

ЗМІНИ ЦИТОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ РАНОВОГО ВМІСТУ НА ТЛІ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ ЛІАСТЕН ТА ЛЕВОМЕКОЛЬ У ХВОРИХ З ГНІЙНИМИ РАНАМИ

Бурковський М.І., Чернопищук Р.М., Гончаренко О.В. *, Скальський С.С. **, Арженкова К.Б. ***

Кафедра загальної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

* Кафедра хірургії №2, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

** Хірургічне відділення №2, Мукачівська ЦРЛ, Україна

*** Клініко-діагностична лабораторія, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Україна

Changes of the Cytological Pattern of the Wound Content in Case of Local Application of the Combination of Liastenum and Levomekol in Patients with Purulent Wounds

M.I. Burkovskiy, R.M. Chornopyschuk, O.V. Goncharenko *, S.S. Skalsky **, K.B. Arzhenkova ***

Chair of General Surgery, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

* Chair of Surgery #2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

** Surgical Department #2, Mukacheve Central District Hospital, Mukacheve, Ukraine

*** Clinical and Diagnostic Laboratory, Vinnitsa Regional Pirogov Clinical Hospital, Vinnytsia, Ukraine

Received: August 28, 2015

Accepted: October 23, 2015

Адреса для кореспонденції:

Хмельницьке шосе, 96
Вінниця, 21029, Україна
тел.: +38-097-782-38-95
e-mail: burcov@gmail.com

Summary

In spite of the progress in development and improvement of the existing methods of purulent wound treatment, the problem remains a priority in the modern medicine. Under the current conditions, the use of topical immunomodulatory drugs becomes an important component of the comprehensive wound treatment. One of the modern drugs having no evident side effects, being multiple-vector and capable of "mild" restoration of the organism immune protection is a representative of muramylpeptides — Liastenum. The possibility of its local use, also in combination with drugs of the other groups, allowed to broaden the indications and sphere of its use, including local treatment of patients with purulent wounds. That's why the *objective* of our work was to perform a cytological study of the wound content in patients with purulent wounds in case of local application of the combination of the immunomodulator Liastenum and the antimicrobial hydrophilic ointment Levomekol and to compare the received indices with the results revealed in the patients who were treated without the immunomodulator. For this purpose 24 patients were examined. They were divided into two groups: during the purulo-necrotic stage of the wound process, apart from the traditional treatment, the patients of the main group (12 patients) had the combination of the antimicrobial hydro-

philic ointment Levomekol and immunostimulant Liastenum in the proportion 1:0,000025 locally applied; the treatment of the patients from the control group (12 patients) was restricted to the use of traditional drugs during that period. Samples for the cytological examination were taken from the wound by the "smear-impression" method on the 2nd, 5th, 7th and 10th days. The obtained results of the cytological examination of the wound content of the patients from the main group showed a positive influence of the proposed combination of drugs on the processes of the wound cleansing and healing and differed from those of the patients from the control group significantly.

Key words: purulent wound, cytological changes, Liastenum, combined ointment.

Вступ

Незважаючи на прогрес у розробці та удосконаленні існуючих методів лікування гнійних ран, ця проблема залишається пріоритетною в сучасній медичній

галузі [4]. Спроба зробити акцент виключно на анти-мікробний компонент у комплексній програмі лікування цієї патології виявилась недостатньо ефективною [6]. Це зумовлено не лише зростаючою поліантибіотикорезистентністю мікроорганізмів до препаратів цієї групи, але й здатністю їх до індукції імунodefіциту [1,5,10]. Окрім цього, хірургічна обробка вогнища, як невід'ємна складова у лікуванні гнійних ран, також негативно впливає на імунну реактивність організму [12]. Тому в сучасних умовах важливим компонентом комплексного лікування ран стає використання імуномодельючих препаратів [3,13,16,20]. Відсутність достатньої кількості інформації стосовно особливостей перебігу імунних реакцій у хворих з гнійно-запальними процесами м'яких тканин та її суперечливість у питаннях доцільності і обґрунтованості системного використання при цьому імунокорегуючих препаратів роблять обмеженням їх широке застосування у клінічній практиці [17,19]. При цьому результати численних досліджень підтверджують доцільність та високу ефективність локальної імунокорекції при рановій інфекції [15,21]. Одним із сучасних препаратів, який не проявляє виражених побічних дій та здатен «м'яко» відновлювати імунний захист організму, є представник мурамідпептидного ряду — ліастен [9]. Володіючи широким спектром дії на імунну систему, він проявляє антибактеріальну, протівірусну, антиоксидантну, лейкопротекторну дію, сприяє зменшенню в крові циркулюючих імунних комплексів, посилює репаративні процеси в тканинах [8,11,18]. Проведені раніше дослідження підтвердили ефективність системного використання ліастену у комплексному лікуванні хворих з важким перебігом гострої хірургічної патології, що клінічно проявлялось зменшенням ознак інтоксикаційного синдрому, частоти виникнення вторинних гнійно-септичних ускладнень та покращення перебігу репаративних процесів в рані [2]. Можливість локального використання цього препарату, в тому числі у поєднанні з лікарськими засобами інших груп, дозволила розширити покази та сферу його використання, в тому числі і для місцевого лікування хворих з гнійними ранами.

Тому *метою* нашої роботи стало цитологічне дослідження ранового вмісту у хворих з гнійними ранами на тлі місцевого використання комбінації імуномодулятора ліастену з антимікробною маззю на гідрофільній основі левомеколь та порівняння отриманих показників з результатами, визначеними у хворих, лікування яких не передбачало використання імуномодулятора.

Матеріали та методи

Нами на базі відділення гнійно-септичного хірургії МКЛ ШМД м. Вінниці було обстежено 24 хворих. Досліджувані хворі були розподілені на дві групи (по 12 хворих у кожній). За основні критерії відбору хворих взято вік, локалізація гнійного вогнища та відсутність супутньої патології. Вік хворих становив від 18 до 55 років. Після обстеження та стандартної медикаментозної передопераційної підготовки всі хворі були прооперовані протягом першої доби після поступлення. Оперативне втручання передбачало розкриття, некректомію, санацію та дренивання гнійного вогнища. У післяопераційному періоді пацієнтам основної групи, окрім традиційного лікування, у гнійно-некротичну фазу ранового процесу місцево застосовували комбінацію антимікробної мазі на гідрофільній основі левомеколь та імуностимулятора ліастен в пропорційному співвідношенні 1:0,000025. Приготування зазначеної композиції проводилось в асептичних умовах безпосередньо перед нанесенням на рану. Пацієнти контрольної групи отримували подібне лікування без використання імуномодулятора.

Забір матеріалу для цитологічного дослідження проводився на другу, п'яту, сьому, десяту доби безпосередньо з поверхні рани методом «мазків-відбитків» [14]. Отримані мазки фарбували азур-еозином за Романовським-Гімзою і досліджували методом світлової мікроскопії. В отриманих препаратах підраховували відсоткове співвідношення нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та їх дегенеративних форм, лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, фібробластів і активність фагоцитозу. Аналіз отриманих цитограм проводили за 6 типами: I тип — некротичний; II тип — деструктивно-запальний; III тип — запальний; IV тип — запально-регенеративний; V тип — регенеративно-запальний; VI тип — регенеративний [7].

Статистичне опрацювання результатів дослідження проведене з використанням комп'ютерної програми *Statistica 6.1*.

Результати та обговорення

При аналізі результатів цитологічного дослідження були отримані показники, наведені у таблицях 1 та 2.

На першу добу після розкриття гнійного вогнища (друга доба спостереження) у цитограмах хворих обох груп достовірної різниці між показниками не виявлено: у хворих основної групи кількість НГ становила $93,25 \pm 0,30\%$, у контрольній групі — $94,75 \pm 0,30\%$, з ознаками дегенеративних змін відповідно $75,29 \pm 0,49\%$ та $74,48 \pm 0,47\%$, подекуди з

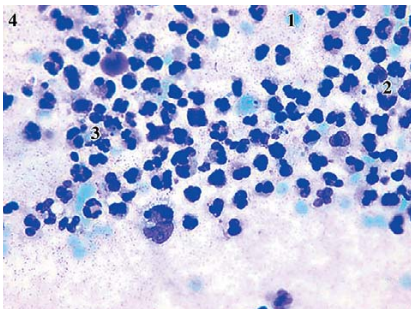


Рис. 1

Цитограма мазка-відбитка з рани хворого К. (карта стаціонарного хворого №10063) основної групи на 2 добу спостереження. Дегенеративно-запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — деструктивно-змінені нейтрофільні лейкоцити;
- 3 — клітинний детрит;
- 4 — позаклітинні мікроорганізми.

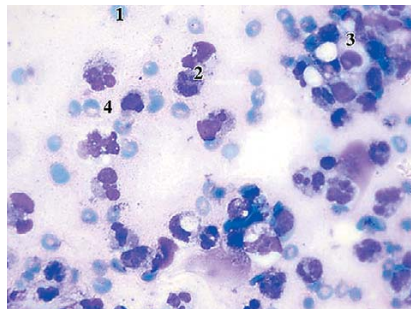


Рис. 2

Цитограма мазка-відбитка з рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого №1494) контрольної групи на 2 добу спостереження. Некротичний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — деструктивно-змінені нейтрофільні лейкоцити;
- 3 — клітинний детрит;
- 4 — позаклітинні мікроорганізми.

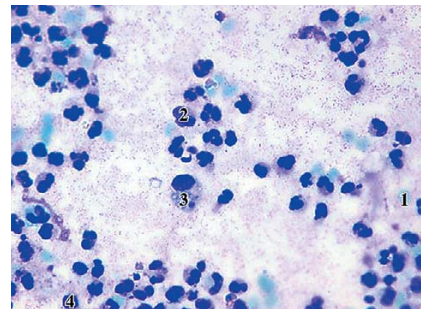


Рис. 3

Цитограма мазка-відбитка з рани хворого К. (карта стаціонарного хворого №10063) основної групи на 5 добу спостереження. Запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — нейтрофільний лейкоцит;
- 3 — макрофаг;
- 4 — лімфоцит.

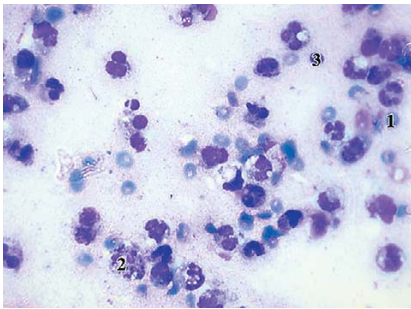


Рис. 4

Цитограма мазка-відбитка з гнійної рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого №1494) контрольної групи на 5 добу спостереження. Дегенеративний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — фагоцитуєчий нейтрофільний лейкоцит;
- 3 — лімфоцит.

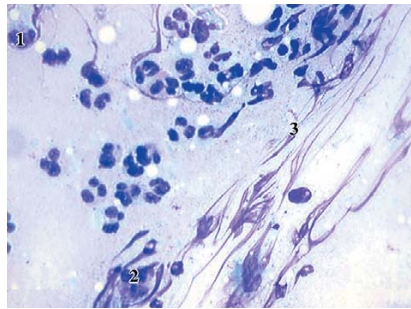


Рис. 5

Цитограма мазка-відбитка з гнійної рани хворого К. (карта стаціонарного хворого №10063) основної групи на 7 добу спостереження. Регенеративно-запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — нейтрофільний лейкоцит;
- 2 — макрофаг;
- 3 — фібробласт.

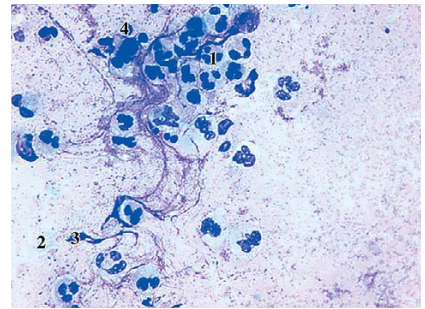


Рис. 6

Цитограма мазка-відбитка з гнійної рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого №1494) контрольної групи на 7 добу спостереження. Запально-регенеративний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — нейтрофільний лейкоцит;
- 2 — еритроцит;
- 3 — фібробласт;
- 4 — лімфоцит;

утворенням детриту, лімфоцитів — $1,74 \pm 0,07\%$ та $1,99 \pm 0,12\%$, моноцитів — $1,98 \pm 0,19\%$ та $1,74 \pm 0,08\%$, макрофагів — $2,03 \pm 0,08$ та $2,21 \pm 0,06\%$. Фібробласти не визначались. Статистично-достовірної різниці між показника активності фагоцитозу у основній ($20,18 \pm 0,58$) та контрольній ($20,70 \pm 0,41$) групах також не визначено ($p > 0,05$). Визначалась значна кількість мікроорганізмів із внутрішньо- та позаклітинним розташуванням. Тип цитогам: некротичний і дегенеративно-запальний з домінуванням частки останнього (рис. 1; рис. 2).

На п'яту добу спостереження в мазках відбитках основної групи в порівнянні з показниками, отриманими у хворих контрольної групи, визначались достовірне зменшення кількості НГ та їх дегенеративних форм до $78,61 \pm 0,37\%$ і $46,37 \pm 0,59\%$ відповідно, збільшення кількості макрофагів до $6,99 \pm 0,10\%$, фібробластів — до $5,30 \pm 0,19\%$ ($p \leq 0,05$). Активність фагоцитозу достовірно не відрізнялась і становила $30,53 \pm 0,30\%$ в контрольній та $31,98 \pm 0,68\%$ в основній групі. Цитологічна картина, визначена в основній групі, відповідала запальному типу цитограми,

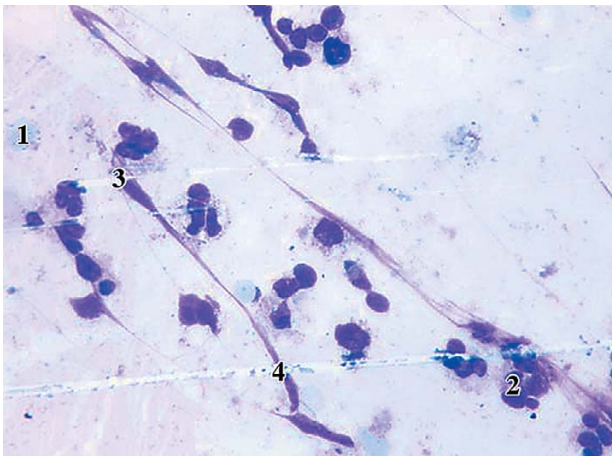


Рис. 7

Цитограма мазка-відбитка з гнійної рани хворого К. (карта стаціонарного хворого №10063) основної групи на 10 добу спостереження. Регенеративний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — макрофаг;
- 3 — фібробласт;
- 4 — колагенові волокна.

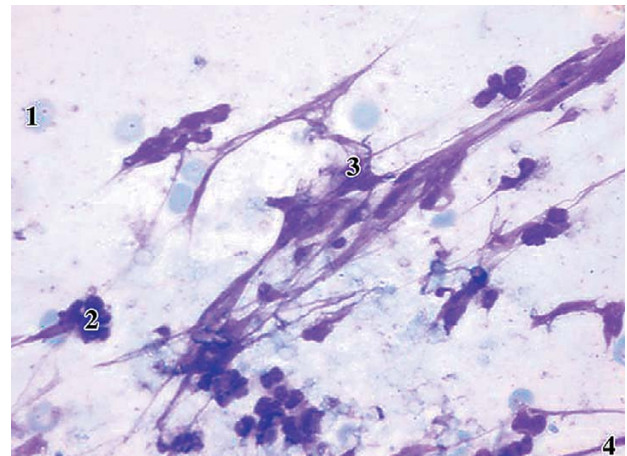


Рис. 8

Цитограма мазка-відбитка з гнійної рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) контрольної групи на 10 добу спостереження. Регенеративно-запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 — еритроцит;
- 2 — нейтрофільний лейкоцит;
- 3 — фібробласт;
- 4 — колагенові волокна.

тоді як в контрольній групі ще зберігався дегенеративно-запальний тип (рис. 3; рис. 4).

На сьому добу в основній групі спостерігалась подальша тенденція до зменшення кількості НГ до $70,78 \pm 0,59\%$, їх дегенеративних форм до $25,88 \pm 0,46\%$, збільшення відсоткової частки макрофагів до $9,51 \pm 0,26\%$, фібробластів — до $10,69 \pm 0,39\%$, активності фагоцитозу до $52,01 \pm 0,77\%$, що мало статистичну достовірну різницю з відповідними показниками в контрольній групі ($p \leq 0,05$). Тип цитограми в основній групі визначений як запально-регенера-

тивний та регенеративно-запальний, тоді як в дослідній групі він залишався переважно запального типу (рис 5; рис. 6).

На десяту добу спостереження подібна залежність в динаміці змін клітинного складу ранового вмісту зберігалась: в основній групі кількість НГ становила $54,38 \pm 0,51\%$, тоді як в контрольній групі вона становила $61,50 \pm 0,88\%$ ($p \leq 0,05$), кількість дегенеративних форм НГ становила $8,59 \pm 0,45\%$ і $13,45 \pm 0,39\%$ відповідно ($p \leq 0,05$), відсоткове число макрофагів — $12,28 \pm 0,33\%$ і $10,19 \pm 0,19\%$ ($p \leq 0,05$), фібробластів —

Таблиця 1. Дані цитограми гнійних ран контрольної групи хворих ($n=12$)

Показники	Терміни спостереження			
	2 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	$94,75 \pm 0,25$	$86,27 \pm 0,45$	$78,98 \pm 0,51$	$61,50 \pm 0,88$
З низ дегенеруючі форми, %	$74,48 \pm 0,47$	$54,91 \pm 0,69$	$34,07 \pm 0,37$	$13,45 \pm 0,39$
Лімфоцити, %	$1,99 \pm 0,12$	$4,69 \pm 0,24$	$7,27 \pm 0,19$	$9,40 \pm 0,20$
Моноцити, %	$1,74 \pm 0,08$	$1,91 \pm 0,08$	$1,99 \pm 0,09$	$1,88 \pm 0,09$
Макрофаги, %	$2,21 \pm 0,06$	$5,22 \pm 0,15$	$6,64 \pm 0,09$	$10,19 \pm 0,19$
Фібробласти, %	0	$2,48 \pm 0,14$	$6,53 \pm 0,32$	$16,48 \pm 0,53$
Активність фагоцитозу, %	$20,70 \pm 0,41$	$30,53 \pm 0,30$	$46,57 \pm 0,32$	$39,91 \pm 0,74$

Таблиця 2. Дані цитограми гнійних ран основної групи хворих ($n=12$)

Показники	Терміни спостереження			
	2 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	$93,25 \pm 0,30$	$78,61 \pm 0,37$	$70,78 \pm 0,59$	$54,38 \pm 0,51$
З низ дегенеруючі форми, %	$75,29 \pm 0,49$	$46,37 \pm 0,59$	$25,88 \pm 0,46$	$8,59 \pm 0,45$
Лімфоцити, %	$1,74 \pm 0,07$	$6,75 \pm 0,18$	$7,24 \pm 0,20$	$8,85 \pm 0,24$
Моноцити, %	$1,98 \pm 0,19$	$2,39 \pm 0,19$	$1,78 \pm 0,17$	$1,92 \pm 0,16$
Макрофаги, %	$2,03 \pm 0,08$	$6,99 \pm 0,10$	$9,51 \pm 0,26$	$12,28 \pm 0,33$
Фібробласти, %	0	$5,30 \pm 0,19$	$10,69 \pm 0,39$	$22,71 \pm 0,43$
Активність фагоцитозу, %	$20,18 \pm 0,58$	$31,98 \pm 0,68$	$52,01 \pm 0,77$	$35,56 \pm 0,70$

22,71±0,43% і 16,48±0,53% ($p \leq 0,05$). Активність фагоцитозу в основній групі достовірно зменшувалась і становила 35,56±0,70%, тоді як в контрольній групі цей показник залишався на рівні 39,91±0,74% ($p \leq 0,05$). В мазках-відбитках основної групи визначався регенеративний та регенеративно-запальний тип цитограми, тоді як цитологічна картина ранового вмісту хворих контрольної групи відповідала регенеративно-запальному чи запально-регенеративному типу (рис 7; рис. 8).

Висновки

Отримані результати цитологічного дослідження ранового вмісту хворих, комплексне лікування яких передбачало місцеве використання комбінації препаратів ліастену та левомеколю, в динаміці відрізнялись активнішим зменшенням кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, більш ранньою появою макрофагів та молодих клітин грануляційної тканини, швидшим зміщенням цитограми в бік регенеративно-запального типу у порівнянні з результатами, отриманими у пацієнтів контрольної групи. Описана цитологічна картина вказує на позитивний вплив запропонованої комбінації препаратів на процес очищення та загоєння рани.

Література

1. Александер Дж.У., Гуд Р.Р. (1974) Иммунология для хирургов. (Москва). "Медицина". 191 с.
2. Балтайтис Ю.В., Войтенко А.О. (1996) Отчет о клиническом исследовании нового лекарственного препарата иммуномодулятора "Лиастен". (Киев). 20 с.
3. Васина Т.А., Булава Г.В., Меньшиков Д.Д., Хватов В.Б. (1998) Этиотропная антибиотико- и иммунотерапия больных с гнойно-воспалительными процессами. Антибиотики и химиотерапия. 11: 28-33
4. Велігоцький М.М., Бугаков І.Є. (2012) Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами. Український журнал хірургії. 1: 22-23
5. Веселов А.Я. (1990) Микрофлора гнойно-воспалительных очагов хирургических больных и чувствительность ее к антибиотикам. Антибиотики и химиотерапия. 1: 40-43
6. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. (2013) Современные методы лечения гнойных ран. Сибирский медицинский обозреватель. 1: 18-24
7. Даценко Б.М. (1995) Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран. (Київ). "Здоров'я". 384 с.
8. Зайков С.В., Пликанчук О.В. (2010) результати лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду. Український пульмонологічний журнал. 3: 30-32
9. Зайков С.В. (2006) Лиастен: новый оригинальный иммуномодулятор. Ежедневник АПТЕКА 562; 41: 12
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Токмаков А.И. (2011) Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2: 4-10
11. Зорина В.В., Николаева Т. Н., Шаповалова О. В. (2006) Влияние бактерий рода *Lactobacillus* на миграционную активность макрофагов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 6: 40-44
12. Кризина П.С. (2007) Нові лікарські засоби широкого спектру дії на основі нанодисперсних феромагнетичних порошоків для місцевого лікування ран. Україна. Здоров'я нації. 3-4: 188-190
13. Пинегин Б.В. (2000) Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. 8: 2-10
14. Покровская М.П., Макаров М.С. (1942) Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны. (Москва). "Медгиз". 48 с.
15. Снимщикова И.А., Халилов М.А., Медведев А.И., Новикова Е.П., Гострый А.В. (2008) Современные подходы к диагностике и лечению гнойно-воспалительных заболеваний и раневой инфекции. Вестник РГМУ. 4: 95-98
16. Чадаев А.П., Нурписов А.М. (2004) Иммуномодуляторы Иммуномакс и Гепон в комплексном лечении острой гнойной хирургической инфекции в эксперименте и клинике. Антибиотики и химиотерапия. 7: 9-16
17. Шмагель К.В., Зубарева Н.А., Ренжин А.В. (2010) Местный иммунитет гнойных ран. Медицинская иммунология. 12; 4-5: 393-398
18. Шпилевая С.И., Тарутинов В.И., Мосиенко В.С., Рogaцкая В.П., Пономарев И.О., Шинкаренко Л.И., Чехун В.Ф. (2000) Коррекция лейкопении с помощью нового пробиотического иммуномодулятора (продукт *Lactobacillus Delbrueckii*) в комбинированном лечении больных раком молочной железы. Онкология. 2; 1-2: 83-86
19. Шувалов С.М., Рибалко С.Л., Даниленко В.П., Исакова Н.М. (2003) Экспериментальне обґрунтування комплексного застосування антибіотика та імуномодулятора при лікуванні хворих на гнійно-запальні процеси щелепно-лицевої ділянки. Вісник стоматології. 4: 45-47
20. Pollock A. (1991) Immunology in surgical practice. London. Taylor & Francis. 448 p.
21. Falanga V., Isaacs C., Paquette D., (2002) Wounding of bioengineered skin: cellular and molecular aspects after injury. Journal of Investigative Dermatology. 119; 3: 653-660