

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 616-092

Супильников А.А.<sup>1</sup>, Шабалин В.Н.<sup>2</sup>

## Значение интегральных гематологических индексов для прогнозирования заживления послеоперационной раны в эксперименте

<sup>1</sup> Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», 443001, г. Самара, Россия, ул. Чапаевская, д. 227

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

**Цель** исследования — оценка возможности использования интегральных гематологических индексов для выбора оптимальной модели ушивания послеоперационных ран в эксперименте. **Методика.** Исследование проводили на 297 белых беспородных крысах-самцах массой 190—210 г, которые были разделены на 3 группы, по 99 крыс в каждой. Одна группа являлась контрольной, у второй группы крыс был смоделирован раневой процесс с натяжением брюшной стенки; у третьей группы животных — модель раневого процесса с применением трансплантата накомпозиционного материала. Определяли следующие интегральные гематологические индексы: индекс Кребса; коэффициент Бредекка; лейкоцитарный индекс; индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов; индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов; индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов; коэффициент отношения альбуминов к глобулинам; оксипролиновый коэффициент. **Результаты.** Установлены статистически значимые колебания показателей интегральных гематологических индексов в динамике заживления послеоперационной раны у крыс. **Заключение.** На основе полученных результатов был сделан вывод, что особенности динамики интегральных гематологических индексов, выявленные на различных моделях раневого процесса, отражают неспецифические и специфические защитные реакции организма в целом, позволяют делать прогноз дальнейшего течения и исхода раневого процесса, а также обеспечивают возможность выбора оптимальной модели ушивания послеоперационной раны.

**Ключевые слова:** моделирование раневого процесса, заживление послеоперационной раны, интегральные гематологические индексы, индекс Кребса; коэффициент Бредекка; лейкоцитарный индекс; индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов; индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов; индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов; коэффициент отношения альбуминов к глобулинам; оксипролиновый коэффициент.

**Для цитирования:** Супильников А.А., Шабалин В.Н. Значение интегральных гематологических индексов для прогнозирования заживления послеоперационной раны в эксперименте *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(3): 49—54  
DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.49-54

**Для корреспонденции:** Супильников Алексей Александрович, канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Медицинского университета «Реавиз», e-mail: supilnikov@reaviz.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.11.2017

Supilnikov A.A.<sup>1</sup>, Shabalin V.N.<sup>2</sup>

## Significance of integral hematological indexes for predicting postoperative wound healing in the experiment

<sup>1</sup> Medical University «Reaviz», Chapayevskaya Str. 227, Samara 443001

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, 125315, Moscow, Russia

The article presents results of predicting the wound healing process using integral hematological indexes. The aim of the study was to describe the dynamics of integral hematological indexes of wound healing process in rats to predict its outcome. The study included 297 white mongrel male rats weighing 190—210 g, which were divided into three groups, 99 rats in each. One group was a control group; in the second group, a wound healing process with abdominal wall tension was modeled; in the third group, a wound healing process with a graft was modeled. The following integrated hematological indexes were determined: Krebs index; Bredeck index; leukocyte index; neutrophil/monocyte ratio; lymphocyte/monocyte ratio; lymphocyte/eosinophil ratio; albumin/globulin ratio; and oxyproline coefficient. The study showed that changes in values of

integral hematological indexes were mostly statistically and clinically significant. We concluded that changes in integral hematological indexes in different models of wound healing reflect nonspecific and specific protective responses of the body as a whole and allow to predict further course and outcome of the wound healing process.

**Key words:** modeling of wound healing process, integral hematological indexes, Krebs index; Bredeck index; leukocyte index; neutrophil/monocyte ratio; lymphocyte/monocyte ratio; lymphocyte/eosinophil ratio; albumin/globulin ratio; and oxyproline coefficient.

**For citation:** Supilnikov A.A., Shabalin V.N. Significance of integral hematological indexes for predicting postoperative wound healing in the experiment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(3): 49—54. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2018.03.49-54

**For correspondence:** Supilnikov Alexey Alexandrovich, candidate of medical sciences, first vice-rector for research activities of the Medical university «Reaviz», e-mail: supilnikov@reaviz.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship

**Received** 07.11.2017

## Введение

Заживление послеоперационной раны является наиболее распространенным типовым патофизиологическим процессом, сочетающим в себе глубокие физико-химические изменения в органах и тканях с соответствующими проявлениями на организменном уровне. Течение и направленность раневого процесса являются отражением системных морфофизиологических процессов, протекающих в организме. В целом организм можно рассматривать как две совокупные системы — клеточную и жидкостную, объединенные биохимическими процессами. В настоящее время существует широкий спектр различных методов, отражающих отдельные элементы гомеостаза, но не дающие картину состояния организма в целом. Лечащий врач получает россыпь разрозненных диагностических данных, он перегружен информацией, но в этом лабиринте испытывает затруднения при окончательной оценке патофизиологического состояния организма [1—4]. Отчасти с этим связано отсутствие единства лечебно-диагностической тактики, а также отсутствие разработанных оптимальных подходов к прогнозу течения и исходов раневого процесса [5, 6]. Так, одно из центральных мест в прогнозировании послеоперационного периода занимают морфологические и биохимические показатели крови, однако комплексная оценка интегральных гематологических индексов более информативна, чем изучение простой гемограммы, так как позволяет комплексно оценить развитие, течение, тяжесть воспалительного процесса и степень эндогенной интоксикации [7, 8].

*Цель исследования* — изучение динамики интегральных гематологических индексов в процессе развития модельных видов раневого процесса у экспериментальных животных и разработка алгоритмов прогноза исхода оперативных вмешательств.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи: провести анализ динамики интегральных гематологических индексов при модельных разрезах передней брюшной стенки крыс, сопоставить полученные результаты с исходом операционного вмешательства.

## Методика

Для изучения динамики и расчета интегральных гематологических индексов исследовали изменения морфологических и биохимических показателей крови 297 белых беспородных крыс-самцов массой 190—210 г. при моделировании раневого процесса на передней брюшной стенке. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. №267). Работа была одобрена этическим комитетом института.

Общая часть операционной методики состояла в следующем: под эфирным наркозом рассекали кожу, подкожную клетчатку и апоневроз белой линии живота. Длина разреза 4 см. Далее, в зависимости от способа ушивания операционной раны, животные были разделены на 3 группы, по 99 крыс в каждой. 1-ю группу составили крысы, которым апоневроз, клетчатку и кожу ушивали край в край узловыми швами нитью Prolene 3/0; у крыс 2-й группы рана зашивалась с натяжением брюшной стенки. После отделения кожи от апоневроза его края сшивали про-

должно создавая дубликатуру шириной 10 мм. Апоневроз фиксировали двумя рядами швов нитями Prolene 3/0 (первый П-образный, второй — простой узловой). У 3-й группы животных использовали модель раневого процесса с применением аллогенного трансплантата [9]. Апоневроз ушивался «край в край» узловыми швами нитью Prolene 3/0, затем в рану поверх сшитого апоневроза помещали пластинку стерильного нанокompозитного материала<sup>1</sup> размерами 10x5 мм, толщиной 1 мм.

Кровь у животных забирали перед операцией, затем на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 14-е и 21-е сут. эксперимента из артерии хвоста, путем резекции. В крови определяли: количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Подсчет клеток лейкоцитарной формулы проводили в окрашенных по Романовскому — Гимзе мазках крови. В сыворотке крови определяли содержание альбуминов и фракции глобулинов, свободный и белковосвязанный оксипролин. Содержание альбуминов и фракций глобулинов определяли рефрактометрически. Свободный и белковосвязанный оксипролин определяли по методу Кузнецовой [9].

На основании полученных данных нами были определены следующие интегральные гематологические показатели:

- индекс Кребса (отношение нейтрофилов к лимфоцитам);
- коэффициент Бредекка (отношение лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам);
- лейкоцитарный индекс;
- индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов;
- индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов;
- индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов;
- коэффициент отношения альбуминов к глобулинам;
- оксипролиновый коэффициент [9].

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью стандартного пакета программ «Statistica 6» в операционной среде Windows.

## Результаты и обсуждение

Динамика коэффициента Кребса у крыс, отражающего соотношение клеток неспецифической и специфической защиты, в ходе эксперимента представлена на рис. 1.

На рис. 1 показано, что коэффициент Кребса имел общую для всех групп экспериментальных животных тенденцию к снижению на протяжении эксперимента, но в то же время в 1-й и 2-й группе животных на протяжении всего опыта практически не имел статистически значимых различий. При этом в 3-й группе, на-

чиная с 3-х сут, был статистически значимо ниже, чем в 1-й: на 3-и сут. на 17,9%, на 5-е сут. — на 25,5%, на 7-е сут. — на 23,4% и на 14-е сут. — на 17,8% с последующим выравниванием данного показателя к 21-м сут. эксперимента.

Динамика изменения коэффициента Бредекка у крыс представлена на рис. 2.

Коэффициент Бредекка у животных 1-й и 2-й групп крыс на протяжении всего опыта практически не различался, за исключением 1-х сут. после операции (у 2-й группы больше, чем у 1-й на 22,2%). При этом у крыс 3-й группы на 1-е сут. опыта коэффициент был выше, чем в 1-й группе на 16,9%, а на 21-е сут. — ниже на 19,2%.

Динамика лейкоцитарного индекса в динамике представлена на рис. 3.

Лейкоцитарный индекс, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, имел тенденцию к неуклонному к росту в течение эксперимента у всех групп животных. Для животных 1-й и 2-й группы крыс на протяжении эксперимента данный индекс был практически на одном

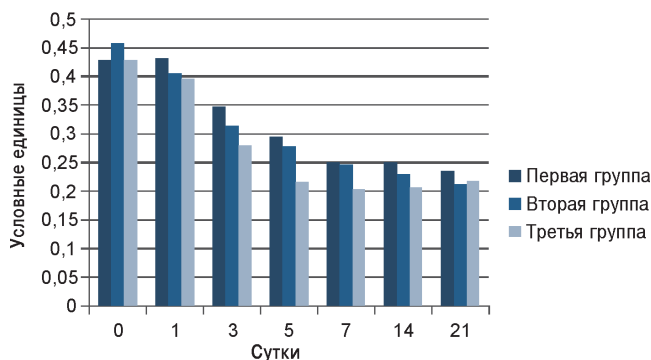


Рис. 1. Динамика коэффициента Кребса у крыс при моделировании раневого процесса.

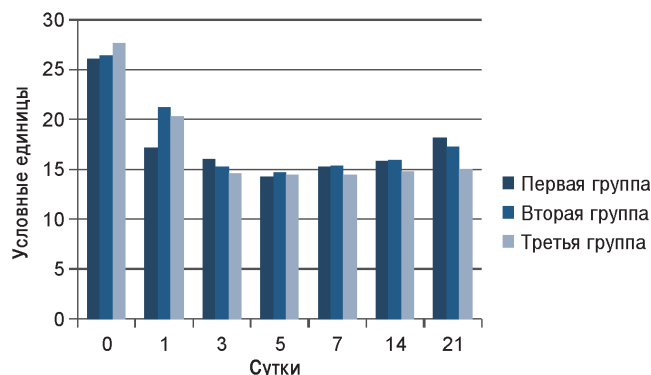


Рис. 2. Динамика коэффициента Бредекка у крыс при моделировании раневого процесса.

<sup>1</sup> Сертификат соответствия Госстандарта России № РОССТУ.ИМ22.В00827, регистрационное удостоверение № ФС 01263011/3308-06 от 05.07.2006 г. на медицинское изделие «Материал «ЛитАр»».

уровне, при этом у животных 3-й группы он был статистически значимо выше, чем в контрольной: на 3-и сут. — на 21,7%, на 5-е сут. — на 33,9%, на 7-е сут. — на 30,9% и на 14-е сут. — на 21,3%.

Динамика индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов в ходе эксперимента представлена на рис. 4.

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), отражающий соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного

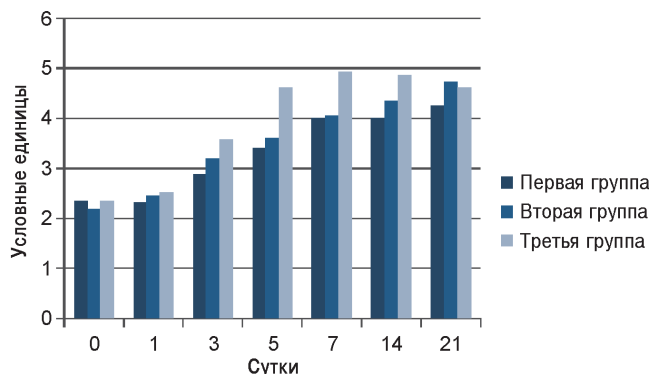


Рис. 3. Динамика лейкоцитарного индекса в течении раневого процесса.

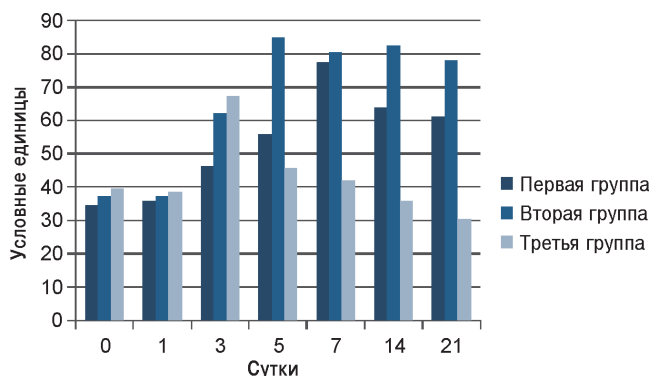


Рис. 4. Динамика индекса ИСЛЭ (соотношение лимфоциты/эозинофилы) при заживлении послеоперационных ран.

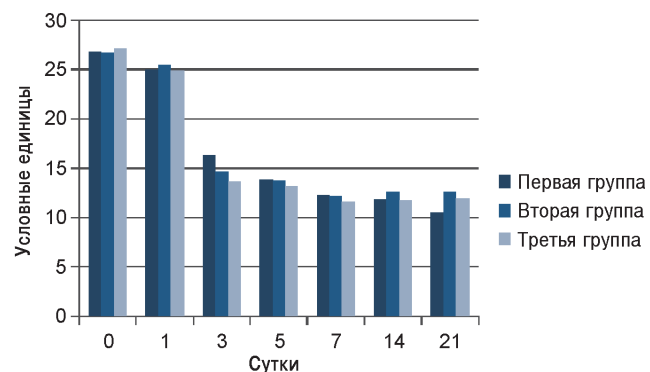


Рис. 5. Динамика индекса ИСЛМ (соотношение лимфоциты/моноциты) при заживлении послеоперационных ран.

типов, в ходе эксперимента имел следующие изменения: в 3-й группе он нарастал до 3-х сут, далее плавно снижался, в то время как в 1-й и 2-й группах он достигал максимума к 5-м и 7-м сут. соответственно с незначительным последующим снижением.

Во 2-й группе крыс ИСЛЭ, начиная с 3-х сут. был статистически значимо выше, чем в 1-й: на 3-и сут. — на 32,8%, на 5-е сут. — на 47,6%, на 7-е сут. — на 22,2%, на 14-е сут. — на 27,4%, и на 21-е сут. — на 24,7%. У крыс 2-й группы ИСЛЭ на 1-е и 3-и сут. был статистически значимо выше, чем в 1-й на 14,7% и 43,1%, соответственно, а на 5-е, 7-е, 14-е и 21-е сут. статистически значимо ниже на 20,3%, 36,2%, 43,7 и 51,4% соответственно.

Динамика индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) у крыс в ходе эксперимента представлена на рис. 5.

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), отражающий взаимоотношение афферторного и эффекторного звеньев иммунного ответа, в ходе эксперимента имел общую тенденцию к снижению во всех группах без статистически значимых отличий между группами экспериментальных животных.

Динамика индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) у крыс в ходе эксперимента представлена на рис. 6.

Индекс ИСНМ, позволяющий судить о соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы, имел тенденцию к более резкому снижению во всех группах, начиная с 3-х сут. без статистически значимых различий между группами экспериментальных животных.

Установлено, что в течение раневого процесса отмечалось нарушение взаимоотношения между отдельными белковыми фракциями, в частности снижался уровень альбуминов и увеличивалось процентное отношение глобулинов.

Для наглядности происходящих биохимических изменений в сыворотке крови были рассчитаны альбумин-глобулиновый и оксипролиновый коэффициенты.

Динамика коэффициента отношения альбуминов к глобулинам у крыс в ходе эксперимента представлена на рис. 7.

Коэффициент отношения альбуминов к глобулинам у животных всех групп имел четкую тенденцию к снижению до 5-х сут. с последующим нарастанием, причем в 1-й и 2-й группах на протяжении всего эксперимента показатель не имел статистически значимых различий, в то время как у крыс 3-й группы, начиная с 1-х сут. после операции, он был статистически значимо ниже, чем в 1-й: на 1-е сут. — на 20,5%, на 3-и сут. — на 24,4%, на 5-е сут. —

22,3%, на 7-е сут. — на 29,4%, на 14-е сут. — на 25,1% и на 21-е сут. — на 22,0%.

Для оценки степени деструкции компонентов соединительной ткани был рассчитан оксипролиновый коэффициент — отношение концентрации свободного оксипролина (мкг/мл) к концентрации его белковосвязанной фракции. При расчете этого коэффициента обнаружен волнообразный характер его изменения во всех группах эксперимента (рис. 8).

В 1-е сут. после операции отмечалось возрастание оксипролинового коэффициента с последующим снижением к 7-м сут. и дальнейшей тенденцией к нормализации данного показателя, значения которого приближались к дооперационному уровню. Следует отметить, что статистически значимых различий между группами в динамике эксперимента не выявлено.

Проведенные исследования выявили ряд особенностей в динамике интегральных гематологических индексов в процессе заживления экспериментальных послеоперационных ран. Так коэффициент Кребса, отражающий соотношение специфического и неспецифического звеньев иммунного ответа, имел статистически незначимые различия между 1-й и 2-й группами животных на разных этапах заживления ран, в то же время 3-я группа животных статистически значимо отличалась по этому показателю от показателя 1-й и 2-й группы. Данный факт подтверждает активизирующее специфические факторы иммунной защиты вмешательство извне в раневую процесс в 3-й группе крыс.

Коэффициент отношения нейтрофилов к лимфоцитам в 3-й группе с 3-х до 14-х сут. эксперимента был статистически значимо ниже, чем в 1-й, что также, возможно, связано с включением в процесс заживления послеоперационной раны трансплантата.

Уровень коэффициента Бредекка у животных 2-й и 3-й групп был статистически значимо выше, чем в 1-й только в течение первых сут. после операции, в то время как у крыс 2-й группы на 21-е сут. эксперимента индекс был статистически значимо ниже. Данный факт свидетельствует о том, что к 21-м сут. эксперимента выраженность воспалительного процесса была слабее во 2-й группе эксперимента.

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов у животных 2-й группы, начиная с 3-х сут. и до конца опыта, был статистически значимо выше, чем в 1-й. Такая же закономерность прослеживалась на 1-е — 3-и сут. в 3-й группе, однако данный показатель на 5-е — 21-е сут. был статистически значимо ниже, чем в 1-й группе, что также объясняет факт присутствия инородного компонента в ране животных 3-й группы.

Лейкоцитарный индекс, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной

системы, имел тенденцию к неуклонному росту в течение опыта. У животных 1-й и 2-й групп крыс он был практически на одном уровне на всех этапах заживления раны, в то время как у животных 3-й группы он был статистически значимо выше на 3-и — 14-е сут. эксперимента, что отражало реакцию клеточного иммунитета на присутствие в ране трансплантата.

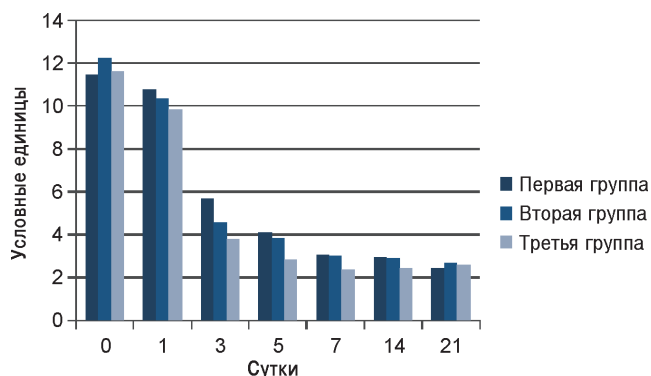


Рис. 6. Динамика индекса ИСНМ (соотношение нейтрофилы/моноциты) у крыс при заживлении послеоперационных ран.

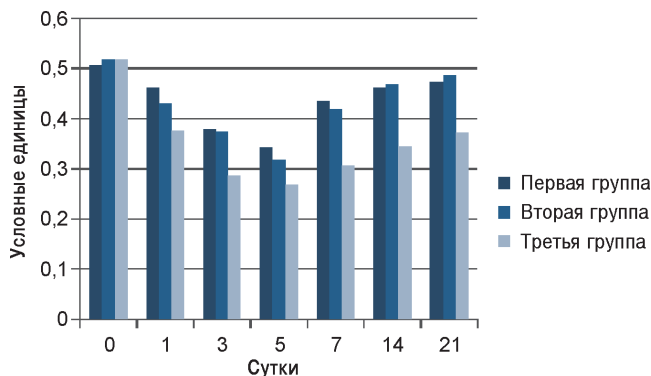


Рис. 7. Динамика коэффициента альбумины/глобулины у крыс при заживлении послеоперационных ран.

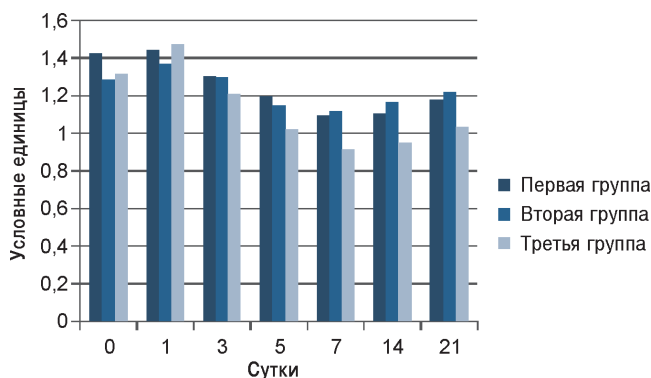


Рис. 8. Динамика оксипролинового коэффициента у крыс при заживлении послеоперационных ран.



Индекс соотношения нейтрофилы/моноциты, позволяющий судить о соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы, имел тенденцию к более резкому снижению во всех группах, начиная с 3-х сут. эксперимента без статистически значимых различий между группами экспериментальных животных.

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, отражающий взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунного ответа, в ходе эксперимента имел общую тенденцию к снижению во всех группах без статистически значимых различий между группами.

Коэффициент отношения альбуминов к глобулинам у животных 3-й группы, начиная с 1-х сут. после операции до завершения эксперимента, был статистически значимо ниже, чем в 1-й группе, что подтверждало участие гуморального звена в первых двух группах в большей степени, чем в группе с заживлением раны в присутствии трансплантата. Снижение альбумин-глобулинового коэффициента обуславливает при выраженной интоксикации переход альбуминов в ткани вследствие нарушенной проницаемости стенок сосудов, снижение интенсивности синтеза альбуминов, ускорение их распада, а также усиление синтеза альфа-2- и гамма-глобулинов.

В результате эксперимента был выявлен в динамике волнообразный характер изменения уровня оксипролинового коэффициента во всех группах животных. В частности, отмечалось возрастание коэффициента в 1-е сут. после операции, с последующим снижением к 7-м сут. и дальнейшей тенденцией к возвращению данного показателя к дооперационному уровню без статистически значимых различий между группами. Данный показатель отражает различный уровень деструкции коллагена в определённые периоды заживления ран, с последующим его использованием в регенеративных процессах.

Таким образом, результаты эксперимента показали, что патофизиологические особенности реакции крови при различных моделях раневого процесса отражают общий уровень неспецифической и специ-

фической защиты организма, а также характер его резистентности и реактивности в отношении нанесенной хирургической травмы. Выявленные изменения интегральных гематологических индексов в динамике послеоперационного периода модельных хирургических вмешательств, дают важную информацию для прогноза течения раневого процесса и выбора оптимального способа ушивания операционных ран, обеспечивающего их наиболее быстрое заживление.

## References

1. Garkavi, A.B., Eliseev A.T. Wounds and wound infection, its prevention and treatment *Meditsinskaya pomoshch'*. 2000; 5: 3-7. (in Russian)
2. Zhigulina, V.V. Biochemical response to stress (literature review). *Verhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 4: 25-30. (in Russian)
3. Fetisov, V.A., Krivokorytov A.L., Kostyaev A.A., Shevchenko A.A., Durova V.V., Lobastov A.V., Gaar E.V. Actual issues of managing the wound process in its pathology. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2001; 1: 26-7. (in Russian)
4. Maslyakov V.V., Sukhanova O.A., Barsukov V.G. and others Possibilities of correcting the rheological properties of blood in stab-cut wounds of the chest (short message). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(2): 72-5. (in Russian)
5. Gusak, V.K., Fistol' E.H.YA., Speranskiy I.I. and others. Evaluation of the severity of endogenous intoxication and the choice of the method of detoxification therapy in feces leukocytograms and biochemical monitoring. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000; 10: 36. (in Russian)
6. Shcherba S.N., Bensman V.M., Savchenko Yu.P., Manujlov A.M., Karipida A.M., Avakimyan G.K. The method of early combined prediction of development of suppuration of postoperative wounds in the preclinical phase. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2015; 6(155): 138-41. (in Russian)
7. Litvickij, P.F. Pathology of the hemostatic system. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13(2): 65-76. (in Russian)
8. Gluhov A.A., Aralova M.V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process. *Novosti khirurgii*. 2015; 23(6): 673-9. (in Russian)
9. *Handbook of clinical laboratory research methods. [Spravochnik po klinicheskim laboratornym metodam issledovaniyam]*. Ed. E.A. Kosta. Moscow; Meditsina, 1975.

## Сведения об авторах:

Супильников Алексей Александрович, канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности, зав. каф. морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», e-mail: supilnikov@reaviz.ru

Шабалин Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НИИОПП