

Оптимизация антибактериальной терапии при рожистом воспалении А.Г.ХАСАНОВ, Д.Г.ШАЙБАКОВ, С.С.НИГМАТЗЯНОВ, Р.Ф.КАРАМОВА

Optimization of antibacterial therapy in erysipematous inflammation

A.G.KHASANOV, D.G.SHAIBAKOV, S.S.NIGAMATZYANOV, R.F.KARAMOVA

Башкирский государственный медицинский университет

Анализируются результаты лечения 217 больных с рожистым воспалением. В контрольную группу включены 103 больных, которые получали лечение в соответствии со стандартами медицинской помощи для данной патологии. Основную группу составили 114 пациентов, которым антибактериальная терапия проводилась в авторской модификации (1-ая подгруппа – на фоне системной энзимотерапии, 2-ая подгруппа – антибактериальная терапия в сочетании с в/м введением окситоцина), 3 подгруппа – путем создания пролонгированной антибактериальной поверхности на эндотелии лимфатических сосудов). Применение препарата СЭТ Флогэнзима в комбинации с антибиотиками в начале лечения способствовало более быстрому улучшению общего состояния больных основной группы, снижению температуры тела, уменьшению интоксикации и нормализации показателей лабораторных исследований. Среди 40 больных, получавших антибактериальную терапию в сочетании с системной энзимотерапией внутримышечным введением окситоцина, в течении 3-х лет рецидивов не наблюдали. При лимфотропной антибиотикотерапии рожистого воспаления почти у всех больных основной группы температура тела, гиперемия кожи, отек уменьшались уже на 2-3-и сутки, тогда как у больных контрольной группы после общепринятой антибиотикотерапии эти показатели снижались только на 5-6-е сутки. Длительность стационарного лечения сокращалась в среднем на 3, 8 дня.

Ключевые слова: рожистое воспаление, Флогэнзим, антибактериальная терапия, системная энзимотерапия, окситоцин, пролонгированная антибактериальная поверхность

Case histories of 217 patients who were hospitalized and underwent treatment at the surgical department of city clinical hospital № 8 (Ufa) during the period from 2005 to 2010 were investigated. The control group included 103 patients who received therapy according to the standards of providing medical aid envisaged for this pathology as well as symptomatic treatment and therapy for concomitant pathology. Antibacterial therapy was given to all patients. The main group under study consisted of 114 patients who received antibacterial therapy in our modification (the first subgroup received concomitant systemic enzymatic therapy the second subgroup received therapy in combination with intramuscular injections of oxytocin, the third subgroup received prolonged antibacterial therapy on the surface of lymphatic vessel endothelium. The use of systemic enzymotherapy, namely flogenzyme in combination with antibiotics at the beginning of the therapy course resulted in more rapid improvement in patients general condition (patients of the main group), decrease of body temperature, reduction of intoxication and normalization of laboratory findings. Among 40 patients who received antibacterial therapy concomitantly with systematic enzymotherapy by intramuscular injection of oxytocin no recurrences were observed during the period of 3 years. Lymphotropic antibacterial therapy of erysipematous inflammation in all patients resulted in the decrease of body temperature, reduction of skin hyperemia and swelling that were observed on 2d - 3d day after treatment whereas in patients of the control group these indices were reduced only on the 5-th – 6-th day. The duration of in hospital treatment decreased on average by 3, 8 days.

Key words: erysipematous inflammation, flogenzyme, antibacterial therapy, systemic enzymotherapy, oxytocin, prolonged antibacterial surface

Рожистое воспаление занимает сравнительно большой удельный вес в структуре инфекционной заболеваемости. Широкое применение при этом заболевании антибиотиков и сульфаниламидов дало возможность положительно влиять на течение острых форм заболевания, сократить сроки лихорадочного периода, уменьшить выраженность интоксикации и предупредить развитие инфекционных осложнений. Однако, многие авторы указывают на недостатки антибиотикотерапии (АБТ), в связи с довольно высокой частотой рецидивов. Нарастающее количество антибиотико-резистентных штаммов, особенно у больных с рецидивирующим рожистым воспалением, не обеспечивает полной санации организма от возбудителя [14, 15].

Одним из важнейших патогенетических механизмов в течении хронических заболеваний, в частности рожистого воспаления, является хроническое воспаление, как результат персистенции патогенного раздражителя [2]. Вместе с тем, способов лечения, связанных с возможностями центрального гормона первичного белкового состава (окситоцин) в лечении основных хронических воспалительных заболеваний нет. В то же время известно, что окситоцин способствует элиминации микроорганизмов из внутриклеточного депо [3,10,13].

Все это приводит к необходимости изыскивать новые, более эффективные методы лечения, которые

воздействовали бы на очаг поражения и стимулировали активность организма [5, 12].

Новые перспективы в лечении хирургических больных, по мнению многих исследователей, открывает появление препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) [6].

Сочетанное применение антибактериальных препаратов с Вобэнзимом и Флогэнзимом повышает не только концентрацию антибиотиков в очаге воспаления, но и снижает их токсичность и побочные действия, в том числе развитие дисбактериоза [8]. В этой связи СЭТ может рассматриваться как важный компонент бустер-терапии (терапии усиления), используемой довольно широко в клинической практике [12, 17, 18]. Однако в литературе применение СЭТ при лечении рожки отражено недостаточно.

Ряд авторов оптимальным в лечении рожистого воспаления считают эндолимфатическое введение антибиотиков [7, 11]. Известно, что всасывание и распространение гнойных микроорганизмов при гнойно-воспалительных заболеваниях происходит преимущественно через лимфатическую систему [4]. Именно поэтому в лечении больных с различными формами хирургической инфекции важное место отводится эндолимфатическому введению антибиотиков. [5, 7]. Как правило используется способ антеградного лимфатического введения антибиотиков, заключающийся в выделении и катетеризации лимфатических сосудов на стопе, голени, бедре и кисти для лечения рожистого воспаления [11].

Изучение возможности создания пролонгированной антибактериальной поверхности на эндотелии лимфатических сосудов с целью лечения и предупреждения рецидивов рожистого воспаления по данным научной литературы не проводилось.

Целью исследования явилось повышение эффективности антибактериальной терапии при различных формах рожистого воспаления, уменьшение числа рецидивов заболевания.

Клинический материал объединяет результаты лечения 217 больных, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении МУ ГКБ №8 г. Уфы, за период с 2005 по 2010 г. В контрольную группу включены 103 больных, которые получали лечение, в соответствии со стандартами медицинской помощи для данной патологии, включающего в себя: антибактериальную и дезинтоксикационную терапию, вскрытие и дренирование очага воспаления, по показаниям – радикальную некрэктомию, местное лечение высокоосмотическими мазями на водорастворимой основе, а также симптоматическое лечение и лечение сопутствующей патологии. Антибактериальную терапию получали все больные. До получения результатов микробиологического исследования использовали комбинацию цефалоспоринов или пенициллазоустойчивых пенициллинов с аминогликозидами. Относительно реже в такие комбинации включали дру-

гие группы антибиотиков и химиотерапевтических средств (ванкомицин, клиндамицин, рифампицин, метронидазол), чем достигали синергичный эффект от применения препаратов.

Основную группу составили 114 пациентов, которым АБТ проводилась в нашей модификации: 1-ой подгруппе на фоне СЭТ, 2-ой подгруппе проводилась АБТ в сочетании с в/м введением окситоцина (А. с. № 2424006 от 20 июля 2011 г.) [19] и 3-ей подгруппе – путем создания пролонгированной антибактериальной поверхности на эндотелии лимфатических сосудов А.с №2317085 от 20.02.2008 г. [20]. По возрастному составу, локализации, полу и тяжести течения процесса группы – были сопоставимы. Средний возраст больных основной – $54,6 \pm 13,64$ лет, контрольной – $53,4 \pm 14,72$ лет ($p=0,94$). В обеих группах преобладали женщины (соответственно 80 чел. – 70% и 72 чел. – 68%). Локализация процесса на нижних конечностях наблюдалась у 108 (95,1%) в основной и у 100 (97,3%) в контрольной группах. Большинство больных были госпитализированы с первичными формами рожистого воспаления. Рецидивирующая рожка наблюдалась у 13 больных основной и у 12 контрольной групп. В качестве препарата СЭТ был использован Флогэнзим, разрешенный для применения в России/ рег. номер П №012753/01. Суточная доза – 6 драже в сутки (по 2 драже 3 раза в сутки). Препарат назначался с 1-го дня госпитализации в течение 12-14 дней. У больных 2-ой подгруппы АБТ дополняли в/м введением в течение 7 дней 10 МЕ окситоцина в разведении 1:10 один раз в день с целью элиминации микроорганизмов из внутриклеточного депо (40 чел.).

У больных 3-ей подгруппы с рецидивными формами заболевания (13 чел.) было применено антеградное эндолимфатическое введение цефалоперазона и метиленового синего. Совместно с институтом нефтехимии и катализа АН РБ разработана оригинальная методика закрепления лекарственных комплексов *in situ* на поверхности эндотелия сосудов, которая заключается в следующем: сначала поверхность эндотелия лимфатического сосуда обрабатывают 1% раствором метиленового синего, затем наносят раствор цефалоперазона. При этом происходит иммобилизация биологически активных лекарственных препаратов на эндотелии при помощи комплексного связывания с матрицей, чем достигается снижение токсичности, увеличение длительности действия цефалоперазона, а также обеспечивается более эффективная их «доставка» к органу мишени. Методика состоит в следующем: на стороне локализации рожистого воспаления катетеризируют лимфатический сосуд на уровне 1 и 2 плюсневой кости. Однократно вводят 1 % водный раствор метиленового синего в количестве 5-10 мл. Через 10 минут после полного окрашивания лимфатических сосудов в области рожистого воспаления вводят антибиотик группы цефалоспоринов III-IV поколения 3-5 мл. На курс лечения применяют 2 сеанса эндолимфа-

тического введения. Данная методика применена у 13 больных с рецидивной формой заболевания.

Критериями оценки эффективности лечения служили общие и местные проявления воспалительного процесса. Оценивали температурную реакцию организма, динамику изменения признаков воспаления (болевого синдром, гиперемия кожи, отек и инфильтрация тканей, скорость очищения раны и длительность фаз раневого процесса). Цитологическое исследование проводили по методу отпечатков, разработанному М.П.Покровской, М.С.Макаровым (1942) для получения объективной картины морфологических изменений, происходящих в ране.

Получение средних значений и стандартных ошибок параметров производилось с использованием встроенных в программу Excel статистических функций. При проверке нормальности распределений параметров использовались соответствующие процедуры пакета прикладных программ «Статистика 6.0». Определение уровней значимости отличий параметров в исследуемых группах производилось с применением метода дискриминантного анализа (распознавания образов). Как принято в биологических дисциплинах, достоверными признавались различия, при которых критерий Стьюдента (P) составлял менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Применение препарата СЭТ Флогэнзима, в комбинации с антибиотиками в начале лечения, способствовало более быстрому улучшению общего состояния больных основной группы, снижению температуры тела, уменьшению интоксикации и нормализации показателей лабораторных исследований. Анализ эффективности лечения больных рожистым воспалением по предлагаемому варианту АБТ свидетельствует о достоверном сокращении лихорадочного периода, продолжительности местных симптомов воспаления - гиперемии, отека, болевого синдрома. Особенно ощутимы результаты применения Флогэнзима у больных с буллезной и эритематозной формами воспаления. При эритематозной форме рожистого воспаления почти у всех больных основной группы температура тела, гиперемия кожи, отек уменьшались уже на 2-3-е сутки, тогда как у больных контрольной группы после общепринятой АБТ эти показатели снижались только на 4-5-е сутки. Число лейкоцитов в крови больных основной группы нормализовывалось на 2-4-е сутки, а у больных контрольной группы – на 5-7-е. На 4-5-е сутки у больных основной группы визуальные признаки воспаления полностью купировались. При геморрагических формах рожистого воспаления также на 2-3-е сутки на фоне выраженного улучшения общего состояния больных, наблюдалось уменьшение экссудации и геморрагического компонента уменьшение интоксикации, нормализация температуры тела. Исходный уровень микробной обсемененности до начала лечения в обеих группах с геморрагическими форма-

ми практически не различался, составляя в среднем $5,8 \times 10^5 \pm 1,2 \times 10^5$ колонизирующих единиц (КОЕ) на 1 г ткани. Через сутки, на фоне проводимого комплексного лечения, общее число микробов в 1 г ткани составляло $3,7 \times 10^5 \pm 1,0 \times 10^2$ КОЕ в основной, $5,5 \times 10^5 \pm 1,1 \times 10^2$ КОЕ – в контрольной группах больных ($p < 0,01$).

Выраженный эффект отмечался при использовании СЭТ у 17 больных с флегмонозными формами воспалительного процесса, что подчеркивает необходимость его раннего назначения. К 5-м суткам общее состояние и самочувствие больных значительно улучшалось, местно намечался процесс очищения ран и появлялись нежные грануляции (рис. 1).

Морфологическое исследование, проведенное на 5-е сутки, демонстрирует раннее купирование воспалительных изменений у больных основной группы (рис. 2). Фаза регенерации и эпителизации в основной группе наступала раньше, клинически характеризу-

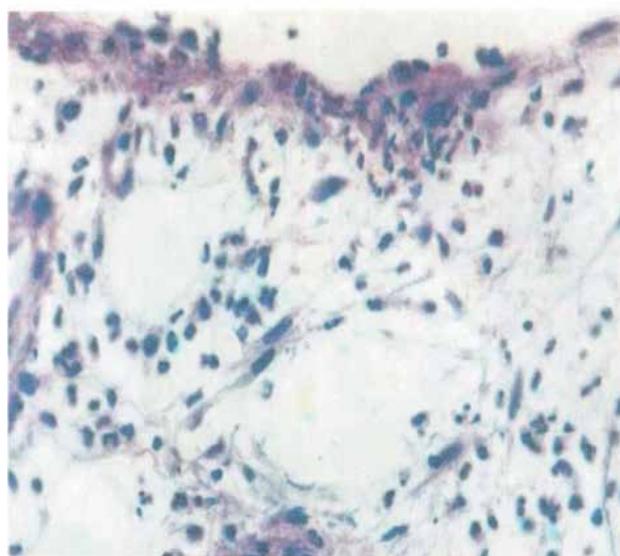


Рис. 1. Начало формирования грануляционной ткани через 5 дней после с применением Флогэнзима. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото ок.10, об. 40.

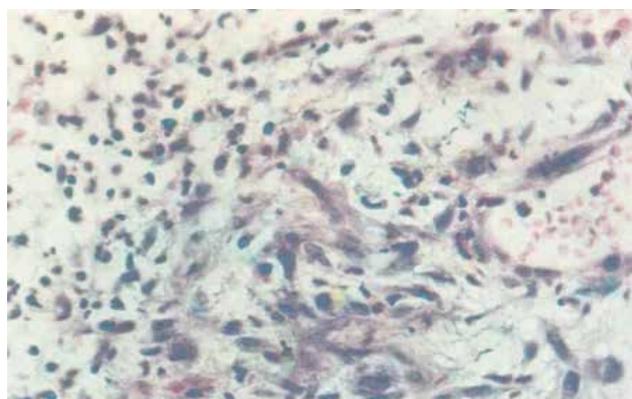


Рис. 2. Высокая функциональная активность фибробластов рыхлой соединительной ткани в непосредственной близости от кровеносного сосуда через 5 дней после лечения Флогэнзимом. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото ок. 10, об. 40.

вась разрастанием грануляций, постепенно заполняющих весь раневой дефект и заживлением раны за счет краевой эпителизации (рис. 3). В контрольной группе значимая динамика репаративного процесса в данные сроки не отмечалась. В большинстве случаев на всем протяжении раны имелось наличие гнойно-фибринозного и фибринозного экссудата, отмечался воспалительный тип цитогаммы (рис. 4). В мазках-отпечатках пациентов контрольной группы на 5-е сутки преимущественно содержатся микроорганизмы, нейтрофильные лейкоциты. Макрофаги встречаются реже, чем в основной группе. Появляются единичные профибробласты. На 8-е сутки в цитогамме еще встречаются микробные клетки, множество фагоцитирующих лейкоцитов. Соединительнотканых клеток значительно меньше, чем в мазках-отпечатках больных основной группы. К этому сроку тип цитогаммы в большинстве случаев является воспалительно-регенеративным. Учитывая преимущественную локализацию возбудителя рожистого воспаления в лимфатической системе, показано применение эндолимфатического способа введения антибиотиков непрямым методом. Способ эндолимфатического введения антибиотиков путем создания пролонгированной антибактериальной поверхности в комплексе с мети-

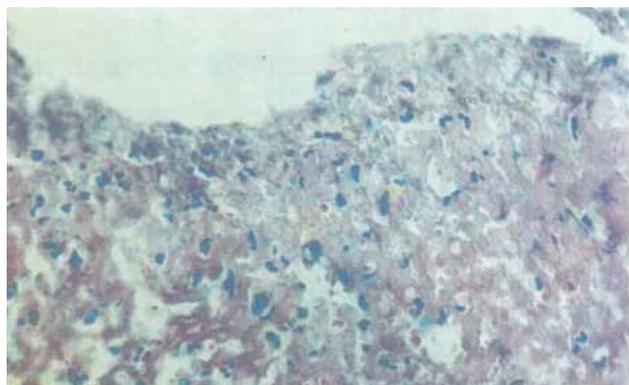


Рис. 3. Образование небольших очагов плотной неоформленной соединительной ткани через 9 дней после комплексного лечения. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото ок.10, об. 40.

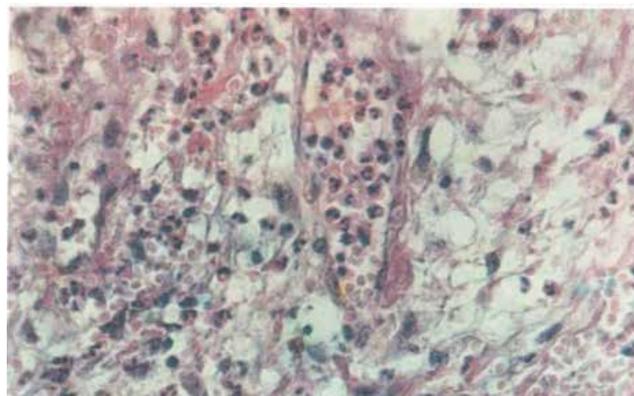


Рис. 4. Инфильтрация лейкоцитов в периваскулярную зону у больных контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото ок.10, об. 40.

леновой синим нами применен у 13 больных основной группы с рецидивными формами рожистого воспаления. Контрольную группу составили 12 больных с рецидивами рожистого воспаления, которым проводилась традиционная АБТ. У 10 больных основной и у 9 пациентов контрольной групп была эритематозная форма воспаления. Буллезно-эритематозная рожа диагностирована у 3 больных каждой группы.

При эритематозной форме рожистого воспаления почти у всех больных основной группы температура тела, гиперемия кожи, отек уменьшались уже на 2-3-е сутки, тогда как у больных контрольной группы после общепринятой АБТ эти показатели снижались только на 5-6-е сутки. Число лейкоцитов в крови больных основной группы нормализовалось на 3-4-е, а у больных контрольной группы – на 5-7-е сутки. На 4-5-е сутки у больных основной группы воспаление полностью купировалось. Общепринятая АБТ привела к купированию острого воспалительного процесса при эритематозной форме воспаления на 5-7-е, а при эритематозно-буллезной – на 10-12-е сутки и позже. Больных контрольной группы выписывали на 14-15-е сутки, основной –10-11-е сутки.

Рецидива рожистого воспаления в течение 1,5 лет у больных основной группы не наблюдали. У больных контрольной группы в течение года наблюдался рецидив заболевания у 2 больных. Анализ полученных данных показал, что иммобилизация антибиотика группы цефалоспоринов III-IV поколения с помощью метиленового синего на внутреннем эндотелии лимфатического сосуда позволяет достоверно повысить эффективность лечения при рецидивирующей форме рожистого воспаления. Лимфотропная АБТ рожистого воспаления нижних конечностей является простым, общедоступным и экономичным методом. Однократное введение терапевтической дозы антибиотика приводит к уменьшению расхода лекарственных средств. Длительность стационарного лечения каждого больного сокращается в среднем на 3,8 дня. Изучение результатов лечения с применением СЭТ показало высокую эффективность метода, выражающуюся в виде уменьшения лихорадочного периода и быстрого купирования местных проявлений рожистого воспаления. Рецидив у больных с первичным рожистым воспалением в последующем возник у 2 больных, в контрольной группе – у 5 (срок наблюдения до 3 лет). Среди 40 больных, получавших АБТ в сочетании с СЭТ в/м введением окситоцина в течении 3-х лет рецидива не наблюдали. Гнойные осложнения при комплексном лечении больных рожистым воспалением с применением СЭТ не зарегистрированы. У контрольной группы они составили 4,4%.

Выводы

1. Применение препаратов системной энзимотерапии в комплексном лечении рожистого воспаления является эффективным способом бустер-терапии, потенцирует действие антибиотиков и способствует быстрому купированию общих и местных проявлений рожистого воспаления.

2. Лимфотропная антибиотикотерапия путем иммобилизации цефалоспоринов на эндотелии лимфатического сосуда позволяет достоверно повысить эффективность лечения рецидивирующей формы рожистого воспаления.

Список литературы

1. Беднова В.Н., Борисенко К.К., Новолоцкая Т.И. и др. Антибиотики и химиотерапия. 1998; 8: 45-46.
2. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). Екатеринбург: УрО РАН. 1996; 206.
3. Бухарин О.В., Скоробогатых Ю.И., Курлаев П.П. Экспериментальное обоснование эффективности сочетанного применения ципрофлоксацина с окситоцином. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2007; 5: 70-73.
4. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза. М.: Медицина. 1990; 272.
5. Ермолов А.С., Васина Т.А. Эндолимфатическая антибактериальная терапия гнойно-септических осложнений и заболеваний в хирургии. Проблемы лимфологии и количественной патологии. М. 1996; 12-14.
6. Ефименко Н.А., Новожилов А.А., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия в гнойной хирургии. М.: РМАПО. 2004; 56.
7. Лещенко И.Г., Галкин Р.А. Гнойная хирургическая инфекция. Самара: ГП «Перспектива». 2003; 326.
8. Неверов В.А., Климов А.В., Стернин Ю.И. Применение препаратов Вобэнзим и Флогэнзим в комплексном лечении повреждений опорно-двигательного аппарата. Информационное письмо. СПб. 2002; 8.
9. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. Арх. Пат. 1996; 6: 3-7.
10. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Щербанова Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. М.: Медицина. 1984; 239.
11. Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48: 3: 30-33.
12. Скоробогатых Ю.И. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ципрофлоксацина с окситоцином для местного лечения гнойных ран. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оренбург. 2011.
13. Фаязов Р.Р., Ефремова О.А., Чистоступов Н.С., Мехдиев Д.И. Новые подходы к комплексному лечению рожистого воспаления в хирургической практике. Медицинский Вестник Башкортостана. 2009; 3: 50-51.
14. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Ибрагимов Р.К. Возможности совершенствования хирургического лечения рожистого воспаления. Медицинский Вестник Башкортостана. 2009; 3: 46.
15. Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В., Шайбаков Д.Г., Нуртдинов М.А., Карамова Р.Ф., Бакиров С.Х., Нигматзянов С.С., Меньшиков А.М. Способ лечения рожистого воспаления. Патент на изобретение № 2424006 от 20 июля 2011 г.
16. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Суфияров И.Ф., Ибрагимов Р.К. Способ лечения рожистого воспаления изобретение. Патент РФ № 2317085 от 20.02.08.
17. Ярема И.В., Мыльников Р.М. Эндолимфатическое введение антибиотиков как новый метод глубокой антисептики. Асептика и антисептика. 1979; 1: 62-63.
18. Huizinga WKJ et al. J Antimicrob Chemother. 1995; 544.
19. Schlueter P., Stauder C. Harnwegs infektionen – Behandlung mit hydrolytischen Enzymen. TW Urologie Nephrologie. 8: 1996; 276-279.

Поступила 27.11.2011 г.

Информация об авторах

1. Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., проф., зав. кафедрой хирургических болезней Башкирского государственного медицинского университета, e-mail: hasanovag@mail.ru
2. Шайбаков Данис Габдинурович – к.м.н., доц. кафедры хирургических болезней Башкирского государственного медицинского университета, e-mail: danis.com@yandex.ru
3. Нигматзянов Салим Салихович – к.м.н., асс. кафедры хирургических болезней Башкирского государственного медицинского университета.
4. Карамова Регина Фоатовна – аспирант кафедры хирургических болезней Башкирского государственного медицинского университета.