

СОСУДИСТЫЙ ФАКТОР КРОВИ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ ЛИЦА



Д.З.Юсупова, Ш.Ю.Мухамедова, А.А.Хаджиметов

Ташкентский государственный стоматологический институт

usupovadildora@gmail.com dr_shmuxamedova@mail.ru

Аннотация. В статье изложены результаты проведения иммунобиохимического анализа крови, у людей с послеоперационными рубцами лица, с целью изучения репаративных изменений кожной раны при инъекциях сукцинат содержащего препарата HYALUAL. В задачу исследований входило сравнительное описание структурных в гемостазе у контрольных и основных групп пациентов.

Ключевые слова. рубцовые деформации, гиалуроновая кислота, гемостаз, сукцинат натрия.

Blood vascular factor and its importance in the healing process postoperative facial scars

D.Z.Yusupova, Sh.Yu.Mukhamedova, A.A.Khadjymetov

Tashkent State Dental Institute

usupovadildora@gmail.com dr_shmuxamedova@mail.ru

Annotation. The article presents the results of an immunobiochemical blood test in people with postoperative facial scars in order to study the reparative changes in the skin wound during injections of the succinate-containing preparation HYALUAL. The objective of the research was a comparative description of the structural hemostasis in the control and main groups of patients.

Keywords. scar deformities, hyaluronic acid, hemostasis, sodium succinate

Актуальность. Активизация внимания хирургов к проблеме рубцовых деформаций кожи лица способствовало развитию пластической хирургии, а также всё большее понимание обществом цивилизованных стран важнейшей роли внешнего вида в жизни человека (Трыкова И.А., 2013). 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. По мнению Нельга И.О., Петинати Я.А., Ткаченко

С.Б.(2014), внешний вид оказывает существенное влияние на социальное благополучие, адаптацию в обществе и качество жизни человека. Однако, при хирургических вмешательствах важным условием успеха, является эффективная диагностика, профилактика и лечения патологических рубцовых образований.

Цель. 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.

Материал и методы исследования. В основу работы положен анализ лечения 60 пациентов с посттравматическими рубцовыми деформациями. 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. Ультразвуковое исследование рубцов у данных пациентов проводили до введения препарата и спустя 3 месяца после каждого введения. Далее проводился сравнительный анализ результатов хирургического лечения и профилактики в зависимости от срока начала лечения. Были использованы методики консервативного лечения рубцов, перечень которого входило гормонотерапия, а также в фазе воспаления на рану накладывали повязки с гипертоническим раствором хлорида натрия и мазью «левомеколь». В фазе регенерации использовали повязки с мазями «ируксол», «солкосерил». Инъекции кортикостероидов мы использовали в качестве монотерапии у 20 пациентов для радикального лечения келоидных рубцов и лечения субъективных симптомов (зуд, боль, парестезии). Вводили Бетаметазон 1-2 мл в рубцы 3 раза с интервалом 1-2 месяца.

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, корректирует 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- гиалуоновую кислоту, как основного компонента межклеточного матрикса кожи, для регуляции воспаления, регенерации, для обеспечения иммунологической толерантности и иммуномодуляции. Гиалуоновая 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 фазово-контрастного 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 патогенетически 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 обследуемых пациентов после хирургического вмешательства происходит адгезия, активация и агрегация тромбоцитов на коллагеновых волокнах субэндотелиального 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 потребление 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, $\times 10^9/\text{л}$	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*
XIIa-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.

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

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

Как видно из полученных результатов исследований, у больных основной группы снизилось количество десквамированных эндотелиоцитов, что привело к снижению активности тромбоцитов. Оно выражалось в достоверной снижении 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.

Известно, что 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 С3а и С5а, которые 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 притока 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	После травмы
Компонент комплемента С3 мг/дл	65,4±3,81	84,1±5,32*
Компонент комплемента С5а (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 сопровождалась 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 поддержание иммунной системы и сокращению срока стадии воспаления, предотвращая 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 послеоперационным 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 «наслаивается» 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.

Заключение. 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.

Литература

1. Адамян Р.Т. Комплексный подход к омоложению мягких тканей лица/ Р.Т. Адамян, К.Б. Липский, Т.П. Литвицкая // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* - 2004. - №4. - С. 33-37.
2. Владимирова О.В. Комплексный подход к первичной и вторичной профилактике посттравматических рубцов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ставрополь, 2011.- 20с.
3. Ишмаматьев И.Л. Локальные микроциркуляторные характеристики послеоперационного периода у пациентов при омолаживающих операциях лица / И.Л. Ишмаматьев, Н.А. Данилин, Е.И. Дерябин // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* - 2001. - № 3. - С. 13-15.
4. Куприн П.Е. Коррекция келоидных и гипертрофических рубцов и пути их профилактики в пластической хирургии: автореф. дис. . канд. мед. наук. - Великий Новгород, 2003. - 22с.
5. Караян А.С. Планирование одномоментных реконструктивных вмешательств при посттравматических деформациях средней зоны лица / А.С. Караян и др. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* - 2004. - №4. - С. 84-85.
6. Паршикова С.А., Паршиков В.В., Потехина Ю.П. Прогнозирование послеоперационных осложнений при лечении обширных укушенных ран у детей с помощью инфракрасной термографии// *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* - 2012. - №2. - С. 339-246.
7. Романец О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2016 - 179 с.
8. Филиппова О.В., Красногорский И.В. Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* - 2013. - №1. - С.22-30.
9. Широко О.И. Прогнозирование и оптимизация процесса регенерации тканей после хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иркутск: 2006 - 149 с.
10. Khodjieva D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemorrhagic Stroke. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, Vol. 24, 2020. P 434-438