

МАКРОСОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОБЛАСТИ ПОЛНОСЛОЙНОЙ КОЖНОЙ РАНЫ В ОТВЕТ НА ОКОЛОРАНЕВУЮ ДЕРМАТЕНЗИЮ И КРИОТЕРАПИЮ

Д. А. ПАСИЧНЫЙ

MACROVASCULAR CHANGES IN THE AREA OF FULL-LAYER SKIN WOUND IN RESPONSE TO WOUND DERMATENSION AND CRYOTHERAPY

D. A. PASICHNY

Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи

Приведены данные экспериментального исследования макрососудистых изменений в области полнослойной кожной раны в ответ на окolorаневую дермотензию и криотерапию. Показана перспективность применения стимуляции местной васкуляризации предложенными методами в хирургическом лечении ран.

Ключевые слова: ангиогенез, местная васкуляризация, охлаждение и растяжение ткани, плотность сосудов, лечение и пластика ран.

The findings of experimental investigation of macrovascular changes in the area of full-layer skin wound in response to wound dermatension and cryotherapy are reported. The perspective of local vascularization stimulation using the suggested methods in surgical treatment of the wound is shown.

Key words: angiogenesis, local vascularization, cooling and stretching the tissue, vessel density, treatment and surgical repair of the wound.

Восстановлению кровоснабжения перемещаемых и воспринимающих тканей, циркуляции тканевой жидкости прежде всего в их приграничных, соприкасающихся слоях уделяется постоянное внимание как решающему фактору в успехе пластического лечения [1–14]. Отмечают положительное влияние мер по улучшению кровоснабжения на процессы формирования соединительно-тканного регенерата [13, 15, 16], подавления инфекции [5, 6, 14, 17], элиминации некротизированных тканей [17–19], нормализации патологически измененных структур [1], на восстановление нарушенного кровообращения в области повреждения [20].

В основе сращивания перемещаемых и реципиентных тканей лежат процессы прорастания их пограничного слоя микроциркулярными сосудами, сопровождаемые формированием связывающего их соединительно-тканного регенерата [8, 10, 16, 19]. При этом процессы регенерации наиболее выражены в периваскулярной области капилляра, по мере удаления от которой падает биосинтетическая активность клеток, возрастают их дистрофические изменения и случаи некрозов [15]. Отсюда следует важность мер по сближению и удержанию поверхности сращиваемых тканей в пределах расстояний, соизмеримых с размерами активной для регенерации перекапиллярной зоны.

В тканях с более высоким кровотоком более выражены процессы протеолиза, фагоцитоза, элиминации нежизнеспособных тканей и микробов. Так, в первые 12 ч после пластической операции фагоцитарная активность лейкоцитов и внутриклеточный индекс гибели бактерий в кожно-мышечном лоскуте оказываются в 1,5 раза и на 47% выше, чем в кожно-фасциальном лоскуте с меньшим в 2 раза кровотоком [14]. Вместе с тем антибактериальные свойства этих лоскутов оказываются более высокими, чем кожно-жировых с меньшей плотностью микрососудов и способностью к неоваскуляризации жировой ткани [14, 17]. Отмечают, что васкуляризованные лоскуты способны приживляться при бактериальной загрязненности, большей на один-два порядка от «критического уровня» (10^{6-10} микробных тел в 1 г ткани), в условиях обострения воспаления, обильного выделения гноя и тем самым предотвращать дальнейшую альтерацию паранекротической зоны и способствовать развитию пролиферативных процессов [6].

Результаты экспериментальных и морфологических исследований показывают, что лучшие условия для приживления кожных трансплантатов и сложноставных лоскутов наступают тогда, когда их перемещают во время интенсивного формирования плотной сети капилляров в грануляционной

ткани как реципиентной [21], так и в перемещаемых лоскутах [22]. Тогда как застарелая грануляционная ткань с выраженными явлениями фиброза, которая подавляет процессы неоваскуляризации и транспортную функцию микрососудов, представляет плохую основу для приживания перемещаемых тканей, и в интересах успешной пластики ее предпочитают удалять [12, 21].

К важным мерам по обеспечению прорастания сосудами срачиваемых мягких тканей можно отнести радикально хирургическую обработку восприимчивого ложа. При этом устраняют препятствующие неоваскуляризации патологически измененные ткани, продукты их распада, инородные тела; выравнивают и обеспечивают гемостаз поверхности ложа, что исключает неплотное прилегание срачиваемых тканей и образование между ними затеков крови и тканевой жидкости [1, 23]. В областях стопы, голени, в зонах прохождения важных анатомических образований из-за риска возникновения обширных операционных ран и функциональных расстройств вместо радикальной вынуждены производить щадящую хирургическую обработку [1, 17]. В этой связи интересен опыт эффективного использования так называемого «биологического иссечения» глубоко залегающих нежизнеспособных тканей, основанного на пластике дефекта кожно-жировыми лоскутами в сочетании с адекватной инфузионной и антибиотикотерапией, а также дренированием раны [18]. «Биологическое иссечение» достигается и при использовании лоскутов с осевым кровоснабжением [14, 17, 19]. В работе [1] авторы сообщают, что в последние годы при пластическом лечении они отказались от полного иссечения язв и прилегающих тканей с индуративными изменениями, так как они со временем значительно уменьшаются, вплоть до полного исчезновения. Применение васкуляризованных лоскутов для пластики дефектов в областях нижних конечностей с хронической артериальной и (или) венозной недостаточностью, возникшей в результате ожогов и механических травм, способствует наращиванию сосудистой системы и увеличению в 2–2,5 раза объема кровотока у большинства пациентов (69%) в сроки до 1–4 лет [4].

Актуальность проблемы местной эндогенной васкуляризации покровных тканей определяется прежде всего тем, что она заметно способствует повышению возможностей и результативности хирургического лечения этих тканей.

В связи с этим представляют интерес исследования, направленные на улучшение кровотока в тканях с помощью различных воздействий и лечебных мер, а также их комбинаций стимуляции ангиогенеза. Эти методы на основании анализа опубликованных исследований [24, 25] могут быть разделены на три основные группы.

I. Методы, основанные на введении в ткани веществ — сигналов межклеточных взаимодействий или генетически трансформированных клеток, их выделяющих.

1. Системное и местное введение изоформ сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (содержащих 121, 145, 165, 189 и 209 аминокислот), факторов роста фибробластов FGF-1 и FGF-2, ангиопоэтинов Ang, трансформирующего фактора роста TGF- β , тромбоцитарного фактора роста PDGF, фактора некроза опухоли TNF- α , фрагментов (олигосахаридов) гиалуроновой кислоты и других факторов, их сочетаний и модификаций.

2. Использование соматических и эмбриональных стволовых клеток, генетически модифицированных переносом в них генов факторов роста (генных трансферов), выделяющих во внеклеточную среду факторы роста (чаще VEGF) в большем, чем обычно, количестве. В зависимости от способа переноса генные трансферы делят на: плазмидно-липосомные; плазмиды, привнесенные в клетку с помощью липосом, передающиеся ретровирусом или аденовирусом; внедренные «ДНК-пистолетом» — ускоренными в вакууме комплексами ДНК с биологически инертными частицами (обычно атомами золота или вольфрама); проникшие с помощью электрополяции — через созданные пульсирующим электромагнитным полем поры плазматической мембраны.

II. Методы контролируемой эндогенной стимуляции защитно-приспособительных реакций, вызывающих ангиогенез. Физические воздействия на ткани — в виде электрических, электромагнитных и гравитационных полей, механического растяжения, охлаждения, вакуумной терапии, повторной сосудистой окклюзии, гипербарической оксигенации и перемежающейся гипоксической выдержки (тренировки), хирургической отсрочки (delay).

III. Методы фармакологической поддержки — применение симпатолитиков, вазодилаторов, блокаторов кальциевых каналов, антитромботических средств, антиоксидантов и опиоидов.

Методы, основанные на введении в ткани веществ — сигналов межклеточных взаимодействий или генетически трансформированных клеток, их выделяющих, требуют строго дозированного, ограниченного по наибольшей концентрации и равномерного распределения препаратов в межклеточном пространстве, поскольку при нарушении этих условий возникает патология новообразованных сосудов (увеличение их диаметра, проницаемости, извилистости, разветвленности, образование тканевых кровоизлияний и гемангиом как в ближайшие, так и отдаленные сроки лечения). Кроме того, для контролируемого ангиогенеза необходим подбор оптимального качественного и количественного соотношения факторов роста в составе комбинированной терапии несколькими факторами роста, что необходимо для развития зрелой, функциональной и длительно существующей сосудистой сети. Модифицированные генной инженерией соматические и эмбриональные стволовые клетки хотя и дают многообещающие результаты, но исследования их эффективности и безопасности еще не завершены.

Методы эндогенной стимуляции защитно-приспособительных реакций, вызывающих ангиогенез, могут применяться без выяснения оптимальных комбинаций факторов роста, их дозы и времени, не требуют применения дорогостоящих и малоизученных технологий генной инженерии и сложного технического обеспечения.

Местная ангиостимуляция охлаждением и растяжением ткани имеет то преимущество, что защитно-приспособительные реакции на них отработаны в ходе всего эволюционного развития организмов. Лечение завершается восстановлением тканей, близким к полному органотипичному восстановлению, а в областях ран — рубцом, не склонным к патологическим изменениям в будущем [26].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния дерматензии и криоаппликаций (КА) в прилегающей к ране зоне на процессы васкуляризации раневой области и заживления раны в эксперименте.

В эксперименте 24 белым крысам — самцам линии Вистар в возрасте 5 мес с массой тела 210 ± 10 г на спине слева нанесли круглые полнослойные кожные раны площадью $4 \pm 0,2$ см². На 3-и сут выделили группы животных: контрольную (4 крысы, которым не производили воздействий на околораневые ткани) и три опытные, в которых у крыс околораневую кожу на расстоянии 10 мм от края раны подвергали КА, растяжению эндоэкспандером и обоим воздействиям (соответственно 4, 8 и 8 крыс). Места КА располагали под углом 120° в краниальном направлении. В этом направлении на 3-и сут имплантировали эндоэкспандер животным с целью растяжения кожи. В местах КА (диаметром около 2 мм) кожу охлаждали выше температур ее криоустойчивости ($-8,4 \pm 2$) °С, после чего наступает полное восстановление кожи [27]. Кожу над эндоэкспандерами растягивали на 50–70%.

Животных оперировали под эфирным наркозом и выводили из эксперимента на 6, 11, 14, 17-е сут его передозировкой. После торакотомии сосуды отмывали и контрастировали последовательными инъекциями в аорту следующих модифицированных растворов: гепарина 0,1 мл (500 ЕД) в 5 мл 0,9%-ного натрия хлорида; 0,9%-ного натрия хлорида до появления отмывок из пунктированной нижней полой вены и в завершение — жидкой туши с полиглюкином (40:1) до почернения грануляций, сетчатки глаз, тканей языка и хвоста. Расход этих растворов соответствовал 5, 50–80 и 20–40 мл.

Кожа экспериментальной и симметричной ей относительно позвоночника областей исследовалась и фотографировалась на просвет. Визуальные и планиметрические исследования ран (площадь ран измеряли с точностью до 1% ($p = 0,05$) по собственной методике [28]) проводились ежедневно.

Выявлены следующие особенности васкуляризации области раны при дермотензии и КА.

На 6-е сут (3-и сут после имплантации и КА) в области раны сосуды расширены без видимого увеличения их количества.

На 11-е сут в окружающих тканях образовалась плотная кровеносная сеть в виде непроросшей области с диагональными размерами 30–50 мм. Между этой областью и раной проросла разветвленная сеть кожных относительно крупных, средних и мелких сосудов, по форме напоминающая трапецию, меньшее основание которой длиной около 13 мм приблизилось к краю раны на 2–3 мм. Крупные сосуды имеют длину около 15–25 мм и диаметр около 0,15 мм, образуют до 7 разветвленных магистралей, окончания пяти из которых развернулись в направлениях, охватывающих рану. Сеть средних сосудов слабо развита, а их длина составляет 3–6 мм. Мелкие сосуды заполняют всю площадь трапеции, а их плотность незначительно спадает в направлении раны.

КА в случаях сочетания их с дермотензией приводили на 11-е сут к увеличению плотности мелких сосудов в области криовоздействия с плавным ее переходом к плотности сосудистой сети-трапеции.

На 14-е сут площадь сети-трапеции возросла почти в 2 раза, она охватила рану полукольцом шириной около 8 мм на глубину до 15 мм. Под эпителиальную кайму раны со стороны эндоэкспандера проросли средние и мелкие сосуды, которые имеют вид бахромы длиной около 2 мм, убывающей к противоположному ее краю. Возросла сеть средних сосудов, напоминающая слабоизвивающиеся «параллельные» линии, пронизывающие околораневую область, возросла их длина (до 15–20 мм) и плотность (до 8–12 на сантиметр). Увеличился диаметр части крупных сосудов. Сеть мелких сосудов дает плотный равномерной окраски фон (рис. 1).

КА в сочетании с дермотензией в этот срок незначительно расширяли ширину сосудистой сети-трапеции на уровне криовоздействия за счет сосудов мелкого и среднего калибра, с пространственным их распределением и повышением плотности в областях КА, направлениях эндоэкспандер — КА — рана, а также способствовали более полному охвату сосудами раневых краев вплоть до каудального края раны (рис. 2).

На 17-е сут значительных изменений в сосудистой сети не выявлено.

Анализ результатов проведенного эксперимента показал, что процессы максимального разрастания сосудистой сети в группах КА, РК и их сочетания совпадали по времени с наиболее высокими скоростями, с сокращением площади ран и опережающим заживлением этих ран в группе контроля (8–16-е сут, рис. 3).

Выявленные в данном исследовании макросудистые изменения подтверждают ранее экспериментально установленное повышение плотности микроциркуляторной сети в окружающей полнослойную рану коже в ответ на тканевое растяжение и криовоздействие в околораневой зоне [29].

Автором данной статьи накоплен клинический опыт ангиостимуляции методами криоохлаждения



Рис. 1. Васкуляризация области раны при дермотензии на 17-е сут после нанесения раны и 14-е сут после имплантации эндоэкспандера

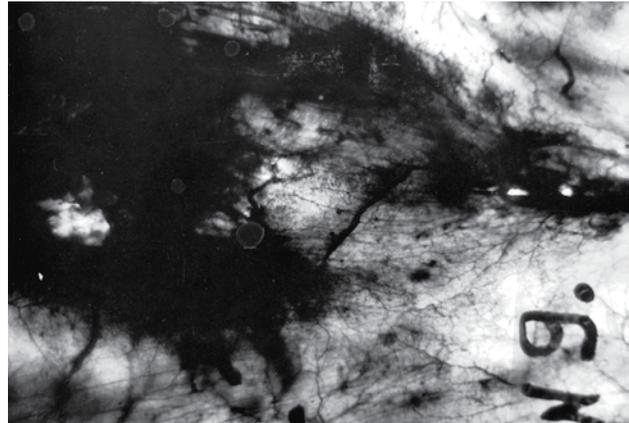


Рис. 2. Васкуляризация области раны при дермотензии и КА на 17-е сут после нанесения раны и 14-е сут дермотензии и КА в околораневой зоне

и растяжения тканей у 41 больного с длительно незаживающими ранами и язвами нижних конечностей (33 мужчины и 8 женщин в возрасте от 20 до 83 лет). У больных имелись 58 ран размерами от 1,5 до 480 см² различной этиологии, из них 5 – пролежни IV степени размерами от 88 см² до 2,2 см². Восстановление кожного покрова с использованием методов криовоздействия и экзодермотензии было достигнуто в сроки от 20 до 60 сут с начала лечения у всех больных исследуемой группы. У двух больных (с облитерирующим эндартериитом и хронической венозной недостаточ-

ностью) через 6 мес возникли рецидивы, потребовавшие дополнительного лечения [30, 31].

Таким образом, дермотензия и сочетание ее с КА в зоне, прилегающей к области раны:

стимулируют в ее тканях процессы, вызывающие ангиогенез, и увеличивают васкуляризацию раневых и околораневых тканей;

снижают в 1–2-е сут, как показали планиметрические исследования, скорость ее заживления, однако затем скорость заживления быстро нарастает до 15–20% в сут (на этапе интенсивной регенерации), и к 17-м сут процесс заживления

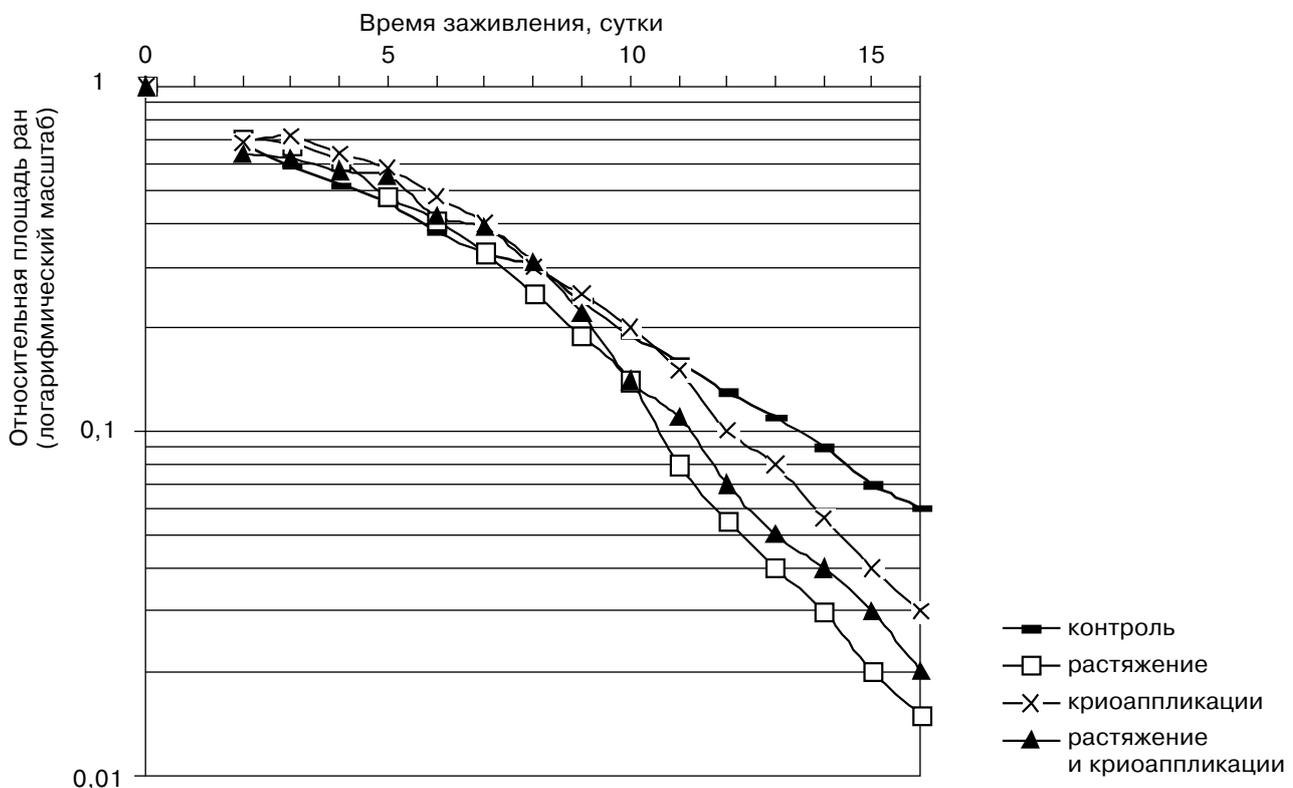


Рис. 3. Сокращение площадей ран у крыс в контрольной и опытных группах

раны опережает этот же процесс в контроле на 2–3 сут, что совпадало по времени с существованием наиболее выраженной сосудистой сети;

могут применяться для стимуляции и активизации регенераторных процессов в тканях дли-

тельно незаживающих ран и трофических язв, подготовки раневых краев к пластике и тканей перед выделением лоскутов и проведения оперативных вмешательств в период повышенной васкуляризации раны.

Литература

1. Васютков В. Я., Проценко Н. В. Трофические язвы стопы и голени.— М.: Медицина, 1993.— 160 с.
2. Золтан Я. Cicatrix optima. Операционная техника и условия оптимального заживления ран.— Будапешт: Акад. Наук Венгрии, 1974.— 176 с.
3. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области: Руков. для врачей / П. З. Аржанцев, В. А. Виссарионов, Б. Н. Давыдов и др.; Под ред. А. И. Неробеева, Н. А. Плотникова.— М.: Медицина, 1997.— 288 с.
4. Беляева А. А. Ангиография в клинике травматологии и ортопедии.— М.: Медицина, 1993.— 240 с.
5. Ле Нам. Влияние микрофлоры ожоговых ран на приживление свободных кожных лоскутов при аутодермопластике // Клин. хирургия.— 1990.— № 3.— С. 13–15.
6. Повстяной Н. Е. Пластика кожно-жировыми лоскутами при ожогах и их последствиях // Клин. хирургия.— 1991.— № 3.— С. 1–5.
7. Григорьева Т. Г. Дермотензия и эпидермальные клеточные трансплантаты кожи в привентивной и восстановительной хирургии ожогов // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— Харьков, 1991.— 44 с.
8. Бондарь В. С. Кожная пластика плоскими стеблями (клинический опыт применения комбинированных и ромбовидных плоских стеблей в пластической хирургии).— Алма-Ата: Наука, 1982.— 123 с.
9. Синяевский М. М. Трофические язвы нижних конечностей.— Минск: Беларусь, 1973.— 232 с.
10. Берлин Л. Б. Морфология кожи после ожогов и свободной пересадки.— Ленинград: Медицина, 1966.— 224 с.
11. Неробеев А. И. Восстановление тканей головы и шеи сложными артериализированными лоскутами.— М.: Медицина, 1988.— 272 с.
12. Повстяной Н. Е. Кожнопластические операции.— М.: Медицина, 1973.— 216 с.
13. Саркисов Д. С. Сосуды // Структурные основы адаптации и компенсации функций: Руководство / Под ред. Д. С. Саркисова.— М.: Медицина, 1987.— С. 295–306.
14. A study of the relationship between blood flow and bacterial inoculation in musculocutaneous and fasciocutaneous flaps / A. Gosain, N. Chang, S. Mathes et al. // *Plast. Rec. Surg.*— 1990.— Vol. 86, № 6.— P. 1152–1162.
15. Шехтер А. Б. Фибробласты // Воспаление: Руков. для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова.— М.: Медицина, 1995.— С. 164–176.
16. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление и регенерация // Там же.— С. 200–218.
17. Миланов Н. О., Шилов Б. Л. Пластическая хирургия лучевых повреждений.— М.: Научный центр хирургии РАМН, 1996.— 78 с.
18. Marino H. Biologic excisions: its value in the treatment of radionecrotic lesions // *Plast. Rec. Surg.*— 1967.— Vol. 40, № 2.— P. 180–187.
19. Mathes S. J., Feng L. J., Hunt T. K. Coverage of the infected wound // *Ann. Surg.*— 1983.— Vol. 198, № 4.— P. 420–429.
20. Корекція ішемії нижньої кінцівки шляхом стимулювання неоангіогенезу / Ю. М. Вінніков, Ю. В. Родін, К. О. Коновалова та ін. // *Шпитальна хірургія.*— 2001.— № 4.— С. 77–78.
21. Samohyl J. Types of granulations in traumatic skin defects and their systemization // *Acta Chir. Plast.*— 1968.— Vol. 10, № 1.— P. 59–73.
22. Erdmann M. W. H., Court-Brown C. M., Quaba A. A. A five year review of islanded distally based fasciocutaneous flaps on the lower limb / *Br. J. Plast. Surg.*— 1997.— Vol. 50.— P. 421–427.
23. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е. П. Безуглая, С. Г. Белов, В. Г. Гунько и др.; Под ред. Б. М. Даценко.— К.: Здоров'я, 1995.— № 11–12.— 384 с.
24. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis / C. R. Ozawa, A. Banfi, N. L. Glazer et al. // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 113, № 4.— P. 516–527.
25. Angiogenesis and plastic surgery / M. A. Akhavan, B. Sivakumar, E. M. Paleolog, N. Kang // *Plast. Rec. Surg.*— 2008.— Vol. 86, № 12.— P. 1425–1437.
26. Белоус А. М., Грищенко В. И. Кробиология.— К.: Наукова думка, 1994.— 432 с.
27. Сандомирский Б. П., Исаев Ю. И., Волина В. В. Холодовое лечение ожогов.— К.: Наукова думка, 1981.— 104 с.
28. Пасичный Д. А. Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран / *Международ. мед. журн.*— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 117–120.
29. Пасичный Д. А. Ангиостимуляция околораневыми охлаждением и растяжением, ее влияние на плотность сосудов и применение в пластической хирургии // *Международ. мед. журн.*— 2007.— Т. 13, № 2.— С. 63–66.
30. Пасичный Д. А. Технология адгезивного растяжения кожи и криообработки в лечении ран конечностей // *Международ. мед. журн.*— 2007.— Т. 13, № 3.— С. 71–76.
31. Пасичный Д. А. Технология адгезивного растяжения околораневых тканей и криовоздействий в хирургическом лечении пролежней // *Международ. мед. журн.*— 2008.— Т. 14, № 2.— С. 83–89.

Поступила 20.03.2009