

На правах рукописи

Бражник Елена Анатольевна

**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА И ТИТАНА ГЛИЦЕРОСОЛЬВАТА
АКВАКОМПЛЕКСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Глухов Александр Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Суковатых Борис Семенович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Маркелова Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2018 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026 г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__»_____2018 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы. Лечение больных с деструктивными формами рожистого воспаления различных локализаций продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем хирургии (Гостищев В.К. и др., 2015; Липатов К.В. и др., 2015; Черкасов В.Л., 1999; Celestin R, 2007). Интерес к данной теме обусловлен целым рядом факторов. В первую очередь стоит отметить, что рожистое воспаление характеризуется стабильно высоким уровнем заболеваемости, не имеющим тенденции к снижению (Климчук С.А. и др., 2014; Троицкий В.И. и др., 2014) По выборочным данным, средняя заболеваемость рожистым воспалением в России составляет 12 – 20: 10000 (Еровиченков А.А., 2003), а в странах Европы – 4,3: 10000 взрослого населения (Покровский В.И., 2009).

В последнее десятилетие клиническими и эпидемиологическими наблюдениями многих авторов отмечено изменение клинической симптоматики и течения рожистого воспаления. Происходит увеличение числа пациентов с деструктивными некротическими формами рожистого воспаления (Корнишева В.Г. и др., 2011). В структуре хирургических заболеваний на долю рожистого воспаления приходится от 7 до 11% (Гостищев В.К., 2015; Черкасов В.Л., 1986). Осложненные формы рожистого воспаления обуславливают длительное пребывание пациентов в стационаре (Троицкий В.И. и др., 2015; Ратникова Л.И. и др., 2011; Krasagakis K., 2011), а обширные зоны локального поражения приводят к инвалидизации. Возросла доля рецидивных случаев (от 16 до 50% всех случаев) (Бубнова Н.А. и др., 2005), обеспечивающих формирование стойких лимфостазов и приобретенной слоновости (Ефремова О.А. и др., 2010; Черкасов В.Л., 1986; Pitche' P.V., 2015).

Накопление знаний об этиологических и патогенетических аспектах рожистого воспаления заставляют пересмотреть основные подходы к лечению болезни. В настоящее время не вызывает сомнений, что ведущим фактором

патогенеза рожистого воспаления является дисбаланс в системе клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Большинство общепризнанных методик недостаточно эффективны и не учитывают всех патофизиологических особенностей заболевания, поэтому нередко результаты лечения данного контингента больных остаются неудовлетворительными.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных осложненными формами рожистого воспаления путём включения в традиционные схемы лечения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику течения раневого процесса у больных осложненными формами рожистого воспаления при традиционном лечении и применении титана глицеросольвата аквакомплекса.

2. Исследовать эффективность включения дерината в комплексную терапию больных осложненными формами рожистого воспаления.

3. Разработать метод лечения больных осложненными формами рожистого воспаления, основанный на комбинированном использовании дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, и изучить его клиническую эффективность.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных осложненными формами рожистого воспаления с применением разработанного метода.

Научная новизна. На основании изучения эффективности применения титана глицеросольвата аквакомплекса в комплексе с хирургическим лечением при осложненных формах рожистого воспаления, получены убедительные данные, подтверждающие наличие у титана глицеросольвата аквакомплекса способности купировать локальные симптомы рожистого воспаления и стимулировать регенераторные процессы в ране.

Доказана клиническая эффективность дерината в коррекции нарушений иммунной системы, развивающихся на фоне деструктивных форм рожистого воспаления, которые заключаются в супрессии Т-, В- звеньев иммунитета и снижении фагоцитарной активности лейкоцитов.

Доказана эффективность комбинированного применения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в лечении пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, которая заключается в раннем купировании симптомов воспаления, стимуляции процессов регенерации в ранах, коррекции нарушений иммунной системы и предупреждении развития рецидивов заболевания.

На основе полученных результатов разработан и научно обоснован метод лечения осложненных форм рожистого воспаления с включением в базисную терапию заболевания дерината и местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса.

По результатам диссертационной работы получен патент на изобретение № 2546039 от 27.02.2015, удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса в локальном очаге рожистого воспаления способствуют раннему купированию местных симптомов воспаления и стимулируют заживление ран после хирургической обработки гнойных очагов.

2. Включение в базисное лечение больных деструктивными формами рожистого воспаления дерината обеспечивает адекватную иммунокоррекцию всех показателей с усилением активности отдельных звеньев иммунитета.

3. Разработанный способ лечения осложненных форм рожистого воспаления, основанный на включении в базисную терапию заболевания дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, позволяет достоверно улучшить результаты лечения данной категории больных.

4. Комплексное лечение деструктивных форм рожистого воспаления с включением титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината снижает риск формирования ранних и отдаленных рецидивов болезни.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Разработан метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления с включением в комплексную терапию дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса. Применение разработанного метода способствует быстрому купированию отека, эритемы в локальном очаге рожистого воспаления, сокращает сроки очищения ран от гнойно-некротических масс, стимулирует процессы регенерации и препятствует рецидивированию заболевания.

В практическое здравоохранение внедрен оптимизированный научно обоснованный метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, предназначенный для использования в хирургических стационарах и амбулаторно-поликлинической практике.

В целях повышения информативности цитологических методов контроля течения раневого процесса в практическую медицину предложен новый метод забора материала при помощи «браш-биопсии».

Личный вклад автора. Вклад автора заключается в его непосредственном участии на всех этапах исследования: проведении обзора литературы, определении цели и задач работы, подборе и обследовании пациентов, лечении пациентов, обработке полученного материала, подготовке заявок на изобретения и рационализаторские предложения, научных публикаций и докладов.

Внедрение и апробация результатов диссертации. Разработанный способ лечения внедрен в работу хирургических отделений БУЗ ВО ГKB №2 им. К. В. Федяевского г. Воронежа, НУЗ ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО РЖД, в учебный процесс кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации были представлены на 4 международных и 1 Всероссийской конференции. Научная работа признана победителем в конкурсе по программе «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (У.М.Н.И.К), (Воронеж, 2015).

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения соответствуют паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 11 работ, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, 1 статья в журнале, индексируемом в наукометрической базе SCOPUS и 1 статья в журнале, индексируемом в наукометрической базе PubMed.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, трех глав: обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 196 источников, в том числе, 136 отечественных и 60 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 42 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2012 по 2016 гг. анализированы результаты лечения 68 пациентов с осложненными формами рожистого воспаления в возрасте от 24 до 65 лет (средний возраст составил $49,0 \pm 6,7$ лет) и 17 здоровых добровольцев (средний возраст $47,4 \pm 7,5$ лет).

После хирургической обработки очага воспаления все пациенты были рандомизированы в 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, форме, локализации рожистого воспаления и характеру осложнений. В первую группу (n=17) были включены пациенты, получавшие традиционную терапию. Во второй группе (n=17) пациентам,

наряду с традиционной терапией, применяли титана глицеросольвата аквакомплекс для местного лечения очага рожистого воспаления. Пациентам третьей группы (n=17) в традиционную терапию был включен деринат. Пациенты четвертой группы (n=17) получали комбинированное лечение, включавшее традиционную терапию в сочетании с деринатом и титана глицеросольвата аквакомплексом.

Таблица 1 - Дизайн исследования

Показатель	1-я группа (группа сравнения)	2-я группа (титана глицеросольвата аквакомплекс)	3-я группа (деринат)	4-я группа (титана глицеросольвата аквакомплекс + деринат)
Пол: –мужской	8 (47%)	6 (35%)	9 (53%)	10 (59%)
–женский	9 (53%)	11 (65%)	8 (47%)	7 (41%)
Форма рожи: – эритематозная	4 (23%)	7 (41%)	8(47%)	9 (53%)
–эритематозно–буллезная	9 (53%)	6 (35%)	6 (35%)	5 (29%)
–эритематозно–геморрагическая	1 (6%)	1 (6%)	1 (0%)	0 (0%)
–буллезно–геморрагическая	3 (18%)	3 (18%)	2 (18%)	3 (18%)
Вид осложнения: – абсцесс	5 (29%)	7 (41%)	7 (41%)	6 (35%)
– флегмона	9 (53%)	8 (47%)	8 (47%)	9 (53%)
– некроз	3 (18%)	2 (12%)	2 (12%)	2 (12%)

Всем пациентам, помимо общеклинических лабораторных исследований, проводился иммунологический анализ (перед началом лечения, на 5-е сутки и после 10-х суток лечения). Для определения субпопуляций лимфоцитов применяли прямую иммунофлюоресцентную реакцию с моноклональными антителами фирмы «МедБиоСпектр» (г. Москва). Количественное определение иммуноглобулинов трех классов (А, G, М) в сыворотке крови осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методике G. Mancini.

Для определения выраженности эндогенной интоксикации нами были использованы лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Я.Я. Каль–Калифа (1943) (ЛИИ) и ядерный индекс интоксикации по формуле, предложенной Г.А. Даштаньянцем (1978) (ЯИ):

$$\text{ЛИИ} = ((4M_{\text{и}} + 3Y_{\text{ю}} + 2\Pi + C) \times (\Pi_{\text{л}} + 1)) / ((L + M_{\text{о}}) \times (\text{Э} + 1)),$$

$$\text{ЯИ} = (M_{\text{о}} + Y_{\text{ю}} + \Pi) / C,$$

где: Ми – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки Тюрка, Л – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы.

Нормативная величина ЛИИ колеблется в интервале от 0,5 до 1,5. Значения ЛИИ от 1,0 до 2,0 свидетельствуют о легкой степени интоксикации, от 2,1 до 7 – о средней, от 7,1 до 12,0 – о тяжелой и свыше 12,1 – о крайне тяжелой степени интоксикации, характерной для терминального состояния.

Величина индекса ЯИ в интервале от 0,05 до 0,08 свидетельствует об относительно удовлетворительном состоянии пациента; 0,3 – 1,0 о средней тяжести; более 1,0 соответствует тяжелому состоянию больного.

С целью сведения всего разнообразия выраженности клинических симптомов болезни для их математического анализа интенсивность отдельных местных воспалительных признаков (гиперемия кожи, отек) оценивалась в баллах: 0 – признак отсутствует; 1 – признак выражен слабо; 2 – признак выражен умеренно; 3 – признак выражен значительно.

Для оценки болевых ощущений использовалась 4-х балльная вербальная шкала Е.Е. Ohnhaus, R. Alder, (1975), где 0 баллов – боли нет, 1 балл – слабая боль, 2 балла – боль средней интенсивности, 3 балла – сильная боль.

Оценка лечебной эффективности применения титана глицеросольвата аквакомплекса осуществлялась методом ежедневного клинического наблюдения за динамикой раневого процесса. В протоколы заносилось описание внешнего вида, локализация и размеры ран, характер дна и краев, наличие гнойно–некротических масс, характер и количество отделяемого, качественный и количественный состав микрофлоры.

Для определения скорости заживления раны по изменению её площади в единицу времени использовался тест, предложенной Л.Н. Поповой (1942):

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100 / S \times t,$$

где: S_n – площадь поверхности раны в настоящий момент; S – величина раны при предыдущем измерении; t – количество дней между измерениями.

Бактериологический контроль динамики течения раневого процесса включал в себя определение видового состава возбудителей, их количественный состав и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Цитологический контроль течения раневого процесса выполнялся путем исследования мазков по методу М.В. Покровской, М.С. Макарова в модификации Д.М. Штейнберга (1948). Для забора материала нами предложено использовать урогенитальный зонд «Цервикс Браш» тип F-1, производства Arxmed (Нидерланды) (рационализаторское предложение №1705 от 26.01.2017 «Способ забора материала для цитологического исследования гнойных ран»).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась путем расчёта средней арифметической величины (M). Для проверки распределения выборок на нормальность использовался W-тест Шапиро – Уилка. Он удобен для применения на малых выборках ($n < 50$). Для сравнения выборок с нормальным распределением использовался t-тест Стьюдента. Для сравнения двух выборок с распределением, отличным от нормального, использовался U-критерий Манна – Уитни (независимые выборки) или W-критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Для проверки статистических гипотез был взят уровень значимости $p = 0,05$.

Математическая оценка иммунного статуса пациентов проводилась в несколько этапов. Для этого был использован универсальный метод, предложенный А.М. Земсковым (1995). Сначала определяли степень изменения отдельных показателей в сравнении со здоровыми лицами. Затем, используя полученные величины, составляли с помощью коэффициента диагностической ценности формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) с определением трех наиболее отклоненных от нормы показателей на каждом этапе иммунологической диагностики. Далее при помощи того же коэффициента была выведена формула смещения показателей (ФСП). На основе полученных таким образом данных, в конечном итоге, осуществлялось

построение линейно-круговых диаграмм для наглядного изображения динамики иммунологического статуса пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При поступлении пациентов в хирургический стационар степень выраженности местных симптомов воспаления (гиперемия кожи, отек, болевой синдром) была максимальной во всех группах и расценивалась в 3 балла по условной шкале. В процессе лечения наиболее благоприятная динамика изменения локальных воспалительных симптомов зарегистрирована в четвертой клинической группе (рисунок 1).



Рисунок 1 - Динамика снижения выраженности симптомов воспаления в исследуемых группах, достоверность различий для показателей второй и четвертой групп в сравнении с первой группой $p \leq 0,05$

Гиперемия кожи у пациентов четвертой клинической группы регистрировалась в течение $8,08 \pm 1,45$ суток, что с одной стороны, незначительно меньше аналогичного показателя второй группы ($8,97 \pm 1,29$ суток) ($p=0,11$), а с другой стороны существенно ниже, чем первой (на 4,21 суток, $p < 0,001$) и третьей (на 1,96 суток, $p < 0,05$) клинических группах.

Длительность сохраняющегося отека пораженной конечности на фоне комбинированного применения титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината составила $6,3 \pm 1,45$ суток, что на 4,22 суток меньше в сравнении с традиционной терапией ($p < 0,05$), а также на 1,0 и 2,72 суток меньше ($p < 0,05$), чем при использовании титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината в отдельности.

Болевой синдром в четвертой группе купировался на $5,44 \pm 2,58$ сутки, что 4,86 суток раньше, чем на фоне традиционного лечения ($p < 0,05$).

На фоне традиционной терапии очищение раны от нежизнеспособных тканей и гнойного экссудата зарегистрировано на $5,1 \pm 1,3$ сутки, исчезновение налета фибрина и отека краев раны отмечено на $7,2 \pm 1,56$ сутки, появление активных грануляций ярко-красного цвета – на $6,8 \pm 1,4$ сутки.

Несколько лучший результат отмечен в третьей группе пациентов, которым в базисное лечение был включен деринат. В указанной группе больных период очищения раны от гнойно-некротических масс составил $4,9 \pm 0,89$ суток, отсутствие налета фибрина и регресс отека документировано на $6,7 \pm 1,6$ сутки, а появление грануляционной ткани – на $6,5 \pm 1,7$ сутки.

При включении в комплекс лечения осложненных форм рожистого воспаления комбинации дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса происходило наиболее быстрое очищение раны от гнойно-некротических масс (на $3,5 \pm 0,71$ сутки), исчезновение налета фибрина и купирование отека краев раны (на $4,0 \pm 0,9$ сутки). В ускоренные сроки, в сравнении с другими группами, наблюдалось появление здоровой грануляционной ткани (на $4,5 \pm 1,2$ сутки).

Согласно результатам планиметрического контроля, на 5-е сутки лечения минимальные значения индекс Л.Н. Поповой принимал в первой клинической группе – $2,69 \pm 0,43\%$, На фоне аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса скорость закрытия раневого дефекта была достоверно выше: во второй клинической группе индекс Л.Н. Поповой равнялся $3,51 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), в четвертой – $4,15 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$).

С целью объективной оценки скорости заживления гнойных ран и повышения информативности метода, индекс Л.Н. Поповой был рассчитан отдельно для пациентов с различной степенью глубины раневого дефекта в каждой исследуемой группе.

Среди пациентов с первой и второй степенями глубины поражения по классификации Д.Н. Ahrenholz (1991) на 5-е сутки минимальные значения индекса Л.Н. Поповой зарегистрированы в первой и третьей клинических группах: $3,24 \pm 0,44\%$ и $3,35 \pm 0,21\%$ соответственно. Во второй группе

аналогичный показатель был достоверно выше и составлял $4,28 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$). Максимальная скорость закрытия раневого дефекта в указанный период у пациентов со второй степенью поражения документирована в четвертой группе, где на фоне титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината индекс Л.Н. Поповой достиг $4,81 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$).

Третья степень глубины поражения сопряжена с уменьшением скорости заживления раны, в сравнении с более поверхностными дефектами. Указанная особенность была характерна для всех исследуемых групп. Однако, среди пациентов с третьей степенью поражения индекс Л.Н. Поповой варьировал от $2,61 \pm 0,78\%$ в первой группе до $3,8 \pm 0,84\%$ – в четвертой (рисунок 2 а).

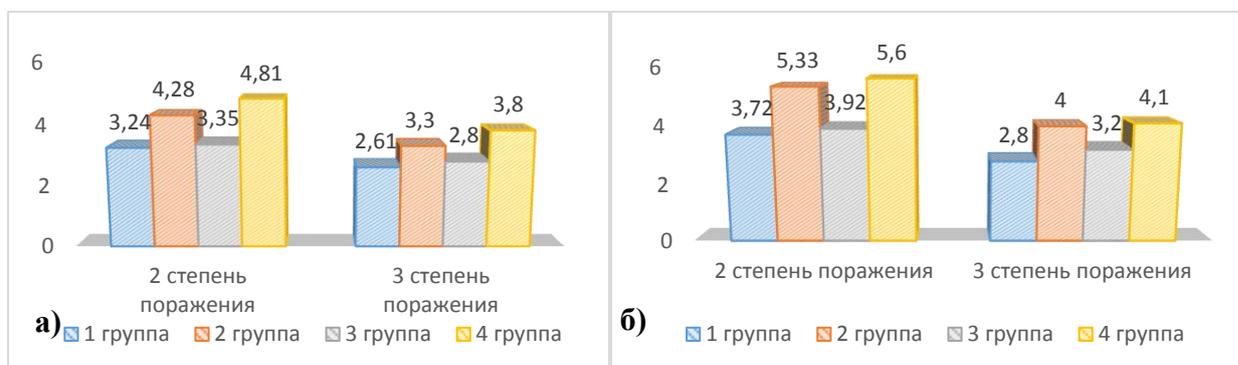


Рисунок 2 - Индекс Л. Н. Поповой а) на 5-е сутки (%), б) на 10-е сутки (%), достоверность различий для второй и четвертой групп в сравнении с первой группой $p \leq 0,05$

На 10-е сутки лечения показатель скорости закрытия раневого дефекта в первой группе в среднем составлял $2,71 \pm 0,53\%$; во второй – $3,42 \pm 0,6\%$, в третьей – $2,92 \pm 0,44\%$, в четвертой – $4,0 \pm 0,72\%$.

У пациентов со второй степенью поражения по D.H. Ahrenholz, получавших традиционную терапию, на 10-е сутки раневого процесса индекс Л.Н. Поповой не превышал $3,72 \pm 0,8\%$. В третьей группе аналогичный показатель незначительно отличался от первой клинической группы, и составлял $3,92 \pm 0,77\%$ ($p = 0,07$). Значительно выше индекс Л.Н. Поповой был у пациентов, получавших титана глицеросольвата аквакомплекс. Так, во второй группе исследования данный параметр был $5,33 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$), а в четвертой – $5,64 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$).

Среди пациентов, имевших 3 степень поражения, показатель Л.Н. Поповой на 10-е сутки от начала традиционной терапии составил $2,8 \pm 0,7\%$. В третьей группе пациентов аналогичный показатель был $3,2 \pm 0,68\%$. На фоне применения титана глицеросольвата аквакомплекса во второй группе пациентов индекс Л.Н. Поповой был $4,0 \pm 0,51\%$; в четвертой группе – $4,1 \pm 0,56\%$ (рисунок 2 б).

Согласно данным цитологического исследования в первые сутки течения раневого процесса при деструктивных формах рожистого воспаления в мазках–отпечатках раневых поверхностей пациентов всех исследуемых групп цитологическая картина была одинакова. На фоне элементов крови и клеточного детрита обнаруживалась скудная кокковая, или, чаще, смешанная (кокковая и палочковая) флора и нейтрофильные лейкоциты (рисунок 3, 4). Отмечался незавершенный фагоцитоз, документируемый наличием микробных тел в цитоплазме лейкоцитов. В препаратах также обнаруживались клетки поверхностного слоя многослойного плоского ороговевающего эпителия (рисунок 4).

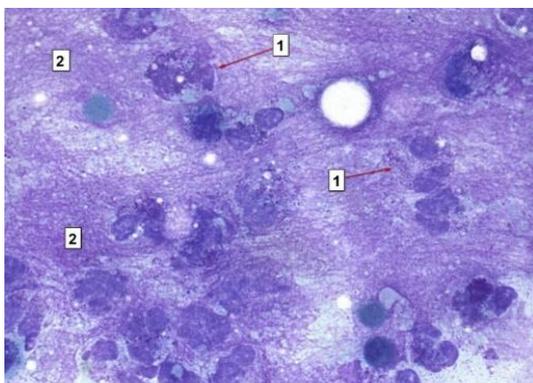


Рисунок 3 - Первая группа, 1-е сутки. Нейтрофилы (1), детрит, фибрин (2). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 630

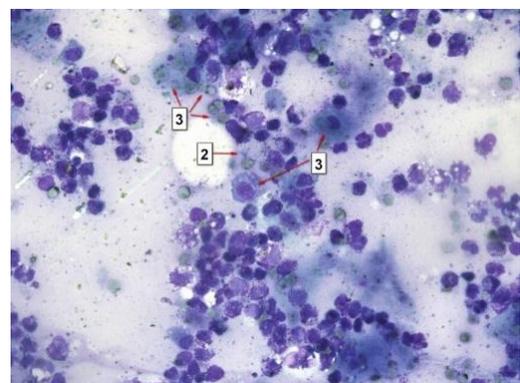


Рисунок 4 - Четвертая группа, 1-е сутки. Бактериальная флора (1), клетки многослойного плоского эпителия (2). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 400

В цитограммах мазков-отпечатков, взятых на третьи сутки от начала лечения, у пациентов первой и третьей группы в цитологической картине существенных отличий в сравнении с первыми сутками обнаружено не было. В цитологической картине мазков-отпечатков второй и четвертой групп были зарегистрированы признаки стихания воспалительного процесса.

Уменьшилось количество микробных тел, клеточного детрита и фибрина, встречались единичные гистиоциты.

На пятые сутки от начала лечения в цитологических препаратах мазках пациентов второй и четвертой групп появились признаки начала репаративных процессов. Увеличилось количество гистиоцитов, появились фиброциты, появились элементы грануляционной ткани – смешанный клеточный состав, сосуды капиллярного типа. Практически отсутствовала бактериальная флора (рисунок 5, 6).

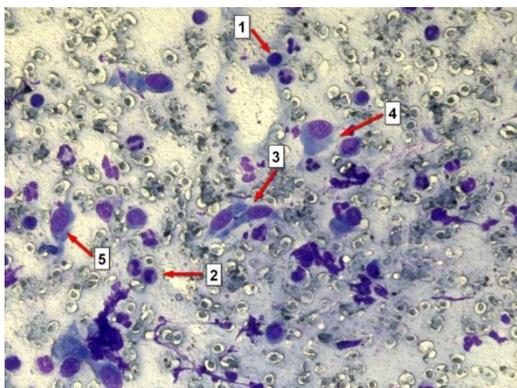


Рисунок 5 - Вторая группа, 5-е сутки. 1 – лимфоцит, 2 – лейкоциты, 3 – фиброциты, 4 – гистиоциты, 5 – фибробласт. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. x 1000МИ

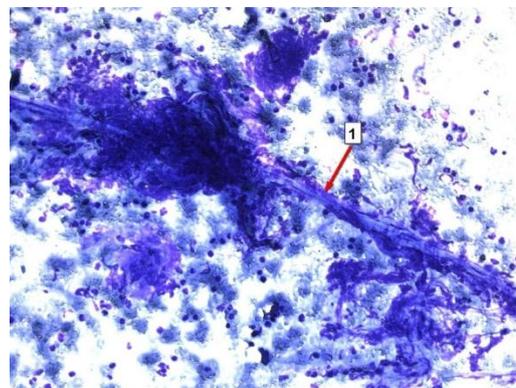


Рисунок 6 - Четвертая группа, 5-е сутки. Сосуд капиллярного типа. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. x 400

При исследовании в световом микроскопе мазков первой и третьей групп на седьмые сутки от начала лечения в отдельных мазках оставалось небольшое количество детрита и фибрина, бактериальная флора сохранялась во всех препаратах (рисунок 7). В подавляющем числе мазков второй и четвертой групп цитологически определялось стихание воспалительного процесса с выраженными признаками регенерации (рисунок 8).

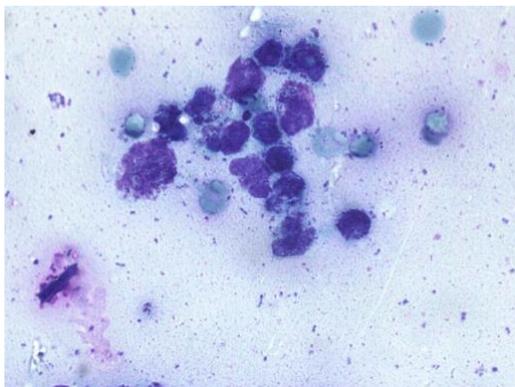


Рисунок 7 - Первая группа, 7-е сутки. Фон мазка чистый, бактериальная флора, нейтрофилы с незавершенным фагоцитозом. Окраска по Романовскому–

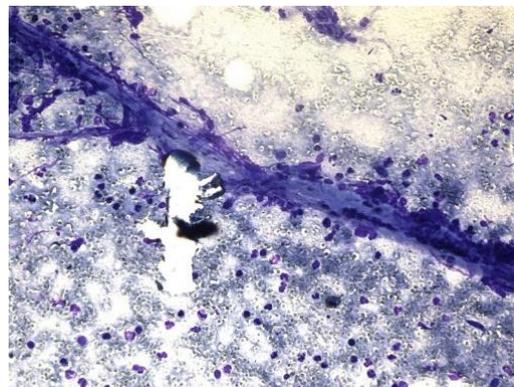


Рисунок 8 - Четвертая группа 7-е сутки. Сосуд капиллярного типа. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. х 1000 МИ Браш–биопсия.

Для объективного сравнительного анализа динамики раневого процесса в разных группах все разнообразие полученных цитогрaмм были к сведены к унифицированным типам, основанным на количественном соотношении клеточных элементов, согласно методу Д.М. Штейнберга (I тип – некротический, II тип – дегенеративно-воспалительный, III тип – воспалительный, IV тип – воспалительно-регенераторный, V тип – регенераторно-воспалительный, VI тип – регенераторный).

В таблице 2 представлено абсолютное и относительное количество цитогрaмм каждого типа согласно, срокам их появления в группах исследования.

Таблица 2 - Типы цитологических картин согласно срокам их появления в каждой группе

Сроки	группы	типы цитогрaмм					
		I	II	III	IV	V	VI
1-е сутки	1-я	9 (52.9%)	8 (47.1%)				
	2-я	7 (41.2%)	10 (58.8%)				
	3-я	6 (35.3%)	11 (64.7%)				
	4-я	9 (52.9%)	8 (47.1%)				
5-е сутки	1-я	1 (5.9%)	12 (70.6%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)		
	2-я		7 (41.2%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	
	3-я		12 (70.6%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)		
	4-я		6 (35.3%)	7 (41.2%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	
7-е сутки	1-я		5 (29.4%)	8 (47.1%)	4 (23.5%)		
	2-я		1 (5.9%)	5 (29.4%)	6 (35.3%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)
	3-я		4 (23.5%)	6 (35.3%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
	4-я			4 (23.5%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)	6 (35.3%)

Продолжение таблицы 2

11-е сутки	1-я			2 (11.8%)	8(47.1%)	4 (23.5%)	3 (17.6%)
	2-я			1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)
	3-я			1 (10%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)
	4-я				1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
13-е сутки	1-я				1 (9.1%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)
	2-я				1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	3-я				1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
	4-я					1 (100%)	

Как представлено в таблице 2, уже на третьи сутки от начала лечения в группах, где применялся титана глицеросольвата аквакомплекс (вторая и четвертая клиническая группа), преобладали образцы, соответствующие III типу, впервые были зарегистрированы цитограммы IV типа. Указанная тенденция свидетельствует о начале репаративных процессов в ранах, что соответствовало клинической картине (раны очищались от налета фибрина, макроскопически регистрировались островки яркой грануляционной ткани).

На пятые сутки межгрупповые различия в цитологических картинах становятся более очевидным. Так, в первой клинической группе в мазках-отпечатках преобладали препараты II типа, и только 4 препарата были отнесены к III и IV типам. Во второй и четвертой группах в указанный срок были зарегистрированы единичные регенераторно-воспалительные препараты (V тип).

На седьмые сутки сохранялась тенденция увеличения числа цитограмм IV и V типов в образцах, где использовались аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса. При этом в четвертой клинической группе зарегистрировано максимально число препаратов, соответствующих VI – регенеративному типу.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что титана глицеросольвата аквакомплекс обладает локальным противовоспалительным и репаративным действием в очаге рожистого воспаления, способствующему быстрому очищению и заживлению гнойных ран.

Под влиянием проводимого лечения у пациентов наблюдаемых групп происходило купирование симптомов эндотоксикоза, однако в 3-й и 4-й группах отмечена наиболее выраженная тенденция нормализации клинико-

лабораторных показателей общей интоксикации организма. Так, продолжительность лихорадочного периода в четвертой группе составила $2,94 \pm 0,77$ суток, что с одной стороны незначительно меньше, чем в третьей группе (на 0,3 суток, $p=0,4$), а с другой стороны на 3,06 суток меньше, чем в первой ($p<0,001$), и на 1,59 суток – чем во второй группе ($p<0,05$).

При изучении гематологических показателей на момент госпитализации в стационар у всех пациентов зарегистрирован выраженный лейкоцитоз, ускорение СОЭ по сравнению со здоровыми добровольцами. Степень выраженности интоксикационного синдрома расценивалась как тяжелая и средней степени тяжести.

Таблица 3 - Показатели периферической крови у пациентов в сравнении со здоровыми лицами

Показатель	При поступлении				
	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=17)	3-я группа (n=17)	4-я группа (n=17)	Здоровые лица (n=17)
до начала лечения					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$17,22 \pm 1,1$	$17,95 \pm 3,88$	$19,48 \pm 2,47$	$19,75 \pm 2,48$	$5,0 \pm 0,08$
ЛИИ, у.е.	$7,36 \pm 1,1$	$7,64 \pm 1,22$	$7,87 \pm 1,05$	$7,63 \pm 1,38$	$0,31 \pm 0,12$
ЯИ, у.е.	$0,69 \pm 0,18$	$0,66 \pm 0,12$	$0,65 \pm 0,15$	$0,6 \pm 0,08$	$0,04 \pm 0,01$
СОЭ, мм/ч	$55,94 \pm 2,04$	$52,35 \pm 4,19$	$50,94 \pm 4,71$	$46,76 \pm 5,36$	$7,3 \pm 0,71$
на 5-е сутки лечения					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$14,08 \pm 1,4$	$11,94 \pm 2,3^*$	$10,14 \pm 2,45^*$	$10,22 \pm 1,91^*$	$5,0 \pm 0,08$
ЛИИ, у.е.	$4,96 \pm 1,1$	$3,28 \pm 1,18^*$	$2,41 \pm 1,07^*$	$1,59 \pm 0,69^*$	$0,31 \pm 0,12$
ЯИ, у.е.	$0,56 \pm 0,15$	$0,38 \pm 0,12^*$	$0,31 \pm 0,07^*$	$0,27 \pm 0,05^*$	$0,04 \pm 0,01$
СОЭ, мм/ч	$52,12 \pm 3,6$	$41,89 \pm 4,47^*$	$37,81 \pm 4,27^*$	$36,94 \pm 6,94^*$	$7,3 \pm 0,71$
на 7-е сутки лечения					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$12,06 \pm 1,99$	$9,44 \pm 1,81^*$	$8,31 \pm 1,69^*$	$7,35 \pm 1,57^*$	$5,0 \pm 0,08$
ЛИИ, у.е.	$4,18 \pm 1,15$	$2,33 \pm 1,19^*$	$1,69 \pm 0,88^*$	$0,99 \pm 0,2^*$	$0,31 \pm 0,12$
ЯИ, у.е.	$0,47 \pm 0,16$	$0,27 \pm 0,12^*$	$0,19 \pm 0,05^*$	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,04 \pm 0,01$
СОЭ, мм/ч	$47,65 \pm 2,7$	$35,18 \pm 5,76^*$	$33,25 \pm 3,4^*$	$30,4 \pm 6,63^*$	$7,3 \pm 0,71$

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p<0,05$.

Как видно из таблицы 3 включение дерината в традиционные схемы лечения деструктивных форм рожистого воспаления приводит к раннему снижению количества лейкоцитов в периферической крови (уже на 7-е сутки от начала лечения уровень лейкоцитов снижался до нормальных значений).

Лейкоцитарный индекс интоксикации, рассчитанный по формуле Каль – Калифа, уже на 5-е сутки был значительно ниже, чем у пациентов, получавших традиционную терапию ($2,41 \pm 1,07$ у.е. и $4,96 \pm 1,1$ у.е. соответственно, $p < 0,05$). На 7-е сутки ЛИИ в третьей клинической группе приближается к нормальным показателям и составляет $1,69 \pm 0,88$ у.е. (за норму принято значения ЛИИ от 0,5 до 1,5 у.е.). У пациентов, получавших деринат и титана глицеросольвата аквакомплекс, ЛИИ на 5-е сутки снижался до $1,59 \pm 0,69$ у.е, что приближается к значениям здоровых лиц (0,5–1,5 у.е).

Согласно полученным результатам в процессе терапии наряду с улучшением клинических показателей, зарегистрирована положительные изменения иммунологических показателей, однако выраженность динамики зависит от вида лечения.

На момент поступления в отделение гнойной хирургии у пациентов всех групп зарегистрировано достоверное изменение 9 из 12 исследуемых показателей относительно здоровых лиц.

У пациентов первой группы формула расстройств иммунной системы (ФРИС), рассчитанная с помощью коэффициента диагностической значимости, была сформулирована следующим образом: $CD3^-_2$ ст, $CD4^-_2$ ст, $CD19^-_1$ ст. – уменьшение количества общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов второй степени, снижение содержания В-лимфоцитов первой степени (рисунок 11). Указанные изменения свидетельствуют о наличии выраженных нарушений в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также неспецифической резистентности у больных с осложненными формами рожистого воспаления.

Согласно результатам иммунологического исследования, традиционная терапия не обеспечивает полной коррекции всех показателей. После проведения традиционной терапии ФРИС имела вид – $CD3^-_1$ ст, $CD4^-_1$ ст, $ФП^-_1$ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов первой степени, фагоцитарного показателя первой степени.

Включение в традиционную терапию местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса существенного влияния на коррекцию иммунологических расстройств в сравнении с традиционной терапией не имела (рисунок 12).

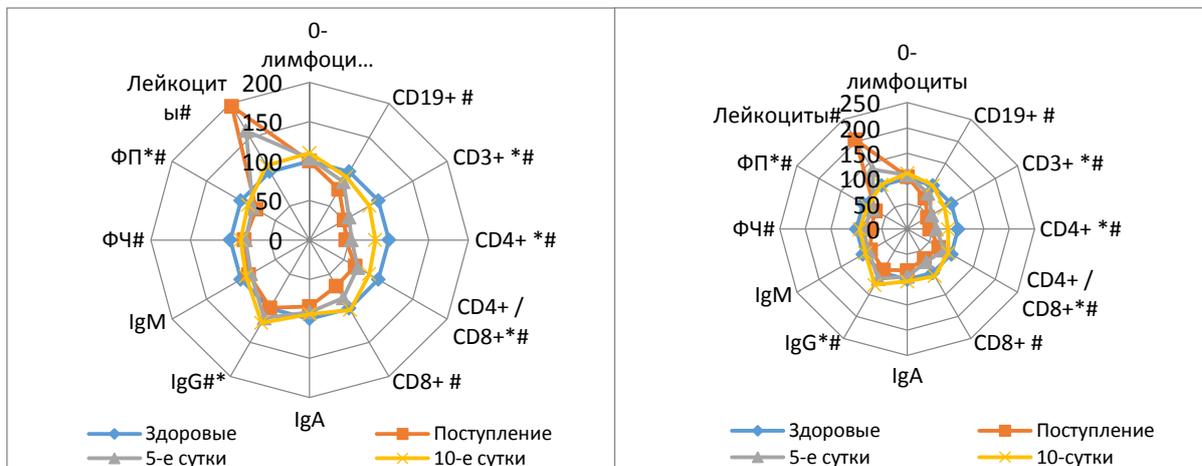


Рисунок 11 - Динамика иммунных показателей у пациентов первой группы

Рисунок 12 - Динамика иммунных показателей у пациентов второй группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;
- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

Включение в традиционные схемы лечения иммуномодулятора деринат позволило добиться практически полной коррекции расстройств иммунной системы у пациентов с осложненными формами рожистого воспаления (рисунок 13, 14). На момент поступления в стационар ФРИС для пациентов третьей клинической группы имела следующий вид: $CD3^-_2$ ст, $CD4^-_2$ ст, $ФП^-_1$ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов второй степени, фагоцитарного показателя – первой степени.

Под влиянием дерината ФРИС у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления может быть сформулирована следующим образом: $CD4^+_2$ ст, $CD19^+_1$ ст, $ФЧ^+_1$ ст. – стимуляция Т- и В- клеточного иммунитета с усилением фагоцитарной активности лейкоцитов.

На 10-е сутки комбинированного лечения с применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса зарегистрирована достоверная стимуляция всех звеньев иммунитета. ФРИС у пациентов после комплексного лечения имела вид: $CD4^+_2$ ст, $CD19^+_1$ ст, $ФЧ^+_1$ ст. – усиление функции Т-звена

иммунитета второй степени, В-звена иммунитета – первой степени, с увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов.

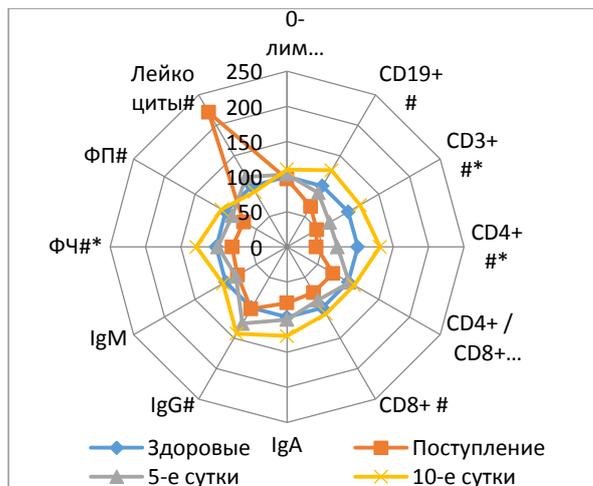


Рисунок 13 - Динамика иммунных показателей у пациентов третьей группы

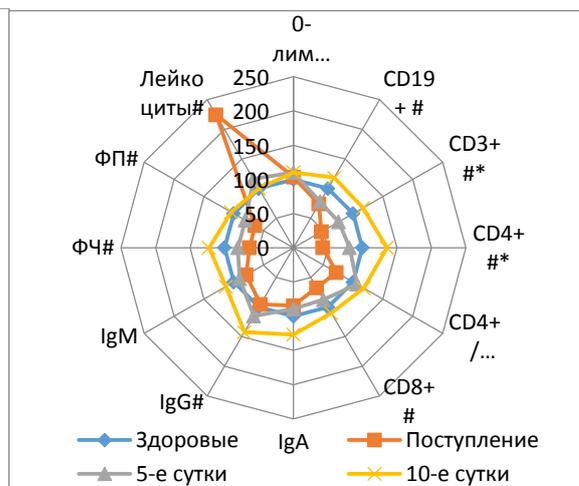


Рисунок 14 - Динамика иммунных показателей у пациентов четвертой группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;

- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

ВЫВОДЫ

1. Аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса на раневые поверхности у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления стимулируют регенераторные процессы в ране, способствуя раннему появлению здоровой грануляционной ткани и, как следствие, закрытию раневого дефекта в ускоренные сроки в сравнении с базисным лечением (межгрупповые различия составляют около 2,3 суток, $p < 0,05$). Нанесение титана глицеросольвата аквакомплекса в очаге рожистого воспаления в остром периоде заболевания способствуют раннему регрессу локальных симптомов воспаления в сравнении с базисным лечением (период продолжающейся гиперемии кожи и отека корочке на 4,21 суток ($p < 0,05$)).

2. Включение дерината в базисную терапию осложненных форм рожистого воспаления позволяет достичь достоверной стимуляции угнетенных Т- и В- звеньев иммунитета, а также усилить фагоцитарную активность лейкоцитов. Назначение дерината способствует более раннему купированию симптомов эндотоксикоза и нормализации лабораторных показателей. Однако местный противовоспалительный эффект дерината

незначительный и, в большей степени, обусловлен снижением выраженности синдрома общей интоксикации организма.

3. Разработанный метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, основанный на включении в традиционные схемы лечения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, обеспечивает наиболее быстрое купирование локальных проявлений болезни и симптомов эндогенной интоксикации, производит полную коррекцию параметров клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, способствует ускорению процессов очищения ран от детрита и раннему вступлению раны во вторую фазу раневого процесса в сравнении с традиционным лечением. Таким образом сокращаются сроки пребывания пациентов в стационаре в среднем на 3,1 суток, $p < 0,05$).

4. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, зарегистрировано наиболее благоприятное течение реконвалесцентного периода с наименьшим числом поздних осложнений болезни. У данной категории больных отсутствовали рецидивы заболевания (на фоне традиционной терапии зарегистрировано 4 поздних рецидива болезни, у 3 пациентов в области послеоперационной раны сформировались трофические язвы).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления целесообразно дополнить базисное лечение применением иммуномодулятора дерината и местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса.

2. Титана глицеросольвата аквакомплекс следует наносить на область эритемы в остром периоде заболевания с первого дня лечения один раз в сутки, распределяя препарат равномерным тонким слоем на поверхности кожи. На раневые поверхности препарат следует наносить не ранее 2–3 суток после хирургической обработки гнойного очага, предварительно очистив рану от детрита.

3. Иммуномодулятор деринат необходимо назначать с первого дня лечения в дозировке 5 мл 1,5% раствора. Препарат следует вводить внутримышечно один раз в 48 часов. Курс лечения должен составлять не менее 5-ти инъекций.

4. С целью повышения информативности цитологического контроля раневого процесса забор материала для исследования целесообразно производить методом «браш–биопсии» при помощи урогенитального зонда «Цервикс Браш» типа F–1 (Arxmed, Нидерланды).

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бражник, Е.А.** Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник, А.А. Глухов // **Фундаментальные исследования.** – 2014. – Т. 10 (часть 2). – С. 411-415.

2. **Бражник, Е.А.** Деринат в комплексном лечении деструктивных форм рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник, А.А. Глухов, А.В. Бражник // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 205-211.

3. **Бражник, Е.А.** Оценка эффективности местного применения титана аквакомплекса глицеросольвата при лечении деструктивных форм рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник, А.А. Глухов, М.В. Аралова // **Врач-аспирант.** – 2017. – № 3.1 (82). – С. 137-144.

4. **Бражник, Е.А.** Применение дерината и титана аквакомплекса глицеросольвата в комплексном лечении деструктивных форм рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник, А.А. Глухов, М.В. Аралова // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 71-74.

5. **Бражник, Е.А.** Первый опыт применения дерината и тизоля в комплексном лечении больных осложнёнными формами рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник, Е.В. Микулич // **Хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых : сб. тез. междунар. конф. Институт хирургии им. А.В. Вишневского.** – Москва, 2014. – С. 57-58.

6. **Бражник, Е.А.** Тизоль в комплексном лечении больных осложнёнными формами рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник // Материалы IX междунар. конф. молодых ученых-медиков. – Казань, 2015. – С. 31-33.

7. **Бражник, Е.А.** Новый способ лечения гнойных ран при рожистом воспалении [Текст] / Е.А. Бражник // VIII Успенские чтения : материалы науч.-практ. конф. врачей России с междунар. участ., посвящ. 60-летию кафедры общей хирургии Твер. гос. мед. ун-та. – Тверь, 2015. – С. 29-31.

8. **Бражник, Е.А.** Применение тизоля в комплексном лечении гнойных ран при рожистом воспалении [Текст] / Е.А. Бражник // Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых : сб. тез. науч.-практ. конф. – Сочи, 2015. – С. 53-55.

9. **Бражник, Е.А.** Тизоль в комплексном лечении рожистого воспаления [Текст] / Е.А. Бражник // Материалы X юбил. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2016. – С. 99-102

10. **Бражник, Е.А.** Рожистое воспаление в хирургической практике [Текст] / Е.А. Бражник, А.П. Остроушко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – Т. 4. – С. 14-17.

12. **Brazhnik, E.** The effectiveness of local application of titanium aquacomplex of glitzerosolvat in the treatment of destructive forms of erysipelas / Brazhnik E., Gluchov A., Aralova M. // **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences** – 2018 - Vol. 9, Iss 4. Web of science.

11. Пат. 2546039 РФ Способ лечения больных осложненными формами рожистого воспаления / **Е.А. Бражник, А.А. Глухов, Е.В. Микулич;** правообладатель Е.А. Бражник. - № 2014105087; заявл. 11.02.2014; опубл.10.04.2015, Бюл. №10 - 4с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛИИ..... – лейкоцитарный индекс интоксикации
 ФРИС..... – формула расстройств иммунной системы
 ЯИ..... – ядерный индекс интоксикации
 CD..... – кластер дифференцировочных антигенов
 Ig A, M, G – – иммуноглобулины классов А, М, G.