

2000-66

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

МЭРИ БРЫСБАЕВНА ЖОЛДУБАЕВА

УДК 612:015.617-001.4-617-001.4-022.7

**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГОРНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ
РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**

(клинико-экспериментальное исследование)

(Патологическая физиология - 14.00.16)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Бишкек - 2000

Работа выполнена в Центральной научно-исследовательской лаборатории Кыргызской государственной медицинской академии.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор И.К. Акылбеков
- доктор медицинских наук, профессор Р.Р. Тухватшин

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор М.И. Китаев
- доктор медицинских наук, профессор **И.А. Аралбаев**

Ведущее учреждение: Институт физиологии и экспериментальной патологии высокогорья НАН Кыргызской Республики.

Защита состоится « 27 » 06 2000 г. в _____ часов на заседании специализированного совета Д.14.98.84 при Кыргызской государственной медицинской академии (720020, г.Бишкек, ул.Ахунбаева, 92).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке КГМА.

Автореферат разослан « 26 » 05 2000 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
д.м.н., профессор

Р.Р. Тухватшин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы в связи со значительной миграцией населения в высокогорные районы и созданием в этих условиях социальной инфраструктуры, сходной с низкогорной, возникает ряд проблем медицинского характера.

В частности, эффективность оказания медицинской помощи в горах при различных ранах имеет свои особенности, связанные с недостатком кислорода в воздухе и воздействием на организм человека комплекса экстремальных высокогорных факторов - гипоксии, низкой температуры, высокой ионизации воздуха, солнечной радиации ультрафиолетовой части спектра и др. (А.А. Алмерекова, 1965; М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг, 1978; С.Б. Данияров, 1998; Б.Т. Турусбеков, 1998; В.М. Яковлев, 1998; О.Т. Касымов, 1999; J.R. Sutton, G.W. Gray, C.S. Houston, C.A. Powles, 1980; K. Matsubayashi, et. al., 1984).

Наиболее проблематичным представляется лечение раневого процесса в условиях высокогорья, особенно при операционных ранах, учитывая, что многие хирургические операции, не связанные со значительными реконструктивными воздействиями на организм, производятся на местах, в горных стационарах (А.Г. Габитов, А.Ф. Усманов, 1976; П.А. Мхсидзе, Я.А. Рахимов, 1977; К.М. Акылбеков, 1979; Т.А. Аралбаев, 1986; Е.В. Розова, 1986; R.D. Frisancho, 1984).

Существующая литература по раневому процессу обобщена в известной монографии под редакцией М.И. Кузина и Б.М. Костюченко (1990). Это наиболее полное руководство под названием «Раны и раневая инфекция» содержит основные фундаментальные сведения по этиопатогенезу, клинике и лечению ран и раневой инфекции. Результаты научных исследований, представленные в данной работе, получены на пациентах, имевших ранения и проходивших лечение в равнинных условиях, т.е. при нормальном давлении кислорода в окружающем воздухе. Насколько большое значение придается гипоксии в заживлении хирургических ран, видно на том факте, что даже в равнинных условиях практически все современные клиники имеют в своем лечебном арсенале гипероксигарические камеры, которые предназначены не только для пациентов с анаэробной инфекцией.

Многие болезненные процессы в условиях высокогорья имеют своеобразное течение, несхожее в своих патофизиологических и клинических проявлениях с развитием болезней в равнинных условиях (А.К. Калдыралиев, 1968; А.А. Браун, 1972; А. Казиев, 1976; Т.А. Аралбаев, 1987; М.И. Китаев, 1995; В. Hellstrom, 1965; P.H. Hackett, et. al., 1982; В. Hellstrom, 1983).

В научной литературе в основном приводятся данные по механизмам развития в горных условиях воспаления лишь при некоторых болезнях, например, при острой пневмонии (Д.Н.Истамбекова, 1979), отеке легких и мозга (М.М. Миррахимов, Т.Е. Мейманалиев, 1995; Р.Р. Тухватшин, 1995), воспалительных заболеваниях почек и суставов (С.С. Houston, 1979; N. Lassen, 1979; J.R. Sutton, I.D. Rennuie, 1981).

Несмотря на всю ценность таких работ, при их анализе не всегда возникает целостное представление об общих и местных реакциях организма на повреждение в процессе адаптации к условиям гипоксии. Так, например, при острой пневмонии в горах, помимо прямого воздействия на организм инфекционного фактора и гипоксии, на течение воспаления влияет также исходное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, крови (так называемых основных газотранспортных систем, обуславливающих при их недостаточном функционировании вторичную гипоксию) (А.Х. Карасаева, 1984; Р.Р. Тухватшин, 1984; З.А. Lupинская, Г.П. Макшанова, 1988; O. Siggard-Andersen, 1971; W.A. Altemeier, R.P. Hummel et al; 1973; M. Nakashima, 1983).

Отдавая должное ранее проведенным клиническим методам изучения воспалительного и раневых процессов в условиях высокогорья, начинать их изучение все-таки надо на базе однозначных экспериментальных моделей, чтобы проследить механизмы разворачивающегося патологического воспалительного процесса.

Учитывая все вышесказанное и то, что Кыргызстан является горной республикой, где в условиях высокогорья на действующих и строящихся ГЭС и других гидросооружениях, в горнодобывающих и горнообогатительных предприятиях, на базах туризма и отдыха, а также на охране государственной границы работает множество людей и, следовательно, была поставлена следующая

цель настоящего исследования:

Изучить методами экспериментального моделирования и клинических наблюдений особенности развития этиопатогенетических механизмов раневого процесса у животных и человека при адаптации к высокогорной гипоксии.

Задачи исследования

1. Определить степень взаимовлияния раневого процесса и морфофункционального состояния внутренних органов животных при адаптации к условиям высокогорья.

2. Изучить влияние экспериментального раневого процесса на лейкоцитарный и эритроцитарный ряды при адаптации организма к условиям высокогорья.

3. Установить цитохимические изменения в лейкоцитах при адаптации организма к высокогорью на фоне экспериментального раневого процесса.

4. Изучить влияние воспаления при раневом процессе на состояние системы гемостаза при адаптации организма к условиям высокогорья.

5. Изучить микробиологическую обсемененность хирургических ран у пациентов в условиях низкогорного и высокогорного стационаров.

Научная новизна

Впервые на основании экспериментальных и клинических данных установлены этиопатогенетические особенности развития раневого процесса в условиях высокогорья.

Высокогорные факторы (гипоксия, низкая температура, сухой воздух и др.) замедляют сроки регенерации раны и фазность воспаления при раневом процессе, интенсивность общих защитно-компенсаторных реакций. Основные причины развития патологических реакций обусловлены раневым и гипоксическим гипозергозом клеточных элементов крови и снижением активности экзо- и эндогенных биологических факторов, вызывающих стимуляцию воспалительной реакции.

Установлена благоприятная роль исходного состояния гиперкоагуляции в плане предупреждения кровотечений и опасность последних в более поздние сроки пребывания в горах, в период формирования второй стадии ДВС синдрома.

Практическая ценность

Полученные данные являются основой для дальнейших клинических исследований в этой области, предметом преподавания по курсу патофизиологии, хирургии и горной медицины.

Результаты клинических исследований имеют принципиальное значение при планировании новых и эксплуатации имеющихся хирургических стационаров в горных условиях, так как заставляют учитывать значительное удлинение сроков заживления операционных ран. В то же время отсутствие иммунологической напряженности и гнойных осложнений при хирургических операциях в высокогорных условиях представляет интерес в плане проведения экспериментальных операций по трансплантации органов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В условиях высокогорья замедляются развитие системного ответа на раневую процесс и функциональных связей между лимфоцитами, нейтрофилами, тканевыми макрофагами, внутренними органами и фибробластическими реакциями.

2. Гиполейкоцитарная и гипомacroфагальная реакции на раневую процесс в условиях высокогорья тормозят развитие анаболических процессов и удлиняют сроки заживления ран.

3. Развитие высокогорного гиперкоагуляционного синдрома усугубляет гипоксию поврежденных тканей, стимулируя в ранние сроки репаративные процессы, и предотвращает кровотечение; в более поздние

сроки развитие состояния высокогорной гипокоагуляции способствует кровоточивости при повреждении тканей.

4. Сниженная бактериальная агрессия в ране в условиях высокогорья замедляет включение интегрирующих и регулирующих защитных систем организма.

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международном симпозиуме «Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века» (октябрь 1998); на Республиканской научно-практической конференции «Медицина на стыке тысячелетий» (апрель 2000); на межкафедральной предзащитной комиссии специализированного совета Д 14.98.84.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, раздела собственных исследований, обсуждения полученных материалов, выводов, указателя литературы, включающего 239 источников, в том числе 59 иностранных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 18 таблицами.

Материал и методы исследований

Для решения поставленных задач работа осуществлялась в двух аспектах – экспериментальном и клиническом.

В ходе клинических наблюдений сравнивалось влияние микробиологической обсемененности хирургической раны на динамику ее заживления в условиях низкогорья и высокогорья, а в экспериментальных – изучались морфофункциональные изменения в организме.

Опыты проводились на 96 белых крысах обоего пола, средней массой 200 граммов. Животные разделялись на 4 группы:

- 1-я группа: опытные животные (20 особей), 770 м над ур. моря;
- 2-я группа: контрольные животные, пребывание на пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. моря) в течение 30 дней (20 особей);
- 3-я группа: опытные животные, пребывание на пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. моря) в течение 30 дней с раневым процессом (26 особей);
- 4-я группа: опытные животные после месячной адаптации на пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. моря) и последующее наблюдение за динамикой раневого процесса в течение 30 дней (30 особей).

Раневой процесс вызывался имплантацией стерильного осколка покровного стекла (2x4 мм) в подкожную рыхлую соединительную ткань спины в области грудного отдела позвоночника под эфирным наркозом, с послойным ушиванием раны шелком. В послеоперационном периоде животные содержались в обычных условиях вивария, а в высокогорье – в

помещении, приспособленном для изучения воздействия факторов высокогорья (гипоксия, освещение, влажность). Исследования проводились на 3-й, 7-й, 15-й, 20-й и 30-й дни от начала раневого процесса. В указанные сроки у животных изучались показатели лейкоцитарной формулы по общепринятой методике, фагоцитарной активности нейтрофилов (процент фагоцитоза, процент переваривания, индекс переваривания) по В.М.Бергман и Е.М.Славской (1951) в модификации О.Г.Алексеевой и А.П.Волковой (1966). По уровню спонтанного индуцированного теста с тетразолием синим судили об окислительном метаболизме нейтрофилов (НСТ).

С помощью цитохимических методов определялись общее распределение гликогена, липидов и пероксидазы в нейтрофилах и их динамика на фоне раневого процесса (В.Б. Лещкий, 1973).

Спонтанная агломерация лейкоцитов (лейкергия) определялась по Фиску (Метод. реком., 1981).

В костном мозге определялся синтез ДНК. (Д.С. Саркисов и др., 1984).

Для оценки состояния гемостаза использовались методы, характеризующие основные звенья гемостаза, включая тромбоцитарный, систему свертывания крови и фибринолиз (В.П. Балуда и др. 1980; Е.П. Иванов, 1983). Об изменении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза судили по количеству кровяных пластинок в богатой тромбоцитами плазме (G. Brecher, E.R. Cran Kile, 1951), их адгезии (S.E. Moolten, L. Uroman, 1949) и агрегации (Е.П. Иванов, 1983).

Состояние коагуляционного гемостаза рассчитывали путем регистрации показателей свертывания цельной крови на коагулографе Н-334 (У.А. Ботмахер и др., 1969).

Животные забивались под эфирным наркозом, и у них забирались органы – сердце, легкие, печень, почки, надпочечники – для морфологических исследований. Препараты окрашивались по Ван-Гизон, Шиффа, гематоксилин – эозином и просматривались под микроскопом.

Клиническая часть работы проводилась в г. Бишкеке, на базе Национального госпиталя, и в г. Нарыне – на базе хирургического отделения областной больницы. Всего обследовано 77 больных: 25 – в г. Бишкеке и 52 в г. Нарыне.

У пациентов регистрировались общие клинические показатели состояния организма, а также температура тела, РОЭ, показатели лейкоцитарной формулы, но основное внимание уделялось количественному и качественному контролю микрофлоры раны и срокам ее заживления (Е.С. Loebler et al., 1974).

Материал для бактериологического исследования брали из глубины раны во время операций и перевязок под наркозом по методикам Вахтер и соав., (1973) и Loebler и соав. (1974) с некоторыми изменениями. После суточной инкубации в термостате при 37⁰С посевы выдерживали еще сутки при комнатной температуре. Затем производили количественный учет

выросших колоний в различных разведениях и вычисляли среднее количество микробов в пересчете на 1 г ткани, полученной из края раны.

Одновременно с количественными исследованиями проводили качественное изучение микрофлоры биоптатов ран, определяли видовой состав микрофлоры.

Статистическая обработка материала – вычисление средней величины показателя (M), средней ошибки (m), критерий Стьюдента (t) и достоверности полученных данных ($P < 0,05$) – проводилась с помощью пакета прикладных программ на IBM-486-ДХ-40.

Результаты исследования и их обсуждение

Методами экспериментальных и клинических наблюдений изучены особенности развития патогенетических механизмов раневого процесса при адаптации организма к высокогорной гипоксии на модели, имитирующей операционную хирургическую рану. В частности, нас интересовало, какое влияние могут оказать на ответные реакции организма рана и материалы, используемые в качестве хирургических средств (шелк, стекло, металлические штифты и т.д.) и вызывающих постоянную травматизацию окружающих тканей.

Характерная картина прослеживается при моделировании раневого процесса, который через ноцицептивную афферентацию из очага воспаления взаимодействует с системами регуляции организма и приводит к морфофункциональным изменениям в печени, легких, надпочечниках.

Печень рассматривается в качестве органа-эффектора функциональных систем, принимающего участие в детоксикации и экскреции эндо- и экзогенных метаболитов при воспалении, вызванном раневым процессом, и в регуляции углеводного и липидного обменов. Воспаление, развивающееся при хроническом раневом процессе на фоне активированного гемостаза, вызывает поликровие центральных вен и расширение перипортальных капилляров, активацию купферовских клеток. Одновременно в перипортальных зонах нарушается балочное строение печеночных долек, развивается дисконкомплексация и гипертрофия гепатоцитов за счет вакуолизированной цитоплазмы и укрупненных ядер.

Пребывание здоровых животных в условиях высокогорья сопровождается гиперфункциональными и гипертрофическими процессами без разрушения структуры гепатоцитов.

Развитие раневого процесса изменяет морфофункциональные взаимодействия в печени, вызывая диффузную инфильтрацию перипортальных прослоек соединительной ткани лимфо- и плазмацитами на фоне явлений гипертрофии гепатоцитов и лишь незначительной активации купферовских клеток.

В данном случае увеличение количества раздражителей – воспаление плюс факторы высокогорной гипоксии – не является дополнительным стимулом для перестройки печени.

При раневом процессе активно реагирующей на повреждение структурой являются легкие. Так, если в условиях низкогорья под влиянием раны у животных происходят изменения в поверхностном эпителии (усиление десквамации), в самом эпителии (мелкоочаговая инфильтрация с примесью макрофагов и плазматических клеток), в интерстиции (отечные явления и расширение капилляров) и непосредственно в альвеолах (их расширение, появление клеточных элементов), то в условиях высокогорья у части этих животных изменения в основном связаны с гемодинамической перестройкой микроциркуляторного русла и отеком интерстициальной ткани.

Раневой процесс у животных в условиях высокогорья сопровождается морфофункциональными изменениями, схожими с таковыми у животных низкогорной серии, но меньшей интенсивности, и инфильтрацией легочной ткани лимфатическими клетками.

Развитие раневого процесса приводит к перестройке почечной ткани, причем и капилляров почечных клубочков, и отдельных почечных канальцев, а также соединительнотканых прослоек коркового вещества. Наблюдаются застойные явления, сопровождающиеся полнокровием сосудистого русла и увеличением размера нефроцитов за счет гипертрофирования ядер и зернистой цитоплазмы. В мозговом веществе почек происходят частичные дистрофические изменения нефроцитов с периваскулярной гистиолимфоцитарной инфильтрацией стромы.

Подъем животных в горы сопровождается сморщиванием клубочков и объединением гломерул в группы с разрастанием вокруг них соединительной ткани. В то же время остальная часть, видимо, принимая на себя дополнительную нагрузку, гипертрофируется. Нарушение кровообращения приводит к атрофии канальцев в мозговом веществе и отеку межклеточной стромы.

Приведенное выше подробное описание изменений в почках у животных, по сути являющихся контрольными, обусловлено тем, что подъем их в горы и моделирование раневого процесса у них, сопровождается более скудными морфофункциональными изменениями в корковом и мозговом слоях почек (отдельные периваскулярные соединительные инфильтраты в соединительных прослойках).

В условиях низкогорья раневой процесс не вызывает каких-либо специфических изменений в миокарде, за исключением слабовыраженной гистиолимфоцитарной инфильтрации. Пребывание здоровых животных в условиях высокогорья в течение 30 дней сопровождается процессами, связанными с усиленной работой сердца в результате недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Состояние миокарда при подъеме в горы описано, начиная от макро- и микро- до электронномикроскопического уровня, во многих научных работах исследователей высокогорья, поэтому нет особой необходимости останавливаться на этих вопросах. Отметим лишь, что гипертрофия миокарда сопровождается деструктивными изменениями

кардиомиоцитов и пролиферативными процессами и соединительнотканной строме. Одновременное воздействие высокогорной гипоксии и раневого процесса практически не отражается на морфофункциональном состоянии миокарда, за исключением изменений, связанных с недостатком кислорода во вдыхаемом воздухе.

В условиях развивающегося стресса (под влиянием раневого процесса) в корковом слое надпочечников, отвечающим, как известно, за синтез кортикостероидов, наблюдается расширение пучковой доли с разрыхленными клеточными скоплениями и разделенными расширенными синусоидами. Хроническое воздействие повреждающего фактора, вызывающего выделение кортиколиберина и активизацию адrenокортикотропной функции гипофиза, приводит к гипертрофии, а местами - гиперплазии надпочечников.

Известно, что компенсаторные и регенераторные способности коркового вещества надпочечников достаточно велики, что и предохраняет их от значительных структурных изменений. Воздействие экстремальных высокогорных факторов, выступающих в качестве стресс-факторов, проявляется четко выраженной гиперфункциональной реакцией в виде увеличения пучковой и сетчатой зоны и нарастания толщины коркового слоя. Дополнительное воздействие в виде раневого процесса в принципе не отражается на структуре надпочечников, за исключением изменений в их капсуле в форме клеточных периваскулярных пролифератов.

Одной из задач в данной работе подразумевалось создание модели раневого процесса, адекватной хирургической ране, с реакциями системы крови, сходными с наблюдаемыми в клинике. В условиях низкогорья моделирование раневого процесса сопровождалось лейкоцитозом, явлениями лейкоцитоза и повышением температуры. Причем происходили изменения не только количества лейкоцитов, но и соотношений между клетками крови.

Особенности процесса фагоцитоза характеризуют динамику воспалительно-регенераторных изменений, происходящих у животных, по мере развития раневого процесса в условиях низкогорья и микробиологической обсемененности раневой поверхности.

На основе характерной динамики местных изменений в ране, а также лейкоцитоза, процессов фагоцитоза и температурной реакции, мы убедились, что данная модель раневого процесса соответствует хирургической ране и проявляется типичными местными и общими реакциями (при сравнении экспериментальных наблюдений с клиническими). В условиях высокогорья происходит увеличение концентрации палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов с одновременным уменьшением уровня лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов в крови. Как мы отмечали раньше, при описании морфофункциональных изменений, в условиях высокогорья происходит активация функции коры надпочечников, что вызывает явление уменьшения количества эозинофилов в крови (проба Торна).

По мере пребывания животных в горах нарастают процессы фагоцитоза - видимо, вследствие усиления обмена веществ катаболического характера, когда объектом и стимулом фагоцитоза становятся не только чужеродные, но и собственные, измененные или разрушенные под влиянием гипоксии клетки или их фрагменты.

Однако условия высокогорья и моделирование у животных раневого процесса не приводят к той четко выраженной воспалительной реакции, которая имела место в условиях низкогорья.

Уровень лейкоцитоза при развитии раневого процесса в условиях высокогорья оказывается на 3-й день более высоким, чем в низкогорье, но в дальнейшем, несмотря на экстремальность окружающей среды и продолжающееся повреждение тканей, оказывается ниже.

Аналогичная динамика прослеживается и в развитии фагоцитоза, особенно наглядна вторая его фаза практически полное отсутствие его динамики вплоть до 20-30-го дня пребывания животных с раневым процессом в горах.

Адаптация к гипоксии обычно со временем смягчает ее действие, и организм отвечает на экстремальные воздействия, более адекватными реакциями. Однако месячное пребывание животных в условиях высокогорья с последующим моделированием раневого процесса, влияет на развитие общих реакций организма своеобразно. Во-первых, ответная реакция на повреждение в форме лейкоцитоза характеризуется малодинамичностью, хотя и одновременно увеличивается уровень гранулоцитов, который остается высоким вплоть до 20-го дня (на фоне снижения количества лимфоцитов). Фагоцитоз в условиях высокогорья начинает достоверно возрастать только с 15-го дня от начала повреждения, а в условиях низкогорья - буквально с первых дней.

Как известно, процесс переваривания при фагоцитозе связан со сложным микробоцидными механизмами, представленными системами как требующими кислорода, так не зависящими от него. В первом случае под влиянием фермента миелопероксидазы и перекиси водорода происходит окисление, йодирование, хлорирование, бромирование и т.д. различных бактериальных и разрушенных клеточных элементов. Наблюдается снижение оксидантной активности фагоцитов, в реакциях восстановления нейтросинего тетразолия с $7,25 \pm 1,02$ в условиях низкогорья до $4,03 \pm 0,92$ ($P < 0,05$) в высокогорье. В целом НСТ характеризует функциональный резерв нейтрофилов и отражает степень активации кислородозависимого метаболизма (функцию ГМФС и связанную с ней наработку свободных радикалов - цитотоксического потенциала). Поэтому снижение уровня давления кислорода в воздухе отражается на полноценности функционирования данной системы и, видимо, при ее недостаточности включает систему, способную к разрушению микроорганизмов и не требующую для своей работы кислорода. В частности - выработку лизоцима,

способного расщеплять пептидогликаны клеточных оболочек некоторых микробов до дисахаридов, а также формирующееся в более поздние стадии выраженное закисление, активирующее лизосомальные гидролазы. В итоге и происходит запаздывание стадий фагоцитоза в отличие от низкогорной серии. Учитывая, что функционирование клеточных элементов крови осуществляется в условиях недостатка кислорода, а антибактериальная активность при фагоцитозе осуществляется путем анаэробного механизма, то нагрузка ложится именно на анаэробный путь.

Действительно, при раневом процессе в условиях низкогорья динамика уровней пероксидазы, липидов и гликогена нейтрофилов свидетельствует о нагрузке на оба механизма - т.е. на переход кислорода в окислительные бактерицидные метаболиты (супероксид и пероксид) и выделение бактерицидных веществ типа миелопероксидазы. Эффективность этих механизмов в данном случае зависит только от состояния макроорганизма и вида микроорганизма (табл. 1-3), а в горах - и от содержания кислорода во вдыхаемом воздухе.

Подъем в горы контрольных животных сопровождается цитохимическими изменениями в углеводном, липидном и белковом обменах, в том числе - и в клеточных элементах. Наши данные согласуются с известными - происходит увеличение процессов свободнорадикального окисления липидов, особенно на 7-20-й дни, увеличение синтеза гликогена, ДНК (табл. 1-3).

Несколько иная картина цитохимических показателей наблюдается у неадаптированных к высокогорью животных с раневым процессом. У них наблюдается относительное снижение в нейтрофилах, в сравнении с низкогорной серией, содержания липидов, а в абсолютных цифрах по мере развития раневого процесса количество липидов увеличивается. Одновременно уменьшается уровень гликогена в нейтрофилах, что косвенно свидетельствует об изменениях клеточного метаболизма и отражается, в частности, на синтезе ДНК - медленном подъеме на протяжении всего периода воспаления (рис. 1).

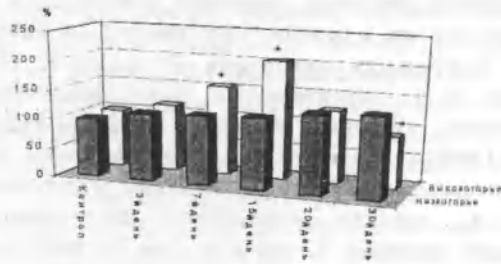


Рис. 1: Синтез ДНК при раневом процессе в условиях низкогорья и высокогорья. *P<0,05

При сравнении цитохимических показателей нейтрофилов при раневом процессе, имеющих место в низкогорье и высокогорье, видно, что воспалительный процесс во втором случае не проявляется активными реакциями и имеет слабовыраженный характер. В то же время синтез ДНК в костном мозге максимально возрастает к 15-му дню и затем резко снижается, несмотря на продолжающееся воздействие гипоксии и раневого процесса, тогда как в условиях низкогорья кривая синтеза ДНК неуклонно возрастает.

Раневой процесс при предварительной адаптации животных к условиям высокогорья, судя по динамике цитохимических показателей, носит затухающий характер, с переходом в хроническое, затяжное течение, что объясняется, на наш взгляд, низким энергетическим и цитотоксическим потенциалом нейтрофилов и других клеточных элементов крови (табл. 1-3).

Таблица 1

Цитохимические показатели содержания липидов в лейкоцитах у животных в условиях низкогорья и высокогорья

Серия Наблюдений	Липиды			
	%			
	n=20	n=20	n=26	n=30
	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.	4-я гр.
Контроль M± m	75,17±1,17	80,3±2,6	91,67±0,67	99,57±0,2
3-й день M± m	66,86*±1,298	99,4*±0,4	86,8*±1,17	99,67±0,33
7-й день M± m	69,29*±1,3	99,6*±0,24	87,8*±1,19	99,6±0,24
15-й день M±m	71,71±0,42	99,5*±0,29	91,2 ±1,39	100,1±0,3
20-й день M±m	78,13±0,63	98,5*±0,65	91,88±0,79	100,3±0,2
30-й день M± m	89,31*±0,15	97,3*±0,14	99,7*±0,19	97,2±1,72

Таблица 2

Цитохимические показатели содержания гликогена в лейкоцитах у животных в условиях низкогорья и высокогорья

Серия наблюдений	Гликоген			
	%			
	n=20	n=20	n=26	n=30
	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.	4-я гр.
Контроль M± m	97,67±0,71	91,6±2,06	98,83±0,48	99,25±0,31
3-й день M± m	89,57*±0,65	98,3*±0,21	98,75±0,48	98,1±0,5
7-й день M± m	88,2*±1,21	97,3*±0,92	99,6±0,4	99,75±0,16
15-й день M± m	93,14*±0,83	99,2*±0,41	98,5±0,72	99,14±0,26
20-й день M± m	99,63*±0,61	87,23±0,93	96,5±1,75	99,17±0,4
30-й день M± m	99,91*±0,15	89,03±0,34	98,84±0,41	95,2*±1,93

Таблица 3

Цитохимические показатели содержания пероксидазы в лейкоцитах у животных в условиях низкогогорья и высокогорья

Серия наблюдений	Пероксидаза			
	%			
	n=20	n=20	n=26	n=30
	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.	4-я гр.
Контроль M±m	97,33±1,00	98,75±0,63	98,5±0,96	98,29±0,61
3-й день M±m	95,43±1,13	96,5±0,5	98,8±0,37	98,6±0,24
7-й день M±m	94,1*±0,77	97,85±0,63	99,02±0,63	99,03±0,19
15-й день M±m	99,1*±0,86	97,2±0,37	99,5±0,05	98,83±0,4
20-й день M±m	96,03 ±0,72	97,34±0,58	98,25±1,03	100,1*±0,01
30-й день M±m	95,02±0,96	99,9±0,21	98,14±0,64	98,86±0,5

Под влиянием факторов высокогорья происходит интенсивная перестройка эритроцитарного ряда, изменение количества гемоглобина, а также системы гемостаза.

В данном случае проявляется двоякий эффект, когда увеличение количества эритроцитов под влиянием гипоксии отражается на реологических свойствах крови (в частности, увеличивается ее вязкость) и в то же время вызывает рост кислородной емкости крови.

Наибольшее значение при раневом процессе у животных и пребывании их в условиях высокогорья приобретают изменения в состоянии гемостаза. При развитии раневого процесса, под влиянием разрушения тканей животного, в первую, очередь происходит образование тканевого тромбопластина. Однако система гемостаза в данном случае запускается не только им, но и продуктами распада микроорганизмов, бактериальными эндотоксинами, которые обладают тромбопластической активностью (табл. 4).

Известно, что в условиях высокогорья у человека и животного может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) той или иной интенсивности. Дополнительные воздействия в виде раневого процесса, сопровождающегося массивной деструкцией тканей, разрушением клеточных элементов (лейкоцитов, тромбоцитов) и активацией фактора Хагемана, а также высокого уровня протромбина и тромбина, формируют более тяжелую стадию ДВС -гипокоагуляционную (табл.4).

Таблица 4
Состояние системы гемостаза у животных с раневым процессом в условиях низкогогорья и высокогорья

Показатель	Интактная гр., г. Бишкек	Опытная гр., г. Бишкек	Контрольная гр., пер. Туя-Ашу, 7-й день	Опытная гр., пер. Туя-Ашу, 7-й день
Кол-во тромб., $\times 10^9$ /л	230,1±10,1	190,1±11,2	470,22±47,3	153,41±9,21
Адгезия тромб., %	27,73±2,1	51,2±3,4	28,63±2,8	48,32±7,32
Агрегация тромб., (с)	21,2±0,93	24,1±2,7	24,32±0,97	9,37±6,20
Начало сверт. кр. (с)	106,63±25,4	97,0±12,3	83,21±14,1	57,23±9,31
Окончание сверт. кр. (с)	395,36±57,2	360,7±11,4	370,90±37,9	375,21±7,84
Продолжительность сверт. крови (с)	372,42±15,3	347,2±10,9	305,3±21,2	295,31±11,9
Вязкость крови (ус.ед)	4,01±0,32	3,5±0,21	3,92±0,25	3,07±0,31
Протромбин овое время плазмы(с)	37,25±2,1	26,21±0,17	42,31±2,75	45,6±3,81
Тромбиновое время (с)	24,31±1,85	18,21±1,02	34,21±3,77	35,36±7,2
Толерантность плазмы к гепарину /мин	18,2±2,1	19,3±1,07	9,33±2,80	6,37±1,91
Фибриноген (г/л)	2,3±0,22	3,7±0,31	2,05±0,32	1,73±0,94
Фибринолиз, зуглобулин /мин	201,1±5,33	102,3±7,9	101,31±6,71	157,22±16,2

Увеличение уровня фибриногена при раневом процессе в условиях высокогорья стимулирует образование фибриновых нитей в просвете капилляров и лимфатических сосудов и этим способствует развитию отека, косвенно замедляя распространение токсических продуктов обмена веществ и микроорганизмов. В то же время нарушение микроциркуляции в ране с

воспалительным очагом вокруг нее приводит к развитию гипоксии в этом участке, а в итоге - к цитолизу клеток. Как мы уже отмечали, в низкогорье эти события являются стимулом для размножения соединительной ткани. Однако в условиях высокогорья длительно сохраняющаяся гипоксия в тканях и гипозергоз замедляют развитие соединительной ткани, необходимой для замещения поврежденной. Стойкое повышение уровня фибриногена тормозит репаративные процессы и приводит к развитию длительно незаживающих ран и трофических язв (М.И. Кузин, Б.М. Костюченко, 1990).

В данном случае активация фибринолиза обусловлена зернистыми лейкоцитами, которые являются активаторами плазминогена.

Установлено, что пребывание пациентов и течение хирургических заболеваний в стационаре г. Бишкека не характеризуются какими-либо особенностями по сравнению с другими больницами, расположенными в равнинной местности.

При хирургических гнойных заболеваниях клиническая картина, например, при остром аппендиците характеризуется обычными проявлениями - небольшой степенью лейкоцитоза, повышением температуры и классическими болевыми симптомами. Аналогичное течение болезней имеет место и в условиях г. Нарыне. В то же время анализ историй болезни показывает, что среднее время пребывания в больнице высокогорных пациентов с диагнозом «острый аппендицит» несколько больше, чем низкогорных. Судя по проведенному нами анализу отчета МЗ КР «Здоровье населения КР и деятельность учреждений здравоохранения», это действительно так и составляет за 3 года: 13,3; 13,5; 13,7 койко-дней в г. Нарыне и 13,0; 12,4; 12,1 в г. Бишкеке.

Существенное влияние на все вышеперечисленные процессы оказывают степень и характер микробиологической обсемененности раны. В условиях низкогорья и высокогорья в ране нами в основном выявлены бактерии типа *Staph. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli* (табл. 5).

Таблица 5
Микробиологические характеристики хирургических ран различного происхождения в условиях низкогорья и высокогорья

Вид микрофлоры раны	Состав микрофлоры раны при острых гнойных заболеваниях		Состав микрофлоры раны при хронических гнойных заболеваниях	
	г. Бишкек n=15	г. Нарын n=25	г. Бишкек n=10	г. Нарын n=27
1. <i>Staph. aureus</i> , %	60,3	53,2	32,2	25,7
2. <i>Proteus mirabilis</i> , %	1,72	1,72	28,6	27,2
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31,4	26,3	56,8	43,4

%		14,9	12,5	10,3	8,3
<i>Escherichia coli</i> , %					
Общее количество микробов на 1 г биоптата ткани раны		$4 \times 10^4 \pm 0,38$	$4 \times 10^3 \pm 0,32$	$5 \times 10^3 \pm 0,27$	$4 \times 10^4 \pm 0,39$
			P<0,05		P<0,05

Независимо от высоты местности содержание *Proteus mirabilis* в ранах одинаково. Если в условиях низкогорного стационара количественный и качественный состав микрофлоры практически не отличается от других по СНГ, то в условиях высокогорья при острых хирургических ранах происходит снижение *Staph. aureus* на 11,8%, *Pseudomonas aeruginosa* на 16,25%, *Escherichia coli* - на 16,1%. Аналогичная картина наблюдается и при хронических гнойных ранах. Весьма характерным является снижение количества бактерий в биоптате раны (табл. 5).

Общее количество микробов на 1 г биоптата тканей в г. Нарыне меньше, чем в условиях низкогорья на один порядок и составляет при острых гнойных заболеваниях $4 \times 10^4 \pm 0,38$ и $4 \times 10^3 \pm 0,32$ (P<0,05) соответственно и несколько больше - при хронических.

Таким образом, уменьшение бактериальной напряженности в процессе развития раневого процесса, с одной стороны является положительным моментом, а с другой - замедляет запуск защитно-приспособительных местных и общих реакций.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами, влияющими на течение раневого процесса в условиях низкогорья, являются: степень травматизации и наличие девитализированной ткани, характер и степень микробного обсеменения; в условиях высокогорья - ослабление функциональных связей между лейкоцитами, макрофагами, внутренними органами и фибробластами.

2. В условиях высокогорья замедляется развитие системного ответа на раневую процесс, в отличие от такового на низкогорье, где он характеризуется явлениями полиорганных (печень, почки, надпочечники, легкие, сердце) изменений.

3. Раневая процесс в условиях низкогорья сопровождается активацией купферовских клеток печени, направленных на удаление микробных и эндотоксичных продуктов; в условиях высокогорья - снижением их активности.

4. При раневом процессе в условиях высокогорья происходит запаздывание второй стадии фагоцитоза (стадии переваривания) вследствие низкой активности кислородозависимого метаболизма нейтрофилов, постепенной активации лизосомальных гидролитических ферментов, а также раневого и гипоксического гипозергоза и анаэргии.

5. Гиполейкоцитарная и гипомакрофагальная реакции на раневой процесс в условиях высокогорья тормозят развитие анаболических процессов и удлиняют сроки заживления раны.

6. В ранние сроки пребывания в условиях высокогорья у животных развивается состояние гиперкоагуляции, что усугубляет гипоксию поврежденных тканей, стимулирует репаративные процессы и предотвращает кровотечения.

7. При месячном пребывании животных в условиях высокогорья развивается 2-я фаза ДВС-синдрома – гипокоагуляционная, осложняющая раневой процесс риском кровотечений.

8. Раневой процесс в условиях низкогорья характеризуется бактериальной агрессией, вызывающей гиперактивацию макрофагов и нейтрофилов; снижение микробиологической обсемененности раны в условиях высокогорья замедляет включение интегрирующих и регулирующих защитных систем организма, удлиняя процесс заживления раны.

Список основных публикаций

1. Патогенетические аспекты экспериментального воспаления в условиях высокогорья. (Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. – Бишкек, 1998).

2. Патогенетические механизмы развития воспалительной реакции при хирургической ране в условиях высокогорной гипоксии. /Актуальные вопросы современной гистопатологии. Сборник научных трудов. – Бишкек, 1999. (соавт. Р.Р. Тухватшин).

3. Изменение показателей красной крови при развитии раневого процесса в условиях высокогорья. / «Медицина на стыке тысячелетий». – Бишкек, 2000.

4. Цитохимические реакции лейкоцитов при раневом процессе при адаптации организма к условиям высокогорья. //Окружающая среда и здоровье человека. Сборник научных трудов, том VIII.- Бишкек, 2000.

5. Состояние лейкоцитарного звена крови при раневом процессе в условиях низкогорья. // Окружающая среда и здоровье человека. Сборник научных трудов, том VIII. - Бишкек, 2000.

6. Цитохимические реакции при раневом процессе в условиях низкогорья. // Окружающая среда и здоровье человека. Сборник научных трудов, том VIII.- Бишкек, 2000.

7. Динамика "белой" крови экспериментальных животных с раневым процессом после месячной адаптации к высокогорью. // Окружающая среда и здоровье человека. Сборник научных трудов, том VIII. - Бишкек, 2000.

8. Состояние лейкоцитарного звена крови при раневом процессе на фоне высокогорной гипоксии. // Окружающая среда и здоровье человека. Сборник научных трудов, том VIII. - Бишкек, 2000.

АННОТАЦИЯ

В условиях низкогорья раневой процесс проявляется типичными местными и общими воспалительными реакциями. В условиях высокогорья замедляется развитие системного ответа на раневой процесс и полиорганный ответ со стороны печени, почек, надпочечников, легких и сердца. Недостаточная активация лейкоцитарных и макрофагальных реакций на рану, связанных с гипоксическим гипоэргозом, тормозят развитие анаболического процесса и удлиняют сроки заживления. При развитии высокогорной стадии ДВС-синдрома в фазу гиперкоагуляции происходит усугубление гипоксии поврежденных тканей, стимулирующих репаративные процессы и снижающих риск кровотечения; в фазу гипокоагуляции возможность раневых кровотечений увеличивается; в условиях высокогорья снижение раневой бактериальной агрессии уменьшает гиперактивацию макрофагов и нейтрофилов, замедляя включение интегрирующих и регулирующих защитных систем организма.

SUMMARY

Injury processes in low-altitude conditions appear typically as localized and general inflammatory reactions. In high-altitude conditions systemic organ reaction to injury is slowed in the liver, kidneys, adrenal glands, lungs and heart. insufficient activation of leukocyte and macrophage reactions to injury in connection with hypoxic hypoergosis retards development of the anabolic process and extends the recovery period. During the development of high-altitude DIC-syndrome, in the phase of hypercoagulation hypoxia of injured tissues is aggravated stimulating the repair processes and lessening the risk of blood loss. During the hypocoagulation phase the possibility for injure bleeding is increased, in high-altitude conditions the decrease of bacterial infection to injuries lessens hyperactivity of macrophages and neutrophils, while slowing the inclusion of integrated and regulated body defense mechanisms.

АННОТАЦИЯ

Адырлуу жердин шарттарында жаралануу процесстери жергиликтүү жердин шартына жараша жалпы сезгенген реакциялар менен байкалат. Бийик тоолуу шарттарда жаралануу процесстерине карата системалык жооптун өнүгүшү жана боор, бөйрөк, бөйрөк үстүндөгү бездердин өпкөнүн жана жүрөктүн полиоргандык жообу басаңдайт. Леоциттардык жана макрофакалдык реакциялардын жарага таасирдүүлүгү гипоксиялык гипозеркозго байланыштуу анабиялык процесстин өркүндөшүнө тоскоолдук кылып, сакайууну кечетдетет. Двс — синдромунун бийик тоолуу стадиясынын өнүгүү шартында гиперкоагуляциялык фазада, зыянты учураган ткандардын репаративдик процесстерди ыргатуучу жана кан кетүүгө тоскоолдук кылуучу гипоксиясы күчөйт. Гипокоагуляция фазасында жаранын каноо мүмкүнчүлүгү көбөйөт. Жаранын бактериялык агрессиясы начарлаган бийик тоолуу шартта макрофактардын жана реитрофидердин гиперактивдүүлүгү начарлап, организмдин интеграциялоочу жана теске салуучу системаларынын иштөөсүн бошоңдотот.