

УДК 616-001.47-089.
Азизов Д.Т., Мирзаев К.К., Юсупов К.А.,
Умурзаков С.К., Юсупов Ж.К.

Кафедра общей хирургии

Андижанский государственный медицинский институт
**ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГНОЙНЫХ РАН С УЧЕТОМ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ УЧАСТИЯ ПРОТЕАЗ И
ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗ**

Аннотация: Раневой процесс представляет собой сложный комплекс реакций, развивающихся в организме в ответ на повреждение тканей. С точки зрения общей патологии, заживление любой раны есть воспаление, которое последовательно проходит стадии альтерации (повреждения), экссудации (выхода жидкой части крови и клеток воспаления за пределы сосудистого русла) и пролиферации (восстановления утраченных тканей путем образования рубца).

Ключевые слова: гнойная рана, ингибитор, лечения, патогенетические механизмы, протеаза.

*Azizov D.T., Mirzaev K.K., Yusupov K.A.,
Umurzakov S.K., Yusupov Zh.K.
Department of General Surgery
Andijan State Medical Institute*

**TREATMENT OF CHRONIC PURULENT WOUNDS TAKING
INTO ACCOUNT THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE
INVOLVEMENT OF PROTEASES AND PROTEASIS INHIBITORS**

Abstract: The wound process is a complex set of reactions that develop in the body in response to tissue damage. From the point of view of general pathology, the healing of any wound is inflammation, which successively goes through the stages of alteration (damage), exudation (release of the liquid part of

blood and inflammatory cells outside the vascular bed) and proliferation (restoration of lost tissues by scar formation).

Key words: purulent wound, inhibitor, treatment, pathogenetic mechanisms, protease.

Введения. Для гнойных ран различного генеза характерно, что в них среди представителей раневой микрофлоры на всех этапах обследования больных, по данным разных авторов, преобладают стафилококки, которые выделяются как в монокультуре, так и в различных ассоциациях[5].

По данным большинства источников литературы, наблюдается довольно высокий процент выделения грамотрицательных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки, частота обнаружения которой значительно возрастает во время пребывания больных в стационаре [3,6].

За последние годы под влиянием различных факторов, в первую очередь мощного селективного действия антибиотиков, произошли значительные изменения этиологии раневых инфекций. Отчетливо прослеживается зависимость микрофлоры ран от их происхождения. Так, например, если при острых гнойных заболеваниях стафилококк в монокультуре выявляется в 69,5% случаев, то при посттравматических гнойных ранах, хронических гнойных заболеваниях кожи и мягких тканей, а также при гнойных ранах и развившемся сепсисе высеивается сразу несколько патогенных микроорганизмов в 31,5, 48,8, 55,6% случаев соответственно. Остальную часть составляют представители семейства *Enterobacteriaceae* в монокультуре.

Многолетние исследования качественного состава микрофлоры разных ран свидетельствуют об устойчивом преобладании стафилококков (*S.aureus*, *S. epidermidis*) и неферментирующих грамотрицательных бактерий. В то же время в случае генерализации

инфекционного процесса у больных, длительно находящихся в стационаре, видовой состав микрофлоры, выделяемой из ран, значительно шире по сравнению с микроорганизмами, выделяемыми из гемокультур. В последние годы значительно чаще из ран стали выделяться грибы (9,9%), что, по-видимому, связано с недостаточным вниманием к этой проблеме, отсутствием надежной профилактики.

Существенную роль в этиологии раневой инфекции играют также облигатные неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, среди которых чаще всего встречаются *Bacteroides* spp., *Fusobacterium*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *P. melaninogenicus*. Удельный вес чистой неклостридиальной и смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры также зависит от локализации и происхождения гнойной раны [1].

С развитием нагноения даже исходно нормальный раневой процесс вначале замедляется и останавливается, затем начинает развиваться в нежелательном направлении [9]. Бактериально загрязненные раны становятся инфицированными, а затем гнойными с изменением цвета, запаха и резким увеличением продукции экссудата. Известно, что пороговое количество возбудителей, при котором рана становится инфицированной, составляет 105 на 1 г ткани. Однако многочисленные исследования этого показателя в различных ранах свидетельствуют о том, что количественный микробный пейзаж раневой поверхности может меняться практически ежедневно.

В основе тормозящегося, останавливающегося, а нередко и поворачивающегося вспять процесса заживления раны лежит деятельность бактериальных ферментов (токсинов). Воспаление в ответ на микробную агрессию может возникнуть на любой стадии заживления, возвращая раневой процесс вновь к I его стадии [2].

Ферментативное очищение ран - это высокоселективный метод, при котором используются природные протеолитические энзимы, производимые фармацевтической индустрией специально для лечения ран [8]. Вносимые протеазы действуют в ране совместно с эндогенными ферментами организма [7].

В основном ферментные препараты производятся на основе бактериальной коллагеназы, папаина/мочевины, трипсина, фибринолизина/ДНКазы, комбинации стрептокиназы - стрептодорназы и субтилизина. Только первые три продукта широко представлены на рынке.

В разных странах традиционно применяется один или два из указанных препаратов, в зависимости от доступности сырья. Ферментные препараты применяются в сочетании с другими биологически активными препаратами[5].

Цель исследования. Обосновать возможность применения иммобилизированной формы бензалкония хлорида и метронидазола в лечении экспериментальной гнойной раны.

Материалы и методы исследования. Материалом настоящего изыскания явилась иммобилизированная форма бензалкония хлорида, изготовленная на кафедре общей хирургии АГМИ следующего состава (в %): бензалкония хлорид – 0,02; метронидазол – 1,0; полиэтиленоксид М.м. 400 – 80,0; полиэтиленоксид М.м. 1500 – 20,0.

Результаты исследования. При сравнении контрольной и опытной групп с интактной по критерию Даннета статистически существенные различия встречались по всем показателям на всех сроках. Изменения площади и процента уменьшения площади ран указывает на более эффективное течение процесса заживления в опытной группе по сравнению с контрольной начиная с 5 суток наблюдения (данное различие статистически достоверно, $p \leq 0,05$).

В интактной группе СЗ устойчиво слабая на протяжении всего срока наблюдения. В контрольной и опытной группах наибольшие значения приходились на срок 3-5 сутки, однако при этом СЗ в опытной группе была выше в 1,63 раза (статистически значимое отличие, $p \leq 0,05$), что указывает на высокую активность в предлагаемом нами лекарственном комплексе в первую фазу раневого процесса.

При микроскопии гистопрепараторов ран во всех группах животных к первым суткам после моделирования гнойно-воспалительного процесса вся раневая поверхность была покрыта сплошным слоем фибринозно-гнойных масс, в которых обнаруживалось значительное количество погибших лейкоцитов. Отмечалась дилатация лимфатических и кровеносных сосудов. Отек клетчатки и тканей, залегающих глубже, и инфильтрат в сочетании с диапедезным пропитыванием, который расходился за границы изначально нанесенного дефекта на всю глубину не только дермы, но и на гиподерму. Подлежащие ткани резко отечны и пропитаны полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) и макрофагами на разных стадиях дифференцировки, очаги инфильтрата разделяли разрыхленные коллагеновые волокна друг от друга.

Через 3-е суток после моделирования гнойно-воспалительного процесса в интактной группе поверхность раны выполнена фибрином, инфильтрированным ПЯЛ. В ране отмечалось образование грануляционной ткани, лейкоцитарная инфильтрация. Инфильтрат переходил за пределы интактной дермы. У животных в контрольной и опытной группе поверхность раны выполнена струпом, под которым начинает созревать грануляционная ткань, клеточный состав которой представлял собой преимущественно гранулоциты. Отек дермы и клетчатки не выражен. Наблюдается активный неоангиогенез.

На 5-е сутки эксперимента в интактной группе воспалительный инфильтрат выражен с тенденцией к формированию абсцесса, состоящего

преимущественно из ПЯЛ, который пробирался в глубину тканей, расслаивая при этом участки дермы не подвергшиеся дегенерации. Однако, они резко отечны, с дилатированными лимфатическими и кровеносными капиллярами.

В контрольной группе поверхность раны прикрыта лейкоцитарно-некротическим слоем, под которым находится образующаяся грануляционная ткань, краевая эпителиализация отсутствовала. Глубокие участки дермы немного отечны. В опытной группе отека не отмечалось, все же в инфильтрате отмечалось скопление макрофагов на фоне ПЯЛ.

На 8-е сутки проводимого исследования в интактной группе выявлялось усиление отека, особенно в глубоких слоях грануляций, расширение капилляров (кровеносных и лимфатических). В большинстве гистопрепараторов сохранялась лимфогистиоцитарная инфильтрация поверхностного слоя грануляций, причем в основе клеточного состава инфильтрата выступали ПЯЛ и лимфоциты. В контрольной группе на раневой поверхности отчасти локализуется лейкоцитарно-некротический слой. Дно раны заполнено зреющей грануляционной тканью, богатой кровеносными сосудами. Клетки фибробластического ряда различной отростчатой конфигурации, располагаются тяжами, опоясывая кровеносные сосуды. В опытной группе происходило наползание вновь образованного эпителиального вала с периферии на фоне сформировавшейся грануляционной ткани.

На 10-е сутки наблюдений в интактной группе происходило заполнение раневого дефекта недозревшей соединительной тканью, которая в некоторых местах была выполнена фибрином. Инфильтрация отмечалась на всей глубине грануляций. Наблюдались признаки краевой эпителиализации. В контрольной группе происходит организация эпителиального вала на рубеже раневого дефекта.

Грануляционная ткань, инфильтрированная лейкоцитами, отчетливо отграничена от интактной дермы. В опытной группе отмечалось практически повсеместное покрытие созревших грануляций новым (новообразованным) эпидермисом. Производные эпидермиса отсутствовали в области раневого дефекта.

В связи с тем, что раневой процесс проходит определенные фазы течения, является необходимым использование препаратов с различными свойствами на разных этапах лечения. Так же, одним из моментов, который усугубляет течение раневого процесса, является образование биопленки, формирующейся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов. Таким образом, основные усилия при терапии гнойной раны в фазу гидратации должны быть направлены на разрушение биопленки, уничтожение патогенных микроорганизмов и хороший дренаж раны. Бензалкония хлорид ослабляет поверхностное натяжение на границе раздела двух сред, что приводит к нарушению целостности мембран клеток, денатурации внутриклеточных белков, срыву обменных процессов в клетках, обеспечивая выход компонентов, имеющих жизненно важное значение, в межклеточное пространство, что, в конце концов, приводит к элиминации микроорганизмов.

Таким образом, результаты планиметрических и гистологических наблюдений свидетельствуют о явном положительном влиянии на заживление раны иммобилизированной формы бензалкония хлорида и метронидазола. Так же благодаря применению гелевой основы происходит пролонгация действия препарата в ране и обеспечивается хороший ее дренаж.

Вывод. Иммобилизированная форма бензалкония хлорида и метронидазола в геле полиэтиленоксида обладает достаточно высоким антимикробным действием и противовоспалительным эффектом, форсирует сроки эпителизации гнойных ран в эксперименте. Результаты

проведённого исследования позволяют рекомендовать разработанный нами препарат для лечения гнойных ран в первой фазе течения раневого процесса.

Анализируя представленные данные о структурных и функциональных особенностях IgA1-протеаз патогенных микроорганизмов и их гомологах, нельзя рассматривать эти ферменты только как механизм, обеспечивающий нормальную колонизацию бактерий на эпителии хозяина, в частности, и потому, что активность IgA1-протеаз патогенов была экспериментально выявлена в биологических средах пациентов с заболеваниями, причиной которых являются обсуждаемые нами микроорганизмы.

Можно предполагать, что IgA1-протеазы могут эффективно деградировать и сывороточные IgA1, приводя к отмене опосредованных ими эффекторных функций, таких, например, как взаимодействие с CD89

Поскольку технология изготовления повязок усложняется, они становятся все более специфичными. На современном этапе развития ни одна из повязок не может быть одинаково пригодна для лечения всех типов ран, как и несколько разных повязок не могут одинаково эффективно лечить одну и ту же рану на протяжении всех стадий ее заживления.

Таким образом, выбор повязки для лечения раны с учетом ее особенностей, стадии раневого процесса, наличия осложнений должен быть основан на понимании механизма гистогенеза, регуляции процессов репаративной регенерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бежин А.И. Морфологические особенности заживления раневой поверхности при использовании новых препаратов на основе карбоксиметилцеллюлозы / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, М.А. Затолокина, А.Ю. Григорьян, Л.В. Жиляева, Е.В. Кобзарева, Е.С. Мишина

// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20333>.

2. Глухов А.А. Показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты как критерии качества лечения хронического экспериментального остеомиелита / А.А. Глухов, Е.В. Микулич, Н.Т. Алексеева, А.П. Остроушко // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 10–16.

3. Григорьян А.Ю. Морфологическое обоснование применения некоторых антисептиков в лечении ран / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Е.В. Кобзарева, Л.В. Жиляева, Е.С. Мишина // Медицинский вестник северного кавказа. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 292–295.

4. Суковатых Б.С. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков / Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян, Л.В. Жиляева, Е.В. Кобзарева, Е.Г. Андрюхина, Е.С. Мишина // Врач. – 2016. – № 3. – С. 16–20.

5. Суковатых Б.С. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых, А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, С.А. Абрамова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 138–144.

6. Чекмарева И.А. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йод-содержащими мазями / И.А. Чекмарева, Л.А. Блатун, Л.П. Терехова // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 54–58.

7. Epstein S. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells / S. Epstein, M. Ahdoot, E. Marcus, P. Asbell // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 25, № 5. – P. 415–424.

8. Kallstrom G. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? / G. Kallstrom // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 2753–2756.

9. Sanchez C.J.Jr. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / C.J.Jr. Sanchez, K.S. Akers, D.R. Romano, R.L. Woodbury, S.K. Hardy, C.K. Murray, J.C. Wenke // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – P. 4353–4361.