

Эффективность применения 3% мази 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида при лечении трофических язв венозной этиологии

Проф. И.И. КАТЕЛЬНИЦКИЙ¹, врач А.М. ТРАНДОФИЛОВ, к.м.н., врач Б.В. СТРАДОМСКИЙ, врач. Е.О. ЛЫКОВА

Effectiveness of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment in the treatment of venous ulcers

I.I. KATELNITSKY, A.M. TRANDOFILOV, B.V. STRADOMSKIY, E.O. LYKOVA

Кафедра хирургических болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета

Изучена эффективность препарата 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у больных с трофическими язвами венозной этиологии. В исследование были включены 50 пациентов. Площадь трофической язвы измеряли до начала лечения, на 5, 10, 14, 21-й дни терапии и в дальнейшем через каждые 2 нед. Эффективность лечения оценивали по изменению клеточного состава, микрофлоры в раневом отделяемом, скорости эпителизации. Препаратом сравнения служила мазь дексапантенола. После 3-недельного курса лечения достоверно снижалось количество нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, в большей степени в группе больных, получавших 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. При этом отмечено появление фибробластов и эпителиальных клеток. Микробиологический пейзаж до начала лечения был представлен стафилококковой флорой в ассоциации с синегнойной палочкой и протеем. В процессе лечения у пациентов, получавших 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, существенно уменьшалась высеваемость золотистого стафилококка и микробных ассоциаций. Скорость эпителизации у них составляла $2,26 \pm 0,63\%$, что достоверно превышало показатели у пациентов контрольной группы. Опыт применения препарата показал отсутствие явлений локальной и общей непереносимости, антибактериальную активность и подтвердил его эффективность как стимулятора регенерации тканей.

Ключевые слова: венозные трофические язвы, 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид.

The purpose of this work was to evaluate effectiveness of a 3% 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment for the treatment of patients with trophic ulcers of venous etiology. The study included 50 patients. The area of trophic ulcers was measured before therapy, 5, 10, 14, 21 days after its initiation and every 2 weeks thereafter. The efficiency of the treatment was estimated from changes in the cell population, composition of microflora in wound discharge, and epithelization rate. Dexapanthenol ointment was used as control. Therapy during three days resulted in a significant decrease of neutrophil, lymphocyte, and monocyte count. This effect was more pronounced in patients treated with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment; its application caused fibroblasts and epithelial cells to appear. Prior to therapy, the microbiological landscape was dominated by staphylococcal flora in conjunction with *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus vulgaris*. Treatment with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment significantly decreased the abundance of *Staphylococcus aureus* and microbial associations. The epithelization rate of $2.26 \pm 0.63\%$ was significantly higher than in control. The patients showed good local and systemic tolerance of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment. Results of the study confirmed its antibacterial activity and high efficiency as a stimulator of tissue regeneration.

Key words: venous trophic ulcers, 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide ointment.

В комплексном лечении больных с хроническими венозными язвами наряду с коррекцией венозного кровотока и медикаментозной терапией важное значение придается препаратам для покрытия язвенных дефектов [1–5]. В зависимости от стадии воспалительного процесса в настоящее время применяются средства, направленные на ликвидацию воспалительных проявлений, борьбу с микробной флорой, стимуляцию регенераторных процессов [6–10]. Несмотря на большое число используемых препаратов, в настоящее время продолжают разрабатываться и внедряться современные лекарственные покрытия язвенных дефектов, которые по механизму действия отвечали бы указанным направлениям [11–14]. Этим требованиям соответствует ориги-

нальная отечественная разработка — 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида для наружного применения, сочетающая в своем действии как противовоспалительные, регенерационные, так и антибактериальные свойства.

Целью исследования было изучение клинической эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с венозными трофическими язвами.

Материал и методы

В исследование включили 50 пациентов (15 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет с язвами нижних конечностей венозной этиологии (класс С6 по СЕАР, 1995).

Все пациенты были разделены на две группы. В основную вошли 34 пациента, которые использовали 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида для наружного применения. Действующее вещество препарата относится к группе стимуляторов регенерации тканей. В качестве вспомогательных средств в мазь входят поливинилпирролидон медицинский низкомолекулярный — 1,5 г/100 г, димексид — 4,5 г/100 г, глицерин — 5,0 г/100 г, вазелин — 86,0 г/100 г. В зависимости от кратности нанесения мази основную группу разделили на две подгруппы. В I подгруппе (17 пациентов) 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида наносили 1 раз в сутки, во II подгруппе (17 больных) — 2 раза в сутки. В контрольную группу включили 16 больных, у которых в качестве препарата сравнения использовали мазь декспантенола. Методика местного применения обоих препаратов была идентичной. Мази наносили на язвенную поверхность тонким слоем 1,5–2 мм, поверх накладывали повязку из медицинского бинта.

Рандомизацию больных проводили по принципу «первый, второй, третий». Каждому рандомизируемому пациенту присваивали номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением. Каждый первый пациент включался в I подгруппу основной группы; второй — во II подгруппу основной группы, третий — в контрольную группу.

У пациентов обеих групп не применяли антибактериальные препараты и другие стимуляторы регенерации тканей. В то же время всем больным назначали эластическую компрессию.

В соответствии со стандартами GCP (Good Clinical Practice) осуществляли оценку безопасности, включающую регистрацию серьезных нежелательных явлений и/или любых нежелательных явлений независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании. Информация о нежелательном явлении могла быть получена из беседы с пациентом и на основании данных физического и лабораторно-инструментального исследований. Все пациенты были инструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

При оценке локального статуса учитывали состояние поверхности трофической язвы и окружающих тканей. Площадь кожного дефекта измеряли до начала лечения, на 5, 10, 14, 21-й дни терапии и в дальнейшем через каждые 2 нед. Производили фотосъемку язвы с использованием фотоаппарата Canon, затем полученные изображения обрабатывали с помощью компьютерной программы Adobe PhotoShop, рассчитывая площадь язвенного дефекта.

Клеточный состав раневого отделяемого определяли взятием мазков-отпечатков из краев и центра язвенной поверхности по методике Камаева. После фиксации препаратов они окрашивались по

Романовскому—Гимзе. Оценивали количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток.

Для определения характера микрофлоры, а также с целью количественной оценки микробного роста выполняли бактериологические исследования. Материал брали двумя стерильными тампонами из язвы до ее обработки.

Видовую структуру возбудителя определяли по общепринятым методикам (бактериоскопия окрашенных по Грамму мазков, посевы на различные питательные среды). Количество микроорганизмов измеряли по методике С. Вахтер и Е. Loebler, модифицированной М.И. Кузиным и соавт. Бактериологические исследования выполняли на 5, 10, 14, 21-е сутки.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с определением средних арифметических значений (M) изучаемых показателей, ошибки средней арифметической (m) и степени достоверности полученных результатов с вычислением t -критерия Стьюдента—Фишера. Различия между двумя средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Различий в клеточном составе в мазках-отпечатках из язв больных основной и контрольной групп до начала лечения не обнаружили. Основную массу клеток составляли сегментно-ядерные нейтрофилы, количество которых достигало 70% (табл. 1). Вторая по численности клеточная популяция (24–29%) была представлена макрофагами. Небольшую долю составили лимфоциты и моноциты 5–6 и 1,5–4% соответственно (рис. 1). Во всех препаратах

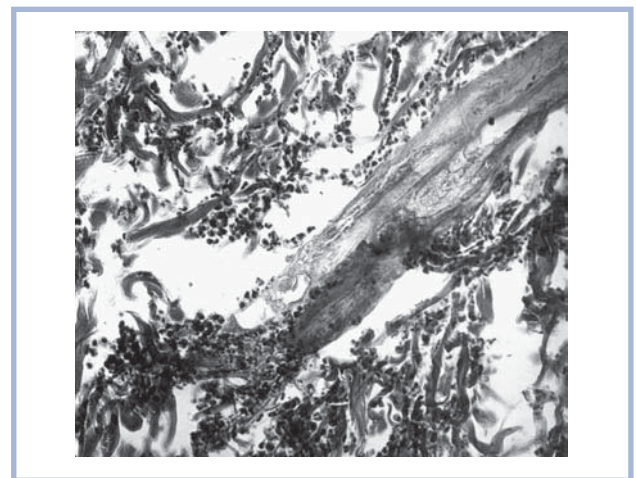


Рис. 1. Воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, отек в ретикулярном слое кожи.

Здесь и на рис. 2–5: окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×7 (на рис. 2–4).

Таблица 1. Клеточный состав раневого отделяемого у больных до и после лечения

Типы клеток	Группа наблюдения	Количество клеток, %	
		до лечения	после лечения
Нейтрофилы	Основная:		
	I	62,2±1,6	12,4±1,6**
	II	65,2±1,9	13,2±1,8**
Лимфоциты	Контрольная	67,8±2,1	27,8±2,1
	Основная:		
	I	6,1±1,2	2,8±0,2*
Моноциты	II	5,4±0,8	2,6±0,3*
	Контрольная	5,6±0,9	3,8±0,4
	Основная:		
Макрофаги	I	3,6±0,6	0
	II	2,7±1,2	0
	Контрольная	1,8±0,4	0
Фибробласты	Основная:		
	I	28,1±1,5	24,0±2,2
	II	28,3±1,3	23,1±2,1*
Эпителиальные клетки	Контрольная	25,7±1,4	29,7±2,1
	Основная:		
	I	0	38,1±3,4*
Эпителиальные клетки	II	0	36,2±3,5*
	Контрольная	0	25,3±2,7
	Основная:		
Эпителиальные клетки	I	0	22,7±2,4*
	II	0	24,6±2,3**
	Контрольная	0	14,4±1,8

Примечание. Достоверность отличия от контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

отсутствовали фибробласты и эпителиальные клетки.

После 3-недельного курса лечения во всех наблюдениях отмечено достоверное снижение (до 11—15%) количества нейтрофилов, особенно в основной группе, при этом количество нейтрофилов в контрольной группе было в 2 раза выше (27,8±2,1%). Также достоверно снижалось количество лимфоцитов в основной группе и исчезали моноциты в обеих группах наблюдений. В то же время количество макрофагов менялось незначительно в сторону уменьшения (см. табл. 1). Самым заметным изменением было появление фибробластов и эпителиальных клеток, особенно заметное в основной группе (рис. 2 и 3). У этих больных определялись сплошные эпителиальные пласты, покрывавшие раневую, гранулирующую поверхность по краям раны (рис. 4 и 5). В контрольной группе очищение раневой поверхности было неполным и процессы эпителизации были выражены значительно слабее.

Бактериологическое исследование содержимого язвенных дефектов у всех пациентов показало высокий уровень бактериальной обсемененности: 10^4 — 10^9 микробных тел в 1 г ткани (табл. 2). В процессе лечения отмечалось снижение степени бактериальной обсемененности трофических язв у всех пациентов, при этом более быстрое очищение ран наблюдалось в основной группе (табл. 3), где отсут-

ствие роста в мазках определялась уже к 10-м суткам. К 14-му дню наблюдения число таких результатов в основной группе увеличилось до 18 (52,9%), а у больных контрольной группы полной элиминации микроорганизмов так и не наступало.

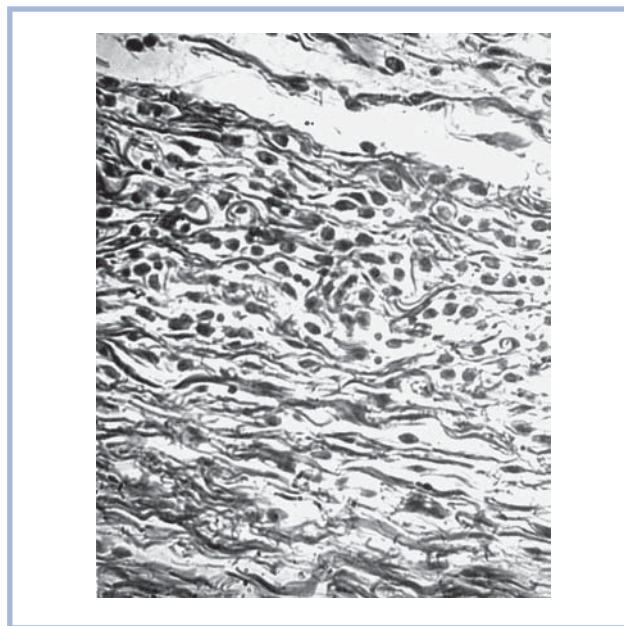


Рис. 2. В грануляционной ткани видны клетки фибробластического ряда.

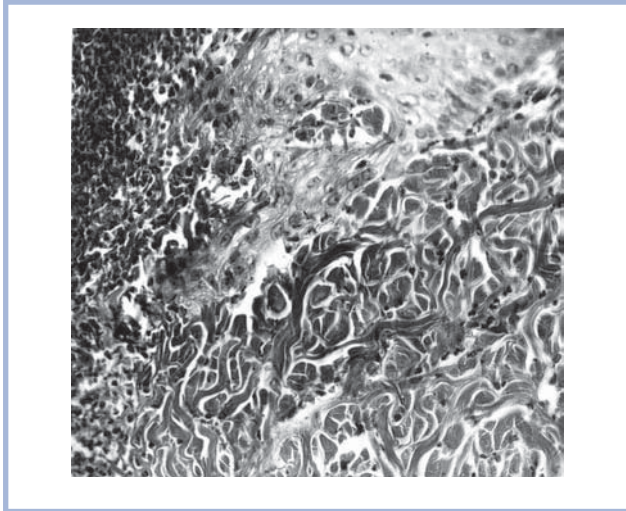


Рис. 3. Начало регенерации эпидермиса.

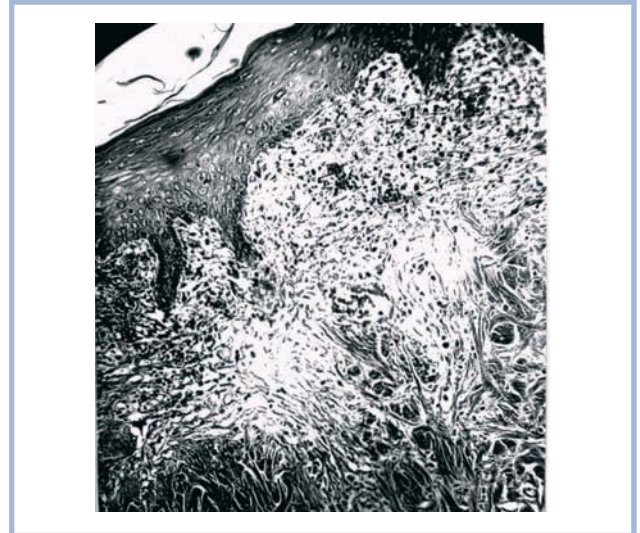


Рис. 5. Регенерирующий эпидермис полностью покрывает грануляционную ткань. Ув. 20×7.

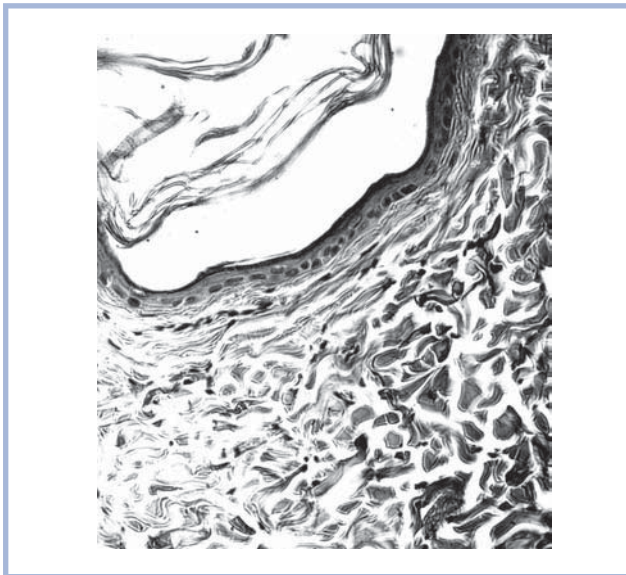


Рис. 4. Тонкий слой эпидермиса, покрывающий поверхность язвы.

Микробиологический пейзаж основной и контрольной групп до начала лечения не различался. В большинстве случаев находили стафилококковую флору в ассоциации с синегнойной палочкой и протеом (табл. 4).

В процессе лечения у пациентов основной группы отметили снижение частоты выделения микрофлоры из биоптатов тканей. При этом существенно уменьшалась высеваемость золотистого стафилококка, тогда как в контрольной группе данный показатель оставался высоким. При этом в обеих группах в процессе лечения появлялись и увеличивались микробные ассоциации.

Скорость эпителизации в I подгруппе основной группы составляла $2,26 \pm 0,63\%$, во II подгруппе — $2,01 \pm 0,58\%$, что достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели пациентов контрольной группы — $0,51 \pm 0,15\%$. Различие в скорости эпителизации между I и II подгруппами основной группы было менее выраженным и статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Площадь эпителизации в процентах на протяжении 14-дневного курса терапии рассчитывали индивидуально для каждого пациента. Результаты суммировали и определяли среднюю величину этого показателя для каждой исследуемой группы (табл. 5). В среднем площадь эпителизации трофических язв в I подгруппе основной группы составила 27,3%, во II подгруппе — 35%, в контрольной группе — 18%.

Площадь трофических язв к 14-м суткам уменьшилась в абсолютных величинах у пациентов I под-

Таблица 2. Количество микробных тел в 1 г тканей до лечения

Количество микробных тел	Основная группа, абс. (%)		Контрольная группа (n=16), абс. (%)
	подгруппа I (n=17)	подгруппа II (n=17)	
10^2-10^3	0	0	0
10^4-10^5	2 (5,8%)	3 (8,8)	1 (6,25)
10^6-10^7	7 (20,5%)	5 (14,7)	7 (43,75)
10^8-10^9	8 (23,5%)	9 (26,4)	8 (50)

Таблица 3. Динамика степени бактериальной обсемененности трофических язв (число наблюдений)

Микрофлора	Исходные данные			День лечения								
	основная группа		контрольная группа	5-й			10-й			14-й		
	I	II		основная группа		контрольная группа	основная группа		контрольная группа	основная группа		контрольная группа
				I	II		I	II		I	II	
10^8-10^9	8	9	8	1	1	4	0	0	0	0	0	0
10^6-10^7	7	5	7	8	8	7	1	0	6	0	0	3
10^4-10^5	2	3	1	7	6	5	3	2	6	1	0	5
10^2-10^3	0	0	0	1	2	0	8	11	4	7	9	9
Отсутствие роста	0	0	0	0	0	0	5	4	0	9	8	0

Таблица 4. Микробиологическая характеристика (число наблюдений)

Микрофлора	Исходные данные			День лечения								
	основная группа		контрольная группа	5-й			10-й			14-й		
	I	II		основная группа		контрольная группа	основная группа		контрольная группа	основная группа		контрольная группа
				I	II		I	II		I	II	
<i>S. aureus</i>	8	3	11	7	3	9	7	3	8	3	2	6
<i>E. coli</i>	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	3	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1
<i>Proteus</i> spp.	2	1	1	2	1	1	1	0	1	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp.	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ассоциация	3	9	3	4	10	5	3	8	6	3	6	8
Отсутствие роста	0	0	0	0	0	0	5	4	0	9	8	0



Рис. 6. Динамика заживления язвы у больных I подгруппы основной группы (а), II подгруппы основной группы (б), контрольной группы (в).

Таблица 5. Динамика площади трофических язв (в см²)

Срок лечения	Основная группа		Контрольная группа
	подгруппа I	подгруппа II	
Исходные данные	14,9±3,13	13,76±3,15	11,08±2,6
5 дней	13,29±3,05	12,4±3,05	10,7±2,56
10 дней	12,52±3,0	11,49±2,85	10,52±2,4
14 дней	11,5±2,85	10,6±2,55	10,18±2,13

группы основной группы с 14,9±3,13 до 11,5±2,85 см², у больных II подгруппы — с 13,76±3,15 до 10,6±2,55 см² и у пациентов контрольной группы — с 11,08±2,6 до 10,18±2,13 см². При этом процессы очищения и эпителизации ран у больных, получавших 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, наступали быстрее (рис. 6, а, б), чем у больных контрольной группы (рис. 6, в).

В заключение следует отметить, что, несмотря на большое количество существующих средств местного лечения венозных трофических язв, поиск новых, доступных препаратов, обладающих широкими возможностями, продолжается. Одним из таких средств является 3% мазь 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. Первый опыт ее применения пока-

зал отсутствие явлений локальной и общей непереносимости, что подтверждает безопасность препарата. При наружном применении в течение 2 нед достигнуто уменьшение бактериальной обсемененности трофических язв, снижение в мазках-отпечатках общего количества нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов. Все это подтверждает антибактериальные свойства препарата. В то же время увеличение количества фибробластов и эпителиальных клеток указывает на высокую регенерационную активность препарата. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать его ежедневное двукратное применение в течение первых 2 нед лечения трофических язв венозной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян А.А., Добыш С.В., Клиничук Л.Е. Местная антибактериальная терапия ран посредством применения перевязочных средств. Первый Белорусский международный конгресс хирургов. Витебск 1996;482—483.
2. Бабаджанов О.Р., Султанов И.А. Комплексная терапия длительно незаживающих трофических язв. Хирургия 1998;4:42—45.
3. Мазаев П.Н. и др. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. М: Медицина 1987;255.
4. Никифоров А.Н. Патогенез, диагностика и лечение трофических язв. Фельдшер и акуш 1972;4:22—26.
5. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. Болезни магистральных вен. М 1972;440.
6. Васютков В.Я., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы нижних конечностей. Рус мед журн 1999;13:616—620.
7. Гаврилов В.А., Пятницкий А.Г., Чаббаров Р.Г., Хворостухин В.С. Комплексное лечение венозных трофических язв. Международный хирургический конгресс «Актуальные проблемы современной хирургии»: Материалы. М 2003;190.
8. Даудярис И.П. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. М: Медицина 1984;114.
9. Лесько В.А. Этиопатогенез и лечение трофических язв при патологии вен нижних конечностей. Вестн хир 1974;113:9:39—43.
10. Петах Л.Я. К патогенезу и хирургическому лечению варикозных и посттромбофлебитических язв голени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ужгород 1973;21.
11. Ермаков Н.А. Нарушения гемоциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств и возможности их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2002;26.
12. Казаков Г.Б. К вопросу о варикозных язвах голени и их лечении в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1985;19.
13. Клемент А.А., Веденский А.Н. Хирургическое лечение заболеваний вен нижних конечностей. Л: Медицина 1976;255.
14. Рзаев Н.М., Косаев Д.В. Комплексное лечение трофических язв при варикозном расширении вен. Хирургия 1989;9:92—97.