

1. *Абдуллаев М. М., Гусейнов Б. М.* В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975, с. 156.
2. *Айвазян А. А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. *Виноградова О. М., Андреев Г. В., Дынкина И. М.* В кн.: Организм и среда. ч. II. М., 1970, с. 75.
4. *Мурадханян К. С., Айрапетян И. М.* В кн.: Вопросы молекулярно-клеточной биологии и иммунологии. Ереван, 1970, с. 217.
5. *Панченко В. М., Гилунова Н. И., Кожомкулова Б. Ж.* Лаб. дело, 1977, 8, с. 451.
6. *Патенюк В. Г.* В кн.: Вопросы инфекц. патологии Забайкалья, вып. 2. Чита, 1981, с. 96.
7. *Пинкус С. Ш.* Тромбозаэстография в кардиологии. Минск, 1972.
8. *Сократов Н. В.* В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975, с. 357.

УДК 612.603—002—001.4

О. Н. РАЗЗАКОВ, Б. Н. АРУТЮНЯН, П. И. ТОЛСТЫХ,
А. Г. ХАНИН, В. В. РЫЛЬЦЕВ

ЗАЖИВЛЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИММОБИЛИЗОВАННЫМ НА ЦЕЛЛЮЛОЗЕ ТРИПСИНОМ И ЛИЗОЦИМОМ

Клиническими и цитологическими исследованиями показано, что лечение гнойных ран мягких тканей иммобилизованным на целлюлозе трипсином в сочетании с лизоцимом оказывает лучший эффект на процессы и сроки заживления ран, чем лечение иммобилизованным трипсином, нативным лизоцимом и трипсином в отдельности, а также гипертоническим раствором хлорида натрия.

В последние годы для лечения гнойных ран мягких тканей применяются иммобилизованные протеолитические ферменты [2, 3] и бактерицидные средства [1]. Механизм воздействия протеаз и лизоцима на течение гнойного раневого процесса различен, что послужило основанием для сочетанного применения иммобилизованных протеаз—трипсина и лизоцима с целью ускорения очищения и регенерации гнойных ран. В литературе имеются данные лишь о понижении антибиотикоустойчивости микрофлоры при совместном применении лизоцима и антибиотиков [4], тогда как вопрос о сочетанном применении лизоцима и трипсина не освещен.

Нами в комплексном лечении гнойных ран использовались трипсин, иммобилизованный на целлюлозной текстильной матрице, и лизоцим. Салфетки иммобилизованного трипсина смачивались 0,1% раствором лизоцима и накладывались на раневую поверхность после ее туалета растворами антисептиков. Перевязки производились через день, а орошение ран раствором лизоцима с очищением от некротических масс, фибрина и гноя—ежедневно. Лечение иммобилизованным на целлюлозе трипсином в сочетании с лизоцимом было подвергнуто 136 больных с гнойными ранами мягких тканей. Для сравнения были выделены следующие группы больных: леченные в фазе гидратации только трипсином, иммобилизованным на текстильной целлюлозной матрице.

(176), нативным лизодимом (100), нативными протеолитическими ферментами животного происхождения (трипсин, химотрипсин, химопсин—110), а также гипертоническим раствором хлорида натрия (70). Эффективность лечения оценивалась на основании клинико-лабораторных данных (динамика заживления раны в сочетании с данными цитологических и цитохимических исследований отпечатков). Со стенок и поверхности гнойных ран до и в процессе лечения в первой и второй фазах заживления готовились отпечатки по методу М. П. Покровской и С. М. Макарова, которые фиксировались в жидкости Карнуа, окрашивались по Романовскому-Гимзе в модификации Лилла, на гликоген—ШИК-реакцией по Мак-Манусу с докраской ядер гематейном Майера, на нуклеиновые кислоты—галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону.

Соответственно исходной клинической картине (раны покрыты гнойно-некротическими массами, сгустками крови, гноем; отек, инфильтрат и гиперемия резко выражены ++++) цитологически до начала лечения наблюдалась интенсивная воспалительная реакция в гнойных ранах. В отпечатках, взятых через 11—14 часов после операции (вскрытие гнойника), определялась острая, преимущественно стафилококковая инфекция (+++ и ++++). Наблюдалась плотные скопления стафилококков по всему препарату с наличием дегенеративного и незавершенного фагоцитоза (до 34,2%). Между погибающими нейтрофилами определялись гроздья стафилококков (46—62 стафилококка в скоплении), а у части больных—грамотрицательные палочки (++ и +), заполнявшие в некоторых случаях также цитоплазму нейтрофилов и промежутки между набухшими сегментами их ядер. У ряда больных в цитоплазме нейтрофилов обнаруживались одновременно стафилококки (до 24) и грамотрицательные палочки (до 14). Незавершенный фагоцитоз определялся и в макрофагах, в цитоплазме которых обнаруживались 2—6 стафилококков, а также 1—2 лизированных или сморщенных нейтрофила или гранулы их распада.

Через 12—24 часа у 85% больных в отпечатках обнаруживалась картина острой стафилококковой инфекции. При этом у 15% больных выявлялись стафилококки в ассоциации с грамотрицательной палочкой, причем последние обычно были в значительно меньшем количестве (+ или единичные бактерии±), чем стафилококки. Лишь у 5% больных были обнаружены стрептококки (++) в ассоциации со стафилококками (+++). У 15% больных (с подкожным нелактационным маститом, нагноившимся гематомой и подкожными абсцессами) в первые 12—24 часа после операции микрофлоры не было обнаружено.

Раневая инфекция сопровождалась незавершенным фагоцитозом, достигавшим $10,6 \pm 3,56\%$ с наличием $21,4 \pm 2,0$ стафилококков в цитоплазме нейтрофилов. Инфекция в ранах цитологически проявлялась также в выраженном воспалении—эмиграции нейтрофильных лейкоцитов из сосудов. При этом в поле зрения микроскопа обнаруживалось $27,5 \pm 1,83$ нейтрофилов. В ранние сроки после операции (12—24 часа) воспаление в гнойных ранах носило выраженный альтернативный характер. Поврежденные нейтрофильные лейкоциты достигали

высоких цифр—96,42% (некроз—67,56±2,89%, дистрофия—28,85±2,86%). Содержание относительно сохранных лейкоцитов было резко снижено (3,58±0,9%).

Цитологической картине альтернативного воспаления соответствовали низкие цитохимические показатели содержания ДНК (185±8,0 усл. ед. Кеплоу), гликогена (212±6,3 усл. ед. Кеплоу) и РНК в мононуклеарных клетках. Морфология гнойного воспаления дополнялась небольшим содержанием мононуклеарных клеток (2,41±0,43%), среди которых полибласты составляли лишь 1,21±0,26%, а концентрация в них рибонуклеиновой кислоты была довольно низкой (+ и ++).

Через 2—3 суток (3,5—4-е сутки после операции) лечения иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом раны очищались от гнойно-некротических масс, почти по всей поверхности покрывались грануляционной тканью. Местами еще обнаруживались некротические пленки, которые легко удалялись механическим путем. Отек и инфильтрат выражены слабо. Следует отметить, что очищение и гранулирование были намного выраженнее, чем при лечении только трипсином, иммобилизованным на целлюлозе, или нативным лизоцимом и нативными протеазами.

На 2—3-ьи сутки лечения салфетками иммобилизованного трипсина, смоченными 0,1% раствором лизоцима, раневая стафилококковая инфекция ослаблялась (в среднем с ++++ и +++++ до ++). Грамотрицательная микрофлора в ассоциации со стафилококками определялась у 1/3 больных (++) . У 18,2% больных микрофлора не обнаруживалась. Незавершенный фагоцитоз колебался от 0,86 до 19,9%, достигая в среднем 4,56±2,87%, т. е. в 2,33 раза ниже, чем до лечения (10,64±3,56%). Однако в цитоплазме нейтрофилов еще находилось много стафилококков (31,4±9,0 в одном нейтрофиле), что свидетельствовало о достаточно активном инфекционном процессе. Среди нейтрофилов имелись мелкие скопления макрофагов с вакуолизацией цитоплазмы и выраженной ее базофилией (+++). Незавершенный фагоцитоз при лечении только нативным лизоцимом был выше в 1,7 раза (7,75±4,4%). Понижение степени инфицированности сопровождалось ослаблением воспаления в 1,5 раза, при этом явления альтерации нейтрофилов уменьшились в 1,8 раза (с 96,42 до 52,34±1,7%), некроза—в 2,45 раза (с 67,56±2,89 до 27,55±2,77%; $P < 0,001$). Воспалительная реакция при лечении иммобилизованным трипсином в комбинации с лизоцимом в этот срок менее выражена (18,0±1,41), чем при лечении только нативным лизоцимом (до 20,6±1,06; $P < 0,05$). Резко увеличилось процентное содержание относительно сохранных нейтрофильных лейкоцитов—в 13,3 раза (с 3,58±0,9 до 47,66±3,31; $P < 0,001$).

Одновременно на фоне отчетливой нормализации структуры нейтрофилов заметно улучшились цитохимические показатели обменных и синтетических процессов в ране с возрастанием содержания ДНК и гликогена (270±1,9 и 281±2,5 усл. ед. Кеплоу соответственно). В связи с этим гнойный экссудат в этот срок лечения становился гнойно-серозным и серозным.

Нормализация воспалительных явлений сопровождалась очищением ран и ростом грануляций с выраженной пролиферацией клеток соединительной ткани, количество мононуклеарных клеток увеличилось в 6,54 раза (с $2,41 \pm 0,43$ до $15,77 \pm 0,82\%$; $P < 0,001$), а содержание в них полибластов и профибробластов — в 8,15 раза (с $1,81 \pm 0,26$ до $14,76 \pm 1,87\%$; $P < 0,001$). При этом в большинстве соединительно-тканых клеток отмечалось высокое содержание рибонуклеиновой кислоты (+++).

При сравнительном анализе установлено, что пролиферация соединительно-тканых клеток в условиях лечения иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом была в 1,6 раза интенсивнее ($15,77 \pm 0,82\%$), чем при лечении только иммобилизованным трипсином ($9,4 \pm 1,17\%$; $P < 0,001$), и активнее по сравнению с лечением нативным лизоцимом ($13,7 \pm 0,47\%$; $P < 0,05$) и нативным трипсином ($10,4 \pm 1,03\%$; $P < 0,01$). При лечении гнойных ран гипертоническим раствором хлорида натрия содержание полибластов и профибробластов было в 6 раз ниже, чем у основной группы больных ($2,6 \pm 1,57\%$; $P < 0,001$).

На 4—5-е сутки лечения иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом раны очищались от гноя, покрывались легкокровоточащими мелкозернистыми грануляциями. Инфильтрат отсутствовал. Лишь у единичных больных (с карбункулами) отмечались островчатые незначительные участки некротической ткани. У большинства больных, леченных иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом, наблюдалась краевая каемка эпителизации. В этот период перевязки выполнялись винилином или мазью Вишневского.

В результате лечения стафилококковая раневая инфекция становилась слабовыраженной (+) и обнаруживалась лишь у 50% больных. Лишь изредка обнаруживались грамотрицательные бактерии и стрептококки. Незавершенный фагоцитоз падал до $1,16 \pm 0,23\%$ с наличием от 9 до 14 стафилококков в клетке. В цитоплазме и ядрах отдельных макрофагов еще наблюдались стафилококки (6—2 стафилококка соответственно). Воспалительная реакция ослаблялась ($17,1 \pm 1,82$ нейтрофилов). Особенно резко, в 2,23 раза, уменьшалось количество поврежденных нейтрофилов (даже по сравнению с предшествующим сроком лечения — с $52,34 \pm 1,7$ до $23,45 \pm 0,9\%$). Процент некротизированных нейтрофилов за этот промежуток лечения падал в 3,95 раза (с $27,55 \pm 2,77$ до $6,97 \pm 0,54$; $P < 0,001$), тогда как при лечении нативным лизоцимом он был выше ($9,94 \pm 0,69\%$; $P < 0,05$). В основной группе одновременно в 1,6 раза увеличивался процент сохранных нейтрофилов (с $47,66 \pm 3,31$ до $76,55 \pm 2,93\%$; $P < 0,01$), а при лечении нативным лизоцимом он достоверно понижался ($66,58 \pm 2,46\%$; $P < 0,05$). В нейтрофилах основной группы больных увеличивалось также содержание ДНК (до $275 \pm 2,5$ усл. ед. Кеплоу) и гликогена (до $285 \pm 2,1$ усл. ед. Кеплоу). Восстановление структуры и обмена нейтрофилов свидетельствовало о нормализации патологических процессов и обмена веществ в тканях раны, а также об активации процессов заживления ран и переходе гнойного воспаления в серозное.

Содержание соединительно-тканых клеток увеличивалось за этот интервал времени в 1,26 раза (с $15,77 \pm 0,82$ до $20,02 \pm 1,12\%$; $P < 0,01$) при высоком содержании РНК (+++) в полибластах и профибробластах. При лечении нативным лизоцимом процент полибластов снижался в 1,42 раза— $14,08 \pm 0,9\%$, $P < 0,01$, иммобилизованным трипсином— $15,2 \pm 1,36\%$, $P < 0,05$, нативным трипсином— $14,2 \pm 1,5\%$, $P < 0,01$. При лечении гипертоническим раствором хлорида натрия процент соединительно-тканых клеток понижался в 8,3 раза ($2,4 \pm 1,5\%$), чем при лечении иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом ($20,02 \pm 1,12\%$, $P < 0,001$). Микроскопически в отпечатках ран больных основной группы обнаруживались диффузно и группами расположенные полибласты и профибробласты.

На 6—7-е сутки лечения иммобилизованным трипсином в комбинации с лизоцимом раны чистые, покрыты кровотокающими мелкозернистыми грануляциями ярко-красного цвета. Отек, инфильтраты и гиперемия отсутствуют. В этот срок лечения у всех больных основной группы перевязки выполнялись мазевыми средствами, а края ран стягивались лейкопластырем.

Цитологически стафилококки в этот срок обнаружены в небольшом количестве у 46,3% больных (+) или единично (\pm), а грамотрицательная микрофлора встречалась в небольшом количестве (+) у отдельных больных. Через 9 суток у 57,14% больных микрофлора не определялась, а наличие ее в таком незначительном количестве не препятствовало гранулированию, стягиванию и эпителизации ран.

На 6—9-е сутки лечения незавершенный фагоцитоз был выражен слабо (4—10 стафилококков в нейтрофилах) и обнаруживался лишь в $0,6 \pm 0,1\%$ клеток у 42,86% больных. Цитологически обнаружено $13,6 \pm 0,9$ нейтрофилов в поле зрения (микроскоп $\times 1350$ увеличения), процент некроза ($3,2 \pm 1,3\%$) и дистрофии ($7,2 \pm 2,07\%$) также был низким. Резко возрастало содержание нейтрофилов с нормальными сегментированными ядрами (на 6-е сутки $73,7 \pm 1,9\%$ и 9-е— $89,6 \pm 2,38\%$; $P < 0,001$). Определялось высокое содержание ДНК (до $288 \pm 2,1$ усл. ед. Кеплоу) и гликогена (до $287 \pm 1,9$ усл. ед. Кеплоу) в нейтрофилах.

Клинической картине стягивающей и эпителизирующей раны в группе больных, леченных иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом, в эти сроки цитологически соответствовала активная пролиферация соединительно-тканых клеток (на 6-е сутки— $23,0 \pm 1,3$ и 9-е— $26,1 \pm 1,6\%$; $P_{6/9} < 0,01$). Через 6 суток после лечения иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом средние показатели пролиферации соединительно-тканых клеток ($23,0 \pm 1,3\%$) были выше, чем при лечении только иммобилизованным трипсином ($20,7 \pm 2,32$) и нативным лизоцимом ($18,05 \pm 1,56\%$; $P < 0,05$). Микроскопически обнаружены большие скопления и узелки полибластов и профибробластов, состоящие из нескольких десятков клеток. Характерна большая масса цитоплазмы и высокая концентрация РНК (+++) в полибластах и профибробластах. Порой наблюдались скопления молодых соединительно-тканых клеток.

Лечение иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом привело к очищению ран на $3,47 \pm 0,1$ сутки, тогда как иммобилизованным трипсином—на $4,31 \pm 0,14$, нативным лизоцимом—на $6,72 \pm 0,27$ сутки. Средний срок нахождения больных в стационаре уменьшился с 21 (при лечении гипертоническим раствором хлоридом натрия) до 9,1 дня (при лечении иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом).

Лечение гнойных ран в фазе гидратации иммобилизованным трипсином в сочетании с лизоцимом способствовало быстрейшей ликвидации раневой инфекции, скорейшему купированию альтернативного гнойного воспаления, очищению ран от гнойно-некротических тканей, стимуляции синтеза гликогена и нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в клетках раны, активной пролиферации соединительно-тканых клеток (фибробластов), усилению коллагеноза, скорейшему сращению краев, стягиванию и эпителизации раны.

Кафедра общей хирургии
I ММИ им. Н. М. Сеченова

Поступила 11/III 1987 г.

Ս. Ն. ՌԱԶԱԿՈՎ, Բ. Ն. ՀԱՐՈՒԿՅԱՆ, Պ. Ի. ՏՈԼՍՏԻԿ, Ա. Գ. ԽԱՆԻՆ, Վ. Վ. ՌԻԼՏՍԵՎ
ՓԱՓՈՒԿ ԶՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ՎԵՐՔԵՐԻ ԼԱՎԱՑՈՒՄԸ
ՑԵԼՅՈՒԼՈՂԱՅԻ ՎՐԱ ԻՄՈՐԲԻԼԻԶԱՅՎԱԾ ՏՐԻՊՏԻՆԻ ԵՎ ԼԻՉՈՑԻՄԻ
ԶՈՒԿԱԿՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ցելյուլոզայի վրա իմորբիլիզացված տրիպսինի և լիզոցիմի զուգակցման գեպըում 100 հիվանդների փափուկ հյուսվածքների թարախային վերքերի բուժման կլինիկական և ցիտոլոգիական տվյալները ցույց են տվել, որ լավացման պրոցեսների ժամկետների առումով այդ մեթոդը տալիս է ավելի լավ արդյունք, քան միայն իմորբիլիզացված տրիպսինով կամ նատիվ լիզոցիմով անցկացվող բուժումը:

O. N. RAZZAKOV, B. N. HAROUTYUNIAN, P. I. TOLSTYKH, A. G. KHANIN,
V. V. RYLTSEV

THE HEALING OF THE SOFT TISSUES' PURULENT WOUNDS IN CONDITIONS OF THE COMPLEX TREATMENT BY TRYPSIN, IMMOBILIZED ON CELLULOSE AND LYSOZYME

The clinical and citologic studies have shown that the treatment of the purulent wounds of the soft tissues by trypsin, immobilized on cellulose combined with lysozyme has a better effect on the process and terms of the wound's healing, than that with immobilized trypsin or native lysozyme separately.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бухарин О. В., Васильев Н. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск, 1974.
2. Гостищев В. К., Толстых П. И., Василькова З. Ф. и др. *Вопр. мед. химии*, 1985, 4, с. 21.

3. Стручков В. И. Проблемы инфекции в хирургии (Актовая речь). М., 1985.
4. Хоменко Н. М., Еськов Ю. А., Ильин Н. М. Здравоохранение Казахстана, 1972, 10, с. 39.

УДК 616.831:612.015.33

Г. Р. МАРТИРОСЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В ПЛАЗМЕ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Исследование уровня простагландинов и циклических нуклеотидов у больных с переходящими нарушениями мозгового кровообращения и ишемическим инсультом выявило изменения наиболее интимных механизмов регуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которые могут служить подспорьем для разработки патогенетически обусловленной рациональной терапии больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

В настоящее время в регуляции мозгового кровообращения и патогенезе его расстройств важное значение придается простагландинам (ПГ) и тесно связанной с ними системе циклических нуклеотидов. ПГ оказывают мощное воздействие на сосудистый тонус, функциональное состояние тромбоцитов и тромбогенез [3].

Значение ПГ в изменениях функционального состояния тромбоцитов еще не установлено. Мало работ по исследованию количественного изменения уровня ПГ в плазме больных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), что, по-видимому, связано с значительными методическими трудностями. З. А. Суслина [6] определила уровень ПГЕ, ПГФ_{2α} у больных с гипертонической болезнью и ПНМК. Цель настоящей работы—исследование уровня ПГ в плазме больных с ЦВЗ.

Обследован 71 больной с ПНМК и ишемическим инсультом в возрасте от 34 до 76 лет (37 женщин и 34 мужчины). Этиологическими факторами являлись атеросклероз, артериальная гипертензия или их сочетание. Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей в возрасте от 35 до 70 лет.

Концентрация ПГЕ в плазме определялась применением стандартных наборов реагентов фирмы «Clinical Assays» (США), ПГФ_{2α}—диагностического набора производства Института изотопов Венгерской АН, циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ—стандартных наборов фирмы Amersham (Англия) и производства Института радионуклидов г. Праги.

Изменения концентрации ПГ, особенно ПГЕ, у больных с ЦВЗ носили переменный характер (табл. 1). У больных с ишемическим инсультом прослеживалась тенденция к понижению уровня обеих групп ПГ по сравнению с контрольными цифрами, причем для ПГФ_{2α} это понижение было статистически достоверным. Эти данные не соответствуют результатам, полученным З. А. Суслиной [6] у больных с гипертоническими кризами, у которых было обнаружено увеличение кон