевич

Обоснование комплексного метода лечения рожистого воспаления (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: рожистое воспаление, гидрогелевые пластины гентамицина и мирамистина, иммунитет, сорбционная способность, антимикробная активность, раневой процесс, лечебная эффективность.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных рожистым воспалением путем разработки и внедрения новых средств и методов.

Объект исследования: клинические данные о больных рожистым воспалением (n=875), находившихся на стационарном лечении за период 1997 – 2006гг.

Предмет исследования: показатели воспалительного процесса, бактериологических посевов (n=230), иммунограмм (n=68), цитограмм (n=28), гемограмм (n=126), биохимические показатели (n=126), сорбционная способность, антимикробная активность (n=180), лечебная эффективность новых лекарственных средств на гидрогелевой матрице.

Методы исследования: экспериментальные, клинические, микробиологические, биохимические, иммунологические, цитологические, инструментальные и статистические.

Полученные результаты и их новизна: установлено, что за последние 10 лет количество лечившихся в стационаре больных рожистым воспалением увеличилось почти в 2 раза, изменилась структура клинических форм заболевания в сторону роста числа тяжелых случаев (48%). Выявленные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, а также изменения чувствительности патогенной микрофлоры к антибиотикам послужило обоснованием к совершенствованию существующих лечебных схем. Экспериментальные и клинические исследования показали лечебную эффективность гидрогелевых пластин гентамицина и мирамистина при различных формах рожистого воспаления. Комплексное лечение с рациональной антибиотикотерапией, использование иммуномодулятора эстифана, местное применение гидрогелевых пластин с гентамицином и мирамистином, а также активная хирургическая тактика позволили сократить пребывание больных в стационаре и уменьшить общую летальность при рожистом воспалении в 3,6 раза.

Область применения: хирургия.

RESUME

Karman Aleksandr Dmitryevich

Scientific grounds of a complex treatment method of erysipelas inflammation (experimental and clinical study)

Key words: erysipelas, hydrogel plates with gentamicin and miramistin, immunity, sorption capacity, antimicrobial activity, wound process, treatment efficient.

The purpose of the study: development and application of new devices and methods of erysipelas treatment to improve the outcome.

The object of the study: the clinical data obtained from the patients with erysipelas (n=875) who underwent hospital treatment from the year 1997 through 2006.

The subject of the study: the indices of inflammatory process, bacteriologic cultures (n=230), immunity (n=68), cytograms (n=28), haemograms (n=126), biochemical indices (n=126), sorption capacity, antimicrobial activity (n=180), treatment efficacy of new remedies based on of hydrogel matrix.

Methods of study: experimental, clinical, microbiological, biochemical, immunological, cytological, instrumental study and statistics.

The obtained results and novelty: it was established that for the last 10 years the number of hospitalized patients with the diagnosis of erysipelas almost doubled, and the number of severe cases increased by 48%. The revealed impairment in humoral and cell immunity and changes in antibiotic sensitivity of pathogenic flora prompted to seek the ways for the treatment schemes improvement. Experimental and clinical studies have demonstrated the treatment efficacy of hydrogel plates with gentamicin and miramistin in patients with various forms of erysipelas. The complex treatment with proper antibiotic therapy, immunomodulators (estifan), local application of hydrogel plates with gentamicin and miramistin combined with active surgical methods allow to reduce the terms of hospitalization and decrease the level of total mortality in patients with erysipelas 3,6-fold.

Application area: surgery.