

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 ўгли – магистр*

## **ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН ИММОБИЛИЗОВАННЫМ ТРИПСИНОМ НА ТЕКСТИЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗНОЙ И СИНТЕТИЧЕСКОЙ МАТРИЦАХ**

**Резюме:** Иммобилизация различных терапевтических агентов на биodeградируемые 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 устранить нежелательное воздействие препарата на здоровые органы и ткани.

**Ключевые слова:** диальдегидцеллюлоза, протеиназы, антимикробные 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, мажевые 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  $4,1 \pm 0,3$  дня, средние сроки появления грануляций и начала эпителизации равнялись  $4,1 \pm 0,7$  и  $6,9 \pm 0,4$  дня, койко-день был равен  $12 \pm 0,8$ .

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 начала эпителизации в этой группе больных соответственно равнялись  $3,0 \pm 0,2$ ;  $3,5 \pm 0,5$  и  $6,0 \pm 0,7$  дня. Среднее количество койко-дней у больных, леченных иммобилизованным трипсином на синтетической текстильной матрице, составило  $11 \pm 0,45$ . 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 на 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           | $4,1 \pm 0,3$               | $4,1 \pm 0,7$        | $6,9 \pm 0,4$       | $12 \pm 0,8$                             |
| 2 | Иммобилизованный трипсин на синтетической матрице           | 70            | $3,0 \pm 0,2$               | $3,5 \pm 0,3$        | $6,0 \pm 0,7$       | $11,0 \pm 0,45$                          |
| 3 | Нативные протеолитические ферменты                          |               |                             |                      |                     |  |
|   | А) трипсин  | 109           | $5,22 \pm 0,42$             | $5,46 \pm 0,48$      | $7,96 \pm 0,56$     | $12,48 \pm 0,45$                         |
|   | Б) протеин  | 28            | $4,0 \pm 1$                 | $5,0 \pm 0,6$        | $6,2 \pm 0,9$       | $12,1 \pm 0,7$                           |
|   | В) гиалуронид   | 20            | $4,5 \pm 1$                 | $6,41 \pm 0,9$       | $6,4 \pm 0,5$       | $15,1 \pm 0,5$                           |
| 4 | Средства физической антисептики                             | 52            | $10,24 \pm 0,82$            | $10,24 \pm 0,82$     | $10,24 \pm 0,82$    | $21,94 \pm 2,25$                         |

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

В группе больных леченных трипсином, иммобилизованным 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 как 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 гнойным отделяемым с выраженной гиперемией и отеком края раны. При цитологическом исследовании отпечатков ран в это время (через 1-2 суток до начала лечения) обнаруживалась острая 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 грамотрицательных 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 гнойное воспаление ( $30,3 \pm 4,39$  нейтрофилов в поле зрения иммерсионного объектива микроскопа) с гибелью ( $43,6 \pm 10,0\%$ ) 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 исследование препаратов – отпечатков свидетельствовало о резком уменьшении содержания микрофлоры и гнойного раневого отделяемого, что проявлялось в значительном уменьшении числа некротических 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  | $212 \pm 6,3$                    | $276 \pm 4,2$ | $280 \pm 2,7$    |
|   | ДНК   | $185 \pm 8,0$                    | $263 \pm 2,9$ | $271 \pm 3,9$    |
| 2 | Лечение нативным трипсином (контроль)                                 |                                  |               |                  |
|   | Гликоген  | $212 \pm 6,3$                    | $270 \pm 5,5$ | $271 \pm 4,5$    |
|   | ДНК   | $185 \pm 8,0$                    | $253 \pm 4,7$ | $259 \pm 5,0$    |
| 3 | Лечение методами физической антисептики (контроль)                    |                                  |               |                  |
|   | Гликоген  | $212 \pm 6,3$                    | $235 \pm 6,7$ | $248 \pm 8,2$    |
|   | ДНК   | $185 \pm 8,0$                    | $210 \pm 4,2$ | $217 \pm 3,7$    |

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 фазы раневого 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 граммотрицательная 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 эпителизации.

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<br>отпечатков | (M±m)  |  |   |
|---|----------------------------|--|--|---|
|   |                            | Лечение<br>иммобилизованным на<br>текстильной целлюлозной<br>матрице трипсином | Лечение<br>нативным<br>трипсином<br>(контроль) | Лечение<br>гипертоническим<br>раствором поваренной<br>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<br>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<br>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<br>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 профибробласты 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 использовании нативных протеиназ. Однако и в том, и в другом случае отмечается сокращение фазы гидротации и более активная репаративная реакция в фазу дегидратации.

### **Выводы.**

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

ингибции воспалительных процессов, активации макрофагальной реакции и фагоцитоза, и стимуляции репаративных процессов, сокращению сроков эпителизации 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 применении 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 (диальдегид-целлюлозы-коллитина, диальдегидцеллюлозы – трипсин-лизоцима и диальдегидцеллюлозы –лизоамидазы) для лечения гнойных ран по сравнению с использованием повязок диальдегид-целлюлозы- 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 инфекции. 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., Костюченко Б.М. – Раны и раневая инфекция. Медицина. М., 1990-599с.

7. Кузин М.И., Костюченко 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., Каем Р.И. – Применение СО<sub>2</sub>-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