

И. Н. Большаков¹, А. В. Еремеев¹, Д. В. Черданцев¹, А. В. Каскаев³,
А. К. Кириченко¹, А. А. Власов¹, А. Н. Сапожников²

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ПОЛИМЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

I. N. Bolshakov, A. V. Yemeyev, D. V. Cherdantsev, A. V. Kaskayev,
A. K. Kirichenko, A. A. Vlasov, A. N. Sapozhnikov

THE BIODEGRADABLE WOUND COVERINGS ON THE BASIS OF POLYSACCHARIDE POLYMERS IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE BURN DAMAGE (CLINICAL RESEARCH)

¹ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, г. Красноярск

²ООО «Коллахит», г. Железногорск

³Краевой ожоговый центр, г. Красноярск

© Большаков И. Н., Еремеев А. В., Черданцев Д. В., Каскаев А. В., Кириченко А. К., Власов А. А., Сапожников А. Н.

Цель работы — клинический анализ лечебной эффективности нового класса биodeградируемых раневых покрытий на основе полисахаридных биополимеров с использованием клеточных технологий для реконструкции обширной ожоговой поверхности. Контроль молекулярных маркеров ожоговой поверхности при использовании структурированных полисахаридных комплексов с включением в них хитозана, гепарина, хондроитинсерной кислоты, гиалуроновой кислоты, альгината натрия, сывороточного фактора роста «адгелон» указывает на высокую степень готовности ожоговой поверхности к клеточным технологиям.

Ключевые слова: раневое покрытие класса «коллахит», структурированный хитозан, ожоговая травма, маркеры репарации кожи, дермальный эквивалент кожи.

The aim of the study was clinical analysis of therapeutic efficacy of new class of biodegradable burn coverings based on polysaccharide biopolymers using cellular technologies aimed at reconstruction of extensive burn damage. Control of burn coverings molecular markers while using nanostructured polysaccharide complexes with inclusion of chytosan, heparin, chondroitin-sulphuric acid, hyaluron acid, sodium alginate, serum factor of the «adgelon» in them points to high ability of the burn covering to cellular technologies.

Key words: wound covering «kollachit», structured chitosan, burn damage, markers of a skin reparation, dermal equivalent of the skin.

УДК 616-001.17-089.844:577.114:544.777-022.532:615.468.014.4

ВВЕДЕНИЕ

Проблема восстановления обширных раневых дефектов в результате ожога была и остается одной из самых актуальных в современной медицине. В настоящее время число обожженных пациентов за год составляет в РФ в среднем 120 тыс. человек. При этом прогресс в интенсивной терапии обожженных больных сделал возможным спасение их с ожогами в 80 % кожной

поверхности. В результате существенно возросла потребность в коже или ее искусственных эквивалентах, что стимулировало многочисленные исследования в этом направлении [1–4, 5–8, 9–14]. Однако до сих пор не создан универсальный носитель клеточных структур, который бы обладал биосовместимостью, создавал оптимальную микросреду для регенерации раны, обладал абсорбционной способностью в отношении раневого экссудата, предотвращал проникновение

и развитие микроорганизмов, был бы проницаемым для паров воды и воздуха, не высушивал дно раны, был эластичным, моделировал бы поверхность со сложным рельефом. Поэтому разработка способа лечения ожогов раневыми покрытиями на основе биосовместимых полимеров одновременно с использованием клеточных технологий является необходимой и перспективной.

Цель исследования состояла в изучении возможностей использования новых раневых покрытий в лечении обширных ожогов тела человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Партии раневых покрытий «Коллахит-Г» и «Коллахит-Бол» произведены в ООО «Коллахит» г. Железногорска Красноярского края (ген. директор предприятия А. Н. Сапожников).

ПРИМЕНЕНИЕ ГУБЧАТЫХ КОЛЛАГЕН-ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ЛЕЧЕНИИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ У ЧЕЛОВЕКА

Клиническая апробация эффективности применения раневых покрытий на основе коллагенхитозанового комплекса «Коллахит-Бол» проведена у 20 пациентов, находившихся на лечении в ожоговом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Эти пациенты составили исследуемую группу. В группу клинического сравнения вошло 7 пациентов, у которых для местного лечения ожоговых ран использовали марлевые повязки с мазевыми препаратами на водорастворимой основе (мазь «Левомеколь»). Критерии включения в исследование — наличие термического ожога IIIa и IIIb степеней, площадью от 1 % до 10 %, возраст от 18 до 55 лет. Критериями исключения из исследования считали химические ожоги, площадь ожоговой поверхности более 10% площади поверхности тела, электротермические ожоги, возраст менее 18 и более 55 лет, наличие тяжелой декомпенсированной сопутствующей патологии, ожогового шока тяжелой и крайне тяжелой степеней. Группы пациентов были сравнимы по возрасту, полу, исходной тяжести состояния по шкале АРАСНЕ, а также по площади и глубине ожоговых ран. В исследуемой группе у ожоговых пациентов аппликацию раневого покрытия «Коллахит-Бол» осуществляли в максимально раннем периоде после получения

термической травмы. Технические характеристики раневого покрытия: толщина пластины — $4,0 \pm 1,0$ мм, сорбционная способность губчатой формы — не менее 20 г/г, паропроницаемость — $5,0\text{--}5,5$ мг/(см²×ч), сроки биodeградации — 10–28 суток.

Методика наложения повязки заключалась в следующем: ожоговую рану обрабатывали антисептическим раствором, упаковку раневого покрытия вскрывали стерильными ножницами, пинцетом извлекали губчатую пластинку, моделировали образцы по контуру, соответствующему размеру и форме раны. Покрытие накладывали на рану таким образом, чтобы оно выступало за края раны на 5–10 мм, прижимали ко дну раны, накладывали сверху марлевую салфетку и фиксировали с помощью марлевого или трубчатого сетчатого бинтов. В течение 48 часов губка трансформировалась в гель, остатки которого легко удалялись при смене повязок. С раневой поверхности удаляли только промокшие участки покрытия и заменяли их новыми, по размеру соответствующими удаленным участкам. Прилипшие участки покрытия оставляли на ране до полной эпителизации. Курс лечения составлял 2–8 аппликаций. Контроль за состоянием раневого покрытия проводили ежедневно. Смена повязки проводилась через 5–7 суток на тех участках, где не произошла адгезия. На курс лечения в зависимости от площади и глубины поражения требовалось 5–7 повязок. Для оценки эффективности проводимого лечения использовали планиметрию ожоговых ран по методу А.Н. Поповой, оценку тяжести состояния пациентов — по шкалам АРАСНЕ и SOFA, оценивали цитологическое исследование мазков-отпечатков раны и гистологический анализ биоптатов из раны, качество жизни больных — с помощью многофакторного опросника личности СМОЛ и шкалы MOS SF-36.

Статистический анализ и обработка результатов выполнена на персональном компьютере с помощью комплекса прикладных и программных средств, используя критерий U Вилкоксона-Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента [1].

Базовая технология изготовления раневых покрытий «Коллахит» награждена Дипломом и Золотой медалью 30-го Международного салона по инновациям (Женева, май 2002 г.) (рис. 1). В 2009 г. продукция предприятия ООО «Коллахит» награждена двумя золотыми медалями Российско-Американского делового союза за разработку раневого покрытия «Коллахит» и дермально-эпидермального эквивалента кожи (рис. 2).



Рис. 1. Диплом и золотая медаль XXX Салона по инвестициям и инновациям, 2002 г. Женева, Швейцария

Результаты токсикологических испытаний убедительно показали, что биоимплантат «Коллахит-Бол», предназначенный для использования в реконструктивной комбустиологии, отвечает требованиям, предъявляемым к изделиям медицинского назначения, имеющим контакт с тканями организма: материалы изделий проявляют достаточную химическую стабильность, вытяжки из них не оказывают неблагоприятного



Рис. 2. 2 диплома и 2 золотые медали Российско-Американского делового союза за разработку раневого покрытия «Коллахит» и дермально-эпидермального эквивалента кожи

воздействия на биологические объекты, изделия рекомендуются к применению по показателю токсичности, соответствуют нормативной документации (рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение повязок «Коллахит-Бол» у больных с ожоговой травмой IIIa и IIIб степени площадью от 1 до 5 % позволило сократить продолжительность 1-й фазы раневого процесса, при использовании в ранние сроки — предотвратить инфицирование ожоговой поверхности, а также получить достаточно быстрый рост грануляций и эпителизацию раны с удовлетворительным косметическим и функциональным эффектами. Применение перевязочных систем на основе collagen-хитозанового комплекса существенно изменило технологию лечения ожогов. Коллаген-хитозановые повязки обладают хорошими адгезивными свойствами и сорбционной способностью и рассчитаны на долгосрочное

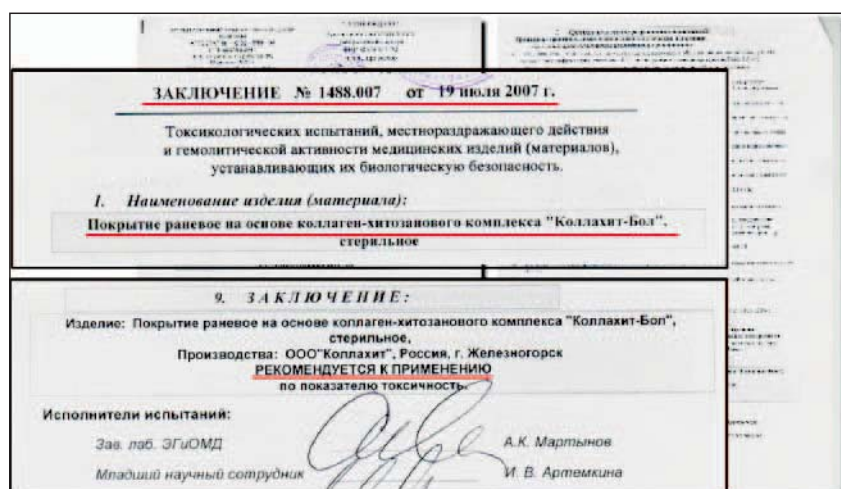


Рис. 3. Заключение лабораторно-испытательного центра НИИ ФХМ МЗ РФ о применении раневого покрытия «Коллахит-Бол» по показателю «токсичность»



Рис. 4. Юноша, 15 лет. Ожог пламенем 94 % II–IIIb степени. 9-я детская клиническая больница, г. Москва, 2007 г. Состояние при поступлении



Рис. 5. Аппликация раневого покрытия «Колла-хит» на обширную ожоговую поверхность. Профилактика плазмапотери и инфицирования



Рис. 6. Моделирование раневого покрытия в условиях перевязочной-операционной



Рис. 7. 10-е сутки лечения. Частичная деградация раневого покрытия



Рис. 8. 20-е сутки лечения



Рис. 9. 30-е сутки лечения



Рис. 10. Девочка, 6 лет. Ожог пламенем 40% IIIa–IIIb степени. Краевой ожоговый центр, г. Красноярск, февраль, 2010 г. Состояние при поступлении



Рис. 11. Начало применения раневого покрытия «Коллахит-Бол» на области боковой и задней грудной клетки, переднебоковой брюшной стенки



Рис. 12. 1-я неделя применения раневого покрытия. Аппликации на обширную поверхность зон задней грудной стенки и поясничной области. Профилактика инфицирования и плазмапотери



Рис. 13. 1-я неделя применения раневого покрытия. Аппликации на правую ягодичную область



Рис. 14 а, б. 8 недель лечения. Подготовленная ожоговая поверхность полностью закрыта с частичным применением аутодермопластики



применение в ране. Состав этих повязок способствует профилактике инфицирования и стимуляции процессов регенерации ожоговой раны.

Применение коллаген-хитозановых раневых покрытий типа «Коллахит-Бол» позволило на $5,2 \pm 1,4$ сут раньше, чем при использовании марлевых повязок и мазей на водорастворимой основе, купировать фазу раневого воспаления ($P < 0,05$), а также на $3,3 \pm 0,7$ дня сократить сроки регенерации в сравнении с группой больных, получавших перевязки с левомеколем. Дополнительным преимуществом являлось купирование болевого синдрома в более ранние сроки после ожога, улучшение показателей физической активности, ролевого и психоэмоционального функционирования пациентов. Дополнительная кожная пластика этой категории пациентов не потребовалась. Произошла полная эпителизация раны в сроки $23,1 \pm 3,1$ суток, в группе сравнения аналогичный показатель составил $28,9 \pm 2,5$ ($P < 0,05$).

Таким образом, опыт раннего применения раневого покрытия «Коллахит-Бол» при лечении глубоких и обширных термических ожогов кожи в условиях Краевого ожогового центра продемонстрировал его высокую эффективность в отношении профилактики инфицирования и потери компонентов плазмы крови, создании анальгезирующего компонента, подготовки ожоговой поверхности к качественной аутодермопластике, реконструкции главных компонентов утраченной кожи, что позволило существенно сократить сроки пребывания больных в специализированном ожоговом отделении. В качестве доказательств эффективности применения предлагаемых раневых покрытий класса «Коллахит» приводим клинические примеры лечения обширных дефектов

кожи у ожоговых пациентов молодого возраста с площадью 94 % (III а) и 40 % глубокого термического поражения кожи (IIIб) (рис. 4–14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение раневого покрытия «Коллахит-Бол» при лечении глубоких и обширных термических ожогов кожи в условиях Красноярского Краевого ожогового центра указывает на его высокую эффективность в профилактике инфицирования и потери компонентов плазмы крови, создании анальгезирующего компонента, подготовке ожоговой поверхности к качественной аутодермопластике, реконструкции главных компонентов утраченной кожи, существенном сокращении сроков оказания специализированной медицинской помощи.

Научные исследования выполнены на средства ГФ СРМФП НТС (2006) «Экспериментальная разработка раневых покрытий при ожоговой травме». Проект № 6844, заявка № 06-6-Н2.3-0002), гранта ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ СР РФ (2008-2009) «Экспериментальная разработка дермально-эпидермального эквивалента кожи на основе коллаген-хитозановых конструкций с использованием клеточных технологий при ожоговой травме», гранта Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (2011) «Разработка и сертификация раневых покрытий на основе коллаген-хитозановых перевязочных систем для лечения ожоговой травмы с использованием клеточных технологий».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. А., Кашин Ю. Д., Яшин А. Ю. и др. Тактика лечения тяжело-обожженных на основе применения культивированных аллофибробластов // Новые методы лечения ожогов с использованием культивируемых клеток кожи: Мат-лы междунар. симп. — Саратов, 1998. — С. 9–12.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / Под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 460 с.
3. Ивашкин А. Н. Восстановление эпителиальных тканей с использованием криоконсервированных жизнеспособных дермотрансплантатов и живого эквивалента кожи: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. Н. Ивашкин. — М., 2009. — 54 с.
4. Кузнецов Н. М., Мазка О. Н., Шанина Л. Н. и др. Применение культивированных клеток для закрытия дефектов кожи // Новые методы лечения ожогов с использованием культивируемых клеток кожи: Мат-лы Междунар. симпоз. — Саратов, 1998. — С. 20.
5. Пат. 2342164, Российская Федерация. МПК7 А 61 L 27/60. Эквивалент кожи и способ его получения / Калмыкова Н. В. и др.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Центр клеточных технологий». — № 2006110711/15; опубл. 10.10.07 // Бюл. — 2007. — № 28 (1 ч.). — 1 с.
6. Пат. 2335538, Российская Федерация. МПК7 С 12 N 5/06, С 12 N 5/08. Подобная ткани организация клеток и подобные ткани макроскопические конструкции, полученные при помощи культивирования макромассы клеток, и способ

культивирования макромассы / Дешпанде М. Ш. (IN) и др.; заявитель и патентообладатель Релайенс Лайф Сайенсиз пвт лтд. (IN) — № 2006134630/13; опубл. 20.02.09 // Бюл. — 2009. — № 5 (1 ч.). — 3 с.

7. Расулов М. Ф., Севастьянов В. И., Егорова В. А. и др. Сравнительное изучение динамики заживления глубоких ожогов ран при использовании аллогенных фибробластоподобных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, имобилизованных на биодеградируемых мембранах или снятых с культурального пластика // Патофиз. и экспер. тер. — 2005. — № 2. — С. 20–23.

8. Badiavas E. V., Paquette D., Carson P. et al. Human chronic wounds treated with bioengineered skin: histologic evidence of host-graft interactions // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 524–530.

9. Brem H., Young J., Tomic-Canic M. et al. Clinical efficacy and mechanism of bilayered living human skin equivalent (HSE) in treatment of diabetic foot ulcers // Surg Technol Int. — 2003. — Vol. 11. — P. 23–31.

10. Bhushan B. Production and characterization of a thermostable chitinase from a new alkalophilic Bacillus sp. BG-11 // J. Appl. microbiol. — 2000. — Vol. 88, № 5. — P. 800–808.

11. Dvorankova B., Holikova Z., Vacik J. et al. Reconstruction of epidermis by grafting of keratinocytes cultured on polymer support-clinical study // Int. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 42, № 3. — P. 219–223.

12. Ehrlich H. P. Understanding experimental biology of skin equivalent: from laboratory to clinical use in patients with burns and chronic wounds // Am. J. Surg. — 2004. — Vol. 187, № 5. — P. 29–33.

13. Hunt T. K., Hopf H., Hussain Z. Physiology of wound healing // Adv. Skin Wound Care. — 2000. Vol. 13, Su. 2. — P. 6–11.

14. Sprung P., Hou Z., Ladin D. A. Hydrogels and hydrocolloids: an objective product comparison // Ostomy Wound Manage. — 1998. — Vol. 44, № 1. — P. 36–42, 44, 46.

Поступила в редакцию 14.04.2011

Утверждена к печати 1.06.2011

Авторы:

Большаков Игорь Николаевич — д-р мед. наук, проф. каф. оперативной хирургии с топографической анатомией ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск.

Еремеев Артем Валерьевич — канд. биол. наук, зав. лаб. клеточных технологий ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск, ст. науч. сотр. Красноярского центра репродуктивной медицины, г. Красноярск.

Черданцев Дмитрий Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней №1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск.

Каскаев Александр Васильевич — врач Краевого ожогового центра, г. Красноярск.

Кириченко Андрей Константинович — д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, зав. патологоанат. отделением железнодорожной больницы ст. Красноярск ОАО РЖД, г. Красноярск.

Власов Алексей Александрович — канд. мед. наук, ординатор каф. урологии с курсом андрологии ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск.

Сапожников Алексей Николаевич — ген. директор ООО «Коллахит», г. Железногорск Красноярского края.

Контакты:

Большаков Игорь Николаевич

тел. моб. 8-913-523-34-35,

e-mail: bol.bol@mail.ru