На правах рукописи

СЕМИГЛАЗОВ
Александр Владимирович

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2024

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель:
Зиновьев Евгений Владимирович – доктор медицинских наук профессор

Официальные оппоненты:
Чмырев Игорь Владимирович – доктор медицинских наук доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра термических поражений, начальник кафедры

Островский Николай Владимирович – доктор медицинских наук профессор, государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический центр комбустиологии» Министерства здравоохранения Саратовской области, главный врач

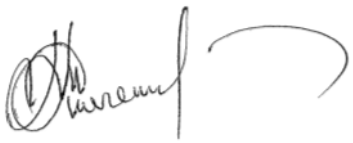
Ведущее учреждение – федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Защита диссертации состоится «17» мая 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.067.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, анатомический корпус, аудитория № 101)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47) и на официальном сайте: http://www.szgmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских
наук, профессор



Ткаченко А.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожоговые поражения кожного покрова – частый вид нозологий в структуре травматизма, что обусловливается значимостью технических факторов в современном образе жизни человека (Шабунина О.С., 2023). По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно констатируется 180 000 случаев смертей по причине ожогов, которые в большинстве наблюдений зафиксированы в странах с невысоким уровнем жизни (Малютина Н.Б. и соавт., 2021). Около 10% всех случаев летальных исходов от непреднамеренных травм происходят вследствие контакта с высокотемпературным фактором, электричеством или химическими веществами (Алексеев А.А. и соавт., 2021).

По данным официальных служб статистического учета, ежегодно в РФ регистрируется около 350 тысяч пострадавших от ожогов, среди которых преобладают случаи с поверхностными раневыми поражениями, лечение которых в большинстве случаев проводится амбулаторно (Грибань П.А. и соавт., 2023). За 2020 г в России зарегистрировано 313 500 случаев ожоговой травмы. Из общего числа пострадавших, госпитализируемых в стационар, у большинства также выявляются поверхностные и пограничные ожоги, требующие консервативного лечения (Митряшов К.В. и соавт., 2021).

Наиболее эффективными и часто применяемыми в практике лечения больных с пограничными ожогами считаются антисептические препараты – галогены и галогенсодержащие соединения (повидонйод, йодинол хлоргексидин), окислители (перекись водорода), кислоты и щелочи (борная кислота), соли металлов (нитрат серебра), детергенты (мирамистин) и т.д. (Горюнов С.В. и соавт., 2021). Однако каждая из перечисленных групп лекарственных средств обладает определенными недостатками (Даминов Ф.А. и соавт., 2022). В частности, антимикробная эффективность препаратов йода в отношении большинства микроорганизмов сохраняется лишь в течение 30 минут экспозиции (Mai B. et al., 2020). Сообщается о рисках повышенной чувствительности к данным препаратам и проявления аллергических реакций (Kruchevsky D. et al., 2023). Действие средств содержащих серебро более длительное, по сравнению с предыдущей группой, однако к ним развивается устойчивая резистентность микроорганизмов (Карякин Н.Н., Клеменова И.А., 2015). Йодсодержащие и серебросодержащие препараты также могут обладать цитотоксическим воздействием на организм человека, снижая возможность репаративной регенерации в зоне дефекта. Хлоргексидин, относящийся к галогенам – широко известный и активно применяемый антисептический препарат, достоинство которого – минимальное неактивное влияние на процесс заживления, при этом длительность антимикробного эффекта данного препарата нестабильна и составляет около 2-3 часов (Kopecki Z., 2021).

Одним из новых путей преодоления резистентности микроорганизмов является биохирургия. Случаи применения биологических способов лечения ран зафиксированы ещё в XVIII веке, когда очищение ран и подавление раневой инфекции проводили с помощью личинок насекомых рода Lucilia, Calliphora. Развитие данного направления позволило выделить основной антибактериальный

компонент личинок Calliphora vicina – комплекс природных антимикробных пептидов FLIP7, включающий в себя дефензины, цекропины, диптерицины и пролинбогатые пептиды (Лузан А.С. и соавт., 2020). По сравнению с другими лекарственными средствами, данный комплекс обладает широким спектром антибактериальной активности и к нему не развивается устойчивость патогенных штаммов (Chernysh S. et al., 2016), он эффективно разрушает защитный барьер бактериальной биопленки, тем самым обеспечивая более эффективное действие системных и местных антибактериальных препаратов, что обусловливает снижение риска развития инфекционных осложнений (Gordya N. et al., 2017). Комбинация комплекса природных антимикробных пептидов FLIP7 с гелем редкосшитых акриловых полимеров позволило разработать перспективное гидрогелевое раневое покрытие, которое позволяет не только элиминировать патогенную микрофлору, но и стимулировать репаративную регенерацию в ране (Костяков Д.В. и соавт., 2020).

Несмотря на обширный перечень доступных современных средств местного лечения, результаты оказания медицинской помощи пострадавшим с пограничными ожогами кожи нельзя назвать удовлетворительными. Относительно высокая частота гнойно-воспалительных осложнений (до 40%), вызванная полирезистентными, зачастую внутрибольничными штаммами микроорганизмов, свидетельствует о недостаточной эффективности используемых антисептических и антибактериальных препаратов. При этом низкая информированность пострадавших о тяжести ожоговых поражений, а также неадекватный подход к их местному на догоспитальном этапе способствует гибели массива тканей, находящихся в пограничном состоянии и, как следствие, углублению ожога. Это обусловливает актуальность исследований, направленных на поиска новых, высокоэффективных средств для местного лечения такого вида травм.

Степень разработанности темы исследования. Исследование основано на материалах научных работ отечественных и зарубежных авторов, в которых проведен анализ особенностей патогенеза, клинической картины и результатов оценки различных методов хирургического лечения пострадавших с пограничными (дермальными) ожогами кожи (Алексеев А.А. и соавт., 2021; Семёнова Н.В. и соавт., 2021; Артикходжаева Б.А., 2023; Борисов В.С. и соавт., 2023; Теплов В.О. и соавт., 2023; Грибань П.А. и соавт., 2023; Султанова К.Т. и соавт, 2023; Sun A. et al., 2022; Bold B.E. et al., 2022; Tracy L.M. et al., 2023; Nitsani Y. et al., 2023). На сегодняшний день ввиду неоднозначной тактики лечения пострадавших с пограничными ожогами кожи данный вопрос остается открытым (Хлыстова К.А. и соавт., 2023). Дискутабельным остается вопрос об алгоритме оказания медицинской помощи пациентам с пограничными ожогами кожи с учётом особенностей течения раневого процесса и патогенетически-обоснованного выбора метода местного лечения у таких пациентов (Червоткина Д.Р., 2022). Это является поводом для предпринятого специального исследования.

Цель исследования: улучшить результаты оказания медицинской помощи пострадавшим с пограничными ожогами кожи за счет применения геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность использования традиционных методов восстановления дефектов кожи у пострадавших с пограничными ожогами.
2. Выявить основные причины неудовлетворительных результатов традиционных методов стимуляции заживления пограничных ожоговых ран неоперативными технологиями.
3. Обосновать целесообразность местного применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами в лечении пациентов с пограничными ожогами кожи.
4. Определить место и роль методик местного применения комплекса природных антимикробных пептидов в алгоритмах лечения пострадавших с пограничными ожогами кожи.

Научная новизна исследования

В работе впервые рассмотрены новые методики устранения пограничных видов ожогов с учетом особенностей течения типовых патологических процессов, характерных для данного вида повреждений. Впервые экспериментально обоснована эффективность местного воздействия на регенерацию раневых поверхностей при пограничных ожогах с использованием геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP7. С позиции доказательной медицины установлено, что под воздействием комплекса пептидов FLIP7 в условиях влажной среды в зоне дермальных ожоговых повреждений оказывается возможным эффективно элиминировать патогенные штаммы микроорганизмов. Впервые осуществлены сравнительные характеристики ранозаживляющего эффекта при использовании геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP7 в случаях применения традиционных методов ведения пограничных ожогов. Научно сформулированы критерии (показания) к применению предлагаемой методики в клинической практике и ее места в разработанном алгоритме обследования и лечения пострадавших.

Теоретическая и практическая значимость работы. Научно-практическая значимость диссертационного исследования обусловлена значительной долей пострадавших с обширными ожогами в общей структуре травматизма в нашей стране, высокой частотой осложненного течения раневого процесса и риска летального исхода в таких наблюдениях. Полученные данные позволят оценить результаты традиционного лечения пострадавших с пограничными ожогами, а также выявить основные причины их неудовлетворительных результатов. В ходе исследования проведен анализ существующих и перспективных методов, оценена целесообразность и эффективность их применения у данной категории пострадавших. Использование предложенного метода позволяет снизить частоту гнойных осложнений, а также ускорить процессы очищения и заживления пограничных ожоговых ран. Разработанный алгоритм, учитывающий особенностей течения раневого процесса и включающий применение патогенетически-обоснованного метода местного лечения, позволяет улучшить результаты оказания медицинской помощи пациентам с пограничными ожогами кожи.

Методология исследования. Методологическая основа работы предусматривала последовательное применение методов научного познания в нескольких разделах научных изысканий. Первый раздел посвящен целенаправленному изучению источников отечественной и зарубежной литературы, отражающих проблематику и состояние вопроса применения ранней хирургической обработки и особенностях консервативного лечения у пострадавших с обширными пограничными (дермальными) ожогами кожи. Во второй раздел работы включены результаты ретроспективной оценки эффективности применения традиционных методик консервативного лечения пограничных (дермальных) ожоговых ран. Третий диссертационный раздел заключается в экспериментальном исследовании с постановкой опытов на мелких лабораторных животных (крысах) с комплексной оценкой особенностей течения раневого процесса в пограничной (дермальной) ожоговой ране при использовании разных ранозаживляющих препаратов, в т.ч. с комплексом FLIP7. В четвертом разделе работы оказалось возможным убедиться в высокой эффективности разработанного способа устранения пограничных (дермальных) ожоговых ран, применении гидрогелей с комплексом пептидов FLIP7 в сравнении с традиционными методами местного консервативного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пограничные ожоговые раны (II степени по МКБ-10) характеризуются особенностями клинической картины, отличающих их от поражений I и III степени. К таким особенностям могут относиться большая длительность I и II фаз раневого процесса; выраженная контаминация раневых дефектов микрофлорой; высокая частота инфекционных осложнений. Нерациональная тактика оказания медицинской помощи пострадавших с данным видом травмы способствует повышению частоты неудовлетворительных результатов лечения.

2. Неудовлетворительные результаты оказания медицинской помощи пострадавшим с пограничными (дермальными) ожогами кожи обусловлены не только ошибками при постановке диагноза, но и выбором неадекватной тактики ведения таких ран без учета патофизиологических особенностей течения типовых процессов. Отказ от патогенетически обоснованного метода лечения пограничных (дермальных) ожоговых ран являются причиной длительных сроков госпитализации.

3. Природные антимикробные пептиды FLIP7 эффективно воздействуют на патогенные микроорганизмы, в т.ч. антибиотикорезистентные штаммы. Использование гидрогеля с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 позволит сократить длительность госпитализации обожжённых с пограничными (дермальными) ожогами и снизить частоту осложнений течения раневого процесса.

4. Алгоритм оказания медицинской помощи пострадавшим с пограничными (дермальными) ожогами кожи должен предусматривать активное применение гидрогеля с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 уже с первых суток госпитализации пострадавших, что обеспечивает оптимальные условия течения раневого процесса с учетом особенностей типовых патологических процессов, характерных для таких ран.

Степень достоверности исследований. Определяется репрезентативным объёмом групп клинических наблюдений, использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования, а также общепринятыми способами статистической обработки данных, адекватных задачам. Формулировка выводов, положений, выносящихся на защиту, контента прогностических рекомендаций аргументирована системным анализом данных при достаточном объеме выборок разноплановых исследований.

Апробация результатов работы. Результаты исследований доложены на: Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский септический форум-2020» (Санкт-Петербург, 2020); V Съезде ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана и I конгресса Евроазиатского сообщества, экстренной медицины (Ташкент, 2021), Форуме комбустиологов России (Суздаль, 2021); XX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь – 2021» (Санкт-Петербург, 2021); Научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения – 2022» (Санкт-Петербург, 2022); Научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения – 2023» (Санкт-Петербург, 2023); Межрегиональной конференции с международным участием «Инновационные технологии в комбустиологии», посвящённой 50-летию комбустиологической службы Кубани (Краснодар, 2023).

Реализация результатов исследования. Результаты работы используются в учебном процессе учебного центра ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России при проведении занятий со студентами и клиническими ординаторами.

Основные положения диссертации используются в практической деятельности врачей-хирургов ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ГУЗ Областной клинический центр комбустиологии (г. Саратов), ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород), ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва), ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края (Краснодар).

Публикации на тему исследования. Материалы настоящего исследования представлены в 11 печатных работах, в том числе 2 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. Получены два патента РФ на изобретения.

Личный вклад автора заключается в проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме (100%), составлении программы исследования (100%), разработке карты обработки медицинских документов с набором параметров (100%), сборе и анализе данных, формировании базы данных (95%), математическом анализе и статистической

обработке материалов (95%). В целом личный вклад автора в исследование превышает 95%.

Объем и структура диссертации. Научная работа включает введение, обзор литературы, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материал изложен на 152 страницах компьютерного набора, иллюстрирован 42 рисунками, 1 схемой, содержит 17 таблиц. Список литературы состоит из 224 источников, из них 111 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертационное исследование включает два раздела: клинический (ретроспективное и проспективное исследование) и экспериментальный.

Ретроспективная часть клинического раздела основана на результатах анализа результатов лечения 569 пациентов с пограничными ожогами кожи, госпитализированных в отдел термических поражений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2014-2021 гг. В ходе работы изучались данные медицинских карт, операционных журналов, ежегодных отчетов. Углубленно анализировались особенности течения раневого процесса в пограничных ожоговых ранах по сравнению с поражениями другой глубины, а также изучались причины неудовлетворительных результатов их лечения.

Проспективное исследование включало оценку особенностей оказания медицинской помощи с использованием новой методики лечения пограничных (дермальных) ожогов кожи у 60 таких пострадавших, находившихся на лечении в ожоговом центре института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе в 2019-2023 гг. В ходе работы был осуществлен сравнительный анализ эффективности традиционных способов ведения и местного применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами FLIP7 при лечении дермальных ожогов с использованием планиметрического и микробиологического методов. Дополнительно выполнена оценка общего состояния пациентов, а также динамика лабораторных показателей.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Экспериментальный раздел диссертационного исследования выполнен в научно-исследовательской лаборатории экспериментальной хирургии НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ в 2020-2022 гг. В работу было включено 80 взрослых белых беспородных крыс линии Wistar обоего пола массой 200-250 г., разделенных на 4 равные группы: контроль (без лечения), влажно-высыхающие повязки с йодопироном, мазь левомеколь, гидрогель с комплексом FLIP7. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с международными и отечественными нормативно-правовыми документами. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Ожоговая рана моделировалась по собственной оригинальной методике (рационализаторское предложение ВМедА им. С.М. Кирова №14287/1 от 19.01.2016). Для оценки

динамики и особенностей течения раневого процесса применялся планиметрический, микробиологический и морфологический методы исследования.

В работе с данными применялись как абсолютные/относительные значения, так и процентные показатели. Анализ частотных показателей осуществлялся с применением непараметрического критерия χ^2. Статистическая значимость полученных различий в количественных параметрах оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Выбор критерия основывался на объеме выборки и подчинению закону нормального распределения, который определялся критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Альтернативная гипотеза принималась при уровне значимости $p<0,05$.

Основные результаты исследований

Результаты ретроспективного исследования. Результаты сравнительной оценки течения раневого процесса при поверхностных, пограничных, а также глубоких ожогах кожи у пострадавших анализируемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика особенностей течения раневого процесса ожогов различной глубины поражения

Характеристика ожогов по глубине	Средняя продолжительность периода (M±m), сутки					Частота осложнений, %
	сосудистая реакция	очищение	рост грануляционной ткани	эпителизация	окончательное заживление	
поверхностные	2,7±1,5	4,8±1,8	–	6,1±1,5	9,6±1,2	12
пограничные (дермальные)	4,4±1,9[1,2]	13,2±1,5[1,2]	–	17,5±1,8[1]	20,1±1,7[1]	47
глубокие	7,1±1,9[1]	27±2,5[1]	34,2±2,2	–	–	87

Примечание – Т-критерий Стьюдента: [1] $p<0,05$ по сравнению с поверхностными ожогами кожи; [2] $p<0,05$ по сравнению с глубокими ожогами кожи

Результаты сравнительной оценки динамики течения раневого процесса в пограничных ожоговых ранах с учетом выбранной тактики их ведения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка методов консервативного лечения пограничных (дермальных) ожогов кожи

Технологии местного воздействия на раневые поверхности	Средняя продолжительность периода (M±m), сутки				Частота осложнений, %
	воспаления	очищения	эпителизации	окончательного заживления	
влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика	13,2±1,5	14,1±2,6	26,7±1,1	28,3±1,9	35,6
антибактериальные мази	10,2±1,8[1]	11,8±2,1[1]	22,8±1,8[1]	24,1±1,9[1]	29,5
гидрогели на основа редкосшитых акриловых полимеров	7,1±1,3[1,2]	9,1±1,9[1,2]	15,4±1,7[1,2]	18,4±1,8[1,2]	16,1
покрытия на основе биорезорбируемых полимеров	8,9±1,7[1]	10,8±1,9[1]	18,1±1,5[1,2]	21,2±2,1[1,2]	18,6

Примечание – Т-критерий Стьюдента: [1] $p<0,05$ по сравнению с результатами использования влажно-высыхающих повязок; [2] $p<0,05$ по сравнению с результатами использования мазей; [3] $p<0,05$ по сравнению с результатами использования раневых покрытий

Установлено, что на фоне применения гидрогелей редкосшитых акриловых полимеров признаки воспалительной реакции купировались уже к 7-м суткам лечения, что меньше на 46,2% ($p<0,05$) и 30,3% ($p<0,05$) по сравнению с результатами использования влажно-высыхающих повязок с антисептиками и повязок с антибактериальными мазями. Средняя продолжительность периода очищения ран от раневого детрита при данной тактике их ведения сокращалась до 9-ти суток. Наибольшим ранозаживляющим эффектом обладали гидрогели на основе редкосшитых акриловых полимеров. На фоне их применения активная смешанная эпителизация ожоговых ран начиналась на 14-е сутки наблюдения, а окончательное заживление таких ран было констатировано к 18-м суткам, что меньше на 73,4% ($p<0,05$) и 53,8% ($p<0,05$) результатов при использовании влажно-высыхающих повязок с йодопироном. Закономерно аппликация гидрогелей редкосшитых

акриловых полимеров позволила снизить частоту инфекционных осложнений до минимального значения – 16,1%.

Данные, представленные на рисунке 1, позволяют сделать вывод о том, что при оказании помощи таким пациентам в хирургических отделениях поликлиник и травматологических пунктах чаще всего применялись устаревшие методики, а именно влажно-высыхающие повязки с растворами антисептиков – 88% и 92% случаев, соответственно. Применение антибактериальных мазей, гидрогелей и раневых покрытий отмечено практически в единичных случаях. Максимальная частота их использования не превышала 6%.

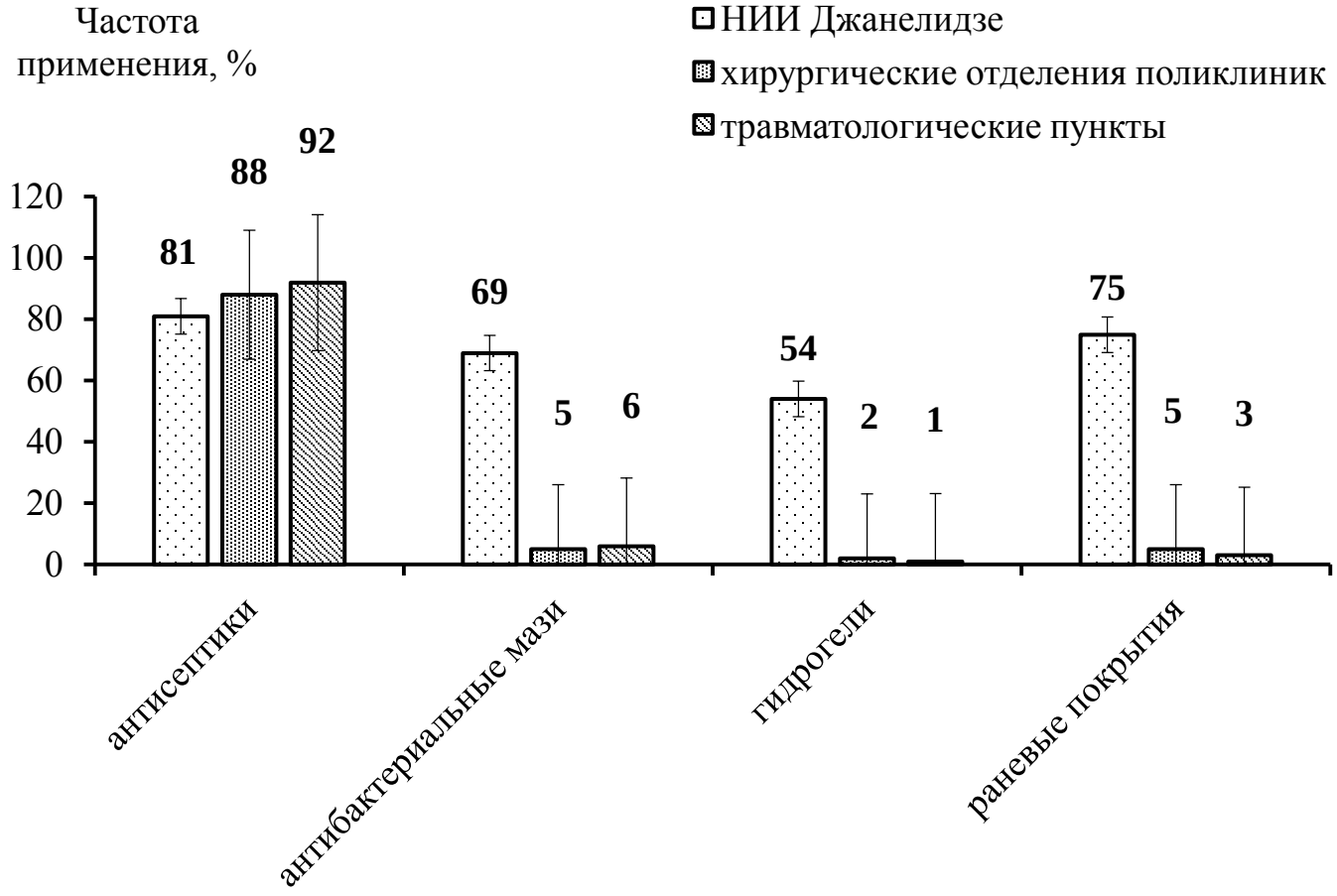


Рисунок 1 – Частота использования ранозаживляющих средств при пограничных (дермальных) ожогах кожи в различных медицинских учреждениях

Частота направлений пациентов с осложненным течением раневого процесса в пограничных ожогах кожи для дальнейшего лечения в отдел термических поражений ГБУ СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе представлен на рисунке 2. Отсутствие адекватного лечения на догоспитальном этапе способствовало высокой частоте осложнений течения раневого процесса. Практически в каждом третьем случае (26% наблюдений) возникала необходимость перевода пострадавших с пограничными ожогами кожи для дальнейшего лечения в специализированные центры.

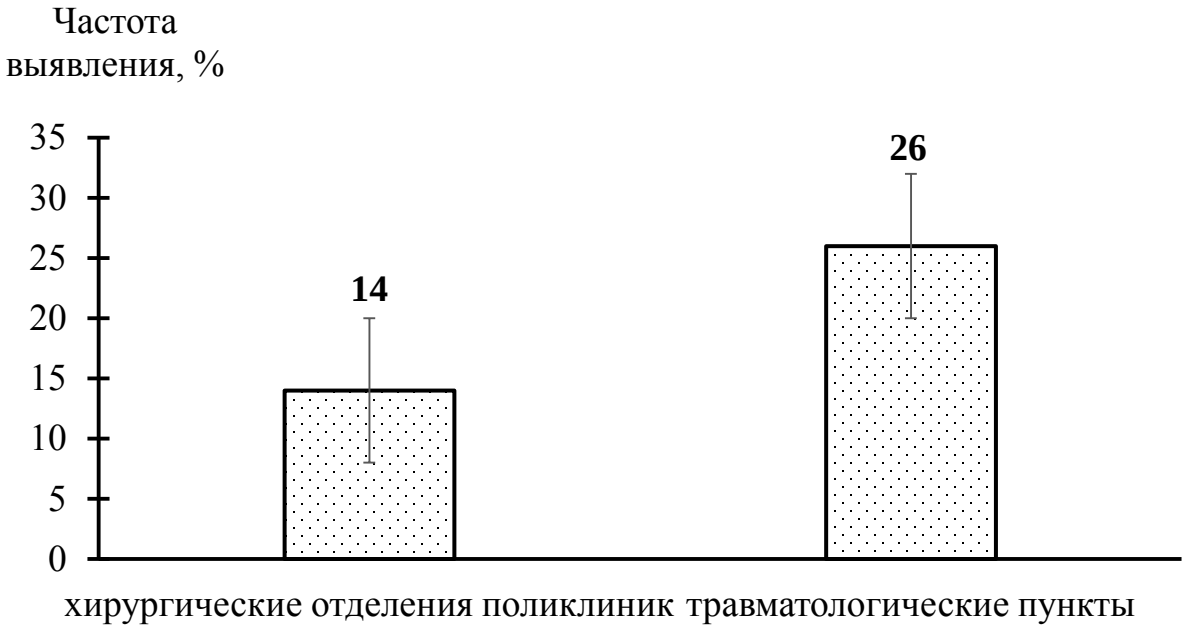


Рисунок 2 – Частота направлений пациентов на госпитализацию в ожоговый центр института скорой помощи из учреждений здравоохранения первичного звена

Результаты экспериментального исследования. Оценка динамики заживления экспериментальной пограничной ожоговой раны на фоне при применении различных методов обработки раневых поверхностей осуществлялась на основании параметров, представленных на рисунке 3.

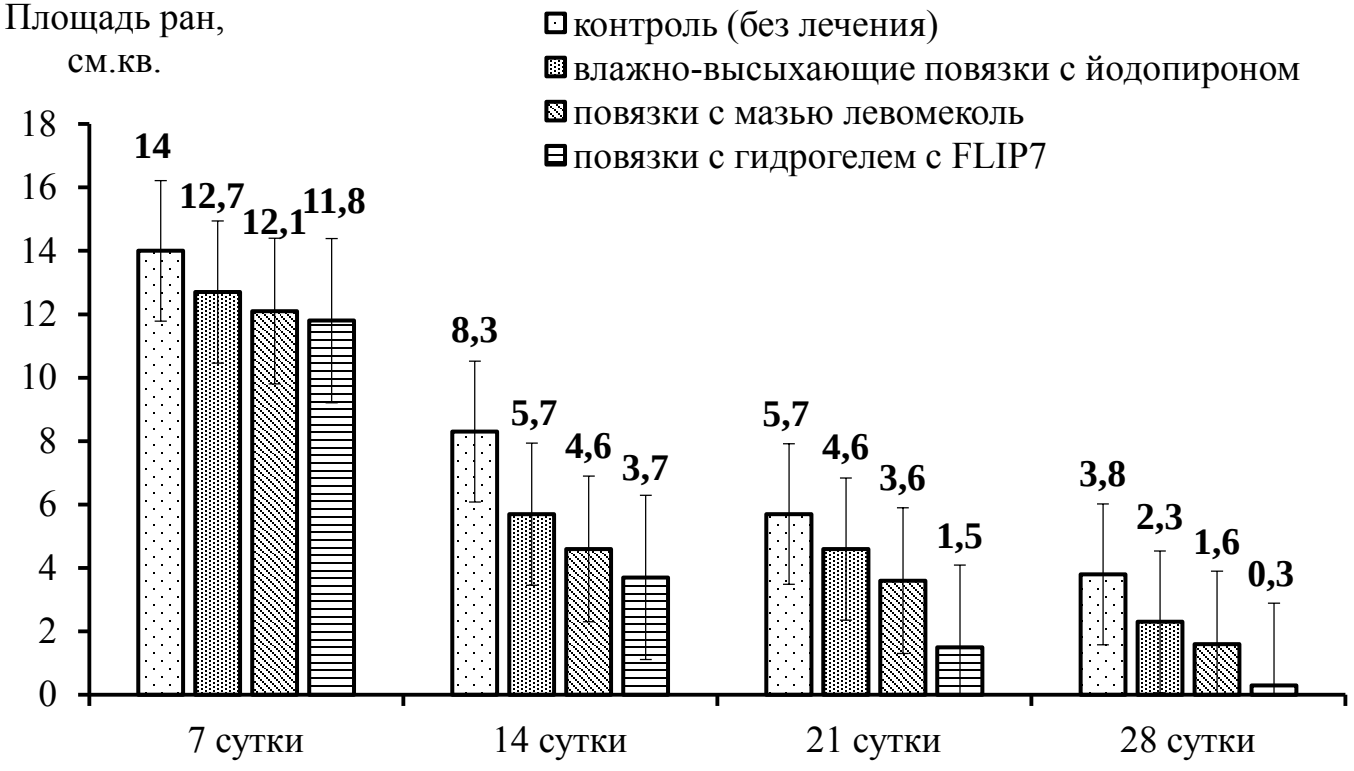


Рисунок 3 – Параметры планиметрической оценки пограничных (дермальных) ожоговых ран с учетом выбора метода лечения

Установлено, что ранозаживляющий эффект в группе животных, где применялся гель редкошитых акриловых полимеров с комплексом антимикробных пептидов FLIP7, был выше наивысшим. Уже к исходу первой недели исследования площадь экспериментальной раны составляла 11,8 см2, что 15,7% ($p<0,05$) меньше по сравнению с контролем. На крайней точке контроля, которая соответствовала 28 суткам, наименьшая площадь ожога отмечена при использовании гидрогеля с FLIP7 – 0.3см2, что 92,1% ($p<0,01$), 86,9% ($p<0,05$), 81,2% ($p<0,05$) меньше относительно контроля, влажно-высыхающих повязками с йодопироном и антибактериальной мазью левомеколь.

Оценка антибактериальной активности сравниваемых методов лечения была выполнена в отношении Staphylococcus aureus 209P (рис. 4).

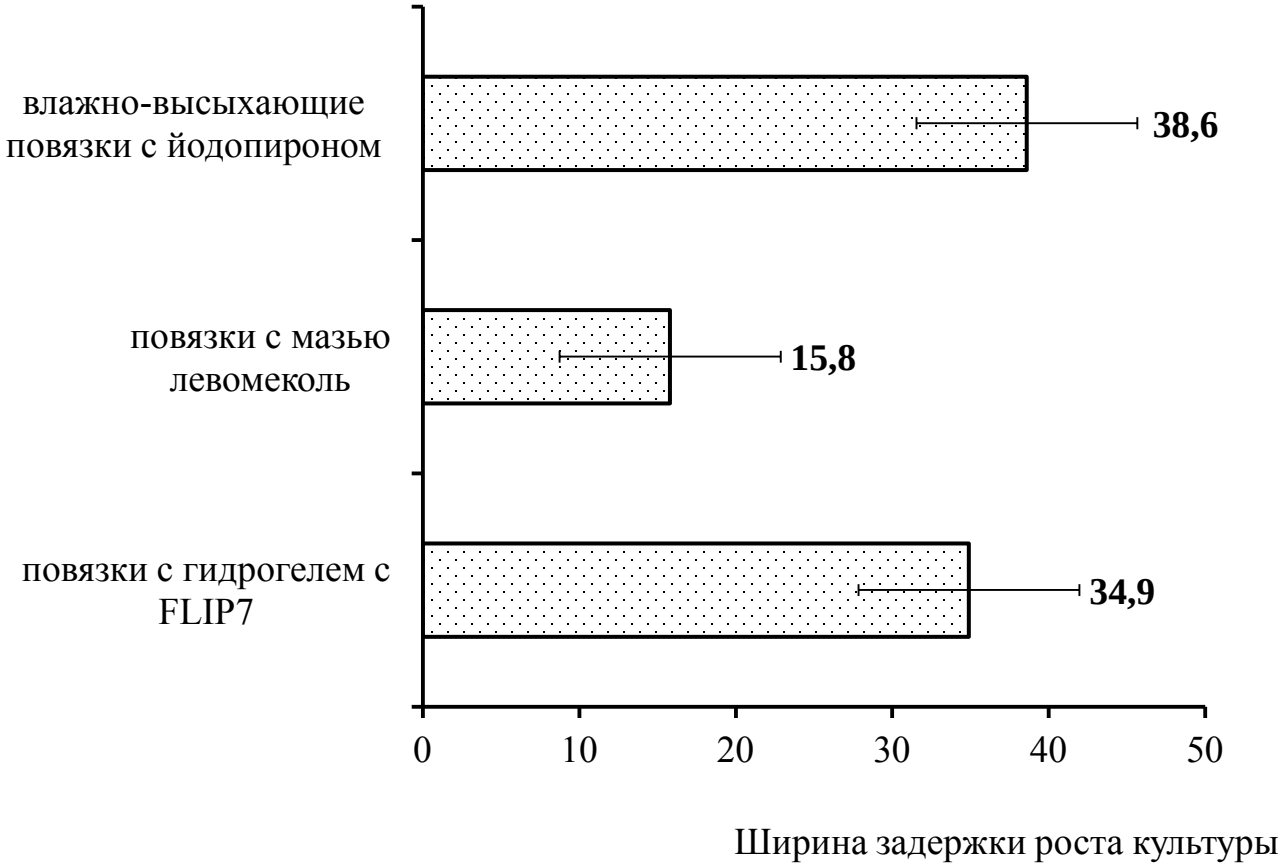


Рисунок 4 – Показатели антибактериальной активности медикаментозных, используемых для местной обработки пограничных (дермальных) ожогов

Результаты, представленные на рисунке 4, позволяют сделать вывод о том, что антибактериальная активность гидрогеля с комплексом FLIP7 в отношении Staphylococcus aureus 209P была сопоставима с йодсодержащим антисептическим препаратом йодопирон. Разница между зонами задержки роста микроорганизмов в данных группах не превышала 9,5% ($p>0,05$). Комплексное воздействие гидрогеля с FLIP7 на раневой процесс позволило добиться минимальной частоты инфекционных осложнений и показателя летальности в данной группе животных – 10% и 5%, что,

соответственно, в 2,5 раза и в 2 раза меньше по сравнению с результатами применения многокомпонентной мази левомеколь.

Результаты проспективного исследования. В ходе клинического исследования была проведена оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 при лечении пострадавших с пограничными ожогами кожи. Результаты анализа цитограмм мазков-отпечатков с поверхности таких ран приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Количество лейкоцитов и фибробластов в мазках-отпечатках пограничных (дермальных) ожоговых ран с учетом технологии их обработки

Технологии местного воздействия на раневые поверхности	Среднее значение показателя, балл, Me ($Q_{25;}$ Q_{75})					
	лейкоциты			фибробласты		
	0-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	0-е сутки	4-е сутки	7-е сутки
влажно-высыхающие повязки с йодопироном	4 (3; 4)	4 (3; 4)	2 (1; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 2)
повязки с мазью левомеколь	4 (3; 4)	3 [1] (3; 3)	1 [1] (1; 2)	0 (0; 1)	1 [1] (1; 2)	2 [1] (1; 2)
повязки с гидрогелем на основе FLIP7	4 (3; 4)	3 [1] (1; 4)	0 [1,2] (0; 0)	0 (0; 1)	2 [1,2] (2; 4)	0 [1,2] (0; 0)

Примечание – U-критерий Манна-Уитни: [1] $p<0,05$ по сравнению с результатами, полученными при использовании влажно-высыхающих повязок; [2] $p<0,05$ по сравнению с результатами, полученными при использовании мази левомеколь

К 4-м суткам наблюдения на фоне применения гидрогеля с FLIP7 в мазках отпечатках наблюдались лишь единичные лейкоциты. При оценке количества фибробластов в мазках-отпечатках отмечена обратная тенденция. К 4-м суткам наблюдения в группе пациентов, у которых для обработки ран использовали гель редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7, фибробласты выявлялись в умеренном количестве, т.е. покрывали до 35% поля зрения.

Результаты микробиологической картины, представленные на рисунке 5, позволяют заключить, что до начала аппликации на ожоговые раны геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 у 19 (95% наблюдений) последние были обычно инфицированы 6-ю

видами патогенных микроорганизмов. Чаще всего у данных пациентов при бактериологическом исследовании верифицировался Staphylococcus aureus – 12 наблюдений. К 4-м суткам исследования общее количество наблюдений с инфицированной ожоговой раной снизилось с 95% до 60%. Анализ микробиоты ожоговых ран свидетельствовал о равномерном распределении всех представленных видов микроорганизмов. К исходу исследования (7-е сутки наблюдения) ожоговые раны практически полностью эпителизировались.

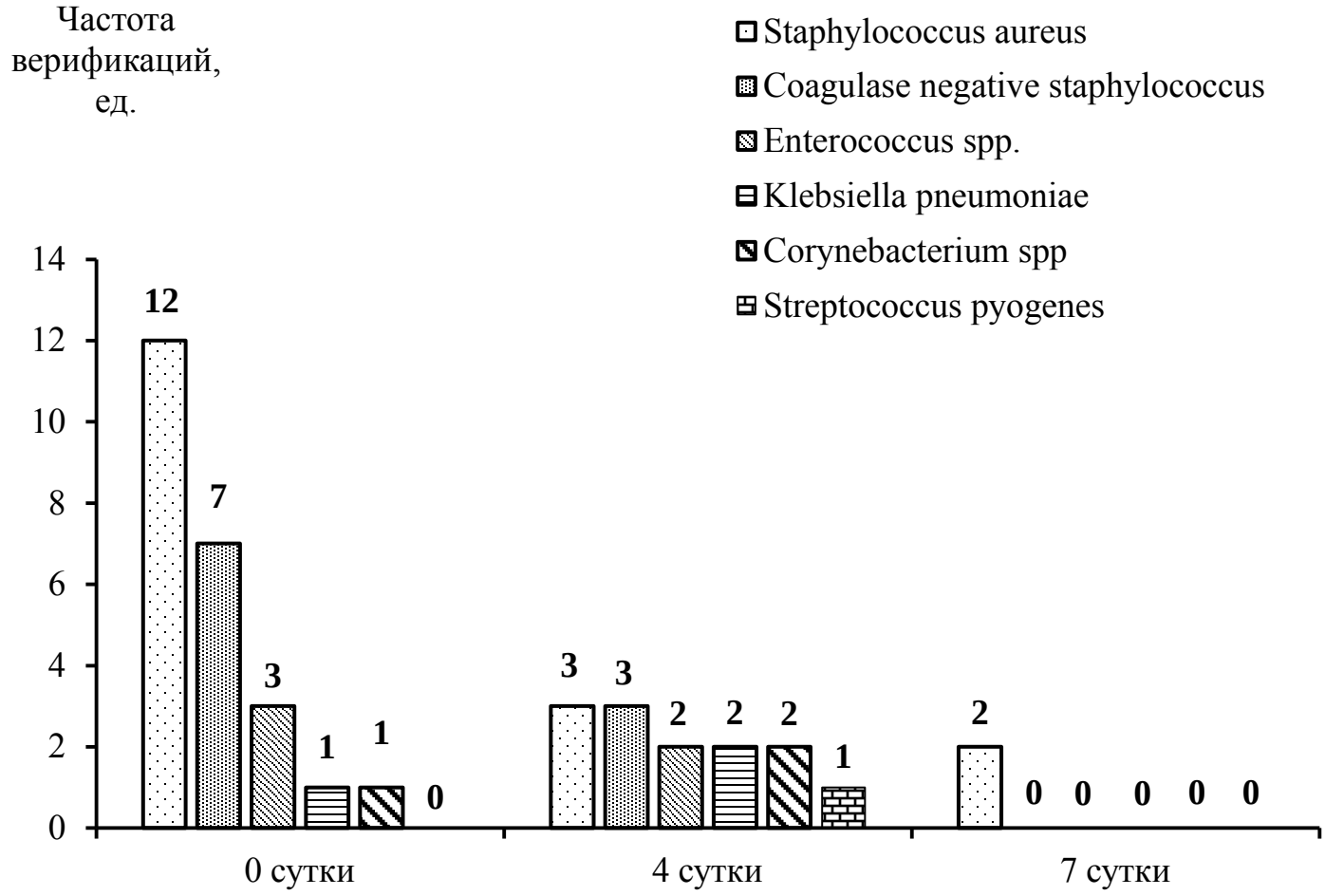


Рисунок 5 – Динамика микробиологической картины пограничных (дермальных) ожоговых ран на фоне лечения гелем с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7

Планиметрическая оценка результатов восстановления целостности кожного покрова в анализируемых группах пациентов представлена на рисунке 6.

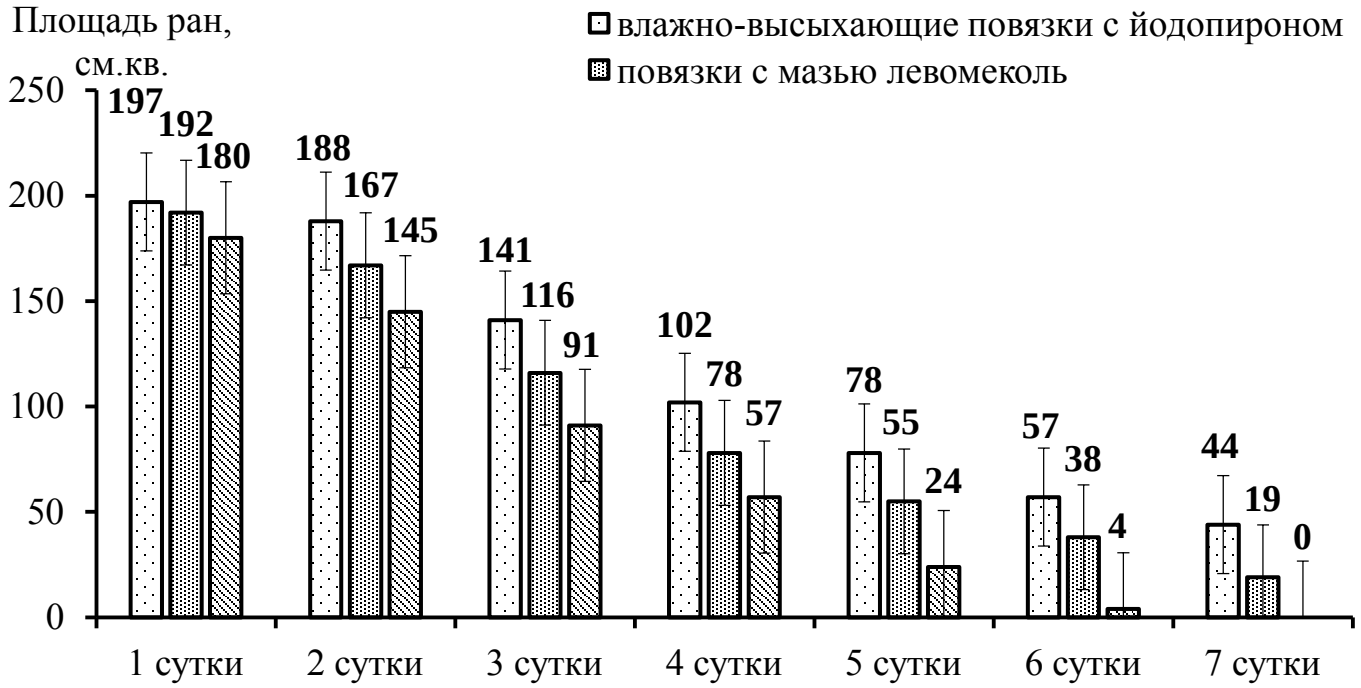


Рисунок 6 – Распределение наблюдений по параметрам планиметрической оценки пограничных (дермальных) ожоговых ран с учетом сроков наблюдения и выбора метода воздействия

Наибольшая скорость сокращения площади ран и интенсивность репаративной регенерации отмечена при использовании геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7. Уже на первые сутки исследования в этой группе пациентов отмечено сокращение площади ожоговой раны в среднем до 180 см, что на 6,25% ($p<0,05$) и 8,6% ($p<0,05$) меньше, чем при использовании влажно-высыхающих повязок с йодопироном и антибактериальной мазью на водорастворимой основе левомеколь. На вторые, третьи и четвертые сутки наблюдения установленная тенденция сохранялась. Однако значимых ($p<0,05$) различий с группой сравнения, в которой использовалась многокомпонентная антибактериальная мазь левомеколь, удалось достичь лишь в первой из изученных контрольных точек (на 2-е сутки). К исходу недели наблюдения интенсивность репаративной регенерации продолжала оставаться на высоком уровне, что позволило на 7-е сутки исследования в большинстве случаев добиться полной эпителизации ран во всех наблюдениях. Среднее значение площади ожоговой раны при использовании геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 составило 0 (0; 2) $см^2$, в то время как в группе исследования, когда для устранения ран использовались влажно-высыхающие повязки с йодопироном и антибактериальную мазь на водорастворимой основе левомеколь, данный показатель соответствовал 44 (34; 51) $см^2$ и 19 (16; 33) $см^2$.

Заключение. Использование разработанного алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с пограничными ожогами кожи, позволит повысить эффективность и непосредственные результаты оказания помощи такой категории пострадавших.

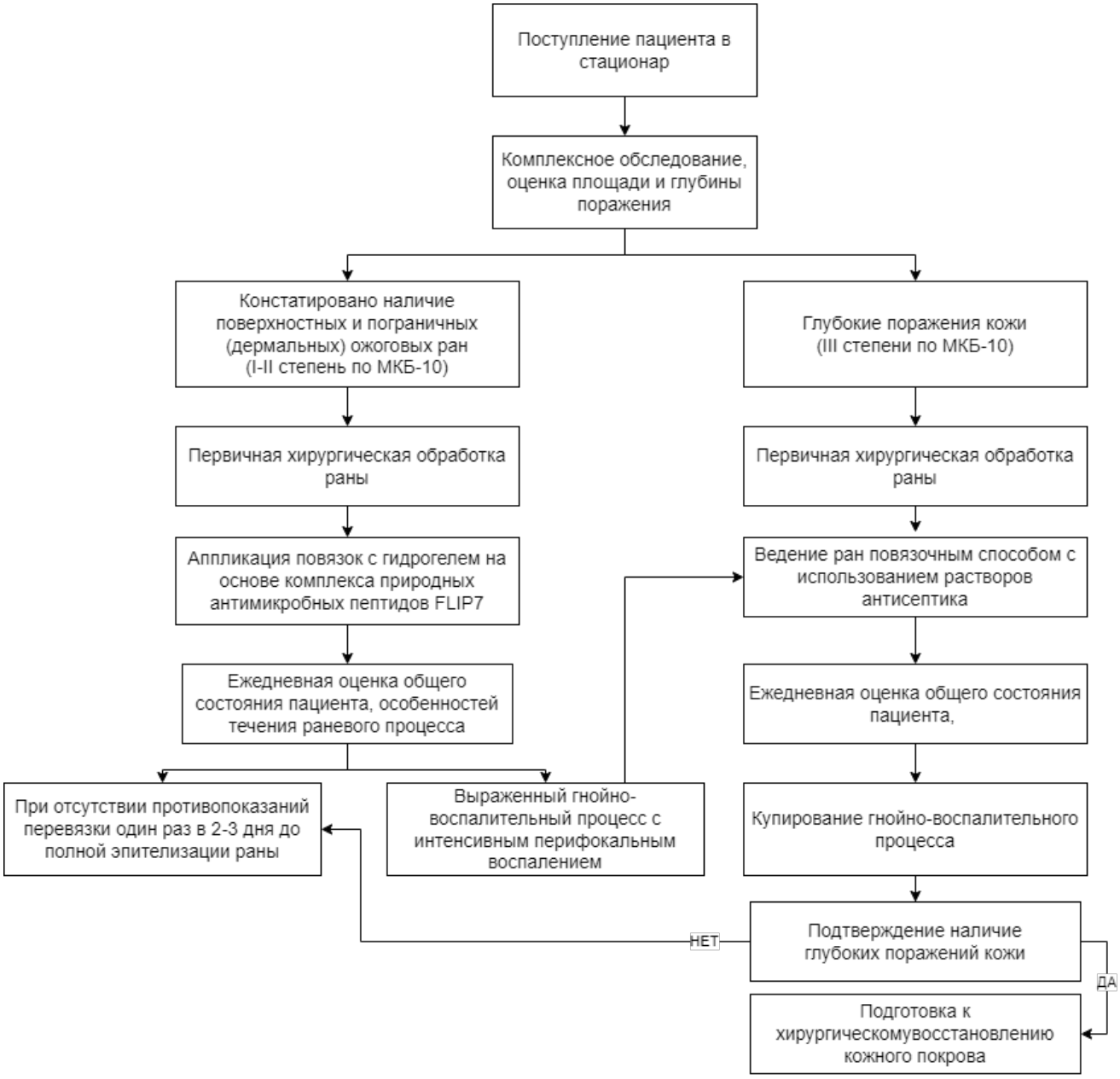


Схема 1 – Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с пограничными ожогами кожи учётом особенностей течения раневого процесса и патогенетически-обоснованного выбора методик местного лечения с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7

ВЫВОДЫ

1. Пограничные (дермальные) ожоговые раны обладают существенными особенностями течения типовых патологических и репаративных процессов. Изменение длительности течения периодов воспалительной и пролиферативной фаз раневого процесса обусловлено, одновременной контаминацией значительным количеством микроорганизмов, в т.ч. антибиотико-резистентных штаммов формирующих биологические пленки, высокой частотой гнойных осложнений, облигатным формированием зон вторичного некроза, замедлением процессов демаркации и очищения от нежизнеспособных тканей. Использование традиционных методов восстановления дефектов кожи у пострадавших с пограничными ожогами, не учитывающих особенности течения типовых патологических процессов характерных для таких поражений, приводит к длительным срокам их госпитализации и высокой частоте гнойных осложнений.

2. Неудовлетворительные результаты оказания традиционной медицинской помощи пострадавши с пограничными (дермальными) ожогами кожи обусловлены: отсрочкой оказания медицинской помощи более 12 часов с момента травмы (53%); высокой частотой самолечения термических поражений (61%); отказом от использование патогенетически обоснованных методов в условиях влажной среды (92%); одновременная контаминации раны патогенными микроорганизмами в количестве от 2 до 4-х представителей (86%).

3. Патогенетическую направленность купирования типовых патологических процессов в пограничных (дермальных) ожоговых ранах, имеют методики их местного лечения с использованием гидрогеля с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 применение которого позволяет оптимизировать течение раневого процесса, эффективно элиминировать патогенную микрофлору и сократить сроки эпителизации ожоговой раны на 93%.

4. Алгоритм оказания помощи пострадавшим с пограничными ожогами раны должен включать целенаправленную диагностику глубины поражения, а также комплексный, патогенетически-обоснованный подход к выбору методики местного лечения таких поражений с использованием гидрогеля с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7, выделяемыми насекомых рода Lucilia, Calliphora уже с первых суток после травмы, с переходом на влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика в случае выраженного гнойно-воспалительного процесса в ране, что позволяет сократить общие сроки госпитализации пациентов в 2-2,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении обожженного в стационар необходимо целенаправленно оценить его общее состояние, площадь и глубину поражения кожи, выявить наличие глубоких ожоговых поражений, выполнить первичную хирургическую обработку, вскрытие пузырей, удаление отслоившегося/слущенного эпидермиса, фибрина, депиляцию, в т.ч. прилегающих интактных участков, обработку раствором не агрессивного антисептика.

2. В случаях интенсивного перифокального воспаления, достоверно глубокого поражения кожи (III степени по МКБ-10), а также выраженного гнойно-воспалительного процесса, местное лечение целесообразно под повязками с антисептическими растворами, антибактериальными мазями или биополимерными раневыми покрытиями.

3. В случаях диагностики поверхностных и пограничных (дермальных) ожогов кожи (I-II степени по МКБ-10), их неосложненного течения в ранние сроки после травмы, на раневую поверхность тонким слоем толщиной не более 2-3 мм наносится гидрогель с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 и закрывается стерильными салфетками. Область поражения фиксируется повязками для дополнительной механической защиты. В течении всего периода лечения ведется наблюдение за состоянием ожоговой раны: оценивается характер и количество отделяемого, его тип (серозное, геморрагическое, гнойной и тд.), интенсивность перифокального воспаления. Частота перевязок – через одни-двое суток до окончательной эпителизации.

4. В случае развития в ожоговой ране выраженного гнойно-воспалительного процесса проводится смена консервативной тактики на повязочный метод с использованием растворов антисептика до его купирования, с последующим возвратом к гидрогелю с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработанный метод лечения пограничных (дермальных) ожогов кожи с использованием гидрогелей на основе комплекса природных антимикробных пептидов FLIP7 может послужить основанием для модификации традиционных способов ведения глубоких ожоговых поражений, в т.ч. послеоперационных ран. Результаты, полученные в настоящем исследовании, также могут послужить основанием для создание новых перспективных ранозаживляющих, в т.ч. биорезорбируемых, раневых фармацевтических композиций имеющих в составе комплекс природных антимикробных пептидов выделяемых личинками рода Lucilia, Calliphora, позволяющих повысить эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим с ожогами кожи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК

1. Зиновьев, Е.В. Клиническая оценка эффективности комплекса природных антимикробных пептидов FLIP-7 при лечении пограничных ожогов кожи / Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, А.В. Семиглазов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 497-504.

2. Семиглазов, А.В. Ретроспективный анализ причин неудовлетворительных результатов лечения пациентов с пограничными ожогами кожи / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 4. – С. 22-28.

Патенты на изобретения

3. Способ лечения пограничных дермальных ожогов кожи путем нанесения геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 : пат. № 2800302 Российская Федерация : МПК A 61 M 35/00, A 61 K 38/02, A 61 P 17/02 / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, П.К. Крылов, О.О. Заворотний, В.А. Мануковский ; заявитель и патентообладатель ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». – № 2022120687 ; заяв. 27.07. 22 ; опубл. 20.07.23, Бюл. № 20.

4. Цифровой способ планиметрической оценки площади ожоговых ран : пат. № 2798225 Российская Федерация : МПК A 61 B 5/107 / Д.В. Костяков, Е.В. Зиновьев, А.В. Семиглазов, Э.К. Дерий, П.К. Крылов, О.В. Орлова, В.В. Солошенко, О.О. Заворотний, В.А. Мануковский ; заявитель и патентообладатель ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». – № 2022121370 ; заяв. 03.08.22 ; опубл. 18.06.23, Бюл. № 17.

Статьи, тезисы докладов материалов конференций

5. Зиновьев, Е.В. Экспериментальная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи / Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, А.В. Семиглазов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 344, № 9. – С. 24-29. (входит в БД Scopus)

6. Семиглазов, А.В. Патогенетическое обоснование оптимальной тактики ведения пограничных ожоговых ран / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 1296-1307.

7. Семиглазов, А.В. Иммунная реактивность как прогностический критерий исходов кожной пластики (научный обзор) / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, П.К. Крылов [и др.] // Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Септический форму-2020», Межрегиональной научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения». – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 84-92.

8. Семиглазов, А.В. Возможности применения антибактериальных пептидов у пациентов с ожоговой травмой / А.В. Семиглазов, Д.В. Костяков, Е.В. Зиновьев [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № S1. – С. 58-59.

9. Семиглазов, А.В. Проблема полимикробных ассоциатов и биологических пленок в хирургии / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // Материалы 20-го Всероссийского конгресса «Скорая медицинская помощь – 2021». – СПб.: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2021. – С. 68.

10. Семиглазов, А.В. Сравнительная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 и традиционных методов лечения пограничных ожогов кожи / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // : Сборник научных трудов научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения – 2022». – СПб.: ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2022. – С. 130-132.

11. Семиглазов, А.В. Использование геля редкосшитых акриловых полимеров с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP-7 в лечении пограничных ожогов кожи / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 48-52.

12. Семиглазов, А.В. Экспериментальная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи / А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 32-36.

13. Зиновьев, Е.В. Клиническая оценка гидрогелевого раневого покрытия с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 при лечении дермальных ожогов / Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, А.В. Семиглазов [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2023. – № 1(10). – С. 73-76.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СПбГПМУ – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
НИИ СП – научно-исследовательский институт скорой помощи
ВМедА – Военно-медицинская академия

Семиглазов, А.В. Возможности применения комплекса антимикробных пептидов при лечении пострадавших с пограничными ожогами кожи: автореф. дис. … канд. мед. наук.: 3.1.9 / Семиглазов Александр Владимирович. – СПб., 2024. – 20 с.

Подписано в печать 12.02.2024 г. Формат бумаги 60x84/16
Бумага офсетная. 1,0 усл.-печ.л. Тираж 100 экз.
Печать цифровая. Заказ №178

Отпечатано в типографии «Реноме».
192007, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д.40
www.renomespb.ru
book@renomespb.ru