

УДК: 616.74-018.38-089.84

**Пастух В.В.****ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ "НОЛТРЕКС" В ПРОФИЛАКТИКЕ СПАЕК СУХОЖИЛИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)***Харьковская медицинская академия последилового образования*

**Пастух В.В.** Эффективность геля "Нолтрекс" в профилактике спаек сухожилия (экспериментальное исследование) // Украинский морфологический альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 59-63.

Проведено экспериментальное исследование действия геля "Нолтрекс" на процесс восстановления Ахиллового сухожилия кролика после травматического повреждения. Установлено, что препарат не нарушает регенерацию сухожилия и снижает формирование послеоперационной спайки сухожилия с окружающими тканями.

**Ключевые слова:** сухожилие, восстановление, Нолтрекс.

**Пастух В.В.** Ефективність геля "Нолтрекс" у відновленні сухожилля (експериментальне дослідження) // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 59-63.

Проведено експериментальне дослідження дії геля "Нолтрекс" на процес відновлення Ахіллового сухожилля кролика після травматичного ушкодження. Виявлено, що препарат не порушує регенерацію сухожилля та сприяє зниженню післяопераційної спайки сухожилля з оточуючими тканинами.

**Ключові слова:** сухожилля, відновлення, Нолтрекс.

**Pastukh V.V.** Efficiency gel "Noltrex" in tendon repair (experimental investigation) // Украинский морфологический альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 59-63.

An experimental study of the effect of the gel "Noltrex" on the recovery process of the rabbit Achilles tendon after a traumatic injury was performed. Found that the drug does not break the process of reparation of tendon and it reduces the formation of postoperative adhesions of the tendon to the surrounding tissues

**Key words:** tendon, tendon repair, Noltrex.

В современной литературе большое число работ посвящено применению синтетических материалов для профилактики сращения сухожильного шва с окружающими тканями. Предлагаются различные варианты профилактики спаечного процесса посредством введения в синовиальные влагалища сухожилия жидких полимеров, пленок, мембран и устройств, которые создают барьер между раневой поверхностью, препятствуя адгезиогенезу [1,7, 8, 11, 12]. В.П. Вершинин с соавторами [2] предлагали обрабатывать консервированную ткань противоспаечными препаратами, например, луронитом или гиалуроновой кислотой. В представленных работах отражены противоречивые мнения специалистов. Одни сообщают, что изоляция поврежденного сухожилия синтетическим материалом предотвращает сращивание его с окружающими тканями и не влияет на сроки регенерации последнего, другие в своих исследованиях получают прямо противоположные результаты.

Проблема восстановительного лечения поврежденной сухожилий и регенерации соединительной ткани привлекает внимание многих ученых. Интерес к этой проблеме обусловлен высокой частотой и тяжестью повреждений сухожилий, сложностью их хирургической коррекции и последующей реабилитации, достаточно высоким процентом неудовлетворительных результатов лечения [3, 7].

На кафедре травматологии, вертебрологии и анестезиологии Харьковской медицинской академии последилового образования с 2011 по 2013 гг. проведен ряд экспериментальных исследований, направленных на изучение процесса регенерации сухожилий и профилактики спаек сухожилия с окружающими тканями.

В статье рассмотрены результаты экспери-

мента, проведенного на кроликах, по регенерации сухожилия и профилактике спаек с применением препарата Noltrex.

**Материал и методы исследования.** Эксперимент выполнен на 9 беспородистых кроликах в 2-х сериях (18-месячные животные, живая масса 1800-2000 г). Прооперировано 12 ахилловых сухожилий. Моделирование травматического повреждения на животных выполняли под общим внутримышечным наркозом.

Была создана модель частичного повреждения ахиллового сухожилия, путем пересечения его на 1/2 диаметра. Повреждение выполняли вне зоны фиброзно-синовиального влагалища. Затем травмированное сухожилие ушивали сухожильным швом по Кюнео, а также обвивным швом. В качестве шовного материала использовался полиамид монофиламентный 3/0; 6/0.

После обработки ран растворами антисептиков вокруг сухожильного шва вводили препарат Noltrex в объеме 1 мл. Затем раны ушивали. Имобилизация не проводилась в виду повреждения не более 1/2 диаметра сухожилия, адекватно выполненного сухожильного шва, ранней мобилизации с целью профилактики спаечного процесса.

Всем животным проведено медикаментозное лечение – антибиотико-терапия и НПВС: пefтриаксон 50 мг/кг в/м 1р/д 7 дней; диклофенак натрия 5 мг/кг в/м 1 раз в течение 5 дней.

Послеоперационный период протекал без осложнений, раны зажили первичным натяжением. Средний срок заживления послеоперационной раны составил в среднем 7,5 суток. Опорная и двигательная функции конечностей были восстановлены в полном объеме в среднем на 25 сутки.

Животные были выведены из эксперимента на

14, 30 и 60 сутки после оперативного лечения путем воздушной эмболии под местной анестезией 2% раствором лидокаина.

Сроки исследования сухожилий после травматического повреждения были выбраны на основе данных, представленных в литературе по динамике сращения сухожилия у кролей.

Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других целях», а также законодательства Украины [4].

Для гистологических исследований выделяли фрагмент сухожилия с областью оперативного вмешательства и прилегающей тканью. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключали в целлоидин. Изготавливали продольные гистологические срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином, а также пикросиринсом по Ван-Гизон для световой микроскопии. Анализировали окрашенные срезы в микроскопе AxioStar plus.

Для оценки гликозаминогликанов срезы окрашивали толуидиновым синим при pH 2,5, при этом области сухожилия, в которых располагаются гликозаминогликаны, дают метахроматическое окрашивание. Для оценки поляризации коллагена была поставлена реакция с пикросиринсом красным. Анализ типов коллагена проводили в поляризованном свете (микроскоп Polmu-A). Коллаген I типа имеет красную рефракцию, коллаген III типа – зеленую рефракцию. Фотографировали препараты с помощью цифровой фотокамеры Canon EOS-300D.

Морфометрические исследования выполняли для сравнительного анализа состояния сухожилия у животных контрольной и опытной группы.

Продольные срезы сухожилия анализировали с использованием полуколичественной оценочной шкалы, разработанной Movin и Bonar [10].

Состояние сухожилия оценивали в области, расположенной выше повреждения (2 поля зрения микроскопа, ув. 80). Основными критериями оценки являлись следующие показатели (1) состояние волокнистой структуры, (2) расположение волокон, (3) округление ядер; (4) региональные различия в клеточности; (5) кровоснабжение; (6) снижение рефракции коллагена; (7) повышение рефракции коллагена III типа, (8) повышение метахромазии.

Каждая переменная включала показатели от 0 до 5, где: 0-1 – нормальная структура сухожилия, 2 – слабо выраженные изменения, 3 – средневыраженные нарушения, 4-5 – выраженные нарушения. Результаты суммарной полуколичественной гистологической оценки на препаратах могут варьироваться в пределах от 0 (нормальное сухожилие) и до 40 (выраженные нарушения), что соответствует следующим морфологическим стадиям деструктивных нарушений: 1 стадия – от 2 до 10 баллов, 2 стадия – от 11 до 20 баллов, 3 стадия – от 21 до 30 баллов, 4 стадия – от 31 до 40 баллов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При сравнительном гистологическом анализе препаратов сухожилий на 14 сутки после травматического повреждения и введения нолтрекса с препаратами сухожилий животных контрольной группы, выявлены сходные и отличительные признаки течения репаративного процесса и состояния сухожилия в выше и ниже расположенных отделах сухожилия от области травматического повреждения.

Так, межклеточное вещество в регенерате у животных опытной серии представлено коллагеновыми волокнами, не имеющими расположения, характерного для интактного сухожилия. Пучки коллагеновых волокон имеют как продольную, так и поперечную ориентацию, а на участках формируют войлокоподобную сеть (рис. 1). Обнаруживаются небольшие некротические очаги. При исследовании коллагеновых волокон сухожилия в поляризованном свете после окраски пикросиринсом красным, выявлено, что в регенерате преобладают новообразованные коллагеновые волокна, выполненные коллагеном I и III типов, имеющие неравномерную рефракцию. Кроме того, в регенерате присутствуют тонкие волокна с коллагеном 3 типа, дающие зеленое свечение при окраске пикросиринсом красным (рис. 2). Вдоль новообразованных коллагеновых волокон располагаются фибробласты с удлиненным ядром и узкой цитоплазмой, как в виде клеточных пролифератов, так и поодиночно (рис. 1).

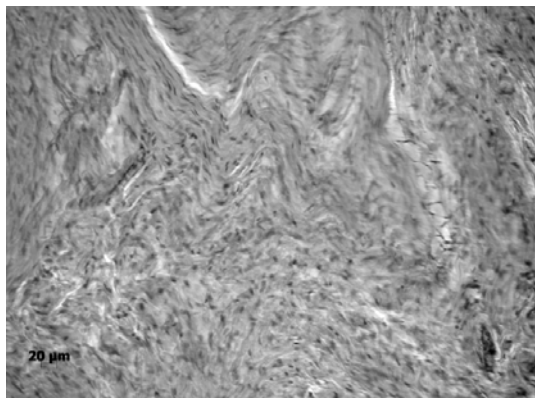
В контрольной серии область травматического повреждения заполнена тонкими коллагеновыми волокнами, формирующими войлокоподобную сеть или располагающимися под углом, а также перпендикулярно основной оси сухожилия (рис. 3). Обнаруживаются единичные короткие утолщенные пучки коллагеновых волокон. Плотность клеток фибробластического дифферона, различающихся формой и размерами, высокая. Клетки располагаются вдоль пучков коллагеновых волокон или формируют пролифераты.

В регенерате встречаются небольшие очаги некроза, представленные бесклеточными участками и лизированными коллагеновыми волокнами.

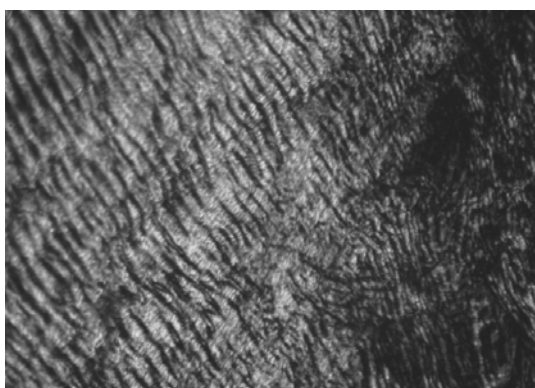
При исследовании регенерата сухожилий контрольных животных в поляризованном свете обнаружена неравномерность рефракции – коллагеновые волокна дающие рефракцию, а также волокна с отсутствием рефракции (рис. 4). Последнее свидетельствует о деструктивных нарушениях в молекулярной организации коллагеновых волокон, в частности, нарушении ориентационной упорядоченности коллагена в структуре волокон или локальном коллагенолизисе. Площади метахромазии гликозаминогликанов расширены, имеет место мукоидное набухание.

В краевых отделах сухожилий, прилежащих к области травматического повреждения, в небольшом количестве определяются теноциты с округлыми ядрами и небольшой цитоплазмой, макрофаги с зернистым содержимым цитоплазмы и остатки препарата нолтрекс в виде слабо гомогенной розо-

вой субстанции. По всей вероятности, повышенная плотность макрофагов, выполняющих функцию утилизации остатков препарата, является как реакцией на полимерный компонент, так и разрушенными коллагеновыми волокнами. В области травматического повреждения в контрольной серии также в небольшом количестве выявляются макрофаги.



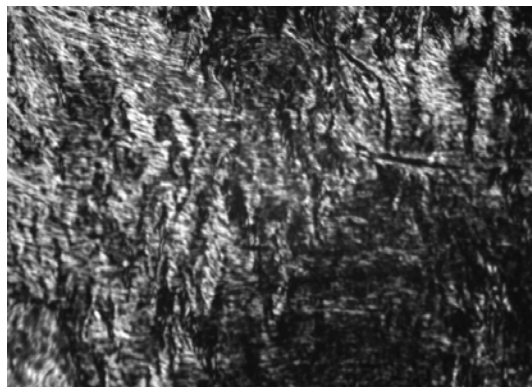
**Рис. 1.** Область травматического повреждения сухожилия. Клетки фибробластического дифферона. Тонкие пучки коллагеновых волокон, располагающиеся в разном направлении к оси сухожилия. Нолтрекс. Гематоксилин и эозин. Ув. 100



**Рис. 2.** Область травматического повреждения сухожилия. Преобладают коллагеновые волокна, выполненные коллагеном I типа с неравномерной рефракцией. Небольшие участки волокон с коллагеном III типа. Нолтрекс. Поляризованный свет. Polmu-A. Окраска пикросириусом красным. Ув. 200.



**Рис. 3.** Область травматического повреждения сухожилия. Высокая плотность клеток фибробластического дифферона. Тонкие пучки коллагеновых волокон формируют войлокоподобную сеть, располагаются под углом или перпендикулярно основной оси сухожилия. Контрольная серия. Гематоксилин и эозин. Ув. 100.



**Рис. 4.** Область травматического повреждения сухожилия. Преобладают коллагеновые волокна, выполненные коллагеном I типа с неравномерной рефракцией. Небольшие участки волокон с коллагеном III типа. Контрольная серия. Поляризованный свет. Polmu-A. Окраска пикросириусом красным. Ув. 200.

Участки с пролифератами фибробластов и нарушением структурной организации пучков коллагеновых волокон, их разволокнением обнаруживаются как в сухожилиях опытной, так и контрольной групп, однако плотность таких участков выше в контрольной группе.

При исследовании сухожилий животных опытной серии в поляризованном свете выявлено, что коллагеновые волокна на значительном протяжении сохраняют рефракцию. При окраске пикросириусом красным обнаруживается в основном коллаген I типа и небольшие поля коллагена III типа. Плотность участков с коллагеном III типа выше в препаратах контрольной серии. Метахромазия гликозаминогликанов в выше и ниже расположенных участках сухожилия (от области травматического повреждения) повышена в контрольной серии по сравнению с опытной.

Единичные сосуды капиллярного типа в основном располагаются в области эндотендиния, структура которого изменена только в области, прилежащей к травматическому повреждению и в области регенерата.

В краевом отделе регенерата перитендиний не сформирован, однако в опытной серии имеется ограничение области регенерации от окружающих тканей, спаек не выявлено. В контрольной серии краевые отделы сухожилия, как в области травматического повреждения, так и в выше и ниже расположенных отделах сухожилия, спаяны фиброзной, а на участках грануляционной тканью с повышенной плотностью фибробластов, макрофагов и лимфоцитов (рис. 5). Четкой границы между перитендинием и окружающей сухожилие тканью не обнаружено.

В области травматического повреждения в сухожилиях опытной группы животных на 30 сутки исследования коллагеновые волокна не формируют структуру, характерную для нормального сухожилия. Пучки волокон имеют разнонаправленную ориентацию. При исследовании коллагеновых волокон в поляризованном свете обнаружена неравномерная рефракция коллагена на участках. При оценке типов коллагена выявлено, что

в регенерате присутствует в основном коллаген I типа. Свечение коллагена III типа слабое.

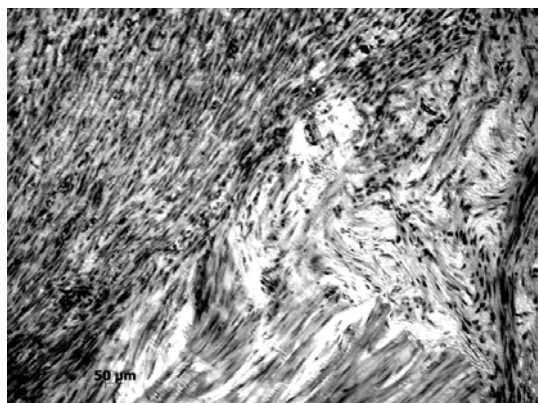


Рис. 5. Краевые отделы сухожилия в области травматического повреждения спаяны с фиброзной тканью. Контрольная серия. Окраска по ван Гизон. Ув. 100.

В регенерате сухожилий животных опытной группы между неравномерно расположенными пучками коллагеновых волокон обнаруживаются пролифераты фибробластов, имеющих различную организацию ядра и цитоплазмы. Выявляются фибробласты с округлыми, овальными и длинными ядрами. Кровеносные сосуды в этой области представлены капиллярами и артериолами.

В выше и ниже расположенных отделах сухожилия (от области травматического повреждения) сохраняются очаги пролиферации фибробластов в виде небольших кластеров, в которых преобладают теноциты, имеющие вытянутые узкие ядра.

В эндотендинии присутствуют клетки фибробластического дифферона, располагающиеся в виде узких вытянутых пролифератов. Такие участки находятся вблизи области травматического повреждения.

Структура перитендиния полностью не сформирована, однако спаяк с окружающими тканями не обнаружено.

В контрольной серии животных в регенерате сухожилий определяются утолщенные пучки коллагеновых волокон, большинство из которых располагаются в поперечном направлении к оси сухожилия.

Плотность клеток, как в пучках коллагеновых волокон, так и между пучками, высокая. В основном, между пучками коллагеновых волокон выявляются теноциты с овальными ядрами. Кровеносные сосуды в этой области единичны, представлены капиллярами.

В поляризованном свете между коллагеновыми волокнами выявляются обширные очаги, содержащие гомогенные массы, которые метахроматически толуидиновым синим, что свидетельствует о повышении гликозаминогликанов. В таких областях распределение и контуры коллагеновых волокон нарушены, четкой демаркационной линии между пучками не определяется. Коллагеновые волокна с коллагеном I типа перемежаются с волокнами с коллагеном III типа.

Как в сухожилиях контрольной, так и опытной серий, на 60 сутки исследования коллагеновые волокна, располагающиеся в области травматиче-

ского повреждения сухожилия, формируют плотные, в основном продольно расположенные пучки, однако характерной для нормального сухожилия структурной организации не выявлено (рис. 6). Аналогичная картина имела место и в препаратах сухожилия контрольной серии (рис. 7).

При поляризационно-оптическом исследовании препаратов животных контрольной и опытной групп выявлено, что в состав пучков коллагеновых волокон регенерата входит коллаген I типа (рис. 8). Рефракция коллагена относительно равномерная, яркая и обнаруживается на протяжении пучков коллагеновых волокон. Однако если в опытной серии коллаген III типа определяется только в пучках тонких волокон, расположенных локально, то в контрольной серии площади, занимаемые коллагеном III типа, расширены, что свидетельствует о незрелости межклеточного вещества.

Плотность теноцитов между коллагеновыми волокнами, высокая. Большинство клеток имеют длинные узкие ядра, характерные для нормального сухожилия. Ткань в области регенерата как в препаратах животных контрольной группы, так и опытной, может быть охарактеризована как сухожилие-подобная.

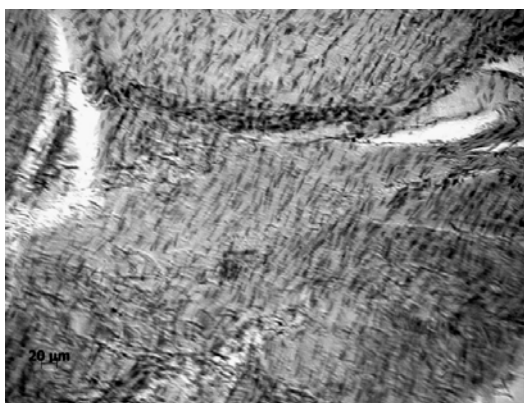


Рис. 6. Плотные, в основном продольно расположенные пучки коллагеновых волокон в области травматического повреждения сухожилия. Повышенная плотность теноцитов. Нолтрекс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

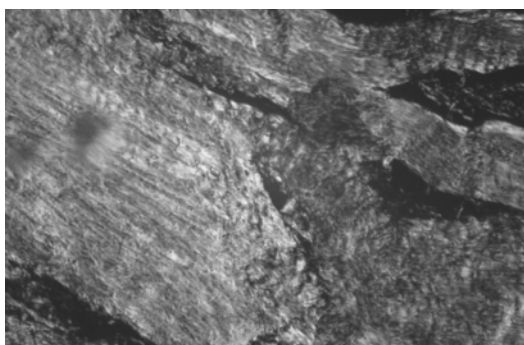
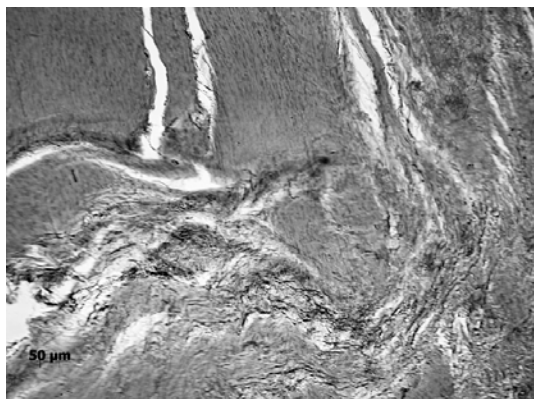


Рис. 7. Сухожилие-подобная ткань в области травматического повреждения представлена коллагеном I типа. Нолтрекс. Поляризованный свет. Polmu-A. Окраска пикро-сириусом красным. Ув. 200.

При исследовании участков сухожилия (животные опытной группы), расположенных выше и ниже области травматического повреждения, коллагеновые волокна с коллагеном I типа собраны в

плотные пучки, располагающиеся продольно к оси сухожилия. Коллаген III типа определяется в небольшом количестве. В контрольной серии обнаруживаются волокна с коллагеном как I, так и III типов, однако плотность и ориентация в расположении пучков отличается от опытной серии. Очаги с разволокнутой структурой межклеточного вещества занимают большие площади.



**Рис. 8.** Область травматического повреждения. Пучки коллагеновых волокон с разнонаправленной ориентацией по отношению к оси сухожилия. Контрольная серия. Окраска по ван Гизон. Ув. 100.

Теноциты относительно равномерно распределены между коллагеновыми волокнами, клетки имеют характерное строение для зрелой сухожильной ткани. Лишь возле очага поражения сохраняются небольшие пролифераты клеток в области расширенного эндотендиния.

В контрольной серии присутствуют очаги, как с повышенной пролиферацией клеток, так и бесклеточные области. Теноциты в основном имеют овальные крупные ядра и слегка удлиненную цитоплазму.

Единичные кровеносные сосуды в сухожилии располагаются по ходу коллагеновых волокон. Полного восстановления перитендиния в области травматического повреждения не выявлено. Коллагеновые волокна перитендиния разнонаправлены, плотность фибробластов между ними повышена, однако развития рубцово-спаечного процесса не обнаружено.

Имеются данные, что использование эндопротеза синовиальной жидкости нолтрекс при лечении больных с повреждениями сухожилий сгибателей пальцев кисти, но в другой области травматического повреждения – в зоне синовиальных влагалниц – также способствует снижению развития спаечного процесса [7].

Суммарная оценка изменений в сухожилиях опытной и контрольной групп, показала, что изменения в структурной организации ткани сухожилия в выперасположенных отделах от области повреждения в опытной группе соответствуют 2 стадии нарушения, в контрольной серии – 3 стадии нарушения.

Таким образом, использование препарата нолтрекс препятствует формированию спаек между тканью травмированного сухожилия и окружающей сухожилье тканью. Препарат не нарушает течение репаративного процесса в области

травматического повреждения и предотвращает развитие деструктивных нарушений в выше и ниже расположенных участках сухожилия от зоны травмы. Отличительной особенностью тканевого проявления ответа около сухожильных тканей на препарат была макрофагальная реакция, направленная на утилизацию синтетического полимера нолтрекс, основной составляющей которого является полиакриламид с ионами серебра.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басов В.З. Профилактика рубцово-спаечного процесса у больных с тяжелыми повреждениями сухожилий / В.З. Басов, А.М. Сигарев // Медицина в Кузбассе. - 2004. - № 9. - С. 104.
2. Вершинин В.П. Хирургия сухожилий / В.П. Вершинин, И.М. Прохоров // Труды Астраханского медицинского института. Т. 24. - Волгоград, 1974. - С. 10-11.
3. Волкова А.М. Хирургия кисти. Т. 1 / А.М. Волкова. - Екатеринбург: Уральское книжное издательство, 1991. - 302 с.
4. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. - Офіц. веб-сайт. - (Міжнародний документ Ради Європи). Режим доступу до документа: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137).
5. Митрофанов Н.В. Использование биосовместимого гидрофильного имплантата в пластике скользящего аппарата суставно-связочно-сухожильного комплекса кисти и предплечья / С.Г. Загрядский, П.С. Моисеев // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: Материалы науч. конф., Н.Новгород. - 2001, Ч.1. - С. 260-262.
6. Науменко А.Ю. Відновлення сухожилків згиначів пальців кисті при пошкодженнях у «критичній зоні» в умовах раннього функціонального навантаження / А.Ю. Науменко, Р.І. Дараган // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2004. - № 3. - С. 40-44.
7. Патрикеев Д.В. Использование оригинального сухожильного шва и эндопротеза синовиальной жидкости «noltrex» в лечении больных с повреждением сухожилий сгибателей пальцев кисти в зоне фиброзно-синовиальных влагалниц // Травматология и ортопедия России. - СПб, 2006. - Т. 42, № 4. - С. 64-68.
8. Enwemcka C. Cellularity and fibrillogenesis in regenerating tendon/ C. Enwemcka // Phys. Ther. - 1989. - Vol. 69, № 10. - P. 816-825.
9. Green D.P. A brief history of the scientific programme / D.P. Green // American society for the surgery of the hand. The first fifty years. - N.Y., 1995. - P. 67-74.
10. Movin and Bonar Scores Assess the Same Characteristics of Tendon Histology// N. Maffulli, U.G. Longo, F. Franceschi, C. Rabitti, V. Denaro/ Clin. Orthop. Relat. Res.- 2008. - Vol. 466. - P. 1605-1611
11. Strickland J.W. Flexor tendon injuries: I. Foundations of treatment / J.W. Strickland // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. - 1995. - Vol. 3, № 1. - P. 44-50.
12. Tendon surgery in the hand / eds. J.M. Hunter, L.H. Schneider, E.J. Mackin. - St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1987. - 701 p.

Надійшло: 20.09.2013 р.  
Рецензент: проф. В.І. Лузін