

УДК 61&-018.6-001.42002.3-089:547.96 616-0

Мирзаев Камал Каримович – доцент

Юсупов Кадиржон Абдусаттарович-д.м.н.

Маткаримов Бахтиёржон Халмирзаевич- доцент

Азизов Дилшоджон Турдалиевич-ассистент

Юсупов Жасурбек Кадиржанович

Эргашев Комилжон Носиржон ўғли – магистр

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН ИММОБИЛИЗОВАННЫМ

ТРИПСИНОМ НА ТЕКСТИЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗНОЙ И

СИНТЕТИЧЕСКОЙ МАТРИЦАХ

Резюме: Иммобилизация различных терапевтических агентов на биодеградируемые носители способствует более эффективному участию активных веществ в процессе заживления ран. Избирательное накопление агента в очаге поражения позволяет одновременно решить несколько задач: повысить действенность препарата, снизить его расход и устраниить нежелательное воздействие препарата на здоровые органы и ткани.

Ключевые слова: диальдегидцеллюлоза, протеиназы, antimикробные средства, хитозан, перевязочные материалы, направленный транспорт лекарств, раны, ожоги.

Mirzaev Kamal Karimovich - Associate Professor

Yusupov Kadirjon Abdusattarovich - MD

Matkarimov Bakhtiyorzhon Khalmirzaevich - Associate Professor

Azizov Dilshodjon Turdalievich-assistant

Yusupov Zhasurbek Kadirzhanovich

Ergashev Komiljon Nosirjon Uli - Master

**TREATMENT OF PURULENT WOUNDS WITH IMMOBILIZED
TRIPSIN ON TEXTILE CELLULOSE AND SYNTHETIC MATRIX**

Resume: The immobilization of various therapeutic agents on biodegradable carriers promotes a more effective participation of active substances in the wound healing process. Selective accumulation of the agent in the lesion focus allows solving several problems at the same time: increasing the effectiveness of the drug, reducing its consumption and eliminating the undesirable effect of the drug on healthy organs and tissues.

Key words: dialdehyde cellulose, proteinases, antimicrobial agents, chitosan, dressings, targeted drug transport, wounds, burns.

Актуальность. Лечение гнойных ран и стимуляция их заживления является одной из актуальных проблем хирургии (В.И.Струков и соавт, 1979, 1982; В.К.Гостищев 1969, 1972; П.И.Толстых и соавт, 1968, 1977; и

др.). Для ее решения предложено громадное количество методов и средств, однако, как считают большинство исследователей, результаты лечения гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе и гнойных ран, с точки зрения современных требований, не удовлетворительны (В.К. Гостищевс соавт, 1981; М.И. Кузин и соавт, 1981; В.А.Дербенев, 1990 и др.). Сегодня наибольшее распространение получили энзимотерапия, лазеротерапия и низкочастотный ультразвук (В.А.Дербенев, 1990; С.Е.Кулешов и соавт, 1986; В.К. Гостищевс соавт, 1981; И.В.Курдяев, 1990; Э.В.Луцевич и соавт, 1996; и др.).

Новым направлением в энзимологии является использование перевязочных материалов с полиферментной активностью (трипсин + лизоцим). (С.И.Хорунжина и соавт, 1978).

Цель исследования. Разработка и экспериментальное изучение нового раневого покрытия с серотонином и трипсином с целью его использования в лечении гнойных ран.

Материалы и методы исследования. Нами изучено течение раневого процесса у 206 больных с острогнойными заболеваниями мягких тканей при применении иммобилизованного трипсина на текстильную целлюлозу и синтетических матрицах. В сопоставимой группе (200 больных) 148 получали нативные ферменты и 52- средства физической антисептики (гипертонический раствор хлорида натрия, мазевые повязки – мазь Вишневской и др.).

Результаты исследования. После вскрытия гнойника (абсцесса, флегмоны) рану обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и в нее с целью гемостаза вводили обычную салфетку. На следующие сутки осуществляли повторный туалет раны и в рану вводили салфетку с иммобилизованным трипсином на текстильной целлюлозной или синтетической матрицах.

В случае применения иммобилизованного трипсина текстильной целлюлозной матрице средние сроки очищения ран от гнойных и некротических масс составили $4,1+0,3$ дня, средние сроки появления грануляций и начала эпителиализации равнялись $4,1+0,7$ и $6,9+0,4$ дня, койко-день был равен $12+0,8$.

При применении трипсина, иммобилизованного на текстильной синтетической матрице, результаты лечения были гораздо лучше. Средние сроки очищения ран от гнойных масс и некротических масс, появления грануляций и начало эпителиализации в этой группе больных соответственно равнялись $3,0+0,2$; $3,5+0,5$ и $6,0+0,7$ дня. Среднее количество койко-дней у больных, леченных иммобилизованным трипсином на синтетической текстильной матрице, составило $11+0,45$. У больных, которым применялся нативный трипсин, результаты были гораздо хуже.

Однако, различия между сроками очищения ран от гнойных и некротических масс, появления грануляций статистически достоверны

лишь при применении иммобилизованных ферментов на синтетической текстильной матрице ($p<0,01$). Результаты лечения гнойных ран нативными протеиназами и иммобилизованным на текстильной целлюлозной и синтетических матрицах трипсином представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Результаты лечения ран нативными протеиназами и иммобилизованным не текстильной целлюлозной и синтетической матрицах трипсином.

| | Применяемые лечебные средства | Число больных | Средние сроки ($M\pm m$) | | | Среднее количество койко-дней, $M\pm m$ |
|---|---|---------------|----------------------------|----------------------|---------------------|---|
| | | | Очищение ран | Появление грануляции | Начало эпителизации | |
| 1 | Иммобилизованный трипсин на текстильной целлюлозной матрице | 136 | 4,1±0,3 | 4,1±0,7 | 6,9±0,4 | 12±0,8 |
| 2 | Иммобилизованный трипсин на синтетической матрице | 70 | 3,0±0,2 | 3,5±0,3 | 6,0±0,7 | 11,0±0,45 |
| 3 | Нативные пртеолитические ферменты | | | | | |
| | А) трипсин | 109 | 5,22±0,42 | 5,46±0,48 | 7,96±0,56 | 12,48±0,45 |
| | Б) пртеин | 28 | 4,0±1 | 5,0±0,6 | 6,2±0,9 | 12,1±0,7 |
| 4 | В) гигролитин | 20 | 4,5±1 | 6,41±0,9 | 6,4±0,5 | 15,1±0,5 |
| | Средства физической антисептики | 52 | 10,24±0,82 | 10,24±0,82 | 10,24±0,82 | 21,94±2,25 |

У больных, леченных иммобилизованным трипсином на текстильной целлюлозной матрице, уже через 1-2 апликации салфеток отмечалось уменьшение отека и гиперемии, инфильтрации и болезненности окружающих тканей. Перевязки отличались без болезненностью. Гнойное отделяемое становилось более жидким, легко вымывалось перекисью водорода.

В группе больных леченных трипсином, иммобилизованном на синтетической матрице раны очищались от гнойных и некротических масс уже после первой перевязки у 2/3 больных, причем количество жидкого раневого отделяемого было небольшое, а в ряде случаев совсем отсутствовало, салфетка ка бы «врастала» в грануляционную ткань.

При смене повязок отмечались умеренная болезненность и после удаления повязки вся раневая поверхность покрывалась капиллярной геморрагией. К 3-4 дню раны выполнялись сочными грануляциями.

В это время раны стягивались лейкопластырем и через 2-3 дня с момента очищения ран от гнойных и некротических масс или 6-14 суток

после операции вскрытия гнойника больные выписывались на амбулаторно-домашнее лечение. Через 2-3 дня после выписки из стационара 60% больных леченных по нашей методике, приступали к работе.

Ранние вторичные швы нами применены у 12 больных. Несмотря на хорошие результаты лечение с применением ранних швов в условиях энзимотерапии, мы в дальнейшем отказались от них, поскольку у 100% больных по ходу прокольного канала развивается воспалительная реакция. Стягивание гнойные раны после ее очищения от гнойных и некротических масс иммобилизованными ферментами протеолиза высокоэффективно, практически безопасно и доступно для широкого круга врачей, работающих в поликлинической сети здравоохранения.

До начала комплексного лечения гнойных ран иммобилизованными протеиназами (трипсин) на целлюлозной матрице раны были покрыты обильным гноенным отделяемым с выраженной гиперемией и отечностью края раны. При цитологическом исследовании отпечатков ран в это время (через 1-2 суток до начала лечения) обнаруживалась острыя раневая, преимущественно стафилококковая инфекция(+,++,+++ и +++++ стафилококков у разных больных, до 20-30 и больше стафилококков в скопления) с наличием у части больных стрептококков (++) и (+++) и граммотрицательных палочек.

Одновременно обнаруживался незавершенный фагоцитоз до 10% нейтрофилов, с наличием 4-27-45 стафилококков в цитоплазме микрофагов и макрофагов.

Незавершенный фагоцитоз усиливался ко вторым суткам после операции, когда начиналось лечение иммобилизованными протеолитическими ферментами. В эти сроки наблюдалось достаточно выраженное гноеное воспаление ($30,3 \pm 4,39$ нейтрофилов в поле зрения иммерсионного объектива микроскопа) с гибелю ($43,6 \pm 10,0\%$) и дистрофией ($28,7 \pm 5,0\%$ нейтрофильных лейкоцитов). Лизирующиеся и дистрофически измененные нейтрофильные лейкоциты характеризовались в целом низким содержанием ДНК и гликогена. Содержание гликогена и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в нейтрофильных лейкоцитах экссудата гнойных ран представлено в таблице №2.

Количество относительно сохранных нейтрофилов было резко сниженным ($27,7 \pm 13,1\%$). Процент мононуклеарных клеток был низким $2,5 \pm 0,57\%$.

Через 4-5 суток после операции в условиях на целлюлозной матрице раны почти полностью или полностью очищались от гноя, некротических масс и фибрина, становились чистыми, розовыми. Отек и гиперемия исчезали, боли значительно ослаблялись. Инфильтрат в мягких тканях уменьшался. Общее состояние больных улучшалось. Таким образом клинические проявления раневой инфекции и воспаления значительно ослаблялись.

Цитологическая и цитохимическая картина клеточных элементов раневого отделяемого подтверждала клинические наблюдения.

Микроскопическое исследования препаратов – отпечатков свидетельствовало о резком уменьшении содержания микрофлоры и гнойного раневого отделяемого, что проявлялось в значительном уменьшении числа некротический измененных нейтрофильных лейкоцитов с $43,6 \pm 10,02\%$ до лечения до $15,6 \pm 2,26\%$ ($p < 0,01$) в процессе лечения, со снижением содержания стафилококков с ++++ и +++ до + и ±, хотя у больных можно было найти до 20-90 стафилококков в скоплении.

Цитологическая картина свидетельствовала о значительном ослаблении воспаления, процессов альтерации, экссудации и миграции нейтрофильных лейкоцитов.

Таблица №2.

Содержание гликогена и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в нейтрофильных лейкоцитах экссудата гнойных ран (в усл. Ед. Кеплоу) ($M \pm m$)

| № | Методы лечения и П/п исследуемые показатели | Время взятие мазков - отпечатков | | |
|---|---|----------------------------------|------------------|---------------------|
| | | До лечения | 2 дня лечения | 5-6 дней лечения |
| 1 | Лечение иммобилизованным трипсином на текстильной целлюлозной матрице | | | |
| | Гликоген | 212±6,3 | 276±4,2 | 280±2,7 |
| | ДНК | 185±8,0 | 263±2,9 | 271±3,9 |
| 2 | Лечение нативным трипсином (контроль) | | | |
| | Гликоген | 212±6,3 | 270±5,5 | 271±4,5 |
| | ДНК | 185±8,0 | 253±4,7 | 259±5,0 |
| 3 | Лечение методами физической антисептики (контроль) | | | |
| | Гликоген | 212±6,3 | 235±6,7 | 248±8,2 |
| | ДНК | 185±8,0 | 210±4,2 | 217±3,7 |

Число нейтрофилов в поле зрения понижалось с $30,3 \pm 4,39$ до $16,8 \pm 1,97$ ($p < 0,01$). Вместе с тем, резко увеличивалось относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов с нормально сегментированными ядрами с $27,7 \pm 13,5\%$ до $73,5 \pm 3,8\%$ ($p < 0,01$). На фоне уменьшения некроза и дистрофии нейтрофилов отмечалось повышение содержания в нейтрофильных лейкоцитах ДНК и гликогена. Содержание ДНК возрастало со $185 \pm 8,0$ до $263 \pm 2,9$. Содержание гликогена увеличивалось с $212,6 \pm 6,3$ до $276 \pm 4,2$ ед. Кеплоу (см.таб.2).

Через трое суток после операции у части больных наблюдался незавершенный фагоцитоз (1-2% с наличием в цитоплазме нейтрофилов от 4 до 19-26 стафилококков), что свидетельствовала о наличии агрессивных свойств у микрофлоры.

Наряду с улучшением клинической и общей цитологической картины в ранах в эти сроки к концу первой фазыраневого процесса (6-ой день лечения) наблюдалась активная пролиферативная реакция малодифференцированных и молодых соединительнотканых клеток (молодых и зрелых полибластов, профибробластов $15,2 \pm 1,3\%$ с интенсивным синтезом в них РНК, что обеспечивало регенерацию тканей).

Динамика полибластов гнойных ран, леченных иммобилизованным на текстильной целлюлозной матрице трипсином, показывает, что к четвертым суткам число полибластов в поле зрения равнялось $3,7 \pm 1,17$ ($p < 0,05$).

Через 4-7 суток после операции гнойного парапроктита в отпечатках обнаруживалась грамотрицательная палочка (+) при наличии сообщения раны с просветом кишечника, что несколько затягивало выполнения раны из глубины, хотя сама рана очищалась в обычные сроки (4-5 суток после операции).

В фазе дегидратации, через 6-9 суток после операции, раны были чистыми, полностью покрывались мелкозернистыми ярко-Розовыми грануляциями, выполнялись со дня, при этом появлялась краевая эпителиализации.

Явления альтерации (гибель нейтрофилов и дистрофические изменения нейтрофилов резко снижались (некроз до $14,9 \pm 4,15\%$, $p < 0,01$ дистрофия до $11,4 \pm 1,5\%$, $p < 0,01$)). Признак воспаления миграция нейтрофилов продолжали уменьшаться в эти сроки, что сопровождалось увеличением содержания ДНК и гликогена в нейтрофилах (ДНК $271,0 \pm 3,9$, гликогена $280,0 \pm 2,7$ усл. ед. Кеплоу) (табл. 2)

На фоне стихания воспаления активизировалась регенерация ран с увеличением в отпечатках малодифференцированных (молодых и зрелых полибластов, и молодых соединительнотканых клеток (профибробластов, фибробластов), ($20,7 \pm 2,32\%$, $p < 0,001$) с высоким содержанием РНК в их цитоплазме) (табл. 3)

Таблица №3.

Динамика полибластов гнойных ран (в%), леченных иммобилизованным на текстильной целлюлозной матрице трипсином, нативными ферментами и средствами физической антисептики.

| № | Время взятия отпечатков | (M±m) | | |
|---|-------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | | Лечение иммобилизованным на текстильной целлюлозной матрице трипсином | Лечение нативным трипсином (контроль) | Лечение гипертоническим раствором поваренной соли. |
| 1 | Исход (до лечения) | 2,5±0,57 | 2,5±0,57 | 2,5±0,57 |
| 2 | 4 дня лечения | 3,7±1,17 p>0,05 | 10,4±1,031 p<0,001 | 2,6±0,57 p>0,05 |
| 3 | 5-6 дня лечения | 15,2±1,3 p>0,05 | 14,2±1,52 p<0,001 | 2,4±0,56 p>0,05 |
| 4 | 7-8 дня лечения | 20,7±2,32 p<0,05 | 19,8±2,74 p<0,001 | 5,7±1,7 p<0,05 |

Через 6-7 суток имелись ещё макрофаги, количество которых уменьшалось к 9 суткам после операции. Даже через 9 суток у отдельных больных наблюдались единичные стафилококки, что не отражалось на репаративной регенерации.

У многих больных в отпечатках преобладали профибробласти над полибластами а именно, к 6 суткам число полибластов увеличивалось до 15,2±1,36% (таб.3). При этом в их цитоплазме отмечалось высокое содержание РНК (7-9 суток после операции). Иммобилизованный трипсин способствует не только очищенную ран от гнойных и некротических масс и микрофлоры, но и оказывает противовоспалительное действие, стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани к 6-9 суткам после операции, облегчая срастание стенок ран при наложении ранних вторичных в эти сроки.

Течение раневого процесса при лечении иммобилизованным ферментным препаратом не выходит за рамки естественных реакций, как это наблюдается и при использование нативных протеиназ. Однако и в том, и в другом случае отмечается сокращение фазы гидратации и более активная репаративная реакция в фазу дегидратации.

Выводы.

1. Использование иммобилизованных на диальдегидцеллюлозе и поливиниловом спирте, коллитина, лизоамидазы и сочетания трипсина и лизоцима ведёт к ускорению очищения ран от гноино-некротических масс,

ингибции воспалительных процессов, активации макрофагальной реакции и фагоцитоза, и стимуляции репаративных процессов, сокращению сроков эпителилизации и заживления ран.

2. Выявлению изменения в течении раневого процесса в условиях энзимотерапии с использованием как нативных, так и иммобилизованных ферментов (трипсина) на текстильных целлюлозных (марле) и синтетических материалах, носят количественный и качественный характер (средние сроки очищения ран от гнойных и некротических масс в клинике при применение трипсина, иммобилизованного на синтетической основе $3,0 \pm 0,2$ на марле $4,1 \pm 0,3$; нативного трипсина $5,22 \pm 0,42$), сроки появления грануляции соответственно $3,5 \pm 0,3$; $4,1 \pm 0,35$; $5,46 \pm 0,48$; средние сроки начало эпителизации и количество койко-дней практически идентичны.

3. Применение иммобилизованных протеиназ, обладающих полифункциональной и полиферментной активностью (диальдегидцеллюлозы-коллитина, диальдегидцеллюлозы – трипсин-лизоцима и диальдегидцеллюлозы –лизоамида) для лечения гнойных ран по сравнению с использованием повязок диальдегидцеллюлозы- трипсином и растворами антисептиков способствует гладкому течению раневого процесса сокращению очищения и убыстрения сроков их заживления на 32,59%

Литература.

1.Гостищев В.К. и др. – Энзимотерапия как биологически обоснованный метод лечения острых гнойных заболеваний мягких тканей Вестник хирургия. 1969, №8, с.71-73

2. Гостищев В.К. – Энзимотерапия неспецифических хирургических инфекций. Дисс....д.м.н. М.1972.

3. Гостищев В.К., Толстых П.И., Василькова З.Ф. Полимерная композиция, (Авт. Свид. №835140 от 2/II-812)

4.Григорян А.В., Гостищев В.К. – Протеолитические ферменты в гнойной хирургии. Хирургия 1967, №7, с. 110

5.Дербенов В.А. – Лазеры, низкочастотной ультразвук и иммобилизованные протеиназы в комплексной лечении гнойных заболеваний мягких тканей. Дисс....д.м.н. М.1990.

6.Кузин М.И., Костюченок Б.М. – Раны и раневая инфекция. Медицина. М., 1990-599с.

7. Кузин М.И., Костюченок Б.М., Матасов В.М. – Лечение ран в управляемой среде. Всес. Конф. «Раны и раневая инфекция» М., 1986. С.102-104.

8.Кулещев С.Е., Колкер И.И., Самыкина Т.Д., Каэм Р.И. – Применение СО₂-лазера в гнойной хирургии. Всес. Конф. «Раны и раневая инфекция» Тез.док..М., 1986, с. 34-36

9.Кудяев И.В. – Метод лечения гнойных заболеваний мягких тканей использованием углекислого лазера и низко- частотного ультразвука. Днее....к.м.н. М.1990.

10.Луцевич Э.В., Иванян Л.Л., Толстых П.И., Олтаржевская Н.Д., Рыльцев В.В. – Современные раневые покрытия (Монография, М. 1996)

11.Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. – Протолитические ферменты в гнойной хирургии. М., 1970