



Комплексная оценка эффективности паравульнарного введения антигипоксантов при огнестрельных ранениях мышц

ТРУХАН А.П., доцент, подполковник медицинской службы ВС Республики Беларусь (aleksdoc@yandex.by)
ЖИДКОВ С.А., заслуженный врач Республики Беларусь, профессор, полковник медицинской службы в отставке
ЛЕТКОВСКАЯ Т.А., доцент

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Приведены результаты исследований, целью которых было определить в эксперименте эффективность околораневого внутримышечного введения антигипоксантов при лечении огнестрельных ранений мышц. Выполнен анализ цитограмм раневого отделяемого и выраженности морфологических изменений в мышцах различных участков огнестрельной раны. Установлено, что паравульнарное внутримышечное инъекционное введение лекарственных средств с антигипоксантным действием при огнестрельных ранениях ускоряет течение раневого процесса (ранее начинается фаза регенерации) и снижает выраженность дегенеративно-некротических изменений в мышцах. Применение метилэтилпиридинола приводит к более значимому эффекту по сравнению не только с животными контрольной группы, но и с животными, при лечении которых применяли этилметилгидроксипиридина сукцинат. Это связано с возможностью метилэтилпиридинола более эффективно устранять блокаду микроциркуляторного русла.

К л ю ч е в ы е с л о в а: огнестрельная рана мышцы, раневой процесс, паравульнарное введение антигипоксантов.

Trukhan A.P., Zhidkov S.A., Letkovskaya T.A. — Complex assessment of effectiveness of paravulnar intramuscular administration of antihypoxic drugs in case of muscle gunshot wounds. Authors provided results of researches aimed to determine an effectiveness of paravulnar intramuscular administration of antihypoxic drugs when treating muscle gunshot wounds. An analysis of cytograms of traumatic discharge and intensity of morphological changes in muscle of different areas of the gunshot wound is made. It is determined that paravulnar injection of medicine with antihypoxic action when gunshot wound fastens wound process (early regeneration) and decrease intensity of degenerative and necrotic changes in muscle. The use of methylethylpyridinole is more effective in comparison with not only animals in control group, but also with animals treated with mexidol. The abovementioned effectiveness is connected with the possibility of methylethylpyridinole to reverse microvascular blockage.

K e y w o r d s: muscle gunshot wounds, wound process, paravulnar intramuscular administration of antihypoxic drugs.

Лечение огнестрельных ранений является одним из приоритетных направлений военно-полевой хирургии [3]. В то же время данная проблема становится все более актуальной и для хирургии мирного времени, что связано с увеличением числа террористических актов и распространением огнестрельного оружия среди населения [8, 9]. Это обуславливает значимость исследований, направленных на разработку новых, патогенетически обоснованных способов лечения огнестрельных ран.

Одним из перспективных направлений исследований является изучение

действия лекарственных средств антигипоксанта действия, позволяющих нормализовать обменные процессы в тканях за счет устранения гипоксии [2, 4, 6, 7]. При этом недостаточно данных об эффективности применения различных антигипоксантов для лечения огнестрельных ран, особенно при их введении непосредственно в зону повреждения. Все это обусловило проведение представленной научной работы.

Цель исследования

Оценка эффективности паравульнарного введения антигипоксантов при огнестрельных ранениях мышц.



Исследования выполнялись в рамках научно-исследовательской работы «Оптимизация оказания помощи при боевой хирургической травме» кафедры военно-полевой хирургии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Материал и методы

Исследования были выполнены в виварии учреждения по согласованию с комитетом по биомедицинской этике. Работа с животными проводилась в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Объектом исследования были 15 кроликов, которым наносили сквозное пулевое ранение тазовой конечности (без повреждения кости и сосудов). В соответствии с методикой, разработанной профессором Л.Б.Озерецковским [5], применяли малокалиберную спортивную винтовку ТОЗ-8 (калибр 5,6 мм) и патроны с пулей уменьшенной массы (1,6 г). Моделирование огнестрельного ранения осуществлялось на стрельбище полигона отдельной механизированной бригады.

Через 4 ч после ранения, что имитировало срок доставки на этап квалифицированной хирургической помощи, всем животным выполняли обработку раны: рассечение кожного покрова и фасции, промывание раневого канала 0,05% раствором хлоргексидина, паравульнарное внутримышечное инъекционное введение в ткани с сохраненной жизнеспособностью (в зону вторичного некроза) 2 мл изучаемого лекарственного средства, накладывалась асептическая повязка. В зависимости от вида вводимого препарата животные были разделены на три группы по 5 кроликов в каждой.

В первой группе использовали раствор для инъекций метилэтилпиридинола гидрохлорид из расчета 10 мг/кг массы и физиологический раствор хлорида натрия до общего объема 2 мл (группа «Метилэтилпиридинол»).

Во второй группе применяли раствор для инъекций этилметилгидроксипири-

дина сукцинат из расчета 10 мг/кг массы и физиологический раствор хлорида натрия до общего объема 2 мл (группа «Мексидол»).

В третьей группе (контрольной) использовали 2 мл физиологического раствора хлорида натрия (группа «Контроль»).

Лечение животных проводилось в течение 7 сут. Ежедневно выполнялась перевязка: промывание раневого канала 0,05% раствором хлоргексидина, паравульнарное внутримышечное инъекционное введение 2 мл лекарственного средства (в зависимости от группы животных).

Антибактериальная терапия включала внутримышечное введение (через 4 ч после ранения и затем ежедневно) цефотаксима (антибиотика цефалоспоринового ряда III поколения) в дозе 0,5 мг/кг на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки динамики раневого процесса на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки после ранения у каждого животного проводился забор раневого экссудата методом поверхностной биопсии по М.Ф.Камаеву [1] с приготовлением 4 препаратов для цитологического исследования (по два из каждой полукружности раны). Два препарата после высыхания для фиксации погружали на 5 мин в метиловый спирт, после фиксации окрашивали препарат по Романовскому–Гимзе. Два препарата после высыхания в течение 5 мин без фиксации окрашивали красителем Мая–Грюнвальда, после чего промывали проточной водой. Препараты исследовали методом световой микроскопии.

В зависимости от визуализируемой картины выделяли следующие типы цитогамм и соответствующие им фазы раневого процесса [1].

1. Некротический тип.
2. Дегенеративно-воспалительный тип.
3. Воспалительный тип.

Эти типы цитогамм характеризуют последовательное течение первой фазы раневого процесса – фазы воспаления.

4. Воспалительно-регенераторный тип.
5. Регенераторно-воспалительный тип.
5. Регенераторный тип.



Представленные типы цитограмм характеризуют течение второй фазы раневого процесса — фазы регенерации.

На 7-е сутки после ранения животных выводили из эксперимента, после чего производили забор ткани мышц конечности из пяти точек, которые располагались по условной линии, проходящей вдоль оси конечности через рану с интервалом в 1 см. Точка 3 соответствовала поверхности раневого канала. Точка 1 располагалась наиболее проксимально, точка 5 — наиболее дистально (на расстоянии 2 см от центра раны). В ходе предварительных исследований было установлено, что точка 3 находится в зоне первичного некроза, точки 2 и 4 — в зоне вторичного некроза, точки 1 и 5 — периферические ткани, находящиеся вокруг зоны вторичного некроза. Из гистологического материала по стандартной методике готовились парафиновые блоки, выполнялись срезы с окраской гематоксилином и эозином.

Для объективной оценки морфологических изменений и возможности сравнения их выраженности в различных группах животных применяли *индекс морфологических изменений мышц* (ИМИМш) (рационализаторское предложение от 25.09.2014 г. № 18). ИМИМш основан на учете трех наиболее значимых признаков, определяемых при световой микроскопии: преднекротические и некротические изменения в мышцах, клеточная инфильтрация, «блокада» микроциркуляторного русла. Каждому из учитываемых признаков в зависимости от его выраженности присваивали балльную оценку (максимальное значение каждого из признаков — 5 баллов). Итоговое значение ИМИМш рассчитывали путем суммирования полученных баллов. В соответствии с разработанной методикой расчета, более высокие значения индекса характерны для более выраженных изменений.

Данные представлены в виде Me (25–75%), где Me — медиана, (25–75%) — 25 и 75 перцентили. Для оценки статистической значимости различий между двумя группами применяли U-тест Манна–Уитни (M-W), между тремя и более группами — H-тест Крускала–Уоллиса (K-W). Результаты считали достоверно различными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через сутки после ранения во всех группах («Метилэтилпиридинол», «Мексидол», «Контроль») определялся некротический тип цитограммы: тканевой детрит, остатки разрушенных нейтрофилов, большое количество расположенных внеклеточно микроорганизмов (рис. 1, с. 2 вклейки). В дальнейшем течение раневого процесса в группах значительно различалось.

В группе «Контроль» через 3 сут после ранения также преобладал некротический тип цитограммы (80%), в 20% случаев был определен дегенеративно-воспалительный тип: появление признаков фагоцитарной активности сохраненных нейтрофилов с расположением отдельных микроорганизмов внутриклеточно (рис. 2, с. 2 вклейки). Через 5 сут после ранения в данной группе сохранялись некротический (40%) и дегенеративно-воспалительный (60%) типы цитограмм. Спустя 7 сут после ранения практически отсутствовала динамика раневого процесса: некротический тип цитограммы (20%), дегенеративно-воспалительный тип — (80%). Признаки второй фазы раневого процесса в исследуемый период в группе «Контроль» отсутствовали. Все это свидетельствовало о слабой выраженности воспалительной реакции у животных этой группы.

Введение антигипоксантов приводило к изменению динамики раневого процесса уже через 3 сут после травмы.

В группе «Мексидол» через 3 сут после ранения дегенеративно-воспалительный тип цитограммы был в 60% случаев, в 20% случаев выявлен воспалительный тип цитограммы (увеличение числа сохраненных нейтрофилов, появление макрофагов и полибластов). Это указывало на нормальное течение острого воспаления. Спустя 5 сут после ранения существенной динамики раневого процесса (по сравнению с предыдущей цитограммой) не было: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы — у 60% животных, воспалительный тип — у 20%. Через 7 сут после ранения в данной группе у 40% животных выявлен дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, в 40% случаев — воспалительный тип. Однако в 20% случаев отмечался вос-



палительно-регенераторный тип цитогаммы (уменьшение числа нейтрофилов, наличие полибластов, макрофагов, фибробластов, волокон и эпителиальных клеток), что указывает на начало второй фазы раневого процесса. Таким образом, в исследуемый период в группе «Мексидол» отмечено начало перехода раневого процесса в фазу регенерации.

Наиболее выраженная динамика раневого процесса было отмечена в группе «Метилэтилпиридинол». Спустя 3 сут после ранения наряду с сохранением дегенеративно-воспалительного типа цитогаммы в 40% случаев, у 60% животных данной группы выявили воспалительный тип цитогаммы, что указывает на более быстрое течение первой фазы раневого процесса (фазы воспаления). Через 5 сут после ранения выявленные изменения отличались не только от цитогамм животных других групп, но и от предыдущей цитогаммы этой группы.

Воспалительный тип цитогаммы был выявлен у 40% животных, в остальных 60% случаев отмечался воспалительно-регенераторный и регенераторно-воспалительный типы цитогамм (рис. 3, с. 2 вклейки). Это указывает на развитие у 60% животных группы «Метилэтилпиридинол» второй фазы раневого процесса. Через 7 сут после ранения у всех животных цитогаммы указывали на вторую фазу раневого процесса: воспалительно-регенераторный тип цитогаммы был выявлен в 60% случаев, регенераторно-воспалительный тип цитогаммы – в 40%.

Таким образом, в группе «Метилэтилпиридинол» установлено более раннее начало фазы регенерации (на 2 сут раньше, чем в группе «Мексидол») и наличие воспалительно-регенераторного и регенераторно-воспалительного типов цитогамм у всех животных этой группы через 7 сут после ранения.

Результаты цитогамм позволяют определить динамику раневого процесса, однако, по сути, они являются промежуточными данными, в связи с этим необходима оценка морфологических изменений в различных участках огнестрельной раны.

Выраженность морфологических изменений оценивалась в различных участках поврежденных мышц: зона первичного некроза – точка 3 (рис. 4, с. 2 вклейки), зона вторичного некроза, куда непосредственно и вводились сравниваемые препараты (точки 2 и 4), ткани вокруг зоны вторичного некроза (точки 1 и 5).

Значения ИМИМш на поверхности раневого канала (точка 3) в группе «Метилэтилпиридинол» составили 5 (2–7), в группе «Мексидол» – 8 (7–12), в группе «Контроль» – 10 (8–11) (K-W, $p=0,0202$). Таким образом, у животных, в лечении которых применяли антигипоксанты, воспалительно-некротические изменения на поверхности раневого канала менее выраженные, чем в контрольной группе. Однако только при сравнении групп «Метилэтилпиридинол» и «Контроль» различия являются статистически значимыми – M-W, $p=0,0121$ («Мексидол» и «Контроль» – M-W, $p=0,6015$).

Сравниваемые препараты вводили непосредственно в зону вторичного некроза, поэтому анализ изменений в точках 2 и 4 представляет наибольший интерес. Выраженность воспалительно-некротических изменений в группах различалась: в группе «Метилэтилпиридинол» – 4 (3–7), рис. 5, с. 2 вклейки), в группе «Мексидол» – 7 (5–10), рис. 6, с. 2 вклейки), в группе «Контроль» – 11,5 (10–13) (K-W, $p=0,0013$).

В обеих группах при применении антигипоксантов значения ИМИМш были значимо ниже, чем в группе «Контроль»: «Метилэтилпиридинол» – M-W, $p=0,0012$; «Мексидол» – M-W, $p=0,0284$. При этом значения ИМИМш в группе «Метилэтилпиридинол» были статистически значимо ниже, чем в группе «Мексидол» (M-W, $p=0,0498$). Таким образом, выраженность воспалительно-некротических изменений в мышцах в группе «Метилэтилпиридинол» была значимо ниже не только по сравнению с группой «Контроль», но и с группой «Мексидол».

Значения ИМИМш в точках 1 и 5 (периферические ткани) в группах «Метилэтилпиридинол» – 5 (4–7) и «Мексидол» – 6 (4–7) были ниже, чем в группе «Контроль» – 7 (5–10), однако



данные различия были статистически не значимыми (K-W, $p=0,3329$).

Таким образом, паравульнарное внутримышечное введение антигипоксантов при огнестрельных ранениях конечностей приводит к снижению выраженности воспалительно-некротических изменений в мышцах.

Применение метилэтилпиридинола гидрохлорида позволило достигнуть более выраженного лечебного эффекта. Наиболее значимым подтверждением этого является снижение ИМИШ в зоне вторичного некроза на 57,5% по сравнению с животными контрольной группы ($p=0,0012$), и на 40% по сравнению с животными, при лечении которых применяли мексидол ($p=0,0498$).

Полученные различия, по нашему мнению, связаны с воздействием метилэтилпиридинола не только на окислительно-восстановительные процессы на митохондриальном уровне, но и на микроциркуляторное русло. Это подтверждается частотой встречаемости блокады микро-

циркуляторного русла в мышцах зоны вторичного некроза: группа «Метилэтилпиридинол» – 10%, группа «Мексидол» – 30%, группа «Контроль» – 80%.

В Ы В О Д Ы

1. Паравульнарное внутримышечное инъекционное введение лекарственных средств с антигипоксантным действием при огнестрельных ранениях позволяет ускорить течение раневого процесса и снижает выраженность дегенеративно-некротических изменений в мышцах.

2. Применение метилэтилпиридинола позволило получить более значимый лечебный эффект по сравнению не только с животными контрольной группы, но и с животными, при лечении которых применяли этилметилгидроксипиридина сукцинат, что связано с возможностью препарата более эффективно устранять блокаду микроциркуляторного русла.

Литература

1. *Абаев Ю.К.* Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. – Ростов н/Д: Феникс. – 2006. – 427 с.
2. *Алькевич Е.Л., Стаценко Е.А., Трухачева Т.В.* Первичная антиоксидантная активность лекарственных средств, обладающих антигипоксантной активностью // Медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 23–25.
3. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей / Под ред. *Е.К.Гуманенко, И.М.Самохвалова* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
4. *Староконь П.М., Асанов О.Н., Богданов Р.Р.* и др. Инфузионные антигипоксанты при эндотоксикозах в хирургии // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 99–101.
5. *Озерецковский Л.Б., Трухан А.П.* Принципы моделирования боевой хирургической травмы в эксперименте на лабораторных жи-

вотных // Военная медицина. – 2013. – № 1. – С. 111–113.

6. *Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В.* Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 56–66.

7. *Чукаев С.А.* Оценка фармакотерапевтической эффективности мексидола в качестве средства коррекции гипоксических, ишемических и реоксигенационных повреждений // Вестник Бурятского государственного университета. – 2014. – № 12-1. – С. 19–24.

8. *Bizhad A., Mossop C., Aarabi J.A.* Surgical management of civilian gunshot wounds to the head // Handbook of clinical neurology. – 2015. – N 127. – P. 181–193.

9. *Bruner D., Gustafson C.G., Visintainer C.* Ballistic injuries in the emergency department // Emergency medicine practice. – 2011. – N 12. – P. 1–30.