



Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрогелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р

Д.Е.Лесовой¹, Н.Ю.Кузнецов², А.А.Артюхов³,
М.И.Штильман³, С.М.Чудных⁴

¹ – Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва

² – Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л.Шупика, Киев, Республика Украина

³ – Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Москва

⁴ – Российский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А.Семашко, Москва

Основной и окончательно нерешенной проблемой комбустиологии, являются лечение пограничных и глубоких ожогов, а также замещение тканевых дефицитов. Настоящее исследование посвящено биостимуляции регенеративно репаративных процессов в ожоговой ране и новому материалу (ММ-Гель-Ф), обладающему свойствами трехмерной подложки (матрицы). Установлено, что при местном применении ММ-Гель-Ф стимулирует регенеративные и репаративные процессы, ускоряет переход фаз раневого процесса, формирование грануляционной ткани и заживление ожоговых ран с восстановлением архитектуры кожных покровов. ММ-Гель-Ф может быть рекомендован для местного лечения ожоговых ран, в том числе пограничных и глубоких, а также использован как искусственная кожа для замещения дефицитов мягких тканей.

Ключевые слова: ожог, искусственная кожа, лечение ожогов, раневой процесс.

Проблема лечения термических повреждений мягких тканей тела и устранение дефектов кожи остается одной из важнейших проблем как теоретической, так и практической медицины [8]. Ожоговые повреждения сопровождаются появлением в тканях нехарактерных в норме веществ, которые своим действием вызывают существенные изменения гомеостаза и тяжелые осложнения, как локального, так и общего характера. Локальные повреждения, в основном, обу-

словлены деструктивными изменениями тканевых структур в зоне термического повреждения и появлением перекисей, свободных радикалов, которые приводят к изменению рН среды и ингибируют репаративные процессы. Учитывая цикличность раневого процесса важно, чтобы один перевязочный материал удовлетворял всем требованиям на каждой фазе раневого процесса, а также стимулировал репаративный процесс по пути восстановления архитектуры кожи. В насто-

ящее время основным способом лечения термических поражений кожи является активная хирургическая тактика – ранняя некрэктомиа с последующей аутодермопластикой [1]. Однако при использовании этих методов летальность тяжелых остается по-прежнему достаточно высокой, что связано с высокой частотой инфекционных осложнений на фоне длительного существования ожоговых ран и невозможностью своевременного и эффективного выполнения свободной аутодермопластики из-за дефицита свободной неповрежденной кожи у больных с обширными глубокими ожогами [5]. Так же разработан и внедряется в клиническую практику метод лечения, основанный на использовании культур аллогенных фибробластов [4, 2]. Однако, такой метод лечения возможен только в фазу грануляции, требует наличия сложного оборудования и высококвалифицированного персонала, а также существенных материальных затрат, и в силу этого малодоступен для широкого повседневного клинического применения. Кроме того, используемые в данном методе культуры фибробластов малоэффективны при их использовании в виде взвеси, а проблема разработки подложки, которая могла бы быть использована для иммобилизации фибробластов и удовлетворяла бы всем предъявляемым требованиям, в настоящий момент до конца не решена.

Таким образом, весьма перспективным представляется разработка материала, который мог бы служить матрицей для роста тканей; стимулировать рост собственных клеток организма (фибробластов, кератиноцитов и т.д.) с последующим синтезом экстрацеллюлярного матрикса, обладать протекторными свойствами, способностью поддерживать местный гомеостаз, обеспечивая,

в конечном итоге, возможность выращивать ткани не *in vitro* с последующим покрытием раневого дефекта, а *in vivo* [6] непосредственно в области раневого дефекта [7].

Целью настоящего исследования было изучение влияния макропористого гидрогеля на основе модифицированного поливинилового спирта на течение фаз раневого процесса в экспериментальной ожоговой ране при ее местном лечении.

Материалы и методы

Исследование влияния раневого покрытия на основе макропористого гидрогеля поливинилового спирта было проведено на 60 нелинейных белых половозрелых крысах весом 180-200 г. Животные были разделены на две группы – контрольную (КГ) и экспериментальную с использованием покрытия из ММ-Гель-Р (ЭГ). В КГ раны крыс покрывали гидратцеллюлозной пленкой (ГЦП) [3], а в экспериментальных группах раны покрывались раневым покрытием на основе макропористых гидрогелей поливинилового спирта ММ-Гель-Р (ЭГ). Раны выполнялись под эфирным наркозом в межлопаточной области площадью 4 см² специально разработанным аппаратом, который позволяет воспроизводить результаты. Из эксперимента животные выводились на 1, 3, 7, 14, 21 сутки и через 3 месяца путем передозировки эфиром. Материалом для гистологических исследований были биоптаты раневых выделений, отпечатки ран и кожа с ранами, покрытыми раневыми покрытиями.

Повязки из ММ-Гель-Р помещались предварительно в физиологический раствор, после полного набухания геля (~2 мин.) его помещали на экспериментальную рану.

Для определения реакции тканевых структур раны на исследуемые раневые покрытия были выполнены морфологические исследования взятых участков кожи. В работе использован комплекс морфологических методов исследования (гистологические, световая микроскопия с фотографированием, цитологию и морфометрию). Гистологические исследования проведены для установления общей морфологической картины исследуемых процессов. Образцы кожи фиксировались в нейтральном формалине, а после промывания (24 часа) обезживались в растворах спиртов с восходящей концентрацией и заливались в парафин. Приготовленные срезы окрашивались гематоксилин-эозином для изучения общей морфологической картины и по методу Ван-Гизона для выявления коллагеновых волокон. Окрашенные препараты изучались при помощи микроскопа Люмам. Полученный цифровой материал был обработан статистически.

Результаты и их обсуждение

После нанесенных ран через 24 часа у животных обеих групп наблюдалось нарушение целостности эпидермиса, кровоизлияния и отек. Кровеносные сосуды гемоциркуляторного русла (ГМЦР) были наполнены. В большинстве сосудов ГМЦР наблюдался стаз форменных элементов. Дерма была денатурирована и инфильтрирована вместе с поверхностной фасцией макрофагами, лимфоцитами и сегментоядерными лимфоцитами.

На третьи сутки в цитограммах крыс КГ наблюдалось значительное количество клеточного детрита и дегенеративно измененных клеток лейкоцитарного ряда. Раны были заполнены омертвевшими тканями и гнойно-некротическими

массаами. В ранах животных ЭГ, по сравнению с животными КГ, было меньшее количество лейкоцитов, определялись макрофаги и лимфоциты. Раны очищались от омертвевших тканей и гнойно-некротических масс, начиналось формирование грануляционной ткани. Патогенная микрофлора не определялась. Мазки-отпечатки были характерными для цитогрaмм регенеративного типа.

Через 7 (рис. 1а, б, в) дней в тканевых структурах ран животных ЭГ отсутствует отек, а сформированная грануляционная ткань имела свойственное ей строение и была покрыта эпителиальным слоем. Площадь раны уменьшалась более чем в два раза. В тканевых структурах вокруг ран животных КГ сохранялась отечность, раны содержали гнойно-

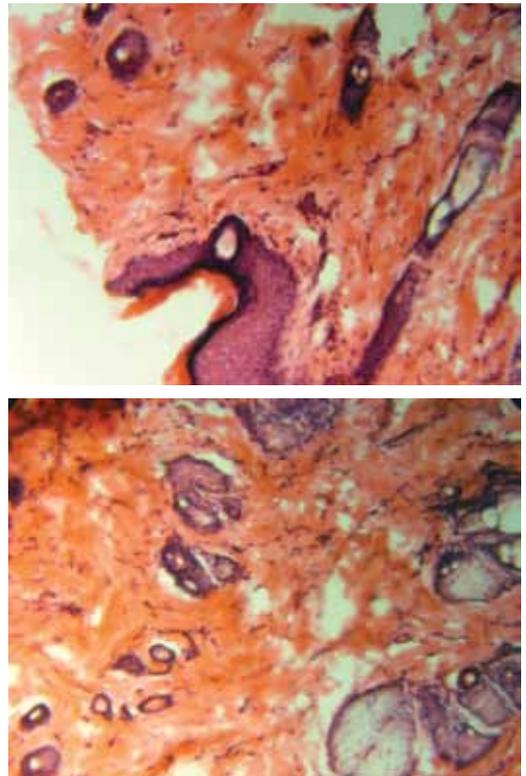


Рис. 1а и 1б. 7-е сутки, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия ожоговой раны с неповрежденным участком кожи.

некротические массы. Имело место начало формирования грануляционной ткани. Морфологически определялась раневая инфекция, связанная со вторичным инфицированием ран.



Рис. 1в. Макропрепарат ожоговой раны, 7-е сутки

Через 14 суток у крыс ЭГ раны полностью заполнены новыми кожными покровами. Гистологически в границах ран проходило пролиферативные процессы, связанные с формированием гистоструктур характерных для кожи. У животных КГ наблюдалась реорганизация грануляционной ткани и эпителизация.

На 21-е (рис. 2а, б) сутки раны у всех исследуемых животных зажили. У животных ЭГ на местах бывших ран рас-

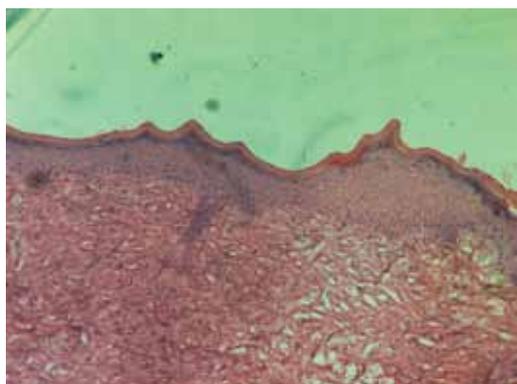


Рис. 2а. 21-е сутки, увелич. х20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия на месте ожоговой раны.



Рис. 2б. 21-е сутки, увелич. х20, окраска по Ван-Гизону, биопсия на месте ожоговой раны.

положены сформированные кожные покровы с меньшим количеством волос, имеющие идентичный с окружающей кожей цвет и не возвышающиеся над нею. У животных КГ сформированные рубцы бледно-розового цвета, имеют гладкую поверхность, и также не возвышаются над уровнем окружающей кожи.

Нами установлено, что в первой (гнойно-некротической) фазе раневого процесса раны характеризуются высокой степенью гидратации как раневых, так и околораневых тканевых структур с нарушением локальной гемомикроциркуляции которая приводит к нарушению обменных процессов, между тем, благодаря наличию у ММ-Гель-Р хороших сорбционных свойств так же наблюдается хорошо выраженная дегидратация тканевых структур с элиминацией из ран токсинов и медиаторов воспалительного процесса.

Во второй фазе раневого процесса (фаза грануляции) раны характеризовались отсутствием перифокального отека и гиперимии. Основным заданием лечения в этот период раневого процесса является защита грануляционной ткани от механической травмы, высыхания, профилактика повторного инфицирования и стимуляция регенеративно-

репаративных процессов. Используемый нами гидрогелевый материал полностью отвечал этим требованиям.

В третьей фазе раневого процесса используемый гидрогелевый материал обеспечил реорганизацию грануляционной ткани, направленную на формирование гистоструктур, характерных для нормальной кожи (рис. 3а, б, в через 3 мес.), имеющей гладкую поверхность и не возвышающейся над окружающими участками неповрежденной кожи.

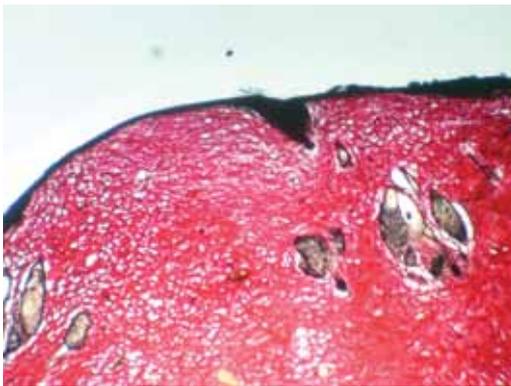
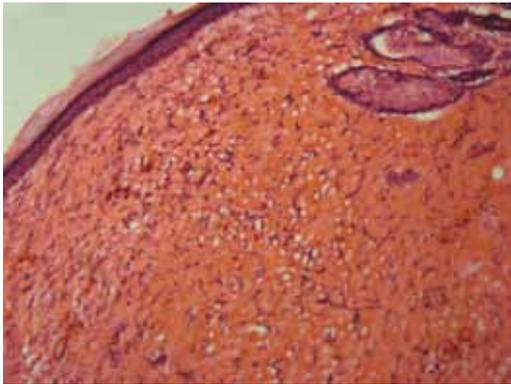


Рис. 3а и 3б. 7-е сутки, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин 3 месяца, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия на месте ожоговой раны.

Все выше изложенное дает возможность утверждать, что исследуемый материал на основе макропористых гидрогелей модифицированного поливинилового спирта отвечает современным тре-



Рис. 3в. 3 месяца, увелич. x20, окраска по Ван-Гизону, биопсия на месте ожоговой раны.

бованиям к местному лечению ран. Он защищает тканево-клеточные структуры ран от негативного влияния окружающей среды (реинфицирование, высыхание, влажности, механической травмы) в течение всего времени лечения; не вызывает местных раздражительного, цитостатического, цитотоксического и аллергического воздействий; обеспечивает исчезновение боли и условия для скорейшего перехода одной фазы раневого процесса ко второй фазе; купирует раневое перифокальное воспаление; поддерживает жизнеспособность поврежденных тканей; восстанавливает функцию сосудов ГМЦР; направленную стимуляцию и регуляцию репаративных процессов с обеспечением оптимальных условий для формирования новой кожи; он легко накладывается и снимается не вызывая кровотечений.

Также необходимо отметить, что, на сегодняшний день, исследуемый материал является единственным материалом, который может быть использован во всех трех фазах раневого процесса, что, в сочетании с быстрым заживлением ран, способно снизить количество необходимых для лечения койко-дней, тем самым, сокращая стоимость лечения. Кроме того, при использовании данного ма-

териала отсутствует необходимость в оперативном вмешательстве по поводу некрэктомии и аутодермопластики, а так же назначении пациенту противовоспалительных и обезболивающих препаратов, что так же благоприятно сказывается на стоимости лечения, а, кроме того, и на психологическом статусе пациента.

Выводы

1. Используемый гидрогелевый материал в первой фазе раневого процесса на протяжении первых 2-3 суток обеспечил нормализацию общего состояния и клинические показатели у экспериментальных животных, а так же ликвидацию перифокального отека и очищения раны от гнойно-некротических масс и полную их санацию.

2. Во второй и третьей фазах раневого процесса гидрогелевый материал в 2-2,5 раза ускорил реорганизацию грануляционной ткани в кожу и ускорил сроки заживления ран и в 98,5% исключил повторное инфицирование.

Список литературы

1. **Акопян С.Р.** Ранние некрэктомии с одномоментной кожной пластикой при лечении глубоких ожогов // Скорая мед. помощь. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 139–140.

2. **Будкевич Л.И.** 10-летний опыт применения культивированных аллофибробластов человека при лечении детей с глубокими ожогами // Мат. XX з'їзду хїрургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 636–639.

3. **Кризина П.С.** Особенности пербїгу запального процесу в інфікованих ранах при застосуванні для покриття їх поверхні гідратцелюлозною плівкою та АВВМ-"Дніпро"-МП // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, No 1. – С. 173-176. 4. А. с. No 1491483 СССР.

4. **Матчин Е.Н., Потапов В. П., Огольцова В.А., Кузько Ю.Н.** Клинико-гистологические результаты кожной аутопластики традиционными методами и с использованием клеточной культуры фибробластов // В кн.: Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных аллофибробластов. Международный симпозиум. Саратов, 1998, с.25.

5. **Петрачков С.А.** Анализ результатов оперативного лечения при ограниченных ожогах IIIб степени // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 173.

6. **Dutta R.C., Dutt A.K.** Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications // Biotechnology Advances. Vol. 27, Issue 4, July-August 2009, Pp. 334-339.

7. **Gogolewski S., Pennings A.J.** An artificial skin based on biodegradable mixtures of polylactides and polyurethanes for full-thickness skin wound covering // Makromol. Chem. Rapid. Commun. 1983; 4: 675-80.

8. **Hove L.M.** Epidemiology of burns in Bergen, Norway // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 226–229.

Regeneration and reparative therapy of deep soft tissue debris in experimental burns with MM-Gel-F application as hydrogel artificial skin

D.E.Lesovoy, N.Yu.Kuznetsov, A.A.Artukhov, M.I.Shtilman, S.M.Chudnich

The basic and the definitively not solved problem in combustiology are treatment of boundary and deep burns, and the replacement of tissue debris. The aim of this study was to stimulate regenerative and reparative processes in a burn wound and to fabricate an artificial skin for the development of a new treatment for burns. It was found that at the local application of MM-Gel-F are stimulated regenerative and reparative processes, transition of phases wound process, formation granulation tissue and healing of burn wounds with restoration of architecture of integuments is accelerated. The MM-Gel-F can be recommended for local treatment of burn wounds including boundary and deep and as it is used as an artificial skin for replacement of deficiencies of soft tissue.

Key words: burn, artificial skin, treatment of burns, wound process.