

С.М. СМОТРИН, А.Г. КУЗНЕЦОВ, И.А. НАУМОВ, С.А. ЖУК

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ОПЕРАЦИОННУЮ ТРАВМУ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

В статье приводятся данные о типах клеточной эмиграции в очаг травматического повреждения у здоровых лиц и больных с заболеваниями периферических артерий, которые позволяют проводить оценку и прогнозировать течение первой фазы раневого процесса. Установлены три типа реакции клеточной эмиграции при повреждении мягких тканей у здоровых лиц: нормергический, гипоергический, гиперергический. У больных с гнойно-некротическими осложнениями хронической артериальной недостаточности нормергический тип реакции клеточной эмиграции встречается у 16,7% больных. Показано, что тималин и пирогенал стимулируют эмиграцию лейкоцитов в очаг повреждения тканей и могут быть применены для коррекции системной реакции организма на операционную травму.

Ключевые слова: типы клеточной эмиграции, медикаментозная коррекция, хроническая артериальная недостаточность, пирогенал, тималин

The article presents the data concerning the types of cell emigration to the traumatic injury locus both in healthy subjects and in patients with peripheral arterial disease which allow estimating and prognosticating the course of the first phase of a wound process. Three reaction types of cells emigration have been determined: normoergic, hypoergic, hyperergic. In chronic arterial failure of the lower limbs normoergic type of cells emigration was revealed in 16,7% patients. It is shown, that thymalinum and pyrogenalum stimulate emigration of leucocytes to the locus of tissues damage and can be applied to correct the system reaction of an organism to the operational trauma.

Keywords: types of cell emigration, medicament correction, chronic arterial failure, pyrogenalum, thymalinum

Введение

Хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стопы, обусловленных хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей (ХАНН) — одна из труднейших проблем практической медицины. Мировая статистка свидетельствует, что, несмотря на расширение арсенала методов лечения и успехи реконструктивной ангиохирургии, количество ампутаций конечностей на уровне бедра, выполняемых по поводу этих осложнений достигает более 50% [1, 2]. Однако при

столь высоком удельном весе проксимальных ампутаций патологический процесс в 60–65% случаях локализуется только на стопе [3, 4]. Существует также довольно значительная группа больных, которым какие-либо реконструктивные вмешательства на сосудах, хирургические методики непрямого реваскуляризации невозможны, либо из-за тяжести состояния, обусловленной возрастом и тяжёлой сопутствующей патологией, либо в силу уровня и протяженности окклюзии. Единственным шансом на спасение конечности у этих больных являются дистальные ампутации сто-

пы. Однако количество местных послеоперационных осложнений после этих операций достигает 60–85% [5, 6].

Следует отметить, что основными факторами, определяющими характер течения раневого процесса, являются микробное загрязнение раны и состояние местной и общей резистентности организма [7, 8]. Эти факторы не только тесно взаимосвязаны, но и объединены общими патогенетическими механизмами. Общая реакция организма на рану как локальный патологический процесс, обусловленный повреждением тканей, местно реализуется через лейкоцитарно-макрофагальную систему в первую фазу раневого процесса [9]. Именно через лейкоцитарно-макрофагальную систему в послеоперационном периоде осуществляется интравульнарный фагоцитоз, происходит очищение раны и активируется иммуоцитогенез [10, 11]. Определяющим моментом течения первой фазы раневого процесса является эмиграция лейкоцитов в зону повреждения [12, 13]. Патологически раневой процесс развивается в соответствии с универсальной закономерностью, которая выражается в строгой последовательности развития и смены цитологических элементов в ране при ее заживлении [14]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение системной реакции организма у больных с гнойно-некротическими осложнениями ХАННК в ответ на местное повреждение тканей и определение клинической значимости ряда лекарственных препаратов, активирующих систему мононуклеарных макрофагов в качестве средств предоперационной подготовки.

Материал и методы

Исследования по изучению системной реакции организма на повреждение мягких тканей проведено на 40 здоровых доб-

ровольцах и 75 больных в возрасте 46–84 лет, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении по поводу различных гнойно-некротических осложнений ХАННК, вызванной атеросклеротическим и диабетическим поражением артерий нижних конечностей. Все больные имели IV степень артериальной недостаточности (по Покровскому – Фонтейну) и были нами разделены на две группы. Первую группу составили 24 пациента, получавшие в период предоперационной подготовки только базисную консервативную терапию. Из них у 10 больных имел место облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) и у 14 больных – синдром диабетической стопы (СДС) (ишемическая и смешанная формы). Во вторую группу вошел 51 пациент. Им в предоперационном периоде дополнительно назначались препараты, активирующие систему мононуклеарных макрофагов. Эта группа была разделена на 4 подгруппы:

первая подгруппа – 12 больных ОААНК, получавших в предоперационном периоде бактериальный липополисахарид пирогенал в дозе 100 МПД, однократно;

вторая подгруппа – 11 больных ОААНК, получавших в предоперационном периоде метилурацил в суточной дозе 1,5 г в течение 5–7 дней;

третья подгруппа – 13 больных ОААНК, получавших в предоперационном периоде тималин в дозе 10 мг внутримышечно, в течение 3-х суток;

четвертая подгруппа – 15 больных ишемической и нейроишемической формой СДС, получавших в предоперационном периоде тималин по той же схеме.

Для оценки системной реакции организма на внешнее повреждение был использован «Способ прогнозирования течения 1 фазы заживления послеоперационных ран» (патент РБ № 6331), в основе которого лежит метод получения пробы лей-

коцитов для цитологических исследований, рекомендованный Министерством здравоохранения Республики Беларусь для практического применения (инструкция по применению, рег. № 141-9812). Данный способ основан на изучении процесса эмиграции лейкоцитов в полость кожно-вакуумных пузырей (КВП). КВП создавались на коже внутренней поверхности средней трети левого предплечья. После предварительной обработки кожи 70% спиртом устанавливали вакуумные камеры. С помощью медицинского аспиратора в камере создавали отрицательное давление ($-0,1 \text{ кг/см}^2$) и поддерживали его в течение одной минуты. Затем давление в камере понижали на $-0,1 \text{ кг/см}^2$ каждые три минуты до показателя в $-0,6 \text{ кг/см}^2$. Отрицательное давление в $-0,6 \text{ кг/см}^2$ в камере поддерживалось в течение 30–35 минут. К этому времени на участках кожи, соответствующих отверстиям основания вакуумной камеры, формировались пузыри диаметром 4,5–5,5 мм (рис. 1).

Забор жидкости из КВП у здоровых добровольцев осуществляли через 3, 6, 12, 24, 48 часов, у больных первой и второй групп через 6 и 24 часа от момента образования пузырей. Для этого пузыри вскрывали и часть жидкости помещали в камеру Горяева для определения абсолютного содержания различных клеточных форм. Оставшуюся жидкость переносили на предметное стекло, высушивали, а клетки, оставшиеся на нём, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому. В последующем на стекле подсчитывали 100 клеток и определяли относительное содержание различных клеточных форм. Кроме этого, проводили иммунофенотипирование лимфоцитов с моноклональными антителами. Полученные результаты обрабатывались по статистическим программам для медико-биологических исследований 3d и 7m из пакета BMDP (BMDP Statistical



Рис. 1. Кожно-вакуумные пузыри на коже предплечья.

Software).

Результаты и обсуждение

Изучение эмиграции лейкоцитов в полость КВП у здоровых людей позволило установить, что у людей динамические процессы накопления лейкоцитов в пузырьной жидкости происходят в течение всего срока наблюдения (рис. 2).

После воздействия вакуумной травмы и образования кожно-вакуумных пузырей концентрация лейкоцитов в пузырьной жидкости резко возрастала в течение первых часов наблюдения, достигая максимума к 12-ти часам. Затем число лейкоцитов в еди-

Рис. 2. Динамика эмиграции лейкоцитов в очаг травматического повреждения у здоровых людей.

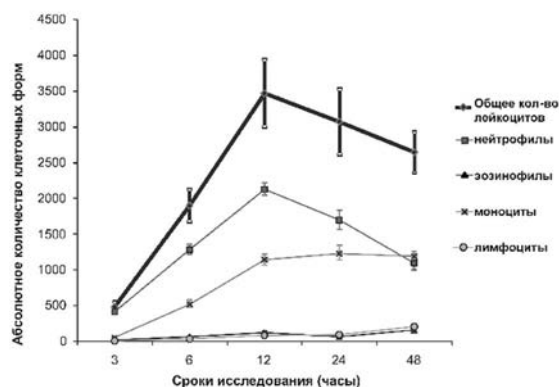


Таблица 1

Характеристика клеточного состава жидкости кожно-вакуумных пузырей при нормоергическом типе реакции клеточной эмиграции

Показатели	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа
Абсолютное количество лейкоцитов в 1 мм ³	420-560	1670-2120	2990-3930	2410-3540
Нейтрофилы, %	86,1±1,4	67,6±3,5	61,3±2,5	55,2±4,4
Иммунорегуляторный индекс	1,1-1,2	1,1-1,2	1,1-1,3	1,1-1,3

нице объёма свободной жидкости несколько уменьшалось. Начиная с 3 часов от момента воздействия неполного вакуума, в пузырьной жидкости наблюдалось непрерывное уменьшение относительного содержания нейтрофильных лейкоцитов, тогда как концентрация макрофагов в лейкосуспензии непрерывно возрастала. Перекрест между количеством указанных клеточных форм наблюдался между 24 и 48 часами экспозиции. Содержание эозинофилов и лимфоцитов в пузырьной жидкости оставалось практически постоянным и несколько возросло лишь к 48 часам от начала воздействия отрицательного давления. У здоровых людей в зависимости от клеточного состава жидкости КВП нами были выделены три типа реакции клеточной эмиграции: нормоергический, гипоергический, гиперергический (таблицы 1–3).

При нормоергическом типе реакции клеточной эмиграции (таблица 1) количество лейкоцитов в 1 мм³ пузырьной жидкости на 6 часов исследования было в пределах 1670-2120, а на 24 часа – 2410-3540. Содержание нейтрофилов на 6 часов исследования составляло 67,6±3,5%, а на 24

часа 55,2±4,4%. Иммунорегуляторный индекс имел стабильный показатель и находился в пределах 1,1–1,3.

При гипоергическом типе реакции клеточной эмиграции (таблица 2) отмечено замедление процессов эмиграции лейкоцитов в очаг повреждения и относительного снижения процентного содержания нейтрофилов. Иммунорегуляторный индекс находился в пределах 0,8–0,9.

Гиперергический тип реакции клеточной эмиграции (таблица 3) характеризовался ускорением нарастания всех клеточных форм в жидкости КВП, существенным преобладанием нейтрофильных лейкоцитов над макрофагами, и увеличением иммунорегуляторного индекса до 1,5–1,7.

Нормоергический тип клеточной эмиграции встречался у 82,5% здоровых добровольцев, гипоергический тип – у 10,0% добровольцев, а гиперергический – у 7,5% здоровых лиц. Наличие гипоергического типа клеточной эмиграции, проявляющегося существенным снижением количества лейкоцитов в очаге повреждения, свидетельствует о предрасположенности этих людей к возникновению гнойных ослож-

Таблица 2

Характеристика клеточного состава жидкости кожно-вакуумных пузырей при гипоергическом типе реакции клеточной эмиграции

Показатели	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа
Абсолютное количество лейкоцитов в 1 мм ³	220-340	970-1420	1840-2650	980-1870
Нейтрофилы, %	72,1±1,6	52,9±5,1	41,7±2,7	31,2±3,1
Иммунорегуляторный индекс	0,8-0,9	0,8-0,9	0,8-0,9	0,8-0,9

Таблица 3

Характеристика клеточного состава жидкости кожно-вакуумных пузырей при гиперергическом типе реакции клеточной эмиграции

Показатели	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа
Абсолютное количество лейкоцитов в 1 мм ³	610-860	2140-2570	3990-4880	3610-3990
Нейтрофилы, %	80,2±1,1	77,4±1,6	72,5±1,9	70,3±2,2
Иммунорегуляторный индекс	1,5-1,7	1,5-1,7	1,5-1,7	1,5-1,7

нений послеоперационных ран при условии их кантамации [15].

У больных с ХАННК, осложненной гнойно-некротическими поражениями стоп, содержание клеточных элементов в пузырьной жидкости характеризовалось рядом особенностей (рис. 3).

На срок 6 часов от начала воздействия отрицательного давления у больных ОААНК и СДС отмечено снижение абсолютных показателей общего числа лейкоцитов на 38% и 40% соответственно. Снижение абсолютных показателей выявлены во всех фракциях лейкосуспензии, однако наиболее существенно во фракции нейтрофилов на 48,5% – у больных ОААНК и на 47% – у больных СДС. На срок 24 часа от момента нанесения вакуумной травмы у больных ОААНК и СДС в отличие от здоровых лиц наблюдались еще более выраженные нарушения. Так, количество нейтрофилов снизилось у больных ОААНК на 76%, а у больных СДС на 73%. Снижение общего числа лейкоцитов на этот период времени составило у больных ОААНК – на 58,7%, а у больных СДС – на 61%. Таким образом, у больных с гнойно-некротическими осложнениями ХАННК преобладал гиперергический тип клеточной эмиграции, а нормергический тип встречался только у 16,7% больных.

У больных с ОААНК, получавших в составе базисной терапии пирогенал картина посттравматического воспаления развивалась по иному пути (рис. 4).

У больных с ОААНК, получавших в составе базисной терапии пирогенал картина посттравматического воспаления развивалась по иному пути (рис. 4).

На 6 часов от момента образования КВП у этих больных сохранялось снижение абсолютных показателей лейкоцитарной эмиграции в пузырьную жидкость. Общее число лейкоцитов уменьшилось на 37%, а нейтрофилов на 45%. В то же время на 24 часа эти показатели приближа-

Рис. 3. Абсолютные показатели эмиграции лейкоцитов в жидкость КВП у больных с заболеваниями периферических артерий.

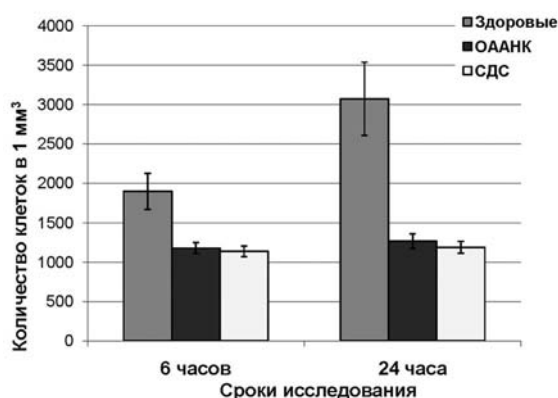
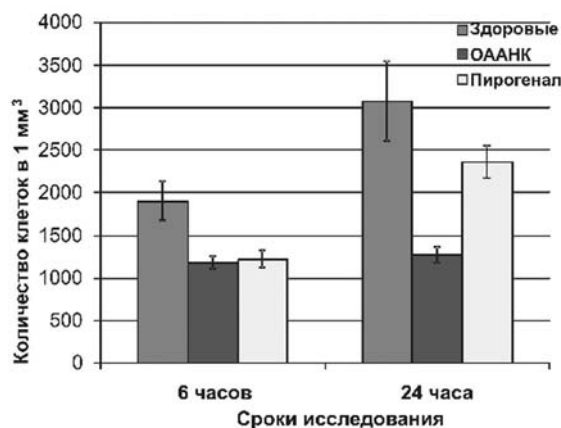


Рис. 4. Влияние пирогенала на эмиграцию лейкоцитов в очаг травматического повреждения у больных ОААНК.



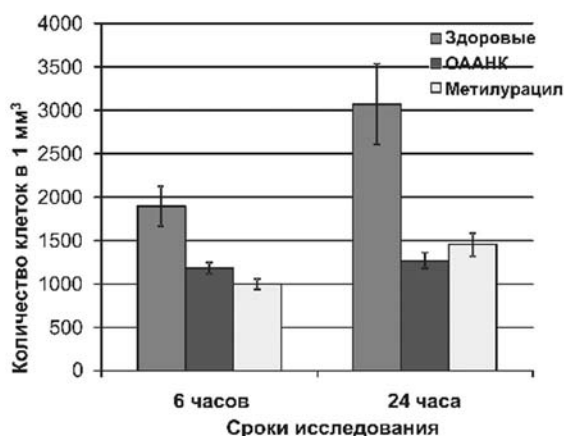


Рис. 5. Влияние метилурацила на эмиграцию лейкоцитов в очаг травматического повреждения у больных ОААНК.

лись к показателям здоровых людей.

У пациентов с ОААНК, получавших метилурацил торможение лейкоцитарной эмиграции и нарушение межлейкоцитарного взаимодействия, характерных для гиперэргического типа реакции сохранялись при исследовании клеточного состава как на 6 часов, так и на 24 часа после создания КВП (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют, что метилурацил не оказывает существенного влияния на эмиграцию лейкоцитов в очаг травматического повреждения.

При анализе результатов по исследованию клеточного состава пузырной жидкости в подгруппе больных с гнойно-некротическими осложнениями ОААНК, получавших в предоперационном периоде тималин выявлен целый ряд особенностей (рис. 6).

На 6 часов от момента нанесения вакуумной травмы у больных третьей подгруппы второй группы, в сравнении со здоровыми людьми отмечено снижение общего числа лейкоцитов на 29%. Снижение в основном происходило за счёт нейтрофильных лейкоцитов – их количество уменьшилось на 38%. При сравнении абсолютных показателей на этом временном отрезке у

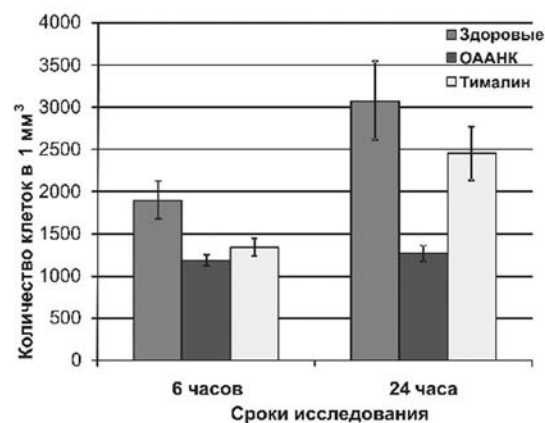


Рис. 6. Влияние тималина на эмиграцию лейкоцитов в очаг травматического повреждения у больных ОААНК.

пациентов, получавших тималин, отмечена некоторая тенденция к снижению торможения клеточной эмиграции. Спустя 24 часа абсолютные показатели клеточной миграции у больных, получавших тималин, приобрели более существенные отличия. В сравнении со здоровыми лицами у больных ОААНК получавших тималин, общее число лейкоцитов снизилось лишь на 20%, а нейтрофилов только на 27%.

В подгруппе больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС, получавших в период предоперационной подготовки тималин на 6 часов исследования также отмечено уменьшение абсолютного количества всех форм лейкоцитов в жидкости КВП в сравнении со здоровыми добровольцами (рис. 7). Так общее число лейкоцитов уменьшилось на 19%, нейтрофилов – на 25%. На 24 часа эти показатели ниже, чем в группе здоровых лиц по нейтрофилам лишь на 15%, а общему количеству лейкоцитов – на 10%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тималин положительно влияет на процесс клеточной эмиграции в очаг повреждения, нормализуя, как абсолютные, так и относительные его показатели.

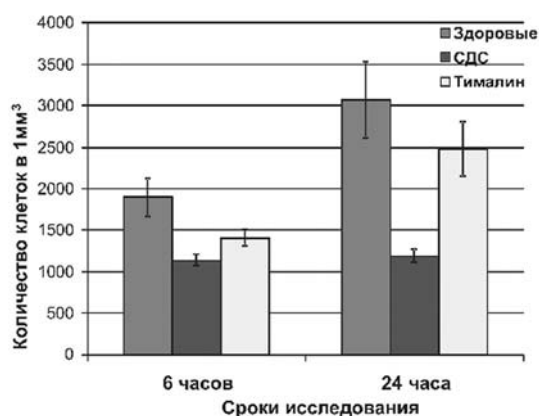


Рис. 7. Влияние тималина на эмиграцию лейкоцитов в очаг травматического повреждения у больных СДС.

Выводы

1. Системная реакция организма на местное повреждение мягких тканей у здоровых людей проявляется тремя типами реакции клеточной эмиграции в очаг повреждения: нормоэргическим, гиперэргическим и гиперэргическим.

2. У больных с ХАННК, осложнённой гнойно-некротическими поражениями стоп наблюдается нарушение процессов клеточной эмиграции в очаг посттравматического воспаления, сопровождающееся существенным снижением как абсолютно, так и относительного количества лейкоцитов в очаге повреждения. Нормоэргический тип клеточной эмиграции встречается только у 16,7% больных.

3. Включение в предоперационную подготовку препаратов, активизирующих лейкоцитарно-макрофагальную систему, приводит к ускорению эмиграции всех форм лейкоцитов в очаг повреждения, тем самым, изменяя гиперэргический тип клеточной эмиграции на нормоэргический. Пирогенал в дозе 100 МПД вызывает быструю ответную реакцию организма, тималин оказывает своё действие на 3–4 сутки. В связи с этим при экстренных вмеша-

ствах по поводу гнойно-некротических осложнений ХАННК целесообразно использовать пирогенал, а при плановых – тималин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокобелян, А. Р. Синдром диабетической стопы и атеросклероз артерий нижних конечностей / А. Р. Кокобелян, Ю. М. Зигмантович // Вестник хирургии. – 2006. – № 3. – С. 74-78.
2. Павлов, Ю. И. Распространенность гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической и преимущества специализированной помощи / Ю. И. Павлов // Вестник хирургии. – 2005. – № 5. – С. 19-21.
3. Батрашов, В. А. Частота возникновения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у больных сахарным диабетом I и II типа / В. А. Батрашов, А. К. Сидоров // Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом: труды науч.-практич. конф. – Москва, 1996. – С. 38-41.
4. Чур, Н. Н. Этиология, патогенез, классификация и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, А. А. Казловский // Хирургия. – 2003. – № 4. – С. 42-46.
5. Абаев, Ю. К. Заживление ран при сахарном диабете / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии. – 2005. – № 4. – С. 108-111.
6. Абышов, Н. С. «Большие ампутации» у больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей / Н. С. Абышов, Э. А. Закирджиев // Хирургия. – 2005. – № 12. – С. 59-62.
7. Microscopic observation of leukocyte kinesis in the vascular bed during hemodialysis using the rabbit ear chamber technique / S. Teraoka [et al.] // Int. J. Artif. Organs. – 1989. – Vol. 12, N 4. – P. 229-233.
8. Ерюхин, И. А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И. А. Ерюхин // Вестник хирургии. – 1998. – № 1. – Ч. 1. – С. 85-91.
9. Ерюхин, И. А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И. А. Ерюхин // Вестник хирургии. – 1998. – № 2. – Ч. II. – С. 87-92.
10. Koivuranta Vaara, P. Neutrophil migration in vivo: analysis of a skin window technique / P. Koivuranta Vaara // J. Immunol. Methods. – 1985. – Vol. 79. – P. 78-81.
11. Kenney, R. T. Skin blister immunocytology. A new method to quantify cellular kinetics in vivo / R. T. Kenney, S. Rangdaeng, D. M. Scollard // J.

Immunological Methods. – 1987. – Vol. 97. – P. 101-110.

12. Борисова, А. М. Клинико-биохимические и иммунологические показатели у больных сахарным диабетом / А. М. Борисова, Н. Б. Анфицеров // Терапевтический архив. – 1993. – № 10. – С. 17-20.

13. Neutrophil delivery to wounds of the upper and lower extremities / W. Lineaweaver [et al.] // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120, N 4. – P. 430-431.

14. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

15. Смотрин, С. М. Хирургическая рана: прогнози-

рование и оптимизация заживления / С. М. Смотрин. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 180 с.

Адрес для корреспонденции

231371, Республика Беларусь,
г. Гродно, микрорайон Барановичи-1,
пер. Песочный, д. 9;
тел. моб.: 8-029-7-81-00-78,
e-mail: s.smotrin@mail.ru
Смотрин С. М.

Поступила 31.12.2008 г.