

Крапивин Евгений Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ПРИ ОТКРЫТОЙ
КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ ПАРАВУЛЬНАРНЫМ ВВЕДЕНИЕМ
ОКСИГЕНИРОВАННОГО ПЕРФТОРАНА**

14.00.22 – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.05.2006. Формат 60x84¹/₁₆. Объем 1,0 усл.печ.л. Тираж 100 экз.

Редакционно-издательский отдел Института угля и углехимии СО РАН

650610, Кемерово, ГСП-610, ул. Рукавишникова, 21.

Тел 210-500

Новосибирск - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава», Кемеровском областном центре медицины катастроф, МУЗ «Городская больница №11» г. Кемерово

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Кричевский Анатолий Львович
Галеев Ильгиз Кадырович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Прохоренко Валерий Михайлович
Водянов Николай Михайлович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава» (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина,40).

Защита диссертации состоится «___» «_____» 2006 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.064.01 при ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росздрава» по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе,17.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии Росздрава (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе,17).

Автореферат разослан «___» «_____» 2006г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.064.01
доктор медицинских наук, профессор



Шевченко В.П.

12. Влияние перфторана на течение открытой компрессионной травмы мягких тканей // Компрессионная травма мягких тканей: Руководство / В.Н. Дроботов, Е.А. Крапивин, А.И. Горбунова и др.; Под ред. А.Л. Кричевского.– Кемерово, 2005. – с. 135-145.

13. Открытая компрессионная травма // Компрессионная травма мягких тканей: Руководство / А.Л. Кричевский, И.К. Галеев, Е.А. Крапивин и др.; Под ред. А.Л. Кричевского.– Кемерово, 2005. – с. 226-236.

Изобретения:

1. Патент РФ 2261697 «Способ лечения открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности» (БИ № 28 от 10.10.2005).
2. Патент РФ 2270004 «Способ лечения огнестрельной раны» (БИ № 5 от 20.02.2006).

Подпись диссертанта:



здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Проблемы и решение». – Кемерово, 2004. – С. 56-57.

5. Крапивин Е.А. Влияние перфторана на трофические процессы при открытой компрессионной травме мягких тканей конечности (в эксперименте)/ Е.А. Крапивин, А.Э. Бадалян, С.В. Востриков // Медицина в Кузбассе. – 2004. – Спецвып. №5. – С. 56.

6. Влияние перфторана на течение открытой компрессионной травмы мягких тканей/ Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, И.К. Галеев и др. // Медицина в Кузбассе. - 2005. – Спец.вып. №1. – С. 140-141.

7. Влияние перфторана на течение тяжелой травмы мягких тканей конечностей/ Е.А. Крапивин, П.В. Попов, С.Ю. Лоскутников и др. // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. трудов. – Оренбург, 2005. – Т. 2. – С. 482-485.

8. Роль перфторана в профилактике и лечении осложнений открытой компрессионной травмы/ Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, И.К. Галеев и др. //Современные наукоемкие технологии. – 2005. – №1. – С. 66-67.

9. Новая технология лечения открытой компрессионной травмы мягких тканей/ Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, И.К. Галеев и др. // Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь. Перспективы развития». – Кемерово, 2005. – С. 129-131.

10. Новые подходы к профилактике раневой инфекции при тяжелых открытых повреждениях/ В.Н. Дроботов, А.Л. Кричевский Е.А. Крапивин и др. // Материалы научно-практической конференции «Гнойные осложнения в травматологии и ортопедии». – Новосибирск, 2005. – С. 32-34.

11. Профилактика ранних осложнений открытой компрессионной травмы мягких тканей регионарным введением оксигенированного перфторана/ Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, И.К. Галеев и др. // Материалы научно-практической конференции «Гнойные осложнения в травматологии и ортопедии». – Новосибирск, 2005. – С. 43-45.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Осложнения открытой компрессионной травмы сохраняют свою актуальность. Это связано с возрастанием промышленного и транспортного травматизма, а также с завалами крупных технических сооружений и жилых зданий во время техногенных катастроф, землетрясений и террористических актов.

Травмы конечностей с осложненным течением заживления ран составляют 30 - 75% (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1981). Условия, ведущие к появлению осложнений при заживлении на фоне сдавления – острая ишемия мягких тканей в результате их повреждения и снижения жизнеспособности (Кричевский А.Л., 2005).

Несмотря на то, что раны подвергаются ПХО и антибиотикотерапии, летальность на фоне компрессионной травмы высокая и составляет 50 - 60 и более процентов (Комаров Б.Д., Шиманко И.И., 1964, Светухин А.М. и др., 1996).

Существует несколько школ хирургов, доказывающих преимущества своего метода лечения осложнений, возникающих после размозжения или длительного сдавления мягких тканей. Одни предлагают фасциотомии, главной целью которых являются декомпрессия глубоких слоев мягких тканей и уменьшение, вследствие этого, резорбции токсинов (Нечаев Э.А. , 1989, Шапошников Ю.Г., Маслов В.И., 1995, Рогачевский Д.В., 2000). Другие предлагают проводить адекватную декомпрессию, дренирование и полноценную ревизию пораженных тканей, добиваясь вскрытия всех фасциальных футляров, так как значительный постишемический отек после подкожной фасциотомии может привести к вторичному синдрому сдавления, на этот раз вызванному кожей как ограничительным футляром (Звездина М.В., 1995, Светухин А.В. и др., 1996, Рогачавский Д.В., 2000). В тоже время это сопровождается большим количеством осложнений в связи с наносимой раной (токсикозом, инфекцией, сепсисом, смертью). Летальность при данном подходе достигает 90 % (Рогачавский Д.В., 2000, Самохвалов И.М., 2004).

Включение в объем помощи пораженным современных способов коррекции кислородного режима с помощью таких методов, как ГБО, лечение ран в УАС, местной оксигенотерапии, позволяет оптимизировать течение раневого процесса (Кузин М.И. и др. 1990, Ефуни С.Н. и др. 1986).

В комплексе оксигенотерапии раневой инфекции обращено внимание на свойства перфторана переносить кислород в ишемизированные ткани. Это химически стойкий, отечественный кровезаменитель, обладающий свойствами поглощать и переносить в ткани кислород, имеющий более высокую, чем эритроцит проницаемость в поврежденное капиллярное русло, так как частицы эмульсии перфторана в 100 раз меньше, чем эритроцит (Иваницкий Г.Р., 1997, Мороз В.В., 1999, Маевский Е.И. и др., 2001). В настоящее время перфторан с успехом используют местно в комплексе лечения гнойных ран (Луцевич Э.В. и др. 2001) и в качестве «малообъемной реанимации» при тяжелой сочетанной травме (Недашковский Э.В., и др. 2001, Вавин Г.В., 2006).

Исследований, посвященных профилактике осложнений открытой компрессионной травмы мягких тканей, в доступной литературе не найдено. Проведение подобных исследований позволит определить новое направление в решении проблемы острой ишемии открытой компрессионной травмы и позволит усовершенствовать лечебные мероприятия, направленные на профилактику местных и общих осложнений.

Цель исследования: улучшить результаты лечения открытой компрессионной травмы конечностей путем паравульнарного введения оксигенированного перфторана.

Задачи исследования:

1. Разработать в эксперименте модель раны на фоне длительного сдавления.
2. Изучить в эксперименте течение раневой болезни на разработанной модели.
3. Изучить в эксперименте особенности заживления открытой тяжелой компрессионной травмы конечности в условиях паравульнарного введения оксигенированного перфторана.

1. В неблагоприятной медико-тактической обстановке в условиях чрезвычайных ситуаций, на догоспитальном этапе, при тяжелой открытой компрессионной травме конечности с целью профилактики реперфузионных осложнений. Это даст возможность отсрочить проведение ПХО и специфическую эфферентную терапию.

2. В благоприятной медико-тактической обстановке, на догоспитальном этапе, при тяжелой открытой компрессионной травме конечности. Транспортировать пациента на специализированный этап, где перфторан вводится не менее 3 дней.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности заживления случайной раны с пониженной жизнеспособностью ее ткани на фоне тяжелой ишемической травмы под влиянием паравульнарного введения перфторана / Е.А. Крапивин, О.И. Рубанова, А.Л. Кричевский и др. // Материалы симпозиума «Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия)». – Москва, 2004. – С. 48-52.
2. О возможности применения оксигенированного перфторана во время проведения ПХО открытой компрессионной травмы мягких тканей / Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, И.К. Галеев и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты в здравоохранении: Сб. трудов. – Кемерово, 2004. – Т. 2. – С. 85-88.
3. Новый подход в лечении ран, полученных при действии электродисковой пилой (экспериментальное исследование) / А.Л. Кричевский, В.Н. Дроботов, С.Ю. Лоскутников, Е.А. Крапивин и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты в здравоохранении: Сб. трудов. – Кемерово, 2004. – Т. 2. – С. 88-89.
4. Влияние перфторана на течение открытой компрессионной травмы мягких тканей / Е.А. Крапивин, А.Л. Кричевский, В.Н. Дроботов и др. // Материалы научно-практической конференции «Современные технологии в

Таким образом, проведенные данные эксперимента открыли перспективу для использования в целях профилактики ишемического токсикоза и осложнений вторичной гнойной инфекции перфторана в условиях клиники.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная модель открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности позволила определить степень тяжести местных и общих изменений на фоне длительного сдавления.

2. Изученное в эксперименте течение раневого процесса на модели открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности доказывает, что возможно заживление ран под сухим струпом в условиях выраженной ишемии, при паравульнарном введении оксигенированного перфторана.

3. Паравульнарное введение оксигенированного перфторана после декомпрессии позволяет уменьшить местное и общее влияние ишемического токсикоза и сохраняет жизнеспособность тканей после длительной ишемии.

4. Разработан способ лечения открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности, позволяющий более берегательно относиться к ранам. При лечении ран в условиях выраженной травматической ишемии перфторан способен профилактить гнойно-некротические осложнения.

5. Оксигенированный перфторан при паравульнарном введении в эксперименте снизил явления токсикоза, защищал ишемизированные и поврежденные мышцы от некроза и нагноения, предупредил дистрофические изменения в органах и тканях, что позволило снизить летальность до 7,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных результатов эксперимента рекомендуем провести клиническую апробацию предлагаемого способа лечения открытой компрессионной травмы конечности.

Данный способ предлагается применять:

4. Разработать способ лечения открытой компрессионной травмы конечности с помощью местного введения перфторана.

5. Изучить особенности течения токсикоза при паравульнарном введении оксигенированного перфторана и его влияние на воспаление, морфологические изменения в органах, мышцах и мягких тканях травмированных конечностей у животных.

Научная новизна. Разработана модель и изучена динамика течения раневого процесса открытой компрессионной травмы конечности в эксперименте.

Впервые изучена динамика раневого процесса открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности под влиянием паравульнарного введения оксигенированного перфторана в эксперименте.

Разработан «Способ лечения открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности» (патент РФ 2261697 БИ № 28 от 10.10.2005).

Разработан «Способ лечения огнестрельной раны» (патент РФ 2270004 БИ № 5 от 20.02.2006).

Впервые отмечено, что оксигенированный перфторан при паравульнарном введении снижает явления токсикоза, защищает ишемизированные и поврежденные мышцы от некроза и нагноения, предупреждает дистрофические изменения в органах и тканях. При лечении ран в условиях выраженной травматической ишемии перфторан способен профилактить гнойно-некротические осложнения.

Практическая значимость. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит оптимизировать заживление раны в условиях сдавления. При этом снизится процент осложнений, связанных с нагноением ран и летальность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Создана модель, позволяющая изучать состояние раны и внутренних органов в условиях компрессионной травмы.

2. Установлено в эксперименте, что под влиянием паравульнарного введения оксигенированного перфторана, оптимизируется процесс заживления случайной раны при открытой компрессионной травме конечности.

3. Паравульнарное введение оксигенированного перфторана, при открытой компрессионной травме, даст возможность приостановить тяжелые осложнения и более берегательно проводить ПХО, а в неблагоприятной медико-тактической обстановке ее отсрочить.

Внедрение результатов исследования в практику. Способ профилактики и снижения тяжести инфекционных осложнений открытой компрессионной травмы регионарным введением оксигенированного перфторана внедрен и применяется в практике 1-го травматологического отделения МУЗ «ГКБ №15 им. О.М. Филатова» г. Москвы, травматологического отделения МУЗ «ГБ №11» г. Кемерово, внедрен в учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГОУ ВПО КемГМА.

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской научно – практической конференции молодых ученых «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2003, 2004, 2005); Международной выставке-ярмарке «Экспо-Сибирь 2004» (Кемерово, 2004); на II Всероссийской научно-практической конференции «Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения», (Ленинск-Кузнецкий, 2004); Всероссийской научно-практической конференции «Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений» (Ленинск-Кузнецкий, 2005); на VI Международной научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности предприятий в угольных регионах» (Кемерово, 2005); межрегиональной научно-практической конференции СФО «Гнойные осложнения в травматологии и ортопедии» (Новосибирск; 2005).

Награды: золотая медаль салона-выставки промышленной собственности «Архимед 2004»; диплом румынского форума изобретателей «За стремление спасти человека»; диплом III степени ВОИР в номинации

перичеллюлярного, периваскулярного отека; в сердце – дистрофия кардиомиоцитов и отека стромы; в печени вакуольная и жировая дистрофия; в почках – анемизация сосудов коры и некроз эпителия извитых канальцев.

При введении перфторана явления расстройств кровообращения, дистрофических изменений в органах были минимальными, а вакуольная дистрофия печени и некроз извитых канальцев почек не были обнаружены.

Сравнительная оценка заживления ран открытой компрессионной травмы контрольной и опытной группы животных показало, что применение перфторана не изменяет стереотипности фаз раневого процесса. С развитием фаз воспаления альтерации, экссудации и пролиферации поврежденных тканей, оксигенированный перфторан уменьшил развитие ишемии и вторичных некрозов, снизил травматический и воспалительные отеки, тем самым, ускорил фазу очищения в ране и в поврежденных мягких тканях. Ускоренное очищение в ране и мягких тканях способствовали, в сравнении с контролем, раннему наступлению процесса репаративной регенерации и заживления раны вторичным натяжением.

В результате экспериментальных исследований удалось убедиться в том, что главная причина смерти животных, мягкие ткани конечностей которых сдавлены – большая масса длительно ишемизированных тканей, подвергшаяся реперфузии после освобождения конечности от сдавления.

Перфторан в эксперименте оказывал положительное влияние на процесс очищения раны, предупреждал появление вторичных повреждений, как вероятного следствия гипоксии в результате нарушения гемодинамики и микробного загрязнения.

Перфторан стабилизировал кислородный режим в остро ишемизированных сдавленных тканях, купируя тем самым еще не состоявшийся процесс повреждения реперфузируемых тканей. А это, в свою очередь не позволило произойти распаду сдавленных тканей после восстановления их перфузии.

атрофированные мышечные волокна. Единичные регенерирующие мышечные волокна встречались среди молодой грануляционной ткани.

В опытной группе, на 3-и сутки после декомпрессии и подкожного введения оксигенированного перфторана, рана со скудным прозрачным жидким отделяемым. При микроскопии сдавленной конечности наблюдались пласты мышечных волокон местами с сохраненной поперечной исчерченностью. Межмышечные пространства расширены. Эндомизий умеренно отечный. Мелкие сосуды эндомизия с участками стазов и периваскулярных кровоизлияний.

На 6-е сутки рана в области компрессионной травмы мягких тканей была умеренно увеличена в размерах и покрыта красноватым струпом. При микроскопии очаговые некрозы пластов мышечных волокон, отек стромы эндомизия. Вокруг некрозов отмечена инфильтрация из нейтрофилов и макрофагов и участки незрелой грануляционной ткани. В сохраненных мышечных волокнах, а также в крупных фрагментах поврежденных миосимпластов были обнаружены цепочки делящихся ядер и миосателлитоцитов.

На 9-е сутки рана была покрыта сухим струпом. При микроскопическом исследовании определялся тонкий слой гнойнонекротических масс, покрытых тонкой фибриновой пленкой (струп). Под пленкой молодая грануляционная ткань. Со стороны краев раны пролиферация эпидермиса, проникающего под струп.

На 15-е сутки размеры раны уменьшилась. Поверхность раны была покрыта сухим струпом. При микроскопии определялась молодая грануляционная ткань и регенерации мышечных волокон – миосателлитоцитов сохраненных миосимпластов.

При изучении внутренних органов (головной мозг, легкие, сердце, печень, почки) были отмечены общепатологические процессы в виде расстройства кровообращения, дистрофии до полного нарушения обмена веществ – некрозов. Расстройства кровообращения в головном мозге в виде

«Инновация и изобретение года» за «Способ лечения ран в условиях ишемии»; золотая медаль международной выставки-ярмарки «Экспо-Сибирь 2005» за «Способ лечения ран в условиях острой ишемии».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 2 главы монографии.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 107 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, главу собственных экспериментальных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список (136 отечественных и 25 зарубежных источника). Работа содержит 13 таблиц, иллюстрирована 40 рисунками.

Работа выполнена в соответствии с планом ГОУ ВПО КемГМА и является фрагментом комплексной темы «Диагностика и хирургическое лечение наиболее распространенных заболеваний органов пищеварительного тракта, мочевыделительной системы, эндокринных желез и травматических повреждений в Кузбассе», номер государственной регистрации 01.20.0506553

Личный вклад автора. Материал, представленный в диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 95 крысах линии «Вистар» в возрасте 5 – 6 месяцев, массой 250 ± 30 г. Из них 40 животных составили контрольную, 40 животных – основную и 15 животных – интактную группу.

Для опыта использовали животных, содержавшихся в условиях вивария, забор анализов производился натощак с 9⁰⁰ до 11⁰⁰.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ¹

На наркотизированных нимбуталом (в среднем 40 мг/кг внутримышечно) животных моделировалась открытая компрессионная травма мягких тканей. Для этого использовали дисковую электропилу со скоростью вращения 7000 об/мин. и пресс. Травма наносилась вращающейся пилой на среднюю треть бедра правой задней конечности, путем контакта повреждающей поверхности электропилы с тканями в течение 0,5 – 1 сек.

После нанесения раны мягкие ткани поврежденного бедра подвергались длительному сдавлению в течение 6,5 часов по методике Калиниченко-Ефремова. Сдавление осуществляли с помощью прессы, который накладывали на проекцию раны в средней трети правого бедра крыс и сдавливали до упора. Так как компрессия, по указанной выше методике дает 18% летальность после снятия прессы, то эта методика была избрана в качестве базовой модели тяжелой открытой компрессионной травмы мягких тканей конечности.

После снятия прессы, основной группе животных 3 дня подряд однократно в одно и тоже время проведено паравульнарное обкалывание мягких тканей 0,5 мл оксигенированного перфторана с pO_2 220 ± 10 мл рт.ст.

Наблюдение за животными проводили в течение 15 суток. Данные сроки выбраны на основании стадийного характера заживления раны: на 3 сутки преобладает воспалительная реакция, на 6 – 7 сутки развиваются грануляции, с 12 суток начинается рубцевание.

В клинической картине исследовались: активность, цвет конечности, наличие отека, размеры раны, раневой процесс, летальность, вес.

Параклинические исследования течения раневой болезни проводились на 1,3,6,9, и 15 сутки. Исследовалась микробиология раневого экссудата и биоптата;² цитология мазка периферической крови; лейкоцитарный индекс инфильтрации крови по Кальф-Калифу; белок крови; гемоглобин крови;

¹ Экспериментальная часть работы выполнена совместно с доцентом кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, доцентом Дроботовым В.Н.

² Микробиологическое исследование выполнено в бактериологической лаборатории ГКБ №3 им. М.А. Подгорбунского совместно с заведующей лабораторией Горбуновой А.И.

Сопоставление размеров ран, видом их заживления и показателей цитокинового статуса дало основание заключить, что под влиянием паравульнарного введения оксигенированного перфторана показатели воспаления снижаются, активизируются регенераторные, защитные и иммунные механизмы.

Полярнографическое исследование кислородного режима (pO_2) в ишемизированных тканях животных ($n=4$) позволило оценить состояния жизнедеятельности глубоких слоев мягких тканей. Приведенные данные показали, что паравульнарное введение оксигенированного перфторана вначале повышает ($218 \pm 3,86$ мм.рт.ст), а в последующем нормализует кислородный режим в ишемизированных тканях поврежденной конечности ($50,5 \pm 5,8$ мм.рт.ст), что благоприятно влияет на раневое заживление.

При морфологическом исследовании в мягких тканях контрольной группы мышечные волокна были фрагментированы, набухшие, лишены ядер и поперечной исчерченности. Эндомизий и перимизий расширены за счет отека и набухания межклеточного вещества и коллагеновых волокон. Вокруг сосудов были лейкоцитарные и эритроцитарные инфильтраты. Сохраненные мышечные волокна встречались среди фрагментированных мышечных волокон с явлениями паранекроза, некробиоза и некроза.

В части наблюдений контрольной группы в зонах повреждения мягких тканей были обнаружены абсцессы вокруг мышечных секвестров.

На 6 сутки обнаруживались обширные некрозы кожи и мягких тканей. Мышечные пласты черного цвета. Из раны обильно отделялся гной.

На 9-е сутки при микроскопии в зоне компрессии встречались атрофированные мышечные волокна без поперечной исчерченности. Межмышечные пространства расширены, заполнены пролиферирующими фибробластами и макрофагами. Среди молодых грануляций секвестры погибших мышечных волокон.

На 15-е сутки рана сдавленной конечности уменьшилась в размерах, с серозно-гнойным отделяемым. При микроскопии обнаруживались

Таблица 4

Показатели γ -интерферона у животных				
№	Дни	С перфтораном (n=9) пг/мл	Без перфторана (n=9) пг/мл	P
		γ -ИНФ	γ -ИНФ	
1	1	84,58±19,78	10,87±3,02	P<0,001
2	3	8,49±2,61	11,67±4,25	P=0,084
3	6	17,88±4,48	20,56±5,02	P=0,268
4	9	11,6±6,29	6,27±6,94	P=0,092
5	15	13,64±7,30	1,99±1,65	P=0,003

Таблица 5

Показатели интерлейкина-4 у животных				
№	Дни	С перфтораном (n=9) пг/мл	Без перфторана (n=9) пг/мл	P
		ИЛ-4	ИЛ-4	
1	1	8,70±3,94	33,33±5,63	P<0,001
2	3	44,40±15,16	19,78±2,58	P<0,001
3	6	4,59±4,84	28,03±5,12	P<0,001
4	9	83,21±18,01	7,25±1,24	P<0,06
5	15	59,91±22,92	37,96±7,57	P=0,064

Фактор некроза опухолей за весь период эксперимента находился на высоких цифрах, а с 6 дня в зафиксирован резкий рост этого показателя (5,97±1,43 пг/мл) (N – 0–6 пг/мл, среднее — 1,5 пг/мл), что говорит о явлениях полиорганной недостаточности (таб. 6).

Таблица 6

Показатели интерлейкина-4 и фактора некроза опухолей (ФНО) у животных контрольной группы

№	Дни	Без перфторана (n=9) пг/мл		P
		ИЛ-4	ФНО	
1	1	33,33±5,62	2,41±0,71	< 0,001
2	3	19,77±2,57	2,3±0,7	< 0,001
3	6	28,03±5,11	5,38±0,9	< 0,001
4	9	7,25±1,23	5,97±1,43	<0,001
5	15	37,51±4,48	5,82±2,08	<0,001

медиаторы воспаления – цитокины (γ -интерферон, интерлейкин-4, фактор некроза опухолей);³ перекисное окисление липидов;⁴ полярография мягких тканей;⁵ морфологическое исследование тканей и органов;⁶ площадь ран вычислялась по математической формуле определения площади овала, так как вид раны более всего был схож с этой геометрической фигурой:

$$S = \pi x a x b \quad (\text{Где } \pi = 3,14, \text{ а и b – полуоси овала})$$

Количественные показатели подвергались вариационно-статистической обработке по непараметрическим критериям. Вычисления на компьютере произведены с помощью программы «БИОСТАТИКА» для WINDOWS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая картина в первый день эксперимента в обеих группах была характерной и выражалась в тяжелом общем состоянии, адинамии, отмечалась синюшность, отечность кожных покровов конечности ниже сдавления, отсутствие активных движений.

На 3 сутки в контрольной группе зафиксирован отек (82,4%), цианоз (88,24%) и некроз конечностей (79,4%). В опытной группе эти показатели были ниже, чем в контрольной (отек – 60%, цианоз – 25,7%, некроз – 22,9%).

На 6-е сутки в опытной группе уменьшился отек (32%) и некроз конечности (20%), исчез цианоз. В контрольной группе эти показатели возросли (отек – 63,6%, цианоз 0 81,8%, некроз конечности – 100%).

До конца эксперимента в контрольной группе сохранялся цианоз (66,7%) и некрозы (100%) конечности. В опытной группе этого не отмечалось. К 15 дню из 40 (100%) животных контрольной группы погибло 14 (35%). У 29 животных (72,5%), до конца наблюдения, были гнойные и гнойно-некротические изменения в ранах. У 9 животных (22,5%) зафиксирован некроз поврежденной

³ Определение цитокинов производилось в биохимической лаборатории Кемеровского Диагностического Центра совместно с заведующей лабораторией Мартыненко И.В., врачами Чурай М.В., Гольдшмидт Н.А.

⁴ Цитологическое исследование, определение ЛИИ, белка, гемоглобина, липопероксидационного статуса крови проведено в биохимической лаборатории ГКБ №3 им. М.А. Подгорбунского совместно с врачами-лаборантами и заведующим лабораторией Вавиным В.Г.

⁵ Полярографическое исследование проведено на полярографе «Corning pH/blood Gaz»

⁶ Морфологическое исследование проведено совместно со старшим преподавателем кафедры Патологической Анатомии Чернобаев Г.И.

конечности. Раны, с выраженной гиперемией отечностью, инфильтрацией, имели гнойное отделяемое и до конца эксперимента уменьшились в размерах только у 8-х крыс (20%). В последующие дни отмечалось формирование обширных некрозов кожных покровов и поврежденных мышц.

В опытной группе смертность составила 7,5% (3 животных). К 15 суткам у 7 (17,5%) животных раны имели точечные размеры. Через 19 дней после начала эксперимента в опытной группе у оставшихся животных на месте раны определялся полноценный коллагеновый рубец (таб. 1).

Таблица 1

Размеры ран и характер раневого заживления

дни	Группы				P
	Опытная (M±σ)		Контрольная (M±σ)		
1 день	n = 40	S = 0,34 см ²	n = 40	S = 0,34 см ²	
3 день	струп n = 39	S = 2,17 ± 0,36 см ²	влажный струп n = 37	S = 2,62 ± 0,23 см ²	< 0,001
6 день	сухой струп n = 28	S = 1,62 ± 0,16 см ²	нагноение, рана n = 22	S = 3,33 ± 0,69 см ²	< 0,001
9 день	сухой струп n = 19	S = 0,58 ± 0,15 см ²	нагноение, рана n = 12	S = 4,33 ± 0,40 см ²	< 0,001
15 день	сухой струп n = 10	S = 0,14 ± 0,07 см ²	нагноение, рана n = 3	S = 2,63 ± 0,17 см ²	= 0,01
19 день	Заживление n = 2	S = 0 см ²	нагноение, рана n = 1	S = 1,8 ± см ²	

Средний вес крыс контрольной группы уменьшился к концу наблюдений с 274,11 ± 16,56 г. до 158,11 ± 35,01 г, что составило в среднем 110 г. В опытной группе вес животных снизился с 269,78 ± 15,21 г. до 243,78 ± 9,08 г., что составило в среднем 20 г.

Снижение количества белка зафиксировано в обеих группа (N = 69-76 г/л). Количество белка в опытной, по сравнению с 1 днем (71,22±3,87 г/л)

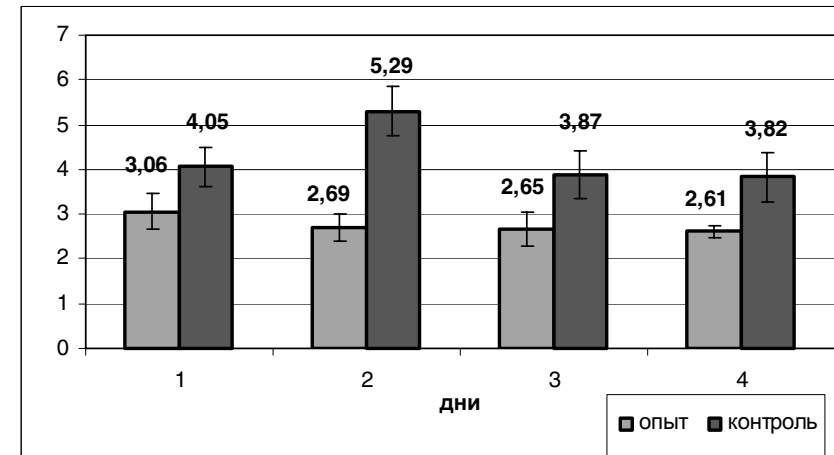


Рис. 4. Динамика ГПЛ в опытной и контрольной группе.

Примечание: P<0,001

Таким образом, отсутствие высоких значений продуктов перекисного окисления липидов при введении перфторана свидетельствовало об ограничении посттравматической активации пероксидазных систем и эндотоксикоза.

Изучение уровня цитокинов в циркулирующей крови, позволило определить состояние иммунной системы и развитие воспалительных реакций.

В первый день в опытной группе отмечалось увеличение содержания γ -интерферона (84,58±19,78) (N – до 25 пг/мл), которое снизилось до нормальных величин к 6 дню (17,88±4,48) и в последующем не превышало нормы. Воспалительный интерлейкин-4 (N – до 20 пг/мл) возрос к 3 дню (44,40±15,16) и в последующем превышал норму до конца эксперимента, характеризуя активность воспаления и процессов репарации.

В контрольной группе низкие показатели интерлейкина-4 свидетельствовали о вялотекущем раневом процессе, а провоспалительный иммунный γ -интерферона на протяжении всех дней эксперимента был ниже нормы (таб. 4,5).

Это доказывает, что перфторан может находиться в ране не менее суток. Однако, зная, что перфторан отдает кислород клеткам тканей, для поддержания нормального кислородного режима и сохранения аэробного окисления, вводили перфторан 3-жды.

Как известно, в условиях некомпенсированной тканевой гипоксии, которая возможна при длительном сдавлении, в результате поступления в организм кислорода, может наступить выработка и накопление токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В связи с этим оценили липопероксидационную характеристику крови в группах. У интактных крыс ($n = 6$) МДА составил в среднем $12,82 \pm 0,68$ нМ/мл, а ГПЛ – $2,62 \pm 0,10$ усл.ед.

В контрольной группе за весь период наблюдения, МДА оставался выше нормы с максимальными значениями в 1 сутки – ($18,23 \pm 0,97$ нМ/мл), в опытной группе не превышал норму (рис. 3).

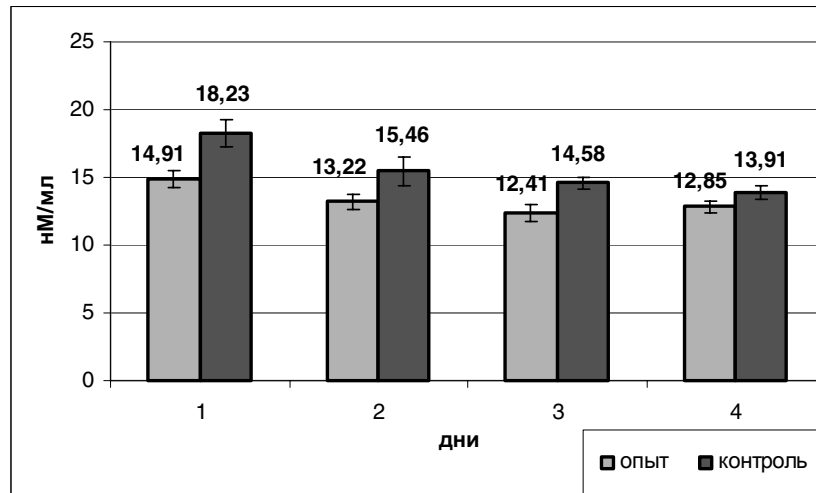


Рис. 3. Динамика МДА в опытной и контрольной группе.

Примечание: $P < 0,001$

ГПЛ в контрольной группе имела пик своей активности на 2 сутки ($5,29 \pm 0,54$ усл.ед.). В опытной группе эти показатели оставались в пределах нормы за весь период наблюдений (рис. 4).

уменьшилось в 2 раза ($35,44 \pm 2,19$ г/л). В контрольной группе этот показатель снизился ($24,56 \pm 1,13$ г/л) в 3 раза от исходного ($72,11 \pm 3,95$ г/л). Чрезмерное падение показателей белка в контрольной группе говорили о неблагоприятном течении раневого процесса. В результате чего, заживление затягивалось.

Снижение количества гемоглобина зафиксировано в обеих группах ($N = 140 - 148$ г/л). В контрольной группе к концу эксперимента уровень гемоглобина ($72,56 \pm 6,06$ г/л) был достоверно ниже ($P < 0,001$), чем в опытной группе ($120,67 \pm 2,40$ г/л). Выраженная анемия в контрольной группе, характеризовала тяжесть раневой болезни и нарастание тканевой гипоксии.

Об угрозе осложнений (появления нагноения) объективно свидетельствовал ЛИИ Кальф-Калифа, характеризующий наличие инфильтратов в мягких тканях. Данные эксперимента свидетельствуют о наличии воспаления в опытной группе ($1,11 \pm 0,33$), которое незначительно повышается к концу эксперимента ($1,23 \pm 0,17$). В контрольной группе воспаление зафиксировано на 6-е сутки ($1,44 \pm 0,68$). В отличие от опытной группы, оно резко повышается к концу эксперимента ($3,22 \pm 0,89$). Здесь можно говорить о гнойно-некротическом процессе в ране, что в дальнейшем подтверждается цитологией мазка отпечатка из раны, морфологическим исследованием и определением медиаторов воспаления ФНО, ИЛ-4 и γ -интерферона.

О характере раневого процесса судили по цитологии мазка-отпечатка из раны по методике Камаева М. Ф., (1970). Данные типы цитограмм характеризуют последовательное течение фаз заживления.

В опытной группе воспалительно-регенераторный тип, начиная с 6 дня, указывал на благоприятное течение раневого процесса. Регенераторный тип цитограммы свидетельствовал о благополучном течении II фазы заживления, что в клиническом случае определяет показания к закрытию раневой поверхности швами. В контрольной группе до конца наблюдений отмечался дегенеративно-воспалительный тип реакции (таб. 2).

Таблица 2

Данные о типе воспаления и соотношении нейтрофилов/лимфоцитов в мазках-отпечатках

дни	соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (на 100 клеток в %)		тип местной реакции
3 день	контроль (n= 7)	85/15	дегенеративно-воспалительный
	опыт (n= 7)	67/33	воспалительно-регенераторный
6 день	контроль (n= 7)	44/56	воспалительно-регенераторный
	опыт (n= 7)	73/27	воспалительно-регенераторный
9 день	контроль (n= 7)	78/22	дегенеративно-воспалительный
	опыт (n= 7)	46/54	регенераторный
15 день	контроль (n= 7)	72/28	дегенеративно-воспалительный
	опыт (n= 7)	32/68	регенераторный

Бактериологическое исследование гнойного отделяемого ран на 3,6,9 и 15 сутки показало, что микрофлора ран представлена возбудителями гнойной инфекции *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *St. Aureus*, *St. Epidermidis* (таб. 3).

Таблица 3

Динамика микрофлоры ран в контрольной и опытной группе

дни	микрофлора	тампон		Грамм ткань	
		контроль	опыт	контроль	опыт
3 день	<i>Pr. vulgaris</i>	10^{-8}	-	10^{-7}	-
	<i>E. coli</i>	10^{-7}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-8}
	<i>St. epidermidis</i>	10^{-10}			
	<i>St. aureus</i>	10^{-5}	10^{-8}	10^{-5}	10^{-8}
6 день	<i>Pr. vulgaris</i>	10^{-8}	10^{-10}	10^{-4}	10^{-10}
	<i>St. aureus</i>	10^{-6}	10^{-10}	10^{-6}	10^{-10}
	<i>St. epidermidis</i>	-	10^{-8}	-	10^{-5}
9 день	<i>E. coli</i>	10^{-10}	10^{-8}	10^{-10}	10^{-4}
	<i>St. epidermidis</i>	10^{-6}	-	10^{-6}	-
	<i>St. mitis</i>	-	-	10^{-2}	-
15 день	<i>Pr. vulgaris</i>	10^{-7}	10^{-6}	10^{-8}	10^{-6}
	<i>St. aureus</i>	10^{-7}	10^{-6}	10^{-8}	10^{-6}

Приведенные в таблице данные свидетельствовали о том, что патогенная и условно-патогенная микрофлора находилась в опасных количествах, как в

ранах, так и в раневом экссудате до конца эксперимента. Незначительное уменьшение ее количества отмечено на 9, 15 день в опытной группе (10^{-5} - 10^{-6}).

На основании этих данных можно сделать вывод, что перфторан антисептического действия на микрофлору ран и раневого экссудата не оказывал. Подтверждением этого является результат посева раневой микрофлоры на питательную среду с дисками обработанными перфтораном. Рост микрофлоры на этой среде не приостанавливался (рис. 1,2).



Рис. 1. Рост микрофлоры ран на питательных средах с дисками обработанными перфтораном.



Рис. 2. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Зная, что в зоне раны микроциркуляция нарушена, а всасывание продуктов метаболизма клеток и введенного перфторана замедленно, было проведено исследование по обнаружению перфторана в зоне раны. Для этого, произвели мазок-отпечаток из раны животного (n=7). Микроскопически определялись сплошь эритроциты с частицами эмульсии перфторана. Через 1 час при повторной микроскопии также обнаруживались частицы эмульсии перфторана и эритроциты. Последняя микроскопия мазка-отпечатка проведена через сутки. В раневом содержимом также обнаружены частицы перфторана.