Мазь Эбермин с сульфадиазином серебра и эпидермальным фактором роста: влияние на репаративные процессы в ожоговых ранах.

Е.В. Зиновьев, О.В. Чичиков, С.В. Коновалов

ГУЗ «Ленинградская областная киническая больница»; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

Благодаря прогрессу хирургии и фармакологии, номенклатура лекарственных препаратов, предназначенных для местного консервативного лечения ожоговых ран, неуклонно расширяется [1]. Арсенал ранозаживляющих средств насчитывает несколько тысяч позиций [2,14]. Широкий ассортимент обусловлен как отсутствием эффективного препарата, устраивающего большинство практических хирургов, так и тем обстоятельством, что универсального препарата, пригодного для использования во все фазы раневого процесса не существует. Местное лечение ожоговых ран проводят с учетом стадии и фазы течения раневого процесса, при этом последовательно используют разнообразные лекарственные формы препаратов с разным механизмом действия. Исходом неадекватного консервативного лечения поверхностных ожогов нередко является формирование рубцов патологического вида. Разработка и усовершенствование методов местного медикаментозного лечения ожогов является одной из наиболее актуальных задач комбустиологии [1,5].

Данные литературы свидетельствуют, что позитивное влияние на течение раневого процесса оказывает сульфадиазин серебра. Препараты на его основе оказывают противовоспалительное и антисептическое действие (бактерицидный эффект по отношению к широкому спектру микроорганизмов, грибов, вирусов), стимулируют обменные процессы в клетках, их пролиферацию и дифференциацию [13,14]. Важную роль в формировании и ремоделировании кожной ткани играет эпидермальный фактор роста, который является мощным стимулятором деления фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток [13]. В настоящее время делаются лишь отдельные попытки создания рецептур, включающих в свой состав ростовые факторы. Одним из таких препаратов, включенных в регистр Лекарственных средств РФ [6], руководство по фармакотерапии [4], является мазь Эбермин (производитель «Центр генной инженерии и биотехнологии», Куба). Препарат представляет собой мазь на гидрофильной основе, в 100 г которой содержится 1 мг эпидермального фактора роста человеческого рекомбинантного и 1 г сульфадиазина серебра. Его основа представляет собой эмульсиюпервого рода, то есть масло в воде, содержит на 100 г: стеариновая кислота — 18 г, карбонат калия, ангидрид — 0,5 г, метилпарабен — 0,18 г, пропилпарабен — 0,02 г, глицерин — 5 г, вода очищенная — 75,299 г.

Материалы и методы

Клиническое исследование основано на результатах наблюдения и лечения 54 обожженных, находившихся на лечении в Ожоговом центре ГУЗ ЛОКВ в период с апреля 2006 г. По февраль 2008 гю 66% участников исследования были мужчины, 34% — женщины. Ожоги были вызваны пламенем или горячей водой — соответственно, 59 и 40% случаев. Основную часть пострадавших составляли пациенты средней степени тяжести. Предпринято проспективное, рандомизированное,

контролируемое исследование. Рандомизацию осуществляли методом случайных чисел по дню поступления.

Все пациенты были доставлены в ожоговый центр в пределах 24 ч после получения травмы. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 60 лет, общая площадь ожогов более 20% поверхности тела, адекватная противошоковая терапия н догоспитальном этапе, исключения — заведомо прогностически благоприятный или неблагоприятный исход ожоговой болезни (индекс тяжести поражения менее 30 и более 120 ед.); сахарный диабет, онкологические заболевания, тяжелые соматические заболевания; иммунодефицит, комбинированное или многофакторное поражение.

Включенных в исследование пациентов распределяли в одну из следующих групп: опытная группа — 16 пострадавших, при местном лечении ран у которых использовали мазь Эбермин; 1 группа сравнения — 14 пациентов, при лечении которых использовали антибактериальные мази на водорастворимой основе — левосин, левомеколь (ОАО «Нижфарм», Россия); 2-я группа сравнения — 12 обожженных, при лечении которых использовали влажно-высыхающие повязки с растворами антисептиков — хлоргексидин, йодовидон. Препараты применяли для лечения дермальных ожогов IIIа-б степени.

Препаратами сравнения обрабатывали пациентов, имевших идентичные по грубине поражения раны конечностей или туловища, одна из них подвергалась обработке Эбермином, другая — Дермазином или антибактериальной мазью на водорастворимой основе. Препараты накладывали на раны после туалета ожоговых поверхностей, по возможности не позднее первых суток после ожога. При ожогах II степени удаляли обрывки эпидермиса и загрязняющие раны частицы, рану промывали раствором антисептика, после чего накладывали покрытие или мазь. При ожогах пламенем III степени с тонким струпом для механической очистки ран использовали 3 % раствор пероксида водорода, затем их выслушивали салфетками и обрабатывали раствором антисептика (хлоргексидина). При ожогах кипятком III степени обнаруженную дерму пероксидом водорода не обрабатывали, использовали только растворы антисептика (в связи с опасностью химического ожога повреждённой дермы).

В динамике изучали сроки очищения ран от омертвевших тканей, изменение характера раневого отделяемого, сроки окончательной эпителизации ожогов. Во время перевязок, выполняемых через день, проводили фотографирование ран. Изучали ряд лабораторных показателей (общий клинический и биохимический анализы крови). Из ран брали мазки-отпечатки для цитологического, а в ряде случаев – биоптаты для гистологического исследований.

Статистическая обработка включала определение достоверности различий между выборками, используя t-критерий Стьюдента и x2 [3].

Результаты и обсуждения.

В ходе наблюдения установили, что у пациентов на фоне лечения мазью Эбермин очищение ран от омертвевших тканей происходило в течение 10 суток. По истечению этого срока обнажались жизнеспособные сосочки дермы. Последующие лечение не сопровождалось какими-либо осложнениями и завершалась эпителизацией. Эпителизация участка ожога II степени происходила в течение 4 – 6 суток. При поражении кожи на уровне сосочков дермы раны заживали в течение 14 суток, а в случае поражения на уровне сетчатого слоя дермы — в течение 16–18 суток. В ряде случаев участки раны, где при первичном осмотре был диагностирован глубокий ожог, в результате проведённого лечения заживали самостоятельно. Как правило, эпителизация завершалась в течение 24 суток после травмы. При наблюдении пострадавших, у которых две кисти с одинаковой глубиной

поражения лечили разными способами, установили, что использование Эбермина, по сравнению с Дермазином и водорастворимыми мазями, является предпочтительным методом. Об этом свидетельствуют более быстрое очищение ран омертвевших тканей (на 4 –7 сутки, p<0,05) и более ранние сроки завершения эпителизации (на 7-10 сутки, p<0,05), Табл. 1.

Характеристика лечения	Эбермин	Дермазин	Левосин, Левомеколь	Хлоргексидин
Средний срок заживления, сут	14 ±2*	20 ±4	19 ±3	23 ±4
Среднее число перевязок	6 ±1*	10 ±2	12 ±2	16 ±3

**Достоверно (p<0,05) по сравнению с группой, лечившейся антисептиками*

Известно, что выраженность репаративных процессов в ране и сроки эпителизации зависят от общего состояния больного, его возраста, наличия соматических заболеваний и ряда других причин [12]. Необходимо учитывать, что толщина кожи человека на разных участках его тела в значительной степени варьирует и колеблется в широких пределах. Кроме этого, толщина кожи находится в существенной зависимости от возраста. Количество придатков кожи (волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз), являющихся основными детерминантами эпителизации при ожогах III степени, подвержено значительным колебаниям в зависимости от пола, возраста, национальности, анатомической области тела и других причин [12]. Кроме перечисленного, выраженность репаративных процессов в ране и сроки ее эпителизации могут зависеть от возраста, трофологического статуса, а также в существенной степени – от нарушений обмена веществ, то есть от тяжести состояния обожженного. Соответственно, сроки заживления ожогов III степени зависят не только от качества местного лечения, но это исходной глубины поражения, количества сохранившихся придатков кожи. При поражении на уровне сосочков дермы эпителизация завершается в течение 3 недель, при более глубоком – позднее. В связи с этим, при сравнении препаратов возможны погрешности в оценке результатов лечения, и выводы нужно делать с определённой осторожностью [12]. Тем не менее, исходя из полученных в этой серии исследований результатов, можно было заключить, что при лечении ожогов Эбермин по своим лечебным свойством существенно превосходит современные антибактериальные многокомпонентные мази на водорастворимой основе и крем Дермазин с сульфадиазином серебра без эпидермального фактора роста.

При сравнительном анализе частоты нагноения ран установили, что при использовании мази Эбермин она не превышает 5 %, что на 13 % реже, чем при лечении кремом Дермазин или водорастворимыми мазями Левосин и Левомеколь, и на 25 % реже, чем при лечении антисептиками, p<0,05 (табл.2). На основании того, что оцениваемое препараты одновременно использовали при лечении ожоговых ран одинаковой глубины, расположенных на соседних участках тела у одного и того же больного, могут быть исключены возможные погрешности, связанные с различиями в общем состоянии и преморбидном фоне, неодинаковый толщиной и количеством придатков в коже у разных пациентов. В этой связи полученные нами результаты можно признать весьма доказательными.

Группа сравнения	Частота выявления гнойного экссудата во время перевязок, %
Хлоргексидин, йодовидон	30 ±4,0
Левосин, левомеколь	18 ±3,5*

Дермазин	18 ±2,0*
Эбермин	5 ±1,4*

**Достоверно (p<0,05) по сравнению с группой, лечившейся антисептиками*

Гнойная расплавление струпа в процессе его отторжения является естественным, обязательным вариантом развития (эволюции) раневого процесса при заживление ожоговых ран. Возможен и другой вариант, когда под корочкой струпа при отсутствии выраженного воспаления и экссудации происходит пролиферация эпителиальных клеток и восстановление кожного покрова. По-видимому, в ряде случаев именно по такому сценарию происходило заживления при использовании Эбермина.

При анализе мозков-отпечатков и гистологического исследования биоптатов ран установили, что до начала лечения, то есть в 1-е сутки после травмы, цитограмму у большинства пациентов (85 – 90 % наблюдений) можно оценить как дегенеративно-некротическую. В мазках обнаруживались кератиноциты и с дистрофическими изменениями (с с распадающимися ядрами, выраженным отёком и другими признаками дегенеративных изменений). Кроме них, преобладали Гранулоциты (12 – 20 %) и макрофаги (25 – 50 %). Активность фагоцитоза была низкая, в ранах вегетировали золотистый стафилококк, стрептококки и синегнойная палочка, обсеменённость составляла 5х10(4) Микробных тел и более на 1 г ткани. Гистологическое исследование биоптатов выявило выраженные альтернативные экссудативные изменения в эпидермисе и дерме, наличие в последней отдельных фокусов коагуляционного некроза коллагеновых волокон, приобретающих вид зозинофильных гомогенных масс. Окружающая соединительная ткань была отечна, с дистрофическими изменениями, базальные мембраны разволокнены. В дерьме встречались разрушены фибробласты и отдельные лаброциты с опустошенными или частично опустошенным везикулами. Большинство кератиноцитов были нежизнеспособны. Вплоть до подкожно-жировой клетчатки отмечалась инфильтрация большим количеством нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов. Лейкоциты располагаются преимущественно вдоль сосудов, отчётливо видна их миграция в дерму из просвета через стенку капилляров. Просветы большинства сосудов сужены из-за отёка, их стенки частично повреждены, эндотелий набухший, с зернистыми включениями в цитоплазме. Клетки кровеносных сосудов изменены, с выраженными деструктивными изменениями.

Уже на 3-4 сутки после начала лечения состояние ран значимо изменилось, при этом были отмечены существенные особенности в зависимости от характера проводимого лечения. При анализе мазков-отпечатков установили, что на участках, где применяли Дермазин и Эбермин, в наибольшей степени уменьшилась степень микробный обсемененности (особенно в отношении грамотрицательных микрофлоры), увеличилось количество нейтрофильных гранулоцитов (до 50 %), а в ряде случаев – и количество макрофагов (до 50 % и более). Цитограмма приобретала характер воспалительно-регенераторной. При исследовании биоптатов контрольной группы в этот период дерма отечна, пропитана экссудатом, инфильтрирована лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Вокруг погибающих клеток повсеместно встречаются групповые скопления макрофагов и лейкоцитов. На участках, лечение которых проводили Левосином или Левомеколем, цитологическая картина несколько иная, увеличение количества гранулоцитов было менее выраженно (лишь до 20 – 25 %). Степень бактериальной обсемененности ран при использовании антибактериальных мазей также уменьшилась. Кроме этого, при лечении антисептиками в 33 % случаев в дерме обнаруживали очагвые скопления нейтрофилов, формирующих микроабсцессы. Большинство фибробластов дистрофически изменены, капилляры резко расширены.

Спустя 5-7 суток после начала местного лечения при анализе мазков-отпечатков (таблица 3) и биоптатов ран отметили, что на участках, где использовали Эбермин (по сравнению с левосином,

левомеколем и дермазином), имеет место более поверхностное расположение грануляцитарного вала с постепенным уменьшением количества клеток в глубине раны, а также резко выраженная пролиферация эпидермиса. На фоне лечения с использованием водорастворимых мазей левосин и левомеколь в дерьме отмечали наличие густого лимфолейкоцитарного инфильтрата вокруг фокусов фибриноидного некроза. Кроме этого, в дерме в тканевом детрите имелось большое число нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов и фибробластов. Клетки имели множественные фагосомы, внутри которых находились распавшиеся ткани. В эти же сроки в биоптатах из ран, где лечение проводили с использованием марлевого покрытия с антисептиками, также наблюдалось большое количество нейтрофильных лейкоцитов в макрофагов, в небольшом количестве новообразованные пласты кератиноцитов, которые располагались циркулярно, что свидетельствует о том, что миграция кератиноцитов происходила из сохранившихся придатков кожи. В эти сроки в дерме обнаруживали большое количество фибробластов с расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума, то есть усиленно продуцирующих межуточное вещество соединительной ткани. Кроме этого, в эти сроки в дерме отмечено появление большого числа новообразованных капилляров. В контрольных участках, где лечение проводили левосином и левомеколем, в повреждённой дерме также определяли фибробласты, которые осуществляли синтез внеклеточного матрикса, при этом количество вновь формирующихся капилляров меньше, чем на участках, где применяли Эбермин.

Анализируемый показатель	Антисептический раствор				Антибактериальные водорастворимые мази (левосин, левомеколь)				Крем Дермазин				Мазь Эбермин			
	Сутки															
	1-е	3-4-е	5-7-е	10-12-е	1-е	3-4-е	5-7-е	10-12-е	1-е	3-4-е	5-7-е	10-12-е	1-е	3-4-е	5-7-е	10-12-е
Нейтрофилы	45,4±4,2	32,3±2,6	26,1±2,4	22,4±1,9	46,3±3,2	30,2±2,5	22,8±3,4	19,4±3,2	42,4±4,0	24,3±2,3	13,7±1,5	11,3±2,6	44,3±3,0	21,5±2,4	12,1±1,7	10,2±2,0
Макрофаги	12,8±1,3	27,0±3,2	24,3±2,6	19,2±2,1	10,5±1,6	30,2±3,0	22,8±3,5	20,7±2,4	18,7±2,4	36,6±2,2	35,2±2,6	21,1±3,1	13,4±2,6	-	33,3±2,9	23,5±3,0
Лимфоциты	1,5±0,5	2,2±0,6	1,8±0,4	1,2±0,3	1,4±0,4	2,0±0,4	2,6±0,5	2,3±0,5	1,5±0,4	2,4±0,6	1,4±0,4	1,3±0,3	1,8±0,3	2,7±0,5	1,7±0,3	1,9±0,4
Фибробласты	1,1±0,4	18,4±2,2	18,4±2,2	27,2±2,4	1,2±0,3	1,1±0,5	19,5±1,9	28,4±2,7	1,3±0,7	4,7±0,5	28,0±3,2	32,7±,7	11,±0,2	6,4±1,2	31,0±4,0	34,8±3,3
Бактериальная флора	К+Б+П+	К+Б+П++	К+Б+П++	Б+П++	К+П+	К+П+	К+	К+	К+П+	К+	-	-	К+П+	-	-	-

В последующем, спустя 10-12 суток после ожога, в биоптатах из контрольных участков ран обнаружены новообразованные пласты кератиноцитов, которые местами построены в несколько слоев (но не более 5-7 рядов клеток). В дерме имеются редкие и тонкие пучки коллагена, количество капилляров небольшое. Вазальная пластинка не сформирована. На участках, где использовали марлевое покрытие с антисептиками, структура дермы и эпидермиса являлась более зрелой. В дерме отмечены хорошо сформированные почки коллагена, имелись многочисленные новообразованные капилляры. Имеется тонкий молодой пласт эпидермиса, имеющий на разных участках 3 до 15 слоев клеток. По-видимому, разное количество слоев клеток связано с тем, что эпителизация происходила из сохранившихся придатков кожи (потовые, сальные железы, волосяные фолликулы).

В целом, проведенное исследование свидетельствует о способности Эбермина оптимизировать ход раннего процесса, создавая благоприятные условия и стимулируя течение репаративной регенерации. Полученные гистологические данные в полной мере согласуется с результатами клинической оценки эффективности препаратов. На основании их можно сделать вывод о том, что использование препарата Эбермин способствует более ранней и более полноценной регенерации кожи.

Результаты микробиологического мониторинга раневой поверхности хорошо согласуется с данными других авторов. Известно, что препараты сульфадизиана серебра обладают широким спектром противомикробного действия и надёжно защищают раны от патогенной микрофлоры [8,14]. Их действующие начало активно в отношении основных возбудителей раневой инфекции кожи:

грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибков рода candida и дерматофитов. В ране сульфадиазин серебра диссоциирует на ионы серебра и сульфаниаламидный остаток (сульфадиазин), что обуславливает сочетание бактерицидного (ионы серебра) и бактериостатического (сульфадиазин) эффектов [13]. Сравнительный анализ данных микробиологических посевов у больных показал, что при использовании Эбермина и Дермазина существенно быстрее происходит снижение уровней микробного обсеменения ран и реже встречаются ассоциации микроорганизмов (на 20%, $p<0,05$), в отличии от участков, где использовали мази на гидрофильной основе.

Предлагаемый способ лечения позволяет достичь быстрого заживления ожоговых ран, при этом у пострадавших не успевают развиться грубые рубцовые деформации кисти. Во многом это обусловлено положительным влиянием «влажного окружения» при действии Эбермина, которое способствует эпителизации ран [11] и синтезу коллагена [9]. Наоборот, «сухое воздушное окружение» препятствует эпителизации. Влажные условия в ранах можно создать разными способами — посредством аппликации разных видов раневых покрытий [5,7] и рядом других методов. В условиях влажной воздушной среды определенную позитивную роль в быстром заживлении ран играет выпадающий на поверхности фиюронектин, который усиливает миграцию клеток и процессы фагоцитоза [10,12]. При лечениии обычном ведении ран часть ткани, находящаяся в зоне сосудистых нарушений, омертвевает через несколько суток после травмы, тем самым увеличивая зону некроза. При лечении в замкнутой воздушной среде через раневые поверхности (в том числе через зону «паранекроза», где клетки повреждены, но еще не потеряли жизнеспособность) протекает большое количество жидкости, близкой по составу к плазме крови. При этом, во-первых, не происходит высыхания тканей паранекротической зоны, во-вторых, клетки (пораженные, но не погибшие) получают лучшее питание и частично «реанимируются». В тех случаях, когда зона «первичного некроза» затрагивала все слои кожи, истечение раневой жидкости вообще не происходило. Причиной этого, по-видимому, являлся тромбоз сосудов в момент получения травмы.

Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с влиянием эпидермального фактора роста, являющегося мощным индуктором митотического деления клеток [5],. Кроме того, эпидермальный фактор роста стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, интерлейкины и интерферон [13,14]. Он влияет на продукцию фибробластами протеогликанов и коллагена. Интересно, что кератиноциты продуцируют неактивную форму цитокина, и лишь в случае поражения кожи образующиеся при этом раневые протеазы превращают неактивную форму вещества в активну. [14].

Проведено экономико-статистическое исследование по определению фактических затрат на местное лечение при оказании медицинской помощи обожженным и сопоставлению их с действующими нормативами стоимости единицы объема медицинской помощи (территориальная программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи жителям Ленинградской области в 2007 г.).

Установили, что использование мази Эбермин, кроме очевидной клинической эффективности, целесообразно с экономической точки зрения, так как позволяет сократить расходы на курс лечения ожога III степени площадью 150см2 (1% TBSA), по сравнению с применением марлевых повязок с водорастворимой мазью левосин и кремом Дермазин, соответственно на 15 и 36% ($p<0,05$). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что хотя стоимость Эбермина превышает стоимость марлевой повязки и мазей левосин и левомеколь почти в 8 раз, применение серебросодержащей мази с эпидермальным фактором роста позволяет добиться заживления в результате шести

перевязок, тогда как при использовании водорастворимых мазей для заживления требуется 12 а марлевых повязок с антисептиком — 16 перевязок (таблица 4)

Таблица 4 Клинико-экономические характеристики Эбермина и препаратов сравнения

Препарат	Срок заживления	Частоста нагноения	Число перевязок	Затраты на перевязку (рана площадью 10х15 см), руб	Общие затраты на курс лечения, руб
Хлоргексидин	23	30	16	68	1088
Левосин	19	18	12	111	1332
Дермазин	20	18	10	176	1760
Эбермин	14	5	6	189	1134

Выводы.

Мазь Эбермин с сульфадиазином серебра и эпидермальым фактором роста может быть эффективно использована для лечения ожогов II-IIIа-б степени, в том числе дистальных отделов конечности во влажной воздушной среде.

Эффективность местного применения Эбермина превышает таковую у многокомпонентных кремов сульфадиазина серебра, антибактериальных мазей на водорастворимой основе.

Использование Эбермина целесообразно и с экономической точки зрения, так как снижает общие расходы на курс лечения.

Литература

1. *Кузин М.И., Косточенок Б.А. Раны и раневая инфекция: Рук. для врачей М.: Медицина, 1990*
2. *Ляпунов Н.А. Блатун Л.А., Данищенко Б.М. Создание ассортимента препаратов для местного лечения ран // Междунар. Конф. «Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных импантатов». М., 1995. С. 33-35.*
3. *Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицинею М.: Изд-во МГУ, 1982. С. 16-151.*
4. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. М.: Медицина, 2003. Т.2.*
5. *Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: Рук. для врачей. СПб.: Спецлит. 2000*
6. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 9. М.: РЛС, 2003*