

А. С. Жидков, В. Е. Корик, Т. А. Летковская, А. П. Трухан,
С. А. Жидков, А. Д. Гетманова

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ В МЫШЦАХ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ В РАННЕМ ПОСТКОМПРЕССИОННОМ ПЕРИОДЕ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Синдром длительного сдавления (СДС) является тяжёлой патологией, требующей комплексного патогенетически обоснованного подхода к проводимой терапии. Морфологическая оценка влияния лекарственных препаратов на органы и ткани позволяет обосновать применение инфузионных сред определённого состава в раннем посткомпрессионном периоде СДС.

Ключевые слова: синдром длительного сдавления, морфометрия, инфузионная терапия.

A. S. Zhidkov, V. E. Korik, T. A. Letkovskaya, A. P. Trukhan, S. A. Zhidkov, A. D. Getmanova

INFLUENCE OF MEDICINES ON THE MORPHOLOGICAL PICTURE IN MUSCLES AND INTERNALS IN THE EARLY POST-COMPRESSSION PERIOD OF THE SYNDROME OF LONG SDAVLENIYA

Crush syndrome (CS) is a severe pathology, which requires a complex pathogenetic reasonable aproach to therapy. Morphological assessment of the impact of drugs on organs and tissues allows to justify the use of intravenous fluids specified composition in the early postcomperssion period of CS.

Key words: crush syndrome, morphometry, infusion therapy.

Синдром длительного сдавления (СДС) является распространённой патологией как в мирное время, так и в период вооружённых конфликтов различной интенсивности [6]. Встречаемость данной нозологии возросла в последние десятилетия, что связано с увеличением масштабов промышленного производства, увеличением этажности и сложности возводимых архитектурных сооружений, усилением мощности применяемых во время боевых действий средств поражения, а также возросшим числом природных катаклизмов [8, 9].

Сложность патогенеза обязывает комплексно подходить к диагностике и лечению СДС [1, 4, 10]. Следует учитывать, что полная манифестация изменений во внутренних органах, соответствующая тяжести СДС, наступает к концу раннего посткомпрессионного периода (РПП) (через 72 часа после декомпрессии), который и является основополагающим в профилактике развития висцеральных осложнений [5, 7].

Несмотря на широкий выбор предлагаемых лекарственных средств для лечения пациентов с СДС, на сегодняшний день отсутствует единый подход к выбору препаратов, направленный на борьбу с развившейся на фоне мионекроза токсемией, а также на профилактику развития висцеральных осложнений, в первую очередь со стороны почек, печени и лёгких.

В связи с этим, нами было проведено экспериментальное исследование, направленное на изучение влияния различных лекарственных препаратов на структур-

ные изменения в повреждённых мышцах и внутренних органах в раннем посткомпрессионном периоде СДС.

Цель исследования. Изучить влияние различных лекарственных препаратов на морфологическую картину в органах и тканях в раннем посткомпрессионном периоде СДС.

Исследования выполнялись в рамках научно-исследовательских работ «Оптимизация оказания помощи при боевой хирургической травме» и «Разработать и внедрить новые инновационные методы диагностики и комплексного лечения пациентов с острой и хронической хирургической патологией».

Материал и методы. Экспериментальная работа проводилась на базе вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет». В качестве объекта исследования использовались морские свинки (60 особей мужского пола, массой от 800 до 1000 г). Моделирование синдром длительного сдавления осуществлялось при помощи разработанного авторами прибора регулируемой компрессии (ПРК-1) (патент № 10165 от 17.03.2014) [2]. Сдавление осуществлялось на площади 2 см², по внутренней поверхности тазовой конечности, медиальнее на 1 см от проекции кости, что предотвращало повреждение кости и магистральных сосудов. Сила компрессии контролировалась динамометрическим ключом и была равна 25 кг/см² [3]. Животных по времени компрессии разделили на 2 группы сравнения (по 24 животных): I группа – 5 часов (средняя степень СДС) и II группа 8 часов (тяжёлая степень СДС).

Изучено влияние четырёх лекарственных средств: реополиглюкина, реамберина, физиологического раствора, сочетания реамберина и реополиглюкина. Проанализированы результаты лечения животных со средней и тяжёлой степенью СДС, выведенных из эксперимента на третьи сутки раннего посткомпрессионного периода. Контрольную группу составили животные со средней и тяжёлой степенью СДС (по 6 животных соответственно), выведенные из эксперимента на третьи сутки раннего посткомпрессионного периода, не получавшие лечения.

Препараты вводились внутривенно 2 раза в сутки по следующим схемам: физиологический раствор – в дозе 20 мл; реамберин – 10 мл + 10 мл физиологического раствора; реополиглюкин – 10 мл + 10 мл физиологического раствора; сочетание реамберина и реополиглюкина – 10 мл + 10 мл соответственно. В состав базисной терапии входило обезболивание всех животных анальгин-димедроловой смесью (Sol.Analgini 50% – 0,02 мл+Sol.Dimedroli 1% – 0,02 мл, внутримышечно) 2 раза в сутки.

Для микроскопического исследования производился забор повреждённой мышечной ткани непосредственно из места компрессионного воздействия, а также фрагменты почечной, печёночной и лёгочной тканей. Изготовление препаратов осуществлялось по стандартной методике окраски гематоксилином и эозином.

Для морфологической оценки повреждённой мышечной ткани использовался индекс морфологических изменений мышц (далее индекс ИМИМш, рационализаторское предложение № 18 от 25.09.2014 г.), включавшим параметры: преднекротические и некротические изменения, клеточную инфильтрацию, блокада микроциркуляторного русла. Изменения в почечной ткани осуществлялось при помощи индекса морфологических изменений почек (далее индекс ИМИПч, рационализаторское предложение № 16 от 25.09.2014 г.), который оценивался по параметрам: степень дистрофии и некроза эпителия канальцев дистрофии эпителия каналь-

цев, блок канальцев, наличие и распространённость кальцификатов. Морфологическая оценка изменений в лёгочной ткани осуществлялась при помощи индекса морфологических изменений лёгких (далее индекс ИМИЛг, рационализаторское предложение № 17 от 25.09.2014 г.), включавшим параметры: изменения микроциркуляторного русла (полнокровие, малокровие, сладжи, тромбы и (или) фибриновые структуры, нейтрофилы и эозинофилы); состояние паренхимы лёгких (альвеолярный отёк, кровоизлияние, воспалительный экссудат в альвеолах, макрофаги, гиалиновые мембраны, ателектазы, эмфизема), а также состояние стромы лёгких (интерстициальный отёк, кровоизлияния, инфильтрация межальвеолярных перегородок). Изменения в печёночной ткани оценивались при помощи индекса морфологических изменений печени (далее индекс ИМИПеч, рационализаторское предложение № 10 от 29.09.2015 г.), включавшим параметры: инфильтрация портального тракта, инфильтрация печёночной дольки, вакуолярная дистрофия, полнокровие, центрлобулярный некроз. Измерение структурных компонентов производили в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 100$.

Исследования проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), по согласованию с комитетом по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Данные представлены в виде Ме (25%–75%), где Ме – медиана, 25% и 75% – 25 и 75 процентиля. Для сравнения показателей между животными экспериментальных групп и контрольной группой использовали критерий Mann-Whitney (U test) (M-W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Оценка морфологической картины повреждённой мышечной ткани при введении исследуемых препаратов выявила следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1. Изменение ИМИМш (баллы) при введении лекарственных средств, Ме (25%–75%)

	Средняя степень СДС				Тяжёлая степень СДС			
	11 (7; 11)				8,5 (7;10)			
ИМИМш, контрольная группа								
ИМИМш, экспериментальные группы	физиологический раствор	реополиглюкин	реамберин	реамберин + реополиглюкин	физиологический раствор	реополиглюкин	реамберин	реамберин + реополиглюкин
	6,5 (4;10)	3,5 (3;10)	6,5 (6;10)	6 (4; 8)	4 (3;10)	5 (3;7)	5,5 (4;6)	3,5 (2;5)
уровень значимости	-	-	U = 5; p = 0,045	U = 4; p = 0,03	-	-	-	U = 2,5; p = 0,016

Использование физиологического раствора и раствора реополиглюкина на протяжении раннего посткомпрессионного периода не повлияло на произошедшие в результате компрессионного воздействия деструктивные изменения в мышечной ткани. Между тем, отмечено достоверное снижение ИМИМш с 11 до 6,5 баллов ($U = 5$; $p = 0,045$) при введении реамберина, что связано с уменьшением выраженности некротических изменений в тканях. Снижение ИМИМш с 11 до 6 баллов

($U = 4$; $p = 0,03$) наблюдалось при сочетанном введении реамберина и реополиглюкина, при этом выявлена картина уменьшения выраженности некроза и преднекротических изменений в мышцах.

Анализ результатов предложенной лекарственной терапии на протяжении раннего посткомпрессионного периода при тяжёлой степени СДС выявил достоверное снижение ИМИМш с 8,5 до 3,5 баллов только при сочетанном введении реамберина и реополиглюкина

($U = 2,5$; $p = 0,016$), что выражалось в уменьшении выраженности некротических изменений и распространённости клеточной инфильтрации.

Применение исследуемых лекарственных средств вызвало следующие структурные изменения в лёгочной ткани (таблица 2).

Введение препаратов при средней степени СДС привело к достоверному снижению индекса морфологи-

ческих изменений в лёгких (ИМИЛ) только при сочетанном применении реамберина и реополиглобина – с 5,5 до 3 баллов ($U = 0$; $p = 0,005$). При этом наблюдалось равномерное уменьшение тромбированных участков микроциркуляторного русла, снижение альвеолярного отёка и количества воспалительного экссудата в паренхиме лёгких, а также регрессия инфильтрации межальвеолярных перегородок.

Таблица 2. Изменение ИМИЛ (баллы) при введении лекарственных средств, Ме (25%–75%)

	Средняя степень СДС				Тяжёлая степень СДС			
ИМИЛ (до введения)	5,5 (5; 8)				8,5 (7;10)			
Препарат	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин
ИМИЛ (после введения)	4 (4;7)	6 (5;8)	5 (4;7)	3 (3;4)	4 (4;7)	5 (4;7)	5 (4;7)	3 (3;4)
Уровень значимости	-	-	-	$U = 0$; $p = 0,005$	-	-	-	$U = 2$; $p = 0,022$

Аналогичные признаки восстановительных процессов в лёгких мы наблюдали при сочетанном введении реамберина и реополиглобина при тяжёлой степени СДС, где также было выявлено достоверное снижение ИМИЛ с 8,5 до 3 баллов ($U = 2$; $p = 0,022$).

На третьи сутки введения препаратов при средней степени СДС мы получили положительные значимые изменения в почечной ткани при использовании реополиглобина: имело место снижение ИМИПч с 9,5

до 5,5 баллов ($U = 2,5$; $p = 0,016$), за счёт уменьшения количества заблокированных канальцев и распространённости их некроза. На фоне сочетанного введения реамберина и реополиглобина наблюдалось улучшение морфологической картины в почках, что выразилось в достоверном снижении ИМИПч с 9,5 до 3 баллов ($U = 0$; $p = 0,0005$), при этом уменьшилось количество заблокированных канальцев и кальцификатов (таблица 3).

Таблица 3. Изменение ИМИПч (баллы) при введении лекарственных средств, Ме (25%–75%)

	Средняя степень СДС				Тяжёлая степень СДС			
ИМИПч (до введения)	9,5 (9;11)				10,5 (9;11)			
Препарат	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин
ИМИПч (после введения)	8 (7;9)	5,5 (4;7)	7 (6; 8)	3 (3; 3)	5 (3; 5)	2,5 (1;6)	6 (5;6)	5 (4; 5)
Уровень значимости	-	$U = 2,5$; $p = 0,02$	-	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 1,5$; $p = 0,01$	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 0,5$; $p = 0,006$

При СДС тяжёлой степени значимые изменения ИМИПч были отмечены при введении всех изучаемых препаратов: физиологического раствора – с 10,5 до 5 баллов ($U = 0$; $p = 0,0005$), реополиглобина – с 10,5 до 2,5 баллов ($U = 1,5$; $p = 0,01$), реамберина – с 10,5 до 6 баллов ($U = 0$; $p = 0,005$) и сочетания реамберина и реополиглобина – с 10,5 до 5 баллов ($U = 0$; $p = 0,006$). В первую очередь описанные изменения

коснулись состояния канальцевого аппарата: наблюдалось уменьшение количества заблокированных канальцев, а также распространённости их некроза.

Результаты базисной терапии при средней степени СДС выявили значимое снижение индекса ИМИПч за счёт уменьшения площади очагов вакуольной дистрофии в случае сочетанного введения реамберина и реополиглобина (с 6 до 4 баллов) ($U = 0$; $p = 0,0005$) (таблица 4).

Таблица 4. Изменение ИМИПч (баллы) при введении лекарственных средств, Ме (25%–75%)

	Средняя степень СДС				Тяжёлая степень СДС			
ИМИПч (до введения)	6 (6;7)				8 (7;8)			
Препарат	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин	физиологический раствор	реополиглобин	реамберин	реамберин + реополиглобин
ИМИПч (после введения)	5 (5; 6)	5 (5; 6)	5 (5; 6)	4 (3; 4)	6 (5; 6)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	2 (2; 3)
Уровень значимости	-	-	-	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 1$; $p = 0,008$	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 0$; $p = 0,005$	$U = 0$; $p = 0,005$

При тяжелой степени тяжести СДС имело место достоверное снижение ИМИПн при всех вводимых препаратах: физиологического раствора – с 8 до 6 баллов ($U = 1$; $p = 0,008$); реополиглобина – с 8 до 4 баллов ($U = 0$; $p = 0,005$); реамберина – с 8 до 5 баллов ($U = 0$; $p = 0,005$), где наблюдалось схожее действие за счёт уменьшения площади инфильтративных изменений и выраженности вакуольной дистрофии. При сочетанном введении реамберина и реополиглобина также наблюдалось снижение индекса с 8 до 2 баллов ($U = 0$; $p = 0,005$), где кроме описанных выше структурных изменений имело место уменьшение застоя в венозной системе.

Проведённые исследования показали, что сочетанное введение реамберина и реополиглобина способствует уменьшению объёма некротических изменений в мышечной и лёгочной ткани как при средней, так и при тяжёлой степени тяжести СДС. Полученные результаты мы связываем со взаимоусиленным фармакологическим действием указанных препаратов: раствор реополиглобина, уменьшая вязкость крови и улучшая микроциркуляцию, улучшает доставку реамберина в мышечную и лёгочную ткани, тем самым усиливая его антигипоксантажное и антиоксидантное свойство.

Наблюдаемое изменение морфологической картины в почках при средней и при тяжёлой степени тяжести СДС свидетельствует о схожем механизме деблокирования почечных канальцев при равнозначных объёмах введенных сред, тем не менее, сочетание диуретического действия реамберина и выраженного дезинтоксикационного свойства реополиглобина делает выбор в пользу комбинации данных препаратов.

Сочетанное введение реамберина и реополиглобина при средней степени СДС максимально проявляется в дезинтоксикационном воздействии на ткань печени, при СДС тяжёлой степени – превалировании механизмов улучшения реологии крови и борьбы с гипоксией.

Выводы

1. Сочетанное введение реамберина и реополиглобина на протяжении раннего посткомпрессионного периода способствует уменьшению объёма некротических изменений в мышечной ткани повреждённой конечности, а также активации репаративных процессов в лёгких

2. Диуретическое действие реамберина и выраженное дезинтоксикационное свойство реополиглобина делает выбор в пользу комбинации данных препаратов для восстановления почечной функции в раннем посткомпрессионном периоде СДС.

3. Сочетанное введение реамберина и реополиглобина оказывает выраженное воздействие на гипоксические процессы и выведение продуктов мионекроза из тканей печени.

Литература

1. Гаркави, А. В. Синдром длительного сдавления мягких тканей конечностей / А. В. Гаркави. // Медицинская помощь. – 2000. – № 2. – С. 23–28.
2. Трухан, А. П. Экспериментальное моделирование синдрома длительного сдавления / А. П. Трухан [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 70–75.
3. Трухан, А. П. Влияние силы компрессии конечности на выраженность морфологических изменений при синдроме длительного сдавления / А. П. Трухан [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – № 4. – С. 43–47.
4. Цыбуляк, Г. Н. Общая хирургия повреждений. Руководство для врачей / Г. Н. Цыбуляк. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 640 с.
5. Черный, В. И. Особенности эфферентной терапии при травматическом токсикозе, обусловленном синдромом длительного сдавления / Черный, В. И. [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 3. – С. 137–141.
6. Шипков, Н. Н. Сдавление мягких тканей / Н. Н. Шипков, Е. С. Борисов // Медицинский совет. – 2010. – № 1–2. – С. 92–100.
7. Шугаева, К. Я. Современные аспекты патогенеза синдрома длительного сдавления в клинике и эксперименте / К. Я. Шугаева, М. А. Магомедов, К. К. Магомедов, Р. К. Шахбанов // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 2. – С. 96–100.
8. Bartal, C. Crush syndrome: saving more lives in disaster: lessons learned from the early-response phase in Haiti / C. Bartal, L. Zeller, I. Miskin, G. Sebbag // Archives of internal medicine. – 2011. – № 7.
9. Prasad, A. A. Case of flax seed induced rhabdomyolysis / A. Prasad, R. Kumar, H. Ramanan // Journal of clinical and diagnostic research. – 2012. – № 6.
10. Sever, M. S. Management of crush-related injuries after disasters / M. S. Sever, R. Vanholder, N. Lameire // New England Journal of Medicine. – 2006. – № 10. – P. 1052–1063.