

© Ю. В. Юрова, И. В. Шлык, П. К. Крылов, 2015
УДК 616.5-001.17-06:616.5-001.4-089.844

Ю. В. Юрова¹, И. В. Шлык², П. К. Крылов¹

ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГРАНУЛИРУЮЩИМИ ОЖГОВЫМИ РАНАМИ К СВОБОДНОЙ АУТОДЕРМОПЛАСТИКЕ

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» (дир. — проф. В. Е. Парфёнов); ² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ (ректор — академик РАН С. Ф. Багненко)

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микробная обсемененность раны, микроциркуляция, свободная аутодермопластика, гранулирующая ожоговая рана, приживление трансплантатов, иммунная реактивность

Введение. В комбустиологии лечение пострадавших с обширными глубокими ожогами кожи является наиболее сложной задачей. Доля операций с неудовлетворительными результатами приживления трансплантатов по-прежнему остается весомой, что делает проблему хирургического восстановления кожного покрова актуальной у пациентов с обширными глубокими ожогами и дефицитом донорских ресурсов кожи.

Наиболее распространенной причиной неудачных результатов хирургического лечения глубоких ожогов кожи является воспалительный процесс в ране. По мнению некоторых авторов [2], исход трансплантации связан с микробным обсеменением и инвазией микроорганизмов в толщу грануляций. Одной из причин лизиса трансплантатов также может быть изменение иммунной реактивности пострадавших [1, 5, 8]. Нарушение техники выполнения операции пересадки кожи, которое нередко связано с недостаточной подготовкой ран к свободной аутодермопластике (САДП), также может лежать в основе неприживления кожных трансплантатов.

В то же время, на сегодня нет объективных критериев оценки готовности гранулирующей раны к трансплантации. Известно, что иммунная реактивность пациентов существенно влияет на

течение раневого процесса и ожоговой болезни [3, 8], однако рекомендаций по использованию иммунологических методов диагностики и прогнозирования исходов оперативного восстановления кожного покрова у обожженных не существует. Изменение микроциркуляции в ране также может влиять на результаты приживления аутоаутодермопластиков [4], однако существующие методы оценки микроциркуляции ранее не использовались для диагностики готовности ожоговой раны к пересадке кожи.

Таким образом, поиск объективных методов комплексной оценки состояния пострадавшего и готовности гранулирующей раны к операции, позволяющих определить оптимальные сроки, метод выполнения хирургического вмешательства, а также лечебную тактику в послеоперационном периоде, остается по-прежнему актуальным.

Материал и методы. Проведено обследование 84 пострадавших с ожогами кожи. Критериями включения в исследование являлись пациенты с индексом тяжести поражения более 30 усл. ед., но менее 110 усл. ед., глубокие ожоги кожи на площади не менее 5% поверхности тела с необходимостью оперативного восстановления кожного покрова после формирования грануляционной ткани.

Все пострадавшие были разделены на две группы в зависимости от результатов аутоаутодермопластики. В 1-ю группу пациентов (с хорошими результатами аутоаутодермопластики) вошли 59 пострадавших с лизисом трансплантатов на площади 15% и менее от площади раны, на которую пересаживали кожные трансплантаты. 2-ю группу (с неудовлетворительными результатами аутоаутодермопластики) составили 25 человек, у которых площадь лизированных трансплантатов составила более 15%.

Сведения об авторах:

Юрова Юлия Васильевна (e-mail: elf2479@mail.ru), Крылов Павел Константинович (e-mail: krylov79@yandex.ru), Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

Шлык Ирина Владимировна (e-mail: irina_shlyk@mail.ru), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Таблица 1

Общая характеристика пострадавших

Показатели	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=25)
Возраст, М (95% ДИ)	46,2 (38,3–54,12)	45,3 (38,6–51,9)
Пол, абс. число (%):		
мужчины	36 (61)	14 (56)
женщины	23 (39)	11 (44)
Индекс тяжести поражения, М (95% ДИ)	64,38 (47,6–81,1)	84,7 (68,1–101,3)
Общая площадь ожога, % М (95% ДИ)	26,2 (20,06–32,37)	34,8 (27,6–42,0)
Площадь глубокого ожога, Ме (25, 75 процентиля)	15 (5,75, 17,5)	17 (15, 25)
Площадь одномоментной САДП, % поверхности тела (25, 75 процентиля)	7 (5, 8,25)	8 (4, 12)

Примечание. % — от числа обследованных пострадавших; Ме — медиана; ДИ — доверительный интервал; М — средняя арифметическая.

Сравнительная характеристика пострадавших различных групп представлена в *табл. 1*. Из *табл. 1* видно, что группы пациентов сопоставимы по всем показателям.

Всем пациентам выполняли клинические, лабораторные (гематологические, биохимические, иммунологическое, бактериологическое) и инструментальные исследования.

Для изучения иммунной реактивности пострадавших с обширными глубокими ожогами проводили иммунологическое исследование, включающее оценку гематологических показателей, количественные и качественные характеристики клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности, а также содержание кортизола и уровень аутоантител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови.

Забор материала на микробиологическое исследование раневого отделяемого проводили после тангенциального иссечения гранулирующих ран (ТИГР). Оценивали видовой состав вегетирующей микрофлоры и количество колониеобразующих единиц (КОЕ в 1 мл отделяемого) в ране перед выполнением САДП.

Для оценки микроциркуляции методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии был использован лазерный анализатор «ЛАКК-М» (исполнение 2). Исследование проводили во время операции (перед выполнением ТИГР и САДП). Всем обследованным измеряли показатели микроциркуляции гранулирующей раны и здорового симметричного участка кожи.

При исследовании микроциркуляции гранулирующей раны оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (ПМ), отражает средний уровень перфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднеквадратичное отклонение (δ) амплитуды колебаний кровотока от величины ПМ, отображает усредненную временную колеблемость микроциркуляторного потока или флукса («flux»); коэффициент вариации, характеризует вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока.

Всем пациентам в обеих группах выполняли стандартную методику хирургического лечения. Готовность гранулирующей раны к хирургическому лечению оценивали по количеству баллов. Была использована балльная шкала оценки готовности грануляционной ткани к САДП. Средняя площадь оперируемых ран в обеих группах была одинаковой. По срокам выполнения оперативного лечения различия в группах не были статистически значимыми.

Всем пациентам перед САДП выполняли ТИГР. Для определения площади лизиса трансплантатов использовали компьютерную программу (Auto CAD; «Autodesk»). Результаты приживления оценивали по вербально-числовой шкале результатов аутодермопластики М. Kawai [7].

Обработку полученных данных проводили с помощью прикладной программы SPSS-13. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе были определены информативно значимые показатели, характеризующие микроциркуляцию в ране и связь этих показателей с результатами САДП, представленными в виде площади лизированных трансплантатов, выраженной в процентах от площади раны, на которую пересаживались кожные трансплантаты (*рис. 1*). Результаты корреляционного анализа показали значимую связь средней силы между показателями микроциркуляции (ПМ) ($\rho = 0,526$; $p = 0,000$; $n = 74$), среднеквадратичным отклонением амплитуды колебаний кровотока (δ) ($\rho = 0,339$; $p = 0,003$; $n = 74$) и площадью лизированных трансплантатов.

Для определения целевых значений показателей микроциркуляции оптимальных с точки зрения приживления аутодермопластиков был проведен сопоставительный анализ изучаемых показателей у пациентов исследуемых групп в ране и на симметричном здоровом участке. Было выявлено, что у пострадавших с хорошими результатами операции (1-я группа) не удалось выявить значимых различий показателей микроциркуляции между раной и симметричным участком здоровой кожи (*рис. 2, а*). В то время как у пациентов 2-й группы показатели М и δ в гранулирующей ране оказались значимо выше, чем на неповрежденном симметричном участке (см. *рис. 2, б*).

При невозможности измерения неповрежденного симметричного участка из-за массивного поражения или позиционирования возникает целесообразность ориентироваться на

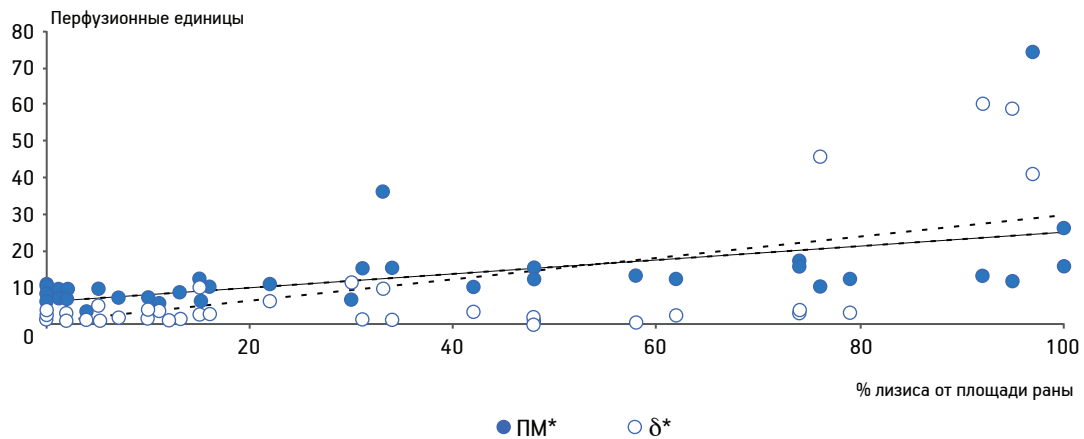


Рис. 1. Корреляционная связь результатов приживления (% лизиса) с показателем перфузии (М) и среднего квадратичного отклонения (δ) (перфузионные единицы) в общей группе прооперированных больных (* $p < 0,05$)

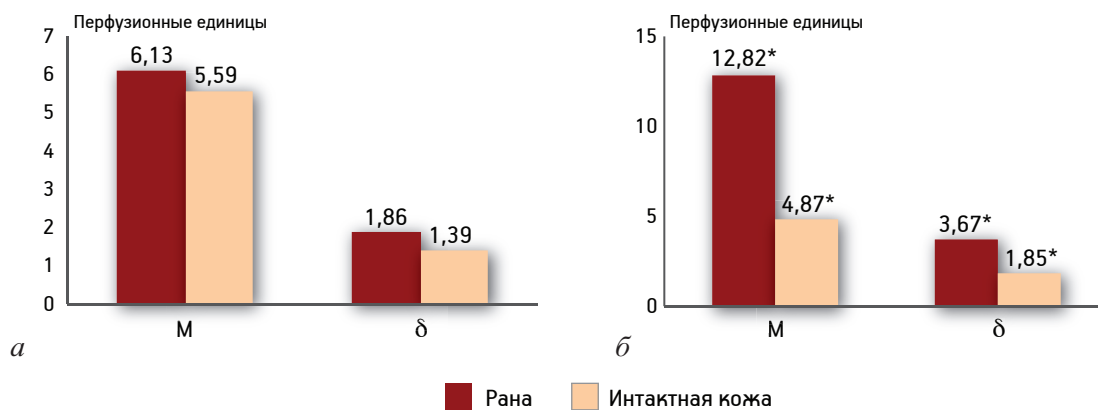


Рис. 2. Показатели микроциркуляции после ТИГР (сравнение параметров между здоровым симметричным участком и гранулирующей раной) в 1-й группе и во 2-й группе (* $p < 0,05$)

среднее значение ПМ, что потребовало определения целевого показателя с использованием РОК-анализа. Оптимальным порогом показателя микроциркуляции М явилась точка 10,13 ПЕ. Эта величина, выше которой можно прогнозировать лизис трансплантатов, ниже — приживление.

Таким образом, полученные результаты исследования продемонстрировали информативность методики ЛДФ для определения готовности ран к САДП, возможности интраоперационной оценки показателей для определения хирургической тактики.

Для оценки влияния фактора микробной контаминации и раневой инфекции на результаты оперативного лечения был проведен анализ результатов бактериологического исследования раневого отделяемого, получаемого интраоперационно. Установлено, что у 93% обследованных пострадавших была выявлена бактериальная контаминация ран после ТИГР [6].

При количественном анализе результатов микробиологического исследования отделяемого раны было выявлено, что у пострадавших с хорошими результатами приживления средний уровень обсемененности гранулирующих ран после ТИГР ($Me=10^2$) был значительно ниже, чем у пациентов с неудовлетворительными результатами ($Me=10^4$; $U=28,5$; $Z=-5,721$; $p=0,000$). При этом микробная обсемененность коррелировала с площадью лизиса трансплантатов ($r=0,671$; $p=0,0004$).

Учитывая однонаправленные изменения показателей микроциркуляции и данных, свидетельствующих о развитии инфекционного процесса в ране, была проанализирована связь между изменением показателя микроциркуляции в гранулирующей ране и уровнем ее микробной обсемененности. Полученные результаты подтвердили значимую связь ($r=0,585$; $p=0,000$), что свидетельствовало о возможно инфекционном генезе воспалительных изменений в ране, при-

водящих к ухудшению микроциркуляции и, как следствие, лизису аутотрансплантатов.

Учитывая это обстоятельство, появилась необходимость определения допустимых значений показателей микробной обсемененности раны с точки зрения приживления аутотрансплантатов. Для этого был проведен РОК-анализ. Допустимым порогом уровня микробной обсемененности раны явилась величина 10^3 КОЕ в 1 мл отделяемого. При уровне микробной обсемененности раны выше указанной величины можно прогнозировать лизис трансплантатов.

Так как не только местный статус, но и состояние иммунной реактивности пациентов влияет на приживление трансплантатов, в ходе исследования были изучены показатели неспецифической резистентности, клеточный и гуморальный иммунитет, содержание кортизола и уровень аутоантител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови.

Диагностически значимым критерием, отражающим готовность гранулирующих ожоговых ран к САДП, явилось относительное количество в крови $CD18^+$ -клеток, уровень которых у больных в группе с лизисом до операции был выше по сравнению со здоровыми взрослыми ($U=44,5$; $Z=-3,55$; $p=0,000$) и пациентами группы с удовлетворительными результатами приживления ($U=34,5$; $Z=-3,421$; $p=0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая связь средней степени между относительным содержанием $CD18^+$ -мононуклеаров в крови и микробной обсемененностью ран ($\rho=0,530$; $p=0,011$) (рис. 3, а), а также площадью лизиса трансплантатов, выраженной в процентах от площади раны ($\rho=0,515$; $p=0,003$) (см. рис. 3, б).

При изучении состояния клеточного звена иммунитета у пострадавших с обширными глубокими ожогами была выявлена лимфоцитопения,

которая проявлялась уменьшением количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Однако у пациентов с плохими результатами приживления трансплантатов уровень $CD4^+$ до операции оказался значимо выше ($U=66,5$; $p=0,003$). Данные корреляционного анализа подтвердили значимую связь средней степени между относительным содержанием в крови $CD4^+$ и микробной обсемененностью раны ($\rho=0,39$; $p=0,044$) (рис. 4, а), а также площадью лизиса трансплантатов ($\rho=0,44$; $p=0,007$) (см. рис. 4, б).

Выявленное увеличение уровня кортизола до операции по сравнению со здоровыми взрослыми ($U=27$; $p=0,006$) и между группами с различными результатами приживления ($U=64$; $p=0,004$) может свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с лизисом трансплантатов.

Учитывая однонаправленные изменения уровня кортизола, состояния микроциркуляции в ране и наличия раневой инфекции, была проанализирована связь между изменением уровня кортизола в крови и микробной обсемененностью ран (рис. 5, а), а также площадью лизированных трансплантатов (см. рис. 5, б).

Выявленная связь подтвердила активность воспалительного ответа клеток крови на развитие инфекции в ране.

Учитывая выявленную корреляционную связь между относительными значениями $CD4^+$, $CD18^+$, уровнем кортизола в крови с площадью лизированных лоскутов и микробной обсемененностью ран, мы отнесли эти иммунологические показатели к информационно значимым критериям определения готовности пациентов к операции. Таким образом, появилась необходимость определения оптимальных значений, относительно которых можно было бы прогнозировать результат приживления аутотрансплантатов.

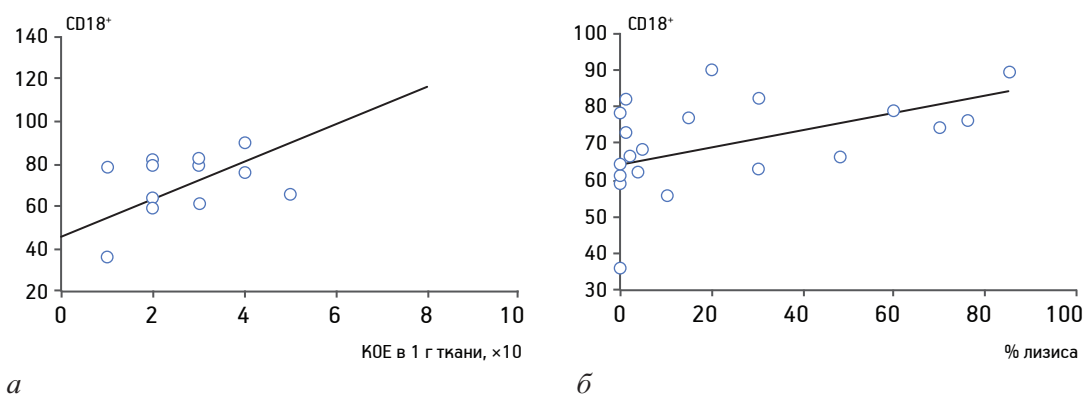


Рис. 3. Корреляционная связь между относительным содержанием в крови $CD18^+$ с микробной обсемененностью ран (а) и площадью лизиса трансплантатов (б)

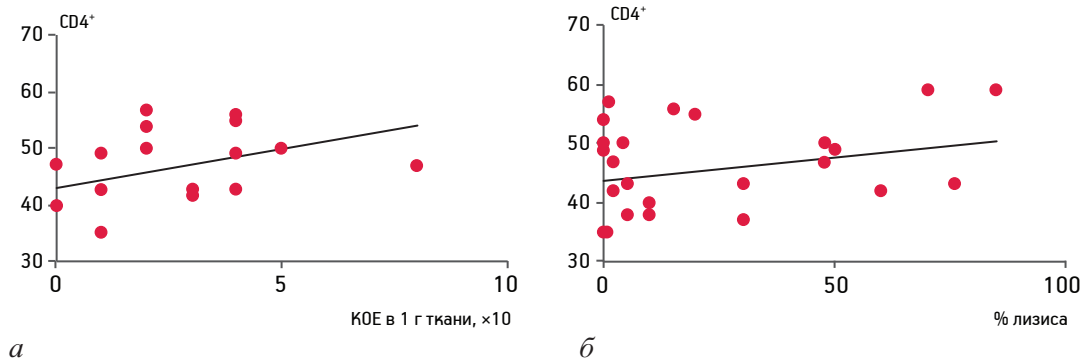


Рис. 4. Корреляционная связь между относительным содержанием $CD4^+$ (%) в крови с микробной обсемененностью ран (а) и площадью лизиса трансплантатов (б) ($p < 0,05$)

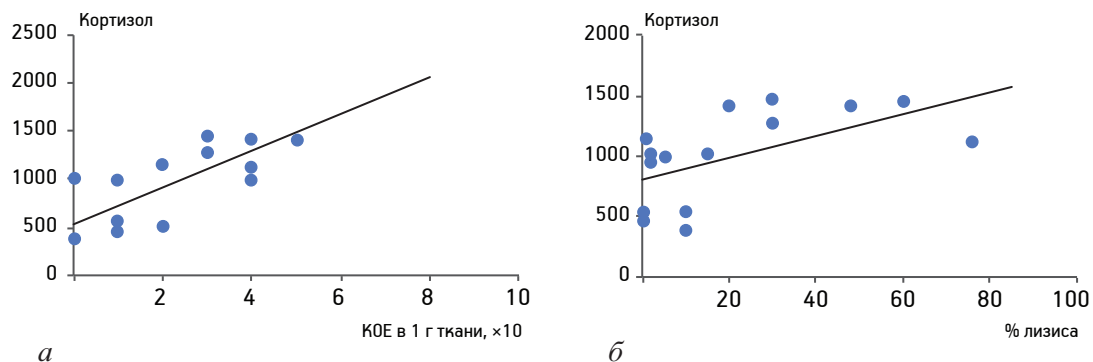


Рис. 5. Корреляционная связь между относительным содержанием в крови кортизола с микробной обсемененностью ран (а) и площадью лизиса трансплантатов (б) ($p < 0,05$)

Таблица 2

Значения, относительно которых осуществляется прогнозирование

Вид исследования	Критерии
Иммунологическое исследование	$CD18^+$ (73,5%)
Лазерная доплеровская флоуметрия	ПМ (10,1 ПЕ)
Микробиологическое исследование	Микробная обсемененность (10^3 КОЕ в 1 мл отделяемого)

Результаты РОК-анализа позволили определить допустимый порог содержания $CD4^+$ в крови (величина — 41%), $CD18^+$ в крови (величина — 73,5%), уровня кортизола (величина — 1016 нмоль/л). При сравнении трех прогностических моделей иммунологических показателей наиболее информативным оказалось определение уровня $CD18^+$ -мононуклеаров с целевым значением менее 73,5%.

Результаты РОК-анализа позволили отобрать наиболее информативные показатели, получаемые при ЛДФ, микробиологическом, иммунологическом исследованиях, относительно которых осуществлялось прогнозирование результатов САДП (табл. 2).

При уровне представленных показателей выше указанных величин можно прогнозировать лизис трансплантатов, ниже — приживление. Полученные результаты позволяют объективно оценивать готовность ожоговой гранулирующей раны к САДП и прогнозировать исход операции.

Выводы. 1. Появление неферментирующей грамотрицательной микрофлоры и(или) превышение уровня обсемененности раны выше 10^3 микробных тел в 1 мл отделяемого после ТИГР было связано с лизисом аутооттрансплантатов.

2. У пациентов с последующим лизисом трансплантатов наблюдалась более выраженная системная воспалительная реакция до операции, что проявлялось увеличением $CD18^+$, $CD4^+$ -

мононуклеаров (более 73,5 и 41% соответственно) и уровнем кортизола в крови (выше 1016 нмоль/л).

3. Определение содержания в крови CD18⁺ до операции, а также интраоперационное измерение показателя тканевой перфузии (ПМ) позволяют объективно оценивать готовность гранулирующей раны к САДП и корректировать тактику хирургического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белянский Н.В., Шанина Н.Ю., Долишний В.Н. и др. Оптимизация исхода аутодермопластики по аутоиммунному профилю органов и кожи у обожженных // Актуальные проблемы термической травмы. СПб., 2002. С. 119–120.
2. Евтеев А.А., Тюриков Ю.И. Неудачи аутодермопластики. М., 2011. С. 126.
3. Пивоварова Л.П., Крылов К.М., Шлык И.В. и др. Клинико-иммунологические критерии инфекционных осложнений при термической травме: Пособие для врачей. СПб., 2005. С. 36–39.
4. Ройт А.С., Бростофф Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. С. 581.
5. Ушакова Т.А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 268 с.
6. Юрова Ю.В., Шлык И.В. Современные возможные способы определения готовности гранулирующих ран к свободной аутодермопластике у пациентов с термической травмой // Вестн. хир. 2013. № 1. С. 60–64.

7. Kawai M., Katumi A., Suzuki V. et al Treatment of severe burns with patched skin autograft and meshed artificial dermis overley // 10-th Congress of the International Society for burn injures. Ierusalem (Israel). 1998. P. 101.
8. Zahorec R. C. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl. lek. listy. 2001. Vol. 102, № 1. P. 5–14.

Поступила в редакцию 24.09.2015 г.

Yu. V. Yurova¹, I. V. Shlyk², P. K. Krylov¹

OBJECTIVE CRITERIA OF PATIENT'S READINESS TO FREE AUTOPLASTY IN CASE OF GRANULATING WOUNDS (CRITERIA OF READINESS OF GRANULATING WOUNDS TO OPERATION)

¹ I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg; ² Saint-Petersburg First I.P. Pavlov State Medical University

The article based on the analysis of 84 follow-up of the patients. The authors suggested using the indices of microbiological and immunological investigations and data of laser Doppler ultrasonography to determine the readiness of granulating wound to free autoplasty. The data obtained allowed developing an algorithm of treatment, patient's preparation to surgery and determination of operation terms.

Key words: *laser Doppler ultrasonography, microbial contamination of the wound, microcirculation, free autoplasty, granulating wound, engraftment, immunological criteria*