

УДК: 616.5:617.7

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В МИКРОЦИРКУЛЯТОР- НОМ РУСЛЕ НА ПРОЦЕССЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПО- СЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА

Юсупова Д.З. Турсунова Ж.А.

Alfraganus University, Tashkent

Аннотация

Послеоперационные рубцы — это соединительнотканые образования, которые формируются на месте повреждения кожи и подлежащих тканей после хирургических вмешательств. Они являются результатом физиологического процесса заживления ран, включающего воспаление, пролиферацию клеток и ремоделирование ткани. Патологические рубцы формируются в случаях, когда процесс заживления нарушается, что приводит к избыточному или аномальному росту соединительной ткани. Они могут проявляться как функциональными нарушениями (снижение подвижности тканей, деформация), так и эстетическими дефектами. В исследованиях проведенных Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J.(2014) указано, что каждый год у 100 миллионов человек по всему миру появляются шрамы после травм и хирургических вмешательств, и 15 миллионов из них будут имеют неэстетические или гипертрофические и келоидные рубцы. В данной работе рассмотрено лечение 50 пациентов (18 до 40 лет) с посттравматическими рубцовыми деформациями. Так же разработан алгоритм лечения и профилактики рубцов.

Ключевые слова: гемостаз, сукцинат натрия, рубец, сосудисто-тромбоцитарный показатель, келоидный рубец.

Annotation

Postoperative scars are connective tissue formations that form at the site of damage to the skin and underlying tissues after surgical interventions. They are the result of a physiological wound healing process involving inflammation, cell proliferation, and tissue remodeling. Pathological scars form in cases where the healing process is disrupted, leading to excessive or abnormal growth of connective tissue. They can manifest as functional disorders (decreased mobility of tissues, deformity), and aesthetic defects. Studies conducted by Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J. (2014) indicate that every year 100 million people worldwide develop scars after injuries and surgical interventions, and 15 million of them will have unaesthetic or hypertrophic and keloid scars. This paper examines the treatment analysis of 50 patients (18 to 40 years old) with post-traumatic scar deformities.

Key words: hemostasis, succinate sodium, scar, vascular and thrombocytic indexes, keloid scar.

Аннотация

Операциядан кейинги чандиқлар-бу жарроҳлик аралашувлардан сўнг терининг ва унинг остидаги тўқималарнинг шикастланиш жойида ҳосил бўладиган бириктирувчи тўқима шаклланиши. Улар яллиғланиш, хужайралар кўпайиши ва тўқималарни қайта қуриш билан боғлиқ физиологик жароҳатни даволаш жараёнининг натижасидир. Патологик чандиқлар шифо жараёни бузилган ҳолларда ҳосил бўлиб, бириктирувчи тўқималарнинг ортиқча ёки ғайритабиий ўсишига олиб келади. Улар функционал бузилишлар (тўқималарнинг ҳаракатчанлигининг пасайиши, деформация) ва эстетик нуқсонлар сифатида намоён бўлиши мумкин. Монстрей С., Мидделкооп Е., Вранскх жж (2014) томонидан олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ҳар йили дунё бўйлаб 100 миллион одам жароҳатлар ва жарроҳлик аралашувлардан кейин чандиқларни ривожлантиради ва уларнинг 15 миллионида эстетик бўлмаган ёки гипертрофик ва келоид излари бўлади. Бу қоғоз даволаш таҳлил текширади 50 беморлар (18 учун 40 йил) пост-травматик чандиқ деформациялари билан.

Калит сўзлар: гемостаз, сукцинат натрий, чандиқ, келоид чандиқ, томир-тромбоцитар кўрсаткичлар.

Активизация внимания хирургов к проблеме рубцовых деформаций кожи лица способствовало развитие пластической хирургии, а также всё большее понимание обществом цивилизованных стран важнейшей роли внешнего вида в жизни человека [6]. В исследованиях проведенных Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J.(2014) указано, что каждый год у 100 миллионов человек по всему миру появляются шрамы после травм и хирургических вмешательств, и 15 миллионов из них будут иметь неэстетические или гипертрофические и келоидные рубцы. По мнению Нельга И.О., Петинати Я.А., Ткаченко С.Б.(2014), внешний вид оказывает существенное влияние на социальное благополучие, адапта-

цию в обществе и качество жизни человека. При этом, возникновение грубых рубцов часто приводит к развитию нервно-психических расстройств вплоть до случаев тяжелой депрессии, развитию постоянной нетрудоспособности [3]. Профилактика развития патологических рубцов кожи лица (при хирургических вмешательствах) и лечение (коррекция) рубцов представляет собой важную медико-социальную проблему [2]. Профилактике и лечению келоидных и гипертрофических рубцов посвящено много работ и исследований отечественными и зарубежными учеными [7]. Эти исследования включают применение современных физических методов лечения, новых местных препаратов, мазей и их сочетания. Однако, при хирургических

С
А
R
J
I
S
вмешательствах важным условием успеха, является эффективная диагностика, профилактика и лечения патологических рубцовых образований. На основании вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось, на основании изучения некоторых аспектов механизма заживления ран, разработать диагностические критерии, а также пути профилактики и лечения послеоперационных рубцов лица.

Материалы и методы исследования. В основу работы положен анализ лечения 50 пациентов с посттравматическими рубцовыми деформациями. Возраст больных варьировал от 18 до 40 лет. Средний возраст составил $34 \pm 0,6$ года. К операциям мы отнесли рубцы, возникшие в результате перенесенных оперативных вмешательств на лице. Для верификации рубца, определения его глубины и связи с подлежащими анатомическими структурами, а также для динамического наблюдения патологического рубцевания тканей нами выполнялось ультразвуковое исследование рубцов.

Нами также был разработан алгоритм лечения и профилактики рубцов, где больным после операции в стадии гемостаза назначали сукцинат натрия по 0,5 г два раза в сутки в течение 10 дней, который снижает и предупреждает тромбообразование,

уменьшает сосудистое сопротивление, усиливает тканевый кровоток, повышает утилизацию кислорода и тканевый обмен, корригирует метаболический ацидоз, повышает резистентность тканей к повреждающим воздействиям, способствует лучшему проникновению лекарственных веществ через биологические мембраны и снижает их токсичность. Кроме того для снижения системных осложнений вводили иммуномодулятор-гиалуроновую кислоту, как основного компонента межклеточного матрикса кожи, для регуляции воспаления, регенерации, для обеспечения иммунологической толерантности и иммуномодуляции. Гиалуроновая кислота также участвует в процессах роста и регенерации, уменьшает проницаемость барьерных тканей, предотвращает образование грануляционной ткани и рубцов.

Обследование больных включало анализ жалоб, анамнеза, данных объективного исследования, проводили также стандартные лабораторные и инструментальные исследования. У всех обследованных подсчитывалось количество тромбоцитов в гематологической анализаторе, адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов использованием индуктора АДФ определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой

Т.А.(1997). Коагулометрическим методом определяли длительность протромбинового времени, АЧТВ с помощью реагентов НПО «РЕНАМ» (Россия). Определение уровня васкулоэндотелиальный фактора роста в сыворотке крови проводилось иммуноферментным анализом с использованием набора реактивов фирмы БиоХимМак (Россия). Определение количества интерлейкинов (ИЛ-1, -6,8) проводилось методом ИФА с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t -критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Изучение механизма заживления ран используя диагностические маркеры всех стадий данного процесса, и на основе этого разработка метода лечения келоидных и гипертрофических рубцов является одной из наиболее сложных проблем пластической и реконструктивной

хирургии. Поэтому, мы решили поэтапно по стадиям заживления ран используя патогенетический обоснованные методы диагностики изучить механизм раневого процесса и основываясь на полученные результаты исследований использовать научно обоснованный комплексный подход в лечение раневого процесса и тем самым противоборствовать развитию келоидных и гипертрофических рубцов.

Как известно, каждая стадия раневого процесса - стадия **гемостаза, воспаления, пролиферации, эпителизации и реорганизации рубца** - характеризуется наличием морфологических, патофизиологических и биохимических особенностей.

В стадии гемостаза, непосредственно после травмы, результатом которой является повреждение сосудов и кровотечение из раны, происходит сужение сосудов и образование кровяного сгустка. Запуск стадии гемостаза, в наших исследованиях у больных после операции, обусловлен воздействием компонентов крови на эндотелиальные клетки и на субэндотелиальный слой стенок сосудов. Как отмечено в результатах исследований, представленной в таблице 1, отмечено циркуляция в повышенных количествах десквамированные эндотелиальные клетки. У обследуе-

С
А
R
J
I
S
ных пациентов после хирургического вмешательства происходит адгезия, активация и агрегация тромбоцитов на коллагеновых волокнах суб-эндотелиального слоя стенок сосудов на фоне дисфункции эндотелиальных клеток. Адгезия и агрегация тромбоцитов приводит к выделению большое количество биологически активных веществ в кровяное русло. Активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза запускает и коагуляционный гемостаз, обусловленной тромбопластиновыми субстанциями выделяющихся из окружающих повреждённые тканей сосудов. Это приводит к активации протромбина с образованием тромбина, который затем усиливает потребле-

ние фибриногена и переход его в волокна фибрина. Образовавшийся в ходе гемостаза сгусток крови состоит из сшитого фибрина, эритроцитов, тромбоцитов, а также белков внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, витронектин и тромбоспондин. Образовавшийся в ходе гемостаза сгусток крови служит защитой от микробной инвазии и матрицей для прикрепления клеток. Как видно из полученных результатов исследований, активация коагуляционного звена системы гемостаза, выражающиеся в сокращение во времени показателя АЧТВ в крови исследуемых лиц в послеоперационном периоде с показателями здоровых лиц, сопровождается удлинением во времени Хагеман зависимого фибринолиза.

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных после травмы на лице в стадии гемостаза

Показатели	Здоровые лица n=	После травмы n=
Десквамированные эндотелиоциты (кл./100мкл)	2,34±0,21	4,89±0,34*
Тромбоциты, -x10 ⁹ /л	232,18±9,51	257,18±13.7
Сумма активных форм тромбоцитов (%)	12,42±0,79	24,13±1,34*
Агрегация тромбоцитов к индуктору АДФ (Тма%)	34,18±2,14	47,69±3,12*
Фибриноген, (г/л)	3,24±0,27	3,31±0,29
Активированное частично		

тромбопластиновой время АЧТВ (сек).	31,83±2,17	24,78±1,34*
ХIIa-зависимый фибринолиз, (мин)	7,24±0,64	14,32±1,17*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

Проведенная комплексная терапия, при сопоставлении общепринятой традиционной терапией, сопровождалось изменением в показателях системы гемостаза, которая представлена в таблице 2. Как видно из полученных результатов исследований, у больных основной группы снизилось количество десквамированных эндотелиоцитов, что привело к снижению активности тромбоцитов. Оно выражалось в достоверной

снижение суммы активных форм тромбоцитов, снижению их агрегационной активности при воздействии индуктора АДФ. Также, у больных основной группы, получавших комплексную терапию, наблюдалось снижение потребления фибриногена, удлинение во времени показателя АЧТВ, указывающего на улучшение гемореологических свойств крови.

Таблица 2

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных послеоперационным рубцом на лице в стадии гемостаза

Показатели	Лечение лиц в послеоперационном периоде с рубцом на лице n=	
	Традиционная терапия n=	Комплексная терапия n=
Десквамированные эндотелиоциты (кл./100мкл)	3,78±0,16	2,47±0,21*
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	174,23±11,9	229,45±12,81
Сумма активных форм тромбоцитов (%)	19,11±1,24	13,56±1,48
Агрегация тромбоцитов к индуктору АДФ (Тма%)	40,12±2,78	35,09±3,43
Фибриноген, (г/л)	4,21±0,38	3,08±0,27
Активированное частично тромбопластиновой время (сек).	26,58±2,81	31,13±2,51

ХПа-зависимый фибринолиз, (мин)	12,17±0,84	8,17±0,73
---------------------------------	------------	-----------

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

Как известно, для заживления ран мягких тканей после их повреждения необходимым условием для свободного передвижения клеток крови, в частности микро и макрофагов является, наличие в ране опорного матрикса, состоящего из гиалуроновой кислоты. Учитывая это обстоятельство, нами было включено в арсенал комплексной терапии введение гиалуроновой кислоты.

Как видно из полученных результатов исследований, проведенной в стадии воспаления, в раневой поверхности, сразу после хирургического вмешательства начинается острая фаза воспаления, которая продолжается в среднем 4-5 суток. В этой стадии воспаления, когда повреждаются клетки кожного покрова организм через клеточные гормоны (интерлейкины) подвергаются воздействию сигналов острой фазы. Как видно из полученных результатов исследований, представленной в таблице 3, в этой стадии наблюдается вторичное расширение сосудов возле операционной травмы, за счет биологически активных пептидов и компонентов комплемента C3a и C5a, кото-

рые повышают проницаемость кровеносных сосудов и привлекают нейтрофилы и моноциты в рану, а также стимулируют высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток. Нейтрофилов устремляются к месту повреждения, активируют процесс фагоцитоза и выделяют провоспалительные цитокины и тем самым усиливают воспалительный ответ. Анализ полученных результатов исследований показал на увеличение количество провоспалительных цитокинов крови у больных в стадии воспаления. Необходимо отметить, что длительное присутствие нейтрофилов в ране может быть фактором конверсии острых ран в хронические. Поэтому, через короткий промежуток времени, циркулирующие моноциты и тучные клетки, мигрируя в место повреждения, дифференцируются в макрофаги. Макрофаги, в свою очередь, удаляют апоптозные нейтрофилы и другие мёртвые клетки, а также секретируют цитокины и факторы роста. Фагоцитоз апоптозных нейтрофилов макрофагами приводит к удалению хемокинов из области воспаления,

предотвращению дальнейшего при-тока лейкоцитов. Цитокины и факторы роста, секретируемые макрофагами, активируют и привлекают

эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты, вызывая клеточную пролиферацию и синтез а также запуск процесса ангиогенеза.

Таблица 3

Показатели крови в стадии воспаления у больных после травмы на лице

Показатели	Здоровые лица n=	После травмы n=
Компонент комплемента C3 мг/дл	65,4±3,81	84,1±5,32*
Компонент комплемента C5a (мг/дл)	2,33±0,11	3,28±0,13*
Фагоцитарная активность %	46,7±1,48	68,4±2,0*
ИЛ-1, пг/мл	5,29±0,38	8,81±0,61*
ИЛ-6, пг/мл	4,05±0,31	9,87±0,72*
ИЛ-8, пг/мл	1,74±0,13	6,28±0,53*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

Проведенная нами комплексная терапия в стадии воспаления сопровождалось изменением в изучаемых показателях крови у обследуемых лиц. Необходимо отметить, что введение гиалуроновой кислоты, обладающего противовоспалительным эффектом, привело к снижению уровня провоспалительных цитокинов, фагоцитарной активности и тем самым сыграло важную роль в под-

держание иммунной системы и сокращению срока стадии воспаления, противоборствуя переходу его в хроническую форму. Необходимо отметить и значение данной комплексной терапии в снижение уровня гипоксии введением сукцината, так как гипоксия усиливает воспалительный ответ за счет повышения уровня кислородных радикалов и продуктов перекисного окисления.

Таблица 4

Показатели крови в стадии воспаления у больных послеоперационным рубцом на лице на фоне терапии

Показатели	Лечение лиц в послеоперационном периоде с рубцом на лице n=	
	Традиционная терапия n=	Комплексная терапия n=
Компонент комплемента C3 мг/дл	74,1±4,42	67,3±3,02
Компонент комплемента C5a (мг/дл)	3,07±0,18	2,42±0,14*
Фагоцитарная активность %	65,01±4,32	48,1±2,67*
ИЛ-1, пг/мл	7,93±0,54	5,33±0,42*
ИЛ-6, пг/мл	7,04±0,63	4,17±0,34*
ИЛ-8, пг/мл	4,97±0,38	1,86±0,14*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

Как видно из полученных результатов исследований, представленной в таблице 4, на фоне комплексной терапии наблюдается снижение активности системы комплемента, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также провоспалительных цитокинов крови.

Таким образом, одним из ключевых факторов перехода стадии воспаления в стадию пролиферации является правильное функционирование макрофагов, на фоне введения антигипоксанта и гиалуроновой кислоты.

Как известно, стадия пролиферации в среднем продолжается 2-4 недели. Иногда, процесс регенерации начинается с третьих суток после ранения, и его продолжительность зависит от величины раневого дефекта. Стадия пролиферации «наслаива-

ется» на стадию воспаления, а не сменяет ее. Данная стадия начинается с деградации фибрин-тромбоцитов в исходной матрице и инвазии фибробластов и эндотелиальных клеток. Для стадии пролиферации характерны приток фибробластов, образование новых кровеносных сосудов и эпителизация. На основании литературных данных наиболее важными факторами, которые увеличивают риск развития рубцовых гипертрофий, являются длительный воспалительный процесс в ране, снижение микроциркуляции и тканевая гипоксия. Следовательно, гемическая гипоксия, является одной из важных причин развития келоидных и гипертрофических рубцов. Необходимо отметить, что заживление ран на лице отличается рядом особенностей

за счет поверхностного расположения сосудов, наличия мимических мышц, движение которых затрудняет создание «покоя» в области послеоперационных ран. Однако заживление ран в челюстно-лицевой области имеет высокий потенциал регенерации благодаря усиленному кровоснабжению и хорошей иннервации. Для заживления ран мягких тканей необходимы условия для свободного передвижения клеток, одним из них является наличие в ране опорного матрикса, состоящего из гиалуроновой кислоты, которая синтезируется фибробластами.

Во время образования грануляционной ткани новые кровеносные сосуды развиваются из существующих

сосудов (ангиогенез). Для заживления послеоперационных ран необходим приток крови к месту повреждения. Ангиогенные факторы, к числу которых относится ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF), секретируются фибробластами, макрофагами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Длительная гипоксия, вызванная недостаточной перфузией и недостаточным ангиогенезом, является главным фактором, ведущим к нарушению заживления ран. Как видно из полученных данных, представленной в таблице 5, уровень фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с посттравматической повреждением лица достоверно снижено.

Таблица 5

Показатели крови у больных после травмы на лице в стадии пролиферации

Показатели	Здоровые лица n=	После травмы n=
Васкулоэндотелиальный фактора роста (VEGF) (нг/мл)	0,92±0,06	0,68±0,05*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

В группе лиц, которым было проведено традиционная терапия, как видно из представленных результатов исследований (таблица 6), уро-

вень васкулоэндотелиального фактора роста была незначительно повышена относительно группы здоровых лиц. Комплексная терапия с включением антигипоксанта- сукцината

натрия и гиалуроновой кислоты. Сопровождалось достоверным повышением уровня фактора роста эндотелия в крови, что указывало на активацию процесса ангиогенеза в раневой полости. В стадии пролиферации

благоприятное воздействие на процесс заживления было опосредовано не только влиянием фактора роста эндотелия, но также и обоснованной комплексной терапией.

Таблица 6

Показатели крови у больных послеоперационным рубцом на лице в стадии пролиферации на фоне терапии

Показатели	Лечение лиц в послеоперационном периоде с рубцом на лице n=	
	Традиционная терапия n=	Комплексная терапия n=
Васкулоэндотелиальный фактора роста (VEGF) (нг/мл)	1,22±0,09	2,64±0,17*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно контрольной группы

Таким образом, согласно клинико-лабораторным результатам исследования применение сукцината натрия и гиалуроновой кислоты влияло на изменение ширины послеоперационных рубцов, приводя к уменьшению экспансии в динамике заживления и положительно воздействовало на внешний вид рубцов - на цвет, толщину, высоту и контуры.

Оптимизация заживления послеоперационных ран мягких тканей лицевой области была выявлена на всех стадиях процесса заживления ран. Всё это позволяет нам делать выводы, что разработанные нами методы диагностики, лечения и профилактики рубцов, являются эффективными и могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению.

Список литературы.

1. Adamyan, R. T., Lipsky, K. B., & Litvitskaya, T. P. (2004). Kompleksnyy podkhod k omolozheniyu myagkikh tkanei litsa. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*, 4, 33-37.

2. Vladimirova, O. V. (2011). Kompleksnyy podkhod k pervichnoy i vtorichnoy profilaktike post-travmaticheskikh rubtsov: Avtoreferat dissertatsii ... kand. med. nauk. (20 p.). Stavropol.
3. Ishmametyev, I. L., Danilin, N. A., & Deryabin, E. I. (2001). Lokal'nye mikrotsirkulyatornye kharakteristiki posleoperatsionnogo perioda u patsiyentov pri omolazhivayushchikh operatsiyakh litsa. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*, 3, 13-15.
4. Kuprin, P. E. (2003). Korreksiya keloidnykh i gipertroficheskikh rubtsov i puti ikh profilaktiki v plasticheskoy khirurgii: Avtoreferat dissertatsii ... kand. med. nauk. (22 p.). Velikiy Novgorod.
5. Karayan, A. S., & others. (2004). Planirovanie odnomomentnykh rekonstruktivnykh vmeshatel'stv pri posttravmaticheskikh deformatsiyakh sredney zony litsa. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*, 4, 84-85.
6. Parshikova, S. A., Parshikov, V. V., & Potekhina, Y. P. (2012). Prognozirovanie posleoperatsionnykh oslozhneniy pri lechenii obshirnykh ukushennykh ran u detey s pomoshch'yu infrakrasnoy termografii. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*, 2, 339-346.
7. Romanets, O. P. (2016). Metody optimizatsii lecheniya i profilaktiki rubtsov: Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk (179 p.). Moscow.
8. Filippova, O. V., & Krasnogorskiy, I. V. (2013). Strukturnye izmeneniya v rubtsovoy tkani u detey na razlichnykh etapakh sozrevaniya rubtsa i na fone kollagenoliticheskoy terapii. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 1, 22-30.
9. Shirko, O. I. (2006). Prognozirovanie i optimizatsiya protsessa regeneratsii tkanei posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv v chelyustno-litsevoy oblasti. (Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk). Yakutsk.