

Л.Н. Рубанов, Ю.И. Ярец

Клинико-лабораторная эффективность использования препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» у больных с ранами

Гомельская городская клиническая больница №1,
Гомельский государственный медицинский университет

Лечение ран различного генеза принадлежит к числу наиболее острых проблем практической медицины. Важную роль в хирургическом лечении ран играет операция аутодермопластики (АДП) [12]. Одно из наиболее частых ее осложнений – лизис аутодермопластиката, частота которого по данным различных авторов составляет от 10 до 30% [11, 14]. Отторжение пересаженного кожного лоскута приводит к обнажению уже закрытых ран, потере трансплантатов, увеличению раневой поверхности за счет донорских участков, что увеличивает сроки восстановления кожных покровов из-за необходимости проведения повторной операции или длительного консервативного лечения. Факторы, влияющие на исход АДП, многочисленны и разнообразны [7]. При этом кроме чисто технических причин (недостаточная подготовка ран к операции, дефекты трансплантатов и их укладка и др.) важно общее состояние организма на момент трансплантации.

Показан положительный эффект применения в предоперационной подготовке больных с ранами препарата «Куриозин» (Гедон Рихтер ОАО, Венгрия) [15], основными компонентами которого являются гиалуроновая кислота и цинк. Гиалуроновая кислота тесно связана с процессами пролиферации, миграции, дифференцирования, а также со степенью активности клеток эпидермиса [18]. Цинк обеспечивает активацию фагоцитоза, антимикробный эффект и входит в состав основных центров ферментов, участвующих в заживлении ран, в частности системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) [19]. Описан положительный опыт использования в лечении трофических диабетических язв препарата «Мидокалм» (Гедон Рихтер ОАО, Венгрия) [16], центрального миорелаксанта, способствующего усилению периферического кровотока, оказывающего анальгезиру-

ющее и местноанестезирующее действие, что сокращает сроки заживления ран.

Доказана важная роль активных форм кислорода в обеспечении процессов роста и регенерации тканей [17]. Радикалы кислорода индуцируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ являются универсальными вторичными мессенджерами, посредством которых осуществляется регуляция проницаемости клеточных мембран и интенсификация процессов, необходимых для регенерации [6]. В целом активация ПОЛ, сбалансированная факторами системы антиоксидантной защиты (АОЗ), является универсальным механизмом контроля метаболического статуса организма. Однако мнения различных авторов по поводу клинической значимости показателей системы ПОЛ/АОЗ при различной патологии противоречивы. Так, по данным одних авторов, интенсивность липопероксидации является отражением степени эндогенной интоксикации организма, показывая тяжесть состояния [3, 12]. Другие авторы, напротив, указывают, что повышенное содержание в крови продуктов ПОЛ может служить положительным прогностическим фактором и связано с активацией адаптационно-приспособительных реакций организма. Это продемонстрировано, в частности, для больных с заболеваниями почек и предстательной железы [4], с неврологической патологией [2], с интоксикациями [8]. Способность изменять состояние ПОЛ также используется авторами для обоснования необходимости и подбора антиоксидантной терапии.

Цель исследования – клинико-лабораторная оценка эффективности использования препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» в предоперационной подготовке больных с ранами различного генеза.

Материалы и методы

Обследовано 40 больных (25 мужчин, 15 женщин) в возрасте 48±19 лет с ранами различного генеза и сроков давности

(от 3 до 77 суток), госпитализированных в ожоговое отделение Гомельской городской клинической больницы № 1. Среди обследованных 24 человека имели локальные ожоги тела и конечностей III А–Б – IV степеней, с площадью поражения от 0,7 до 6 %. У 12 человек раны носили посттравматический или постнекротический характер. 4 пациента имели трофические язвы вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей или рубцовых изменений после травмы.

20 пациентам (основная группа) в предоперационную подготовку к АДП включили применение Куриозина и Мидокалма. После обработки раны антисептическим раствором на раневую поверхность ежедневно в течение 5 дней наносили 0,2% раствор Куриозина из расчета 1 капля на 1 см² (согласно инструкции по применению). Также в течение указанного срока внутривенно вводили раствор Мидокалма по 1 мл на 200 мл физиологического раствора.

У остальных 20 пациентов (контрольная группа) указанные препараты не использовались. У них проводилась только традиционная предоперационная подготовка раны с применением антисептических растворов, мазей на полиэтиленгликолевой основе.

Обе группы больных были сопоставимы между собой по физическому состоянию (степень риска I–II), возрасту, срокам давности травмы, объему оперативного вмешательства. С учетом наличия клинических признаков готовности раны к оперативному восстановлению кожного покрова всем 40 больным была проведена операция АДП.

Эффективность дооперационной подготовки оценивали клинически, а также лабораторными методами. В плазме и эритроцитах венозной крови оценивали интенсивность липопероксидации по содержанию первичных – диеновых конъюгатов (ДК), вторичных – кетодиенов (КД)

и конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа (ОШ) спектрофотометрически с разделной регистрацией липопероксидов в гептановой (пероксидация нейтральных жиров) и изопропанольной (пероксидация фосфолипидов) фазах [3, 10]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) – $E_{232/220}$ (относительное содержание ДК), $E_{278/220}$ (уровень КД) и $E_{400/220}$ (относительное содержание ОШ). Состояние системы АОЗ оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) (ферментативный компонент) и концентрации церулоплазмينا (ЦП) (неферментативный компонент) [5]. Исследования проводили в день операции, на 3–4-е и 7–9-е сутки после операции.

Для сравнения использовали соответствующие показатели 20 здоровых доноров. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 13.0. С учетом результатов проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики – для сравнения двух групп применялись критерий Манн–Уитни (для несвязанных выборок), критерий Вилкоксона (в связанных выборках). Для сравнения более двух выборок анализ производился с использованием модели ANOVA (однофакторного дисперсионного анализа). Результат выражали в виде среднего арифметического (\bar{X}) \pm стандартная ошибка среднего (m).

Результаты и обсуждение

Применение Куриозина и Мидокалма хорошо переносилось больными и не вызвало каких-либо побочных реакций или осложнений местного и общего характера. При этом в основной группе оперативное лечение было успешным и обеспечило в 100 % случаев приживление аутодермотрансплантатов и гладкое послеоперационное течение. Лоскуты фиксировались в 1-е двое суток и приживались к концу 7–8 суток. Отмечено также, что при применении указанных препаратов уменьшалась площадь раны, предназначенной для оперативного восстановления кожного покрова, преимущественно за счет стимуляции роста краевого эпителия. После 3–4-й перевязки купировались явления перифокальной гиперемии. Для гранулирующих ран были характерны более сочные и ровные грануляции. Это позволяет говорить о более быстром очищении раны и ранней готовности к оперативному лечению больных основной группы в отличие от пациентов контрольной группы, у которых подобная динамика была менее выраженной и проявлялась на 2–3 суток позже. Кроме того,

у 5 больных (25%) контрольной группы (у которых до операции не применялись Куриозин и Мидокалм) послеоперационный период осложнился частичным лизисом или мумификацией пересаженного лоскута в среднем на 8 ± 3 суток, что потребовало дополнительного консервативного лечения и повторной операции и привело к существенному увеличению сроков пребывания в стационаре. У остальных 15 пациентов этой группы получен хороший исход операции. Однако фиксация свободного аутодермотрансплантата и его приживание происходили на 1–2 суток позже, чем в основной группе.

Таким образом, использование Куриозина и Мидокалма в дооперационном периоде позволяет осуществить предоперационную подготовку раны к оперативному восстановлению кожного покрова, а также обеспечивает более раннюю фиксацию и 100% приживание аутодермотрансплантата в послеоперационном периоде.

Положительные клинические результаты применения Куриозина и Мидокалма у больных с ранами до операции сопровождались изменениями показателей системы ПОЛ/АОЗ. Установлено, что на момент поступления в стационар и до назначения вышеуказанных препаратов у всех обследованных пациентов имела место активация процессов ПОЛ (в плазме и эритроцитах) наблюдалось увеличение содержания первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации ($p < 0,001$, $p < 0,01$), а также увеличение активности АОЗ (повышение активности СОД и содержания ЦП ($p < 0,01$)) по сравнению со здоровыми лицами (таблица).

Как видно из таблицы, содержание продуктов липопероксидации в плазме и эритроцитах обследованных больных превышало соответствующие показатели у здоровых лиц. Наиболее выражены различия в содержании продуктов перекисного окисления фосфолипидов, которые накапливаются в изопропанольной фазе липидного экстракта [3]. Так, содержание ДК, КД и СТ, ОШ в изопропанольном экстракте плазмы больных (ДК п/и, КД и СТ п/и, ОШ п/и) было увеличено на 57%, 41% и 155% соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Степень увеличения этих показателей в изопропанольной фазе эритроцитов (ДК э/и, КД и СТ э/и, ОШ э/и) составила 60%, 10% и 177% соответственно ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

В гептановой фазе липидного экстракта, которая содержит продукты пероксидации нейтральных липидов [3], отмечалось повышение только первичных (ДК) и

промежуточных (КД и СТ), но не конечных (ОШ) продуктов ПОЛ. Их изменения наблюдались как в плазме, так и в эритроцитах больных в отличие от здоровых лиц (см. таблицу).

Наряду с выявленной нами активацией процессов липидной пероксидации у больных отмечалось увеличение активности АОЗ (см. таблицу). Так, содержание СОД в гемолизате эритроцитов у них на 25% превышало соответствующий показатель в контрольной группе ($p < 0,001$). Одновременно у больных с ранами наблюдалось достоверно более высокое содержание церулоплазмينا в сыворотке крови (328 ± 18 мг/л по сравнению с 258 ± 11 мг/л у здоровых лиц, $p = 0,01$).

Таким образом, очевидно, что наличие локального раневого поражения сопровождается общей активацией процессов свободнорадикального окисления с накоплением продуктов ПОЛ в периферической крови и одновременной стимуляцией системы АОЗ.

Перед операцией аутодермопластики практически все показатели системы ПОЛ/АОЗ у больных в целом повысились по сравнению с состоянием на момент поступления ($p < 0,01$), за исключением активности СОД (см. таблицу). Однако вид дооперационной подготовки ран существенно влиял на изучаемые параметры. У больных, у которых использовались препараты «Куриозин» и «Мидокалм» (основная группа), в большей степени увеличилось содержание ДК и КД гептановой фазы экстракта плазмы, а также ДК и ОШ изопропанольной фазы экстракта плазмы по сравнению с пациентами, у которых использовалась только традиционная подготовка раны к операции (контрольная группа) ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Среди показателей системы АОЗ у больных основной группы до операции содержание ЦП было выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). И в целом, как видно из таблицы, средние значения всех показателей липопероксидации у пациентов основной группы до операции имели тенденцию к превышению соответствующих значений контрольной группы. Изменения показателей системы ПОЛ/АОЗ у пациентов контрольной группы были не выражены и практически соответствовали значениям на момент поступления. В обеих группах среди показателей ПОЛ наиболее существенным было увеличение КД изопропанольной фазы экстракта плазмы (см. таблицу).

Как указывалось выше, применение Куриозина и Мидокалма в качестве дооперационной подготовки раны к опе-

Показатели липопероксидации у больных с ранами до операции и здоровых лиц ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=20)	Больные на момент поступления (n=40)	Больные перед операций		
			Все больные (n=40)	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Показатели антиоксидантной системы					
ЦП (мг/л)	258±11	328±18*	360±18	370±18**	335±19**
СОД (ед. акт.)	20±0,2	25±1,1*	25±1,0	25±1,0	25±1,0
Показатели прооксидантной системы:					
1. Гептановая фаза (в.и.о.)					
ДК плазмы	0,666±0,014	0,720±0,02*	0,760±0,02	0,850±0,03**	0,735±0,02**
ДК эритроцитов	0,668±0,012	0,750±0,02*	0,780±0,02	0,784±0,02	0,752±0,02
КД плазмы	0,103±0,007	0,208±0,02*	0,225±0,02	0,271±0,02**	0,212±0,02**
КД эритроцитов	0,109±0,005	0,210±0,02*	0,235±0,02	0,260±0,03	0,221±0,02
ОШ плазмы	0,018±0,002	0,019±0,01	0,021±0,01	0,019±0,01	0,021±0,01
ОШ эритроцитов	0,018±0,002	0,020±0,01	0,020±0,01	0,020±0,01	0,019±0,01
2. Изопропанольная фаза (в.и.о.)					
ДК плазмы	0,424±0,007	0,665±0,03*	0,675±0,02	0,776±0,03**	0,668±0,02**
ДК эритроцитов	0,427±0,008	0,679±0,03*	0,71±0,02	0,750±0,02	0,687±0,02
КД плазмы	0,216±0,002	0,304±0,01*	0,379±0,01	0,396±0,02	0,37±0,02
КД эритроцитов	0,221±0,003	0,236±0,02*	0,285±0,01	0,265±0,02	0,297±0,02
ОШ плазмы	0,022±0,002	0,054±0,01*	0,060±0,01	0,071±0,01**	0,056±0,01**
ОШ эритроцитов	0,026±0,003	0,072±0,01*	0,085±0,01	0,088±0,005	0,083±0,01

Примечание: * – показатели, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей у здоровых лиц ($p < 0,01$, $p < 0,001$), ** – достоверные различия между контрольной и основной группами ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

рации дает значительный клинический эффект, что согласуется с результатами других исследователей [15, 16]. Учитывая сказанное, а также на основании данных различных авторов о положительном прогностическом значении показателей липопероксидации, есть основания предполагать, что полученное увеличение интермедиатов ПОЛ у пациентов основной группы является проявлением адаптационно-приспособительной реакции организма, необходимой для последующего заживления раны.

На следующем этапе работы нами проведен сравнительный анализ параметров системы ПОЛ/АОЗ больных после операции в зависимости от особенностей предоперационной подготовки пациентов (использование Куриозина и Мидокалма или только традиционной подготовки раны к операции).

В динамике послеоперационного периода между показателями основной и контрольной групп выявлены существенные различия. Уже на 3–4-е сутки после операции у больных основной группы, которым в качестве предоперационной подготовки назначался Куриозин и Мидо-

калм, нормализовались содержание ОШ изопропанольного экстракта плазмы и уровень ЦП (рис. 1). Содержание остальных показателей ПОЛ и активность СОД снижались по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,001$). Процесс шиффообразования – один из важных механизмов утилизации липоперексидов [1]. Нормализация ОШ, снижение содержания остальных продуктов липопероксидации и одновременно активности показателей системы АОЗ уже в ближайшем послеоперационном периоде у больных основной группы позволяет говорить об отсутствии дальнейшей интенсификации процессов свободнорадикального окисления и ПОЛ.

Динамика содержания изучаемых показателей в контрольной группе, в которой использовалась традиционная подготовка раны к операции, отличалась от показателей основной группы (см. рис. 1). На 3-4 сутки после операции продолжалось увеличение содержания первичных и вторичных продуктов перексидации нейтральных жиров, а также концентрации ЦП по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,01$). При

этом содержание ОШ изопропанольной фазы экстракта плазмы осталось прежним на фоне незначительного снижения концентрации ДК, КД и СТ и ОШ эритроцитов этой же фазы. Увеличение этих показателей у больных контрольной группы можно расценивать как дополнительную адаптационную реакцию на оперативное вмешательство и появление еще одной раны в виде донорского места, так как на 7–9-е сутки после операции их значения вернулись к дооперационным или были ниже их, за исключением нормализовавшихся ОШ в изопропанольной фазе экстракта плазмы.

Напротив, к моменту приживления лоскута (7–9-е сутки после операции) у больных, получавших Куриозин и Мидокалм, все исследуемые показатели ПОЛ/АОЗ были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$, $p < 0,01$), а большинство из них достигло значений здоровых лиц (рис. 2).

Таким образом, применение растворов Куриозина и Мидокалма при локальных ожоговых и неожоговых ранах позволяет подготовить раны к оперативному восстановлению кожного покрова,

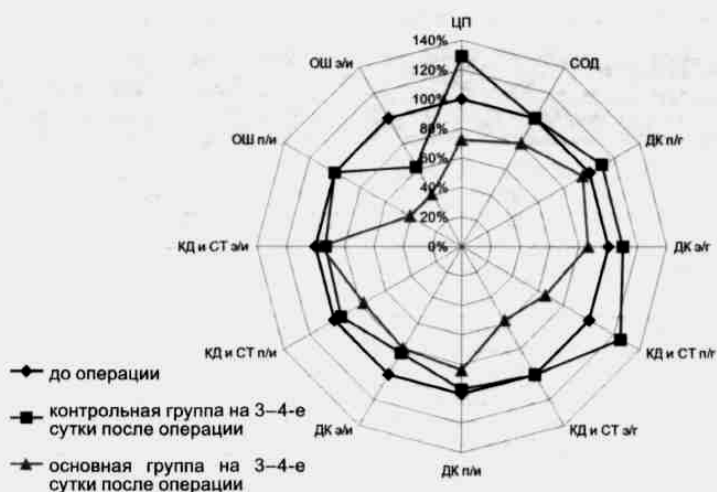


Рис. 1. Динамика относительных показателей ПОЛ/АОЗ у больных основной и контрольной групп

Примечание: Представлена степень изменения анализируемых показателей основной группы и контрольной группы по сравнению с дооперационными значениями, принятыми за 100%. На диаграмму нанесены только достоверные изменения показателей.

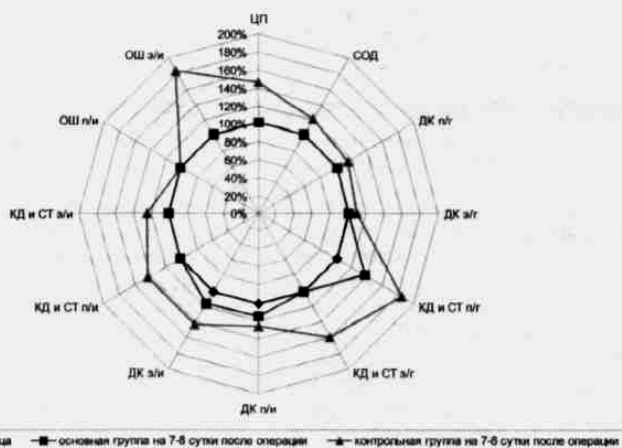


Рис. 2. Степень изменения показателей системы ПОЛ/АОЗ больных на момент приживления аутодермотрансплантата и здоровых лиц

Примечание: Представлена динамика анализируемых показателей у больных в зависимости от течения послеоперационного периода по сравнению со здоровыми лицами, принятыми за 100%. На диаграмму нанесены только достоверные изменения показателей.

а также обеспечивает более раннюю фиксацию и 100%-ное приживление аутодермотрансплантата в послеоперационном периоде, что существенно улучшает результаты аутодермопластики. У больных, в предоперационной подготовке применявших Куриозин и Мидокалм, снижение и нормализация параметров системы ПОЛ/АОЗ после операции происходит значительно быстрее, чем у больных, у которых предоперационная подготовка раны проводилась традицион-

ными методами. Это позволяет говорить о том, что препараты «Куриозин» и «Мидокалм» оказывают положительное влияние на регуляцию адаптационных реакций и метаболического статуса организма. Следовательно, параметры систем ПОЛ/АОЗ можно использовать в качестве критериев оценки течения репаративных процессов в ране, а также для мониторинга эффективности лечения препаратами «Куриозин» и «Мидокалм» у больных с локальными ранами.

Выводы:

1. Использование препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» в дооперационном периоде позволяет осуществить подготовку кожного покрова, а также значительно улучшает результаты аутодермопластики.
2. Применение препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» вызывает более выраженные изменения показателей системы ПОЛ/АОЗ по сравнению с традиционной подготовкой раны, что способствует активации адаптационно-приспособительных процессов.
3. Сочетанное использование препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» способствовало более раннему приживлению аутодермотрансплантата с одновременной нормализацией большинства параметров системы ПОЛ/АОЗ по сравнению с больными, у которых подготовка раны проводилась традиционными методами.
4. Параметры системы ПОЛ/АОЗ можно использовать в качестве критериев оценки течения репаративных процессов в ране, а также для мониторинга эффективности лечения препаратами «Куриозин» и «Мидокалм» у больных с локальными ранами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аношина М.Ю., Перехрестенко Т.П., Яговдик М.В. // Укр. мед. журнал. – 2006. – № 6. – С. 78–82.
2. Васильева Е.М., Баканов М.И. // Клини. лабор. диагностика. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
3. Волчегорский И.А. // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127–135.
4. Волчегорский И.А., Шаратов В.Ф., Васильев А.Ю. // Клини. лабор. диагностика. – 2002. – № 1. – С. 20–22.
5. Данилова Л.А. // Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. – СПб, 2003. – С. 183–399.
6. Дубинина Е.Е. // Вопросы мед. химии. – 2001. – № 6. – С. 561–561.
7. Евтеев А.А. // Комбустиология. – 2000. – № 5 [электронный ресурс]. – <http://www.burn.ru>
8. Кальянова Н.А. // Токсиколог. вестник. – 2002. – № 6. – С. 18–22.
9. Кудзов О.А. // Комбустиология. – 2001. – № 8–9 [электронный ресурс]. – <http://www.burn.ru>
10. Львовская Е.И. // Вопросы мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 93.
11. Малютин Н.Б. // Комбустиология. – 2002, октябрь [электронный ресурс]. – <http://www.burn.ru>
12. Парамонов Б.А. // Ожог: руководство для врачей. – СПб, 2000. – 480 с.
13. Сирота Т.В. // Вопросы мед. химии. – 1999. – № 3. – С. 263–272.
14. Худяков В.В., Крутиков М.Г. // Комбустиология. – 2003. – № 16–17 [электронный ресурс]. – <http://www.burn.ru>
15. Чур Н.Н. // Мед. новости. – 2007. – № 7. – С. 66–68.
16. Шепельевич А.П., Ромойко Д.И. // Мед. новости. – 2006. – № 3. – С. 1–4.
17. Cochrane C.G. // Molecular Aspects of Medicine. – 1991. – Vol. 12. – P. 137–147.
18. Karen L. Goa, Benfield P. // Drugs. – 1994. – N 3 (47). – P. 536–566.
19. Landsdown A.B.G. // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 706–707.