

УДК616.351-001.4-002.3-089-092"9

А.М. Зинатулина, В.Н. Ищенко, Н.Н. Беседнова,
О.Г. Полушин

ВЛИЯНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Владивостокский филиал НЦ реконструктивной
и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН,
Владивостокский государственный медицинский
университет,
НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
(г. Владивосток)

Ключевые слова: биополимеры, раны, эксперимент,
колопроктология.

Хирургическая операция, как правило, вызывает выраженный в той или иной степени вторичный иммунодефицит. Практически все компоненты вмешательства — предоперационный стресс, анестезия, операционная рана, кровопотеря, переливание аллогенной крови, парентеральное питание и т.д. — оказывают отрицательное воздействие на все параметры иммунной системы — фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет, факторы неспецифической резистентности. Именно эти нарушения являются одной из основных причин развития послеоперационных инфекционных осложнений [4]. Скорость заживления и качество лечения ран были и остаются одними из самых актуальных проблем хирургии. В последние годы отмечается увеличение интереса к созданию ранозаживляющих препаратов. Это обусловлено прогрессирующим ростом числа травм и оперативных вмешательств, циркуляцией антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, возможностью использовать при создании лекарств, вместо продуктов химического синтеза, природные биологически активные соединения, стимулирующие регенерацию тканей, обладающие мягким продолжительным действием при отсутствии побочных эффектов [1].

В настоящее время все большее внимание в хирургической практике привлекают биополимеры, полученные из гидробионтов. Известны хитозановый гель из панцирей морских крабов, обладающий ранозаживляющим действием, митилан (гликопротеин из мидии), улучшающий питание кожи и способствующий рассасыванию рубцов, тинростим, используемый для лечения гнойных ран различного генеза [2, 5]. Ранее было описано противовоспалительное действие тинростима, основной точкой приложения действия которого являются макрофаги, активируемые этим биологически активным веществом [1, 2].

В связи с продолжающимся в последние годы увеличением числа распространенных форм нагноительных заболеваний в колоректальной хирургии, осложняющихся сепсисом, инфекционным шоком, синдромом полиорганной недостаточности, применение биополимеров достаточно оправданно и у проктохирургических больных. С целью изучения динамики ранозаживления и влияния на этот процесс биополимеров было предпринято настоящее экспериментально-клиническое исследование¹.

Эксперимент проводили на 40 беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г. Все операции проводились под ингаляционным масочным наркозом парами эфира. Животным моделировали патологический кожный рубец. Предварительно волосы на спине крыс тщательно выстригали ножницами, затем обрабатывали лезвием бритвы. Скальпелем наносили линейные кожные раны длиной 2–2,5 см до собственной фасции с двух сторон от позвоночного столба. На раны в 12 случаях накладывались внутрикожные и в 12 случаях — узловые швы, и у 16 крыс раны велись открыто и заживали вторичным натяжением. Слева всем животным на раневую поверхность наносили мазь «левомеколь» (контроль), справа — гель хитозановый с тинростимом 0,1% (косметическая серия «Бальзам океана»). перевязки производили 1–2 раза в день. Животных содержали в стационарных условиях вивария на обычном питании при дозированном освещении, близком к естественному. Ежедневно всех крыс осматривали, оценивали их общее состояние, внешний вид, пищевую возбудимость, двигательную активность, характер и фазу раневого процесса. Динамику течения раневых процессов определяли посредством планиметрического и морфогистологического (биопсии) методов исследования на 3-й, 7-е, 12-е и 30-е сутки [3]. Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном формалине и после парафиновой проводки и изготовления срезов окрашивались гематоксилином и эозином.

Уже на 3-й день эксперимента было отмечено ускорение заживления кожных ран с правой стороны, где выполнялись аппликации с гелем, содержащим тинростим 0,1%: их площадь сократилась на 40–50%, в то время как с левой стороны (контроль), где выполнялись перевязки с мазью «левомеколь», размеры ран уменьшились только на 15–20%. Гистологически в это время регистрировалось формирование грануляционной ткани, сопровождавшееся экссудативной реакцией. Значимой разницы в изменениях между контрольными и экспериментальными ранами обнаружено не было.

7-й день эксперимента характеризовался полным закрытием ран, обработанных гелем, грануляциями, концентрическим сокращением их краев и стенок, началом эпителизации. В контрольных ранах завершался процесс очищения. Микроскопическая

¹ Работа выполнялась на базе кафедры госпитальной хирургии ВГМУ, совместно с НИИ ЭМ СО РАМН, ТИНРО-центром и НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН.

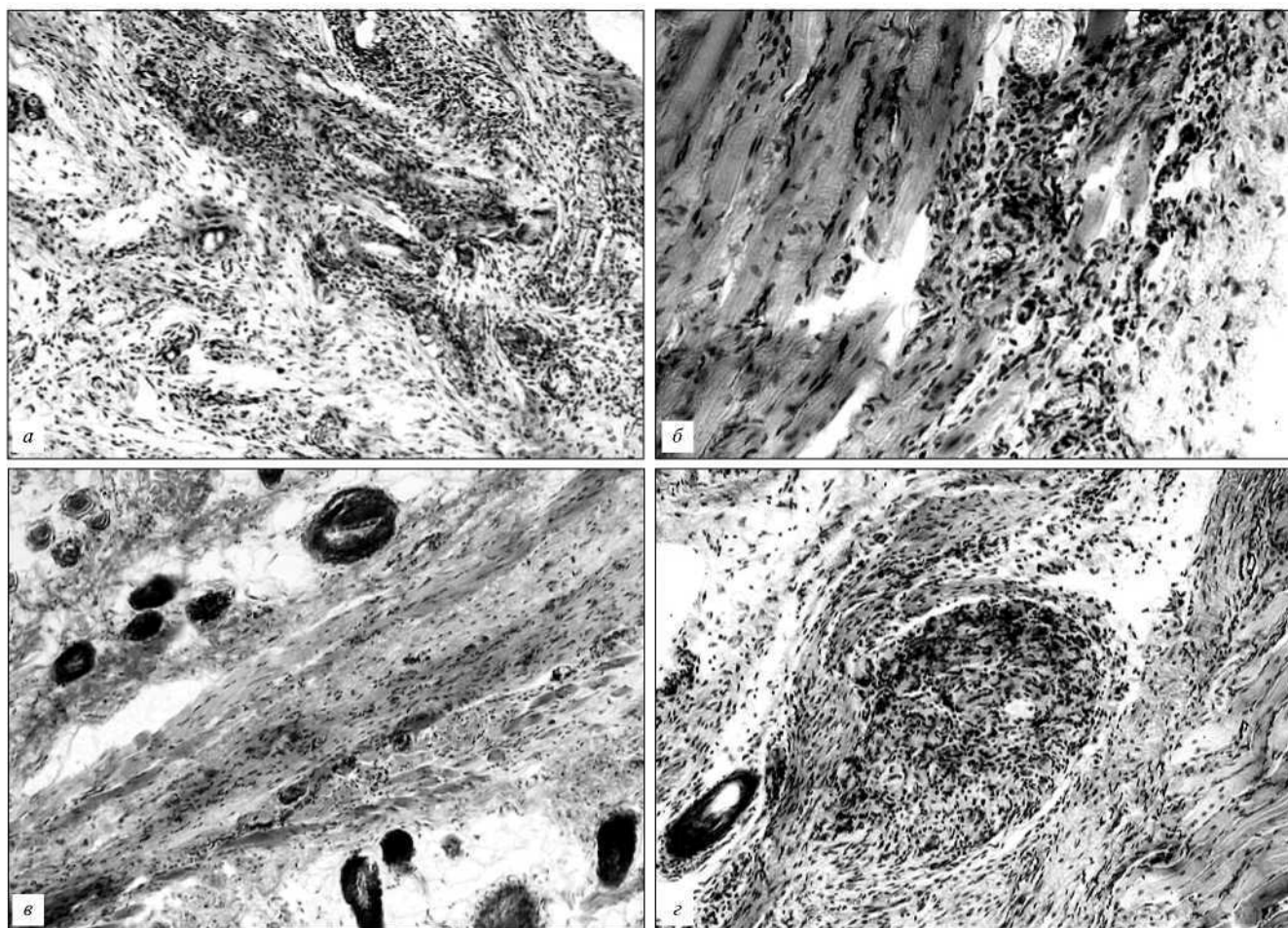


Рис. 1. Морфология заживления ран в эксперименте.

а - созревающая грануляционная ткань с перекалибровкой сосудов, 7-й день (левомеколь); *б* - грануляционная и нежнзволокнуистая соединительная ткань среди поперечно-полосатых миоцитов, 7-й день (тинростим); *в* - нежнзволокнуистый рубец кожи, 12-й день (тинростим); *г* - макрофагальная гранулема в рубцовой ткани, 12-й день (левомеколь). Окраска гематоксилином и эозином, *а*, *в*, *г* — $\times 100$, *б* — $\times 200$.

картина раневого процесса на 7-й день характеризовалась четкой стратификацией грануляционной ткани, редукцией и перекалибровкой ее сосудов и началом формирования рубца. В биоптатах из краев ран, обработанных левомеколем, тем не менее сохранялись следы экссудативной реакции в виде очаговых скоплений полинуклеаров (рис. 1, а). В материале из ран, обработанных гелем, также сохранялись признаки экссудации, но полинуклеары в срезах были, как правило, немногочисленны и не образовывали скоплений (рис. 1, б).

На 12-й день эксперимента зарегистрировано образование рубца. В ранах, обработанных гелем, рубец был хорошо сформирован, нежный, при обработке мазью рубцовая ткань выглядела грубее, была легко ранима. В биоптатах из рубцов «экспериментальных ран» обнаруживались нежнзволокнуистые структуры и незначительная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация (рис. 1, в). У тех же животных в контрольных повреждениях формировался грубоволокнуистый рубец, а клеточная реакция иногда характеризовалась тенденцией к гранулематозу (рис. 1, г).

Визуально на 30 день эксперимента рубцовую ткань было очень трудно дифференцировать от окружающей

кожи, где выполнялась обработка гелем (контроль), при выполнении обработки мазью «левомеколь» можно было констатировать линейный малозаметный рубец. Микроскопически здесь закономерно регистрировалась стадия ремоделирования послеоперационного рубца. Визуальная оценка гистологического материала свидетельствовала в пользу менее массивных разрастаний соединительной ткани на месте ран, обработанных гелем. Рубцы на месте контрольных ран были, как правило, массивнее, и в них отмечались явления гиалиноза, а придатки кожи, покрывающей рубец, находились в состоянии атрофии.

Клиническая часть исследования выполнена в отделении колоректальной хирургии Приморской краевой клинической больницы № 1. Обследовано 100 пациентов с различной хирургической патологией (табл. 1). Всем больным были выполнены операции различного вида, с обязательным гистологическим исследованием удаленных тканей. По методам ведения послеоперационной промежностной раны больные были разделены на 2 группы. Из них 50 пациентов — основная группа и 50 — группа клинического наблюдения. Пациенты обеих групп были сходны по возрасту (19–70 лет) и полу.

Таблица 1

Распределение больных по нозологии

Заболевание	Кол-во наблюдений
Острый парапроктит	5
Эпителиально-копчиковый ход	4
Анальная трещина	25
Хронический парапроктит	28
Хронический геморрой	38
Всего:	100

Группа клинического наблюдения получала местно традиционное лечение — обработка растворами антисептиков и мазь «левомеколь» 2 раза в сутки. Основная группа после обработки ран растворами антисептиков получала гель хитозановый с тинростимом 0,1% в виде местных аппликаций, также 2 раза в сутки. Для оценки эффективности терапии проводили клинический анализ течения раневого процесса, который включал оценку воспалительной раневой реакции, активности развития грануляций и последующего появления краевой эпителизации, а также выполняли цитологическое и лабораторное (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи каждые 4 дня) исследования.

Анализ цитограмм (мазки-отпечатки с раневых поверхностей) в динамике показал, что при использовании геля, содержащего тинростим 0,1%, отмечалось преобладание макрофагов и фибробластов, что совпадало с ускоренным образованием грануляционной ткани и ранним заживлением (на 3–4 дня раньше) раневого дефекта.

Динамика воспалительной реакции оценивалась по значительности отека, срокам очищения раневой поверхности и сохранения налетов фибрина и появлению грануляций [3]. Положительная реакция считалась при быстром стихании воспаления (на 3–4 день), появлении грануляций с 3-го дня, с наиболее полным их развитием к 6–7 дню после операции. Как удовлетворительная реакция оценивалась при сохранении налетов фибрина и участков некроза до 5 дней, появлении первых грануляций на 4–5 день с наиболее полным их развитием на 8–9 день послеоперационного периода. Неудовлетворительной считалась реакция при персистенции воспаления свыше 5 дней, при появлении в эти дни первых грануляций с максимумом их развития после 10-х суток (табл. 2).

Осложнения оперативного вмешательства зарегистрированы только в группе наблюдения: нагноение послеоперационной раны — 3 случая, длительно сохранявшиеся (более 6 дней) отек и гиперемия краев раны — 2 случая. Кроме того, хотелось бы отметить большее удобство применения лекарственного геля по сравнению с мазью: экономичность и большую легкость нанесения на послеоперационную промежуточную рану, что особенно важно в первые сутки после операции.

Таблица 2

Динамика результатов лечения

Признак	Основная группа	Группа наблюдения
Динамика воспалительной реакции: <i>положительная</i> <i>удовлетворительная</i> <i>неудовлетворительная</i>	48 случаев (96%) 2 случая (4%) —	43 случая (86%) 7 случаев (14%) —
Болевой синдром	Уменьшался ко 2–3-м суткам, купировался к 3–5-м суткам в 90% случаев	Сохранялся до 8–10-ти суток в 90% случаев
Заполнение раны грануляциями	5–7-е сутки	8–10-е сутки
Заживление раны	10–14-е сутки	12–18-е сутки

Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности местного лечения биополимерами, содержащими тинростим, в послеоперационном периоде в колопроктологической клинике: ускоряется очищение и заживление ран, формируется более нежный рубец, уменьшается число осложнений, и улучшаются функциональные результаты лечения.

Литература

1. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Иммуноактивные пептиды из гидробионтов и наземных животных. — Владивосток: ТИНРО-центр, 2004.
2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Тинростим. — Владивосток: ТИНРО-центр, 2003.
3. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. — М.: Медицина, 1981.
4. Пенегин Б.В., Андреева Т.М., Карсонова М.И., Хаитов Р.М. // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — № 3. — С. 61–67.
5. Феофилова Е.П., Терешина В.М., Меморская А.С. и др. // Микробиология. — 1999. — Т. 68. — С. 834–837.
6. Nishimura K., Nishimura S., Seo H. et al. // J. Biomed Mater. Res. — 1986. — Vol. 20. — P. 1359–1372.

Поступила в редакцию 17.11.05.

INFLUENCE OF BIOPOLYMERS ON WOUND HEALING: EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH

A.M. Zinatulina, V.N. Ishchenko, N.N. Besednova, O.G. Polushin
Vladivostok Branch of the Scientific Center of Reconstructive and Rehabilitation Surgery of the Siberian Branch of the Russian Scientific Center of the RAMS, Vladivostok State Medical University, Scientific Research Institute of Epidemiology and microbiology of the Siberian Branch of the RAMS, Primorsky Regional Hospital No. 1 (Vladivostok)

Summary — This research was experimental (40 rats) and clinical (100 patients) investigation of comparative efficiency of local treatment of postoperative wounds in colo-rectal practice. Gel with the additive of biologically active substance — tinrostim and ointment "Laevomecolum" was used. The high efficiency of local treatment by the biopolymers containing tinrostim was shown: healing of wounds was more rapid, more gentle scar was formed, the amount of complications decreased, and functional results of treatment improved.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 1, p. 30–32.