

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОСТАВОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ ПИЩЕВОДА, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. М. Воробьева, Д. Г. Полухин, А. В. Лепилов, А. К. Смирнов¹

Изучено противовоспалительное и ранозаживляющее действие составов для лечения ожогов пищевода на кожной модели химического ожога у кроликов. Процесс заживления оценивали по клиническим и морфологическим критериям на 3, 7, 10, 14, 21-е сутки. Установлено опережение сроков регенерации тканей по сравнению с контрольной группой животных и группой сравнения. Выявлено различие в степени выраженности рубца и коллагенизации тканей в поздние сроки процесса регенерации. Установлено, что разработанные составы на гидрофильной полимерной основе, применяемые последовательно в соответствии с фазой развития ожогового процесса, обладают противовоспалительным и регенерирующим действием и могут быть рекомендованы для лечения ожогов пищевода.

Ключевые слова: ожоги пищевода, местная терапия, композиции на основе полимеров

ВВЕДЕНИЕ

Химические ожоги пищевода различной этиологии представляют распространенную патологию, которая, за редким исключением, возникает при случайном приеме применяемых в быту и неправильно хранимых едких веществ или попытках суицида. К сожалению, специфического местного лечения при химических ожогах верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствующего быстрому заживлению и профилактике развития рубцовых деформаций, до настоящего времени не существует [4, 5].

На протяжении более 30 лет в клинике детской хирургии АГМУ для лечения химических ожогов пищевода и желудка у детей используют два состава жирогормональной смеси в виде суспензии на основе подсолнечного масла, применяемые последовательно. В состав смеси № 1 входят: преднизолон — 0,04 г; бензокаин (анестезин) — 3 г; метилурацил и натрия гидрокарбонат по 6 г; тетрациклин — 3 млн. ЕД; масло растительное — 100 г. В смесь № 2 вместо бензокаина введено 124 ЕД лидазы [3].

По нашему мнению, которое разделяют ряд других исследователей [4, 6], недостатками жирогормональных смесей являются особая органотропность к ЖКТ и токсичность по отношению к эпителию слизистой оболочки кишечника антибиотиков группы тетрациклина, аллергенность бензокаина. Кроме того, отсутствие в составе суспензии поверхностно-активных веществ приводит к расслоению и затрудняет дозирование, а неприятные органолептические свойства

отрицательно влияют на прием лекарственной формы [8].

В связи с изложенным сотрудниками кафедр фармацевтической технологии и детской хирургии АГМУ разработаны и запатентованы композиции на основе регенкура (ФС 42-3395-97), отвечающие современным требованиям (табл. 1) [7]. Для подтверждения теоретически обоснованного противовоспалительного, ранозаживляющего и антипролиферативного действия нами проведены экспериментальные испытания составов на основе регенкура в сравнении с описанной выше жирогормональной смесью.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на кожной модели химического ожога у 24 кроликов породы Шиншилла обоего пола в возрасте 1,5 – 2 мес массой тела 1 – 1,5 кг. Как известно, существует ряд морфологических отличий в послыльном строении пищевода и кожи. В частности, в пищеводе первый слой многослойный плоский, который, в отличие от эпидермиса кожи, не ороговеет с течением времени. Вместе с тем несмотря на указанные различия в коже и пищеводе процесс заживления идет идентично и включает все этапы развития раневого процесса. Это позволяет считать избранную модель адекватной [2, 9].

Модель химического ожога создавали по следующей методике. После погружения животных в медикаментозный сон (тиопентал-натрий из расчета 1 мл 1 % раствора на 1 кг массы внутривенно, или кетамин из расчета 5 мг/кг внутримышечно) и подготовки операционного поля производили эксориацию эпидермального слоя кожи на идентичных участках площадью 1,5 см² (3 участка у каждого кролика). Участки подвергали воздействию 70 % раствора уксусной кислоты.

¹ Кафедра фармацевтической технологии (зав. — проф. В. Ф. Турецкова), кафедра детской хирургии (зав. — проф. В. А. Кожевников), морфологическая лаборатория (зав. — проф. А. В. Лепилов) Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, 656038, пр. Ленина, 40.

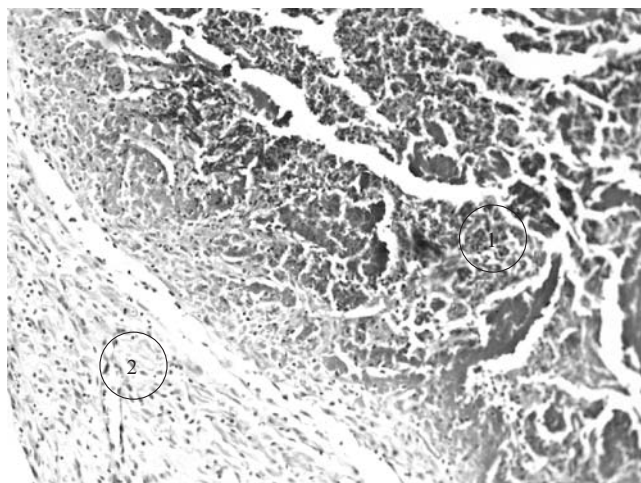


Рис. 1. Морфоструктура язвы кожи кролика в контрольной группе животных на 14-е сутки ожогового процесса. Обширная зона коагуляционного некроза (1) с начинающимися признаками организации (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Животные были разделены на 3 группы, по 8 кроликов в каждой: 1-я группа — контрольная, лечение ран не проводили; 2-я — экспериментальная, химические ожоги обрабатывали разработанным составом № 1 на основе регенкура в течение 7 сут с последующей обработкой раневой поверхности составом № 2 в течение 14 сут; 3-я группа сравнения, лечение животных жирогормональной смесью: первые 7 сут составом № 1, последующие 14 сут — составом № 2.

Процесс заживления оценивали по клиническим и морфологическим критериям на 3, 7, 10, 14, 21-е сутки. Производили забор ткани из ран в пределах здоровых тканей с последующим гемостазом и послойным зашиванием раны, готовили гистопрепараты, которые окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по ван-Гизону. Статистическую обработку проводили методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

Таблица 1. Экспериментальные составы для терапии ожогов пищевода, г

Ингредиенты	Состав № 1	Состав № 2
Метронидазол	0,75	0,75
Преднизолон	0,05	—
Лидокаина гидрохлорид	0,1	—
Метилурацил	—	2,0
Лидаза	—	128 ЕД
Натрия сахаринат	0,24	0,24
Ароматизатор пищевой, идентичный натуральному	0,5	0,5
Регенкур	4,0	4,0
Глицерин	8,0	8,0
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0

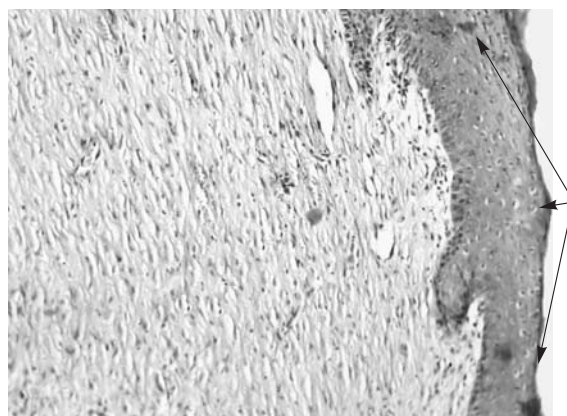


Рис. 2. Морфоструктура язвы кожи кролика в экспериментальной группе (лечение композициями на основе регенкура) на 14-е сутки ожогового процесса. Полная эпидермизация (указана стрелками) без выраженных воспалительных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического течения химического ожога на модели в контрольной и экспериментальной группах, а также группе сравнения представлены в табл. 2.

После ожога у животных всех групп на 3-и сутки наблюдали отек, инфильтрацию и гиперемию, но в контрольной группе эти явления были более выражены. На 7-е сутки развития ожогового процесса проявление указанных симптомов у животных экспериментальной группы существенно ослабевало, тогда как в группе сравнения признаки воспаления уменьшались менее интенсивно. В контрольной группе данные симптомы также сохранялись более продолжительное время. Вместе с тем на 7-е сутки у животных 2-ой и 3-ей групп раны начинали очищаться, фиксировалось появление грануляций. И вновь этот процесс был более выражен в экспериментальной группе, тогда как у контрольных животных скудные грануляции появлялись лишь на 14-е сутки. Десятые сутки развития ожогового процесса для групп 2 и 3 явились началом процесса эпителизации раны. Полная эпителизация ран у животных, леченных разработанными нами составами, наступала к 21-м суткам, а заживление раневых поверхностей у кроликов группы сравнения отставало на 2–3-е суток. В то же время, в контрольной группе животных к 21-м суткам наблюдалось только начало процесса эпителизации.

Полученные результаты подтверждены данными гистологических исследований. В качестве примера приводим морфологические изменения, наблюдаемые в ходе течения химического ожога на 14-е сутки при проведении местной терапии и без соответствующего лечения (рис. 1–3).

Морфологическая картина развития химического ожога без лечения (рис. 1) свидетельствует о том, что наряду с образованием грубоволокнистой соедините-

Таблица 2. Клиническое течение химического ожога кожи

Показатель	3-и сутки			7-е сутки			10-е сутки			14-е сутки			21-е сутки		
	К	Э	С	К	Э	С	К	Э	С	К	Э	С	К	Э	С
Отек, инфильтрация	+++	++	++	+++	+	++	++				+				
Гиперемия	+++	++	+++	++	+	++	+								
Появление грануляций					+++	+				+++	+			++	
Начало эпителизации								+++	+			++	+		
Полная эпителизация											++			+++	++

Примечание. К — контрольная группа, лечение ран не проводилось; Э — экспериментальная группа, лечение разработанными композициями на основе регенкура; С — группа сравнения, лечение жирогормональной смесью. Количеством знаков «+» обозначена степень выраженности процесса.

льной ткани диффузного характера сохраняется выраженная лейкоцитарная инфильтрация на границе с зоной некроза (на дне язвы). При этом эпидермизация выражена слабо, по всей толщине гистопрепарата наблюдается гранулематозная реакция.

Анализ гистологических препаратов на 14-е сутки исследований развития химического ожога у животных экспериментальной группы (рис. 2) позволяет сделать вывод, что на месте ожогового процесса преобладает зрелая соединительная ткань, лейкоцитарная инфильтрация выражена слабо, в поверхностных отделах хорошо выражена эпидермизация (регенерация эпидермиса).

В группе сравнения в этот период лейкоцитарная инфильтрация слабо выражена, идет созревание соединительной ткани. Эпидермизация выражена слабо, но лучше, чем в контрольной группе животных. При этом сохраняется отек дермы (рис. 3).

Таким образом, стихание клинических проявлений химического ожога, появление грануляций, начальная и полная эпителизация происходили в гораздо более короткие сроки в группах животных, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой. Важно отметить более благоприятное клиническое течение и опережение сроков регенерации ожоговой поверхности в группе, где раны обрабатывали разработанными нами композициями по сравнению с группой сравнения, где ожоги лечили жирогормональной смесью. В поздние сроки наблюдения определялось достоверное различие в степени выраженности рубца: в экспериментальной группе разрастание соединительной ткани происходило с умеренной коллагенизацией в поверхностных отделах раны, а в контрольной группе коллагенизация развивалась с вовлечением поверхностных и глубоких отделов тканей вплоть до мышечного слоя. Образование грубого рубца в контрольной группе, по-видимому, обусловлено длительно текущим воспалительным процессом в зоне повреждения, чего не происходит при лечении разработанными нами композициями.

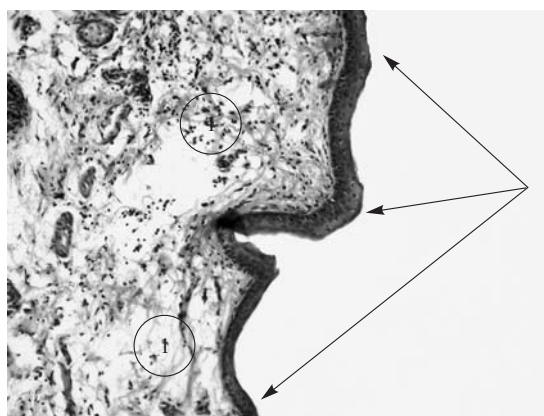


Рис. 3. Морфоструктура язвы кожи кролика в группе сравнения (лечение жирогормональной смесью) на 14-е сутки ожогового процесса. Восстановление эпителия (указано стрелками) в зоне деструкции при сохраняющемся отеке дермы (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

ВЫВОД

Предлагаемые составы на основе регенкура наряду с необходимой вязкостью и адекватными органолептическими свойствами оказывают выраженное благоприятное влияние на процесс заживления химического ожога в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. В. Вологодина, В. М. Воробьева, В. А. Кожевников, *Материалы 5-ой науч.-практ. конф.*, Барнаул (2003), сс. 155 – 156.
2. В. М. Воробьева, А. К. Смирнов, Д. Г. Полухин, Г. Ю. Боровинская, *Лекарственные растения в фармакологии и фармации: Материалы науч. конф.*, Барнаул (2004), сс. 33 – 35.
3. М. Д. Жуков, *Клин. хирургия*, № 1, (1973), 60 – 63.
4. В. А. Кожевников, В. Ф. Турецкова, А. К. Смирнов и др., *Материалы межобластной науч.-практ. конф. детских хирургов*, Кн. 1, вып. 2, Омск (2005), сс. 96 – 99.
5. Ю. Ф. Исаков, Э. А. Степанов, А. Ю. Разумовский, О. А. Тимошенко, *Дет. хирургия*, № 4, (1996), 4 – 9.
6. А. И. Калмыкова, *Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья*, НПФ “Био-Веста”; СибНИПТИП СО РАСХН, Новосибирск (2001).

7. В. А. Кожевников, В. М. Воробьева, А. К. Смирнов и др., Патент на изобретение № 2286781 (2006).
8. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств*, И. М. Перцев, И. А. Зупанец (ред.), Изд-во УкрФА, Харьков (1999).
9. А. А. Шалимов, В. Ф. Саенко, С. А. Шалимов, *Хирургия пищевода*, Медицина, Москва (1975).

Поступила 20.11.08

EXPERIMENTAL STUDY OF THE WOUND-HEALING EFFECT OF NEW DRUG COMPOSITIONS INTENDED FOR THE THERAPY OF ESOPHAGEAL BURNS

V. M. Vorob'eva, D. G. Polukhin A. V. Lepilov, and A. K. Smirnov

Altai State Medical University, pr. Lenina 40, Barnaul, Altai Krai, 656038, Russia

The anti-inflammatory and wound-healing effects of new formulations for the treatment of esophageal burns have been studied in Chinchilla rabbits with model chemical burns of skin. The healing process was evaluated according to the clinical and morphological criteria on the 3rd, 7th, 10th, 14th, and 21st day. It is established that the new drugs accelerate the regeneration of skin tissue in comparison to that in the control and reference groups of animals. At the late stage of skin regeneration, this is manifested by reliable differences in the degrees of cicatrization and tissue collagenization. Two hydrophilic polymer-based drug compositions, which are successively applied in accordance with the burn process development, exhibit pronounced anti-inflammatory and skin-regenerative effects. These formulations can be recommended for the therapy of esophageal burns.

Key words: Esophageal burns, local therapy, polymer-based compositions