

## АНГИОСТИМУЛЯЦИЯ ОКОЛОРАНЕВЫМИ ОХЛАЖДЕНИЕМ И РАСТЯЖЕНИЕМ, ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПЛОТНОСТЬ СОСУДОВ И ПРИМЕНЕНИЕ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Д. А. ПАСИЧНЫЙ

### ANGIOSTIMULATION WITH WOUND COOLING AND DISTENTION, ITS INFLUENCE ON VASCULAR DENSITY AND APPLICATION IN PLASTIC SURGERY

D. A. PASICHNY

*Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи, Украина*

**Приведены данные экспериментального исследования местной васкуляризации и результаты ее стимуляции в раневой и околораневой зоне охлаждением и растяжением тканей. Показана перспективность применения предложенного метода в хирургическом лечении ран.**

*Ключевые слова: ангиостимуляция, охлаждение и растяжение ткани, плотность сосудов, лечение и пластика ран.*

**The data about experimental investigation of local vascularization and the results of its stimulation in the wound and in the zone around it by means of cooling and distention are reported. The prospects of this method in surgical treatment of wounds are shown.**

*Key words: angiostimulation, cooling and distention of the tissue, vascular density, treatment and repair of wounds.*

Меры по улучшению местного кровоснабжения покровных тканей, как реципиентных, так и трансплантируемых, относят к решающим в достижении успеха пластического лечения, особенно в областях с затрудненным кровоснабжением — нижних конечностях. Они способствуют подавлению инфекции, положительно влияют на процессы элиминации, пролиферации, восстановления соединительнотканых и других морфологических структур, существенно снижают количество осложнений и в целом улучшают ближайшие и отдаленные результаты заживления и пластического лечения повреждений тканей [1–6].

Улучшение местного кровоснабжения возможно путем наращивания микроциркуляторной сети с помощью контролируемой эндогенной стимуляции защитно-приспособительных реакций различными методами физического воздействия на ткани, а следовательно, на их клетки и экстрацеллюлярный матрикс в виде электрических [7], электромагнитных и гравитационных полей [8], механического растяжения, охлаждения [9–11], внедрения в межклеточные пространства специальных препаратов и др. В результате этих воздействий нарушаются межклеточные контакты, состояние клеток (цитоплазмы), условия их метаболизма и течения биохимических реакций, в ответ на что клетки продуцируют «сигналы» межклеточных взаимодействий. Под регуляторным влиянием этих сигналов возникают защитно-приспособительные реакции, определяющие, в частности, параметры роста, ингибирования, ориентации и плотности сосудов, необходимые

для устранения последствия физических воздействий на ткани [6, 12].

Такие методы местной ангиостимуляции, как введение в ткани препаратов на основе веществ-сигналов межклеточных взаимодействий (факторов роста эндотелия, фибробластов, тромбоцитов, других факторов, их сочетаний и модификаций), считаются перспективными. Сообщается об обширных экспериментальных и морфологических исследованиях, в том числе подтверждаемых измерениями характеристик реакций сосудистой системы в зависимости от факторов риска, способов их доставки в ткани и степени их воздействия, приведены данные о первых их клинических применениях. Указанные методы 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 в отдаленные сроки лечения). Эти методы местной ангиостимуляции противопоказаны при онкологической патологии [13, 14]. Кстати, последний недостаток присущ также всем методам электростимуляции [7]. К сожалению, исследователи других ангиостимуляторов сообщают лишь интегральные оценки их воздействия, чаще всего на этапы раневого процесса, и не приводят данных гистологических наблюдений и измерений влияния на степень сосудистых изменений [7, 8], что затрудняет их сравнение и выбор для лечебных целей.

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, а в областях ран — рубцом, не склонным к патологическим изменениям в будущем [10, 15–17]. При этом управление интенсивностью воздействия может быть достигнуто изменениями уровней охлаждения и растяжения тканей в широких пределах. Так, изменения уровня охлаждения тканей в диапазоне температур 21–0 °С приводит к росту структурно-функциональных изменений белков и липидов, а в диапазоне – 0,5÷–10 °С — к росту количества и размеров трансмембранных дефектов, лизису клеток от 2–4 % до 30–35 % [18]. Местное воздействие охлаждением и растяжением тканей не имеет противопоказаний при наличии онкологических процессов в организме [15, 19–21]. Актуальность проблемы местной эндогенной васкуляризации покровных тканей определяется прежде всего тем, что она заметно способствует повышению возможностей и результативности их хирургического лечения.

С учетом вышеизложенного целью настоящей работы явилось исследование в эксперименте ангиостимулирующих эффектов околораневого низкотемпературного охлаждения и растяжения кожи с оценкой клинического применения данных методов.

В эксперименте 24 белым крысам — самцам линии Вистар в возрасте 5 месяцев с массой тела  $210 \pm 10$  г — на спине слева нанесли круглые полнослойные кожные раны площадью  $4 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. На 3-и сутки выделили группы животных: контрольную (4 крысы, которым не производили воздействий на околораневые ткани) и опытные, в которых у крыс околораневую кожу на удалении 10 мм от края раны подвергали криоаппликациям (КА), растяжению эндоэкспандером (РК) и обоим воздействиям (соответственно 4, 8 и 8 крыс). Места КА и РК располагали под углом 120° от краинального направления. В этом направлении на 3-и сутки имплантировали эндоэкспандер животным с РК. В местах КА (диаметром около 2 мм) кожу охлаждали выше температурного порога ее криоустойчивости ( $-8,4 \pm 2$ ) °С, ниже которого наступает полное восстановление кожи [21]. Кожу над эндоэкспандерами растягивали на 50–70 %.

Животных оперировали под эфирным наркозом и выводили из эксперимента на 6-е, 11-е и 17-е сутки его передозировкой. После торакотомии сосуды отмывали и контрастировали последовательными инъекциями в аорту следующих модифицированных по совету проф. Е. А. Панкова растворов: гепарина 0,1 мл (500 ЕД) в 5 мл 0,9 % натрия хлорида; 0,9 % 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.

Плотность сосудов определяли в результате статистической обработки по Стьюденту с достоверностью 0,1 данных непосредственного подсчета их количества в поле зрения микроскопа при 37-кратном увеличении, размерах ячеек измерительной сетки  $0,33 \times 0,33$  мм<sup>2</sup> и последовательном обзоре верхнего слоя дермы в направлении от раны к периферии кожи, к местам КА и РК в 28–36 срезах тканей для каждого случая. Площадь ран измеряли с точностью до 1 % ( $p = 0,05$ ) по собственной методике с использованием компьютерных технологий [22].

Проведенные исследования позволили получить следующие результаты.

При микроскопическом исследовании срезов тканей раны [10] и околораневой дермы в контрольной и опытных сериях в направлениях на области КА и РК на 6-е, 11-е и 17-е сутки не выявлено явных признаков аномального состояния сосудов, хотя уровни охлаждения и растяжения тканей были близки к порогу их устойчивости к повреждению. Вместе с тем как в контрольной, так и в опытной сериях имели место плазматическое пропитывание сосудов, мелкий их калибр с различной ориентацией, а также расширенные сосудистые полости.

Результаты статистической оценки плотности сосудов микроциркуляторной сети в тканях края дна полнослойной кожной раны на участке около 3 мм и окружающей ее дерме в контрольной серии в те же сроки представлены на рис. 1.

Здесь и далее под плотностью сосудов понимают их поверхностную плотность (т. е. количество, приходящееся на единицу площади поверхности среза тканей). Как следует из графика, в указанные сроки в тканях дна раны и окружающей дерме наблюдалась более высокая плотность сосудов по сравнению с интактной дермой. На 6-е, 11-е и 17-е сутки наибольшее превышение плотности сосудов, лежащих в пределах 2–3 мм от ее края раны, со-

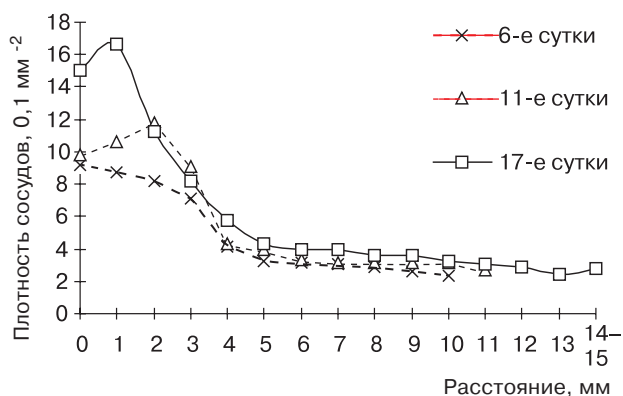


Рис. 1. Изменение плотности микроциркуляторных сосудов в тканях дна раны и дерме кожи спины крысы в радиальном направлении в верхнем слое их среза толщиной 0,32 мм

ставляло 3,5; 4,6 и 6,5 раза. В радиальных от раны направлениях выявлена зависимость от расстояния монотонного уменьшения плотности сосудов в дерме, уровни которой постепенно приближались к их средним значениям в интактной дерме.

Ширина зоны дермы вокруг раны с повышенной плотностью сосудов на 6-е сутки составила 6–7 мм, на 11-е и 17-е сутки — 9–12 мм, а ее площадь превышала исходную площадь раны соответственно в 1,8–2,3 раза. Такое расширение этой зоны, повышение в ее дерме и краевых тканях раны плотности сосудов по времени соответствовало интенсификации концентрического стягивания ее краев (что достоверно подтверждено измерениями сокращения площади раны), а также ее эпителизации. Наблюдавшийся рост плотности сосудов в околораневой коже по времени, охватываемому пространству и уровню интенсификации процессов заживления достаточно хорошо согласуется с данными Е. А. Ефимова [23] об усилении в ней клеточного синтеза в процессе концентрического стягивания и вставочного роста кожи.

Таким образом, экспериментально установленное повышение плотности микроциркуляторной сети в окружающей полнослойную рану коже является закономерной реакцией организма, направленной на обеспечение возрастающих метаболических и синтетических потребностей клеток в процессе заживления.

Результаты статистической оценки плотности сосудов микроциркуляторной сети в тканях полнослойной кожной раны (на графике 2–3 мм от ее края) и окружающей ее дерме в направлениях на области РК и КА на 6-е, 11-е и 17-е сутки эксперимента представлены на рис. 2, 3.

Сопоставление результатов, полученных в опытных сериях, с результатами контрольной серии позволяет сделать вывод, что околораневые РК и КА несущественно влияют на общий характер изменения плотностей сосудов микроциркуляторной сети, однако эти воздействия стимулируют заметный прирост их плотности в областях раны и окружающей дерме. При этом превышение плот-

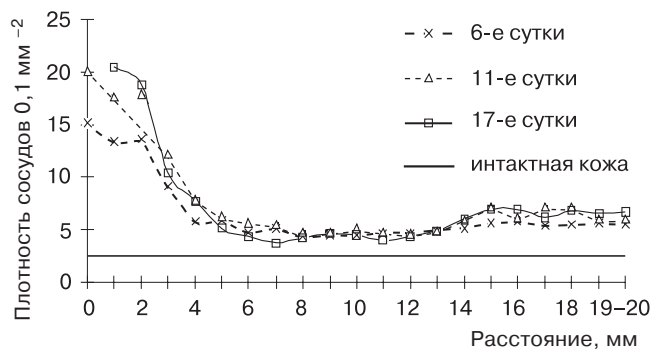


Рис. 2. Плотность микроциркуляторных сосудов в тканях дна раны, дермы и на месте принудительного растяжения кожи спины крысы

ности сосудов после околораневых РК достигало 60–100% в области раны и 80% в окружающей дерме, а после околораневых КА — соответственно 85–110% и 65% по сравнению с их плотностью в ране и дерме, наблюдавшейся в ответ на полнослойные ранения кожи в контрольных сериях.

Результаты ангиогенеза, стимулированного КА и РК, согласуются с данными об увеличении на 53% плотности нормальных сосудов в коже уха мышей вследствие стимуляции факторами роста эндотелия [14].

Автором данной статьи накоплен клинический опыт ангиостимуляции методами криоохлаждения и растяжения тканей при лечении 62 длительно незаживающих ран и трофических язв, в основном нижних конечностей, у 40 пациентов (33 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 20 до 83 лет. Причиной дефектов площадью до 480 см<sup>2</sup> были механические повреждения у 17 пациентов (42,5%), ожоги — у 12 (30%), отморожения — у 5 (12,5%) и другие заболевания — 6 (15%) (электротравма, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, хроническая лимфовенозная недостаточность, ревматоидный артрит, пролежни), 30% этих пациентов страдали алкоголизмом с явлениями алкогольной полинейропатии (10 человек), сахарным диабетом (3), сенильной деменцией (3) и алиментарным истощением (2) человека.

Ангиостимуляция методами криообработки и растяжения тканей проводилась больным для достижения следующих целей:

- улучшения кровотока в тканях раневой и околораневой зоны;
- устранения ригидности тканей краев ран;
- повышения податливости к смещению околораневой кожи, в том числе в областях толстой и малоподатливой кожи стопы;
- обновления грануляционной ткани дефекта и обеспечения ее восприимчивости к пластическому материалу;
- наращивания грануляционной ткани на участ-

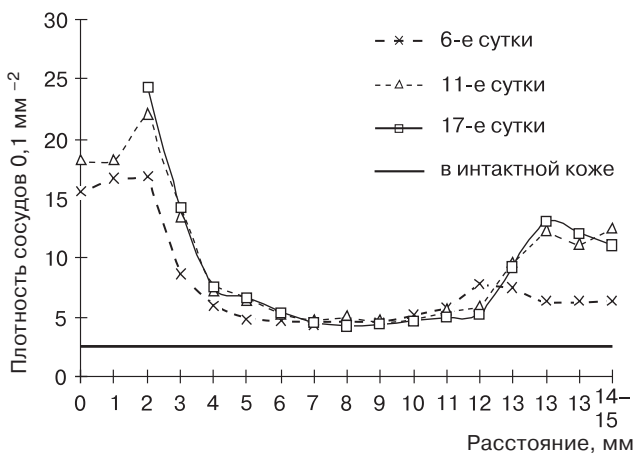


Рис. 3. Плотность микроциркуляторных сосудов в тканях дна раны, дермы и на месте криоаппликаций кожи спины крысы

ки оголенной надкостницы и сухожилий для их пластического закрытия;

обеспечения экзодермотензионной пластики дефектов окружающими тканями, функционально наиболее близкими к утраченным, что особенно важно при лечении ран стопы, кисти, а также тканей в областях, испытывающих физические нагрузки;

уменьшения объемов пластики обширных ран за счет сокращения их площади (до 60–70%) путем стягивания окружающих тканей к центру повреждения и их криообработки;

сокращения опасности некрозов пластического материала и осложнений при хирургическом лечении ран.

В результате применения разработанного метода у всех больных к концу курса лечения в сроки от 20 до 60 суток было достигнуто восстановление

кожного покрова. У двух больных (с облитерирующим эндартериитом и хронической венозной недостаточностью) через 6 мес возникли рецидивы, потребовавшие дополнительного лечения.

В целом проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали достаточную эффективность местной ангиостимуляции методами криообработки и растяжения околораневых тканей, обеспечивающей повышение плотности нормальных сосудов микроциркуляторной сети (на срезах тканей) в 1,6–2,1 раза.

Клиническое применение указанных методов с целью повышения местной васкуляризации тканей показало, что они заметно расширяют возможности хирургического лечения длительно незаживающих ран и трофических язв и позволяют улучшить его результаты.

#### Л и т е р а т у р а

1. Повстяной Н. Е. Пластика кожно-жировыми лоскутами при ожогах и их последствиях // Клиническая хирургия.— 1991.— № 3.— С. 1–5.
2. Васютков В. Я., Проценко Н. В. Трофические язвы стопы и голени.— М.: Медицина, 1993.— 160 с.
3. Миланов Н. О., Шилов Б. А. Пластическая хирургия лучевых повреждений.— М.: Научный центр хирургии РАМН, 1996.— 78 с.
4. Беляева А. А. Ангиография в клинике травматологии и ортопедии.— М.: Медицина, 1993.— 240 с.
5. Пластическое замещение дефектов тканей конечностей (компьютерный анализ результатов лечения, моделирования и прогнозирования) / Н. А. Ефименко, С. М. Рыбаков, А. А. Грицюк, Д. Л. Титов // *Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии.*— 2001.— № 3.— С. 50–59.
6. Бабин В. В. Новообразование сосудов: клеточные и молекулярные механизмы регуляции // *Морфология.*— 2002.— Т. 121, № 2–3.— С. 18.
7. Адамян А. А., Гогия Б. Ш., Мурадян Р. Г. Электростимуляция при лечении ран // *Хирургия.*— 1998.— № 1.— С. 57–59.
8. Макаров И. В. Оригинальный метод стимуляции регионарного кровообращения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Анналы хирургии.*— 2004.— № 1.— С. 44–50.
9. Чикорина Н. К., Шевцов В. И. Ультраструктурные особенности эндотелицитов гемоциркуляторного русла скелетных мышц при удлинении голени по методу Г. А. Илизарова (экспериментальное исследование) // *Морфология.*— 2006.— Т. 129, № 3.— С. 52–55.
10. Пасичный Д. А. Заживление ран методом криообработки и растяжения околораневых тканей: Эксперимент, морфология, клиника // *Международ. мед. журн.*— 2006.— Т. 12, № 3.— С. 93–100.
11. Регенерация кожи после действия низких температур и поля СВЧ / Е. Н. Борхунова, Ю. И. Денисов-Никольский, В. В. Шафранов и др. // *Морфология.*— 2002.— Т. 121, № 2–3.— С. 25–26.
12. Воспаление: Руков. для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова.— М.: Медицина, 1995.— 640 с.
13. A review of therapeutic angiogenesis and consideration of its potential applications to plastic and reconstructive surgery / G. O. Toole, D. MacKenzie, M. F. Buckley et al. // *Brit. J. of Plastic Surg.*— 2001.— Vol. 54.— P. 1–7.
14. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis / C. R. Ozawa, A. Banfi, N. L. Glazer et al. // *The Journ. of Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 113, № 4.— P. 516–527.
15. Белоус А. М., Грищенко В. И. Криобиология.— Киев: Наукова думка, 1994.— 432 с.
16. Григорьева Т. Г. Дермотензия и эпидермальные клеточные трансплантаты кожи в превентивной и восстановительной хирургии ожогов: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— Харьков, 1991.— 44 с.
17. Пасичный Д. А. Стимуляция заживления длительно незаживающих ран и дефектов тканей нижних конечностей путем их механического напряжения и криообработки // II Конгресс хирургов України: Зб. наук. робіт.— Київ—Донецьк: Клініч. Хірургія.— 1998.— С. 476–477.
18. Гулевский А. К., Бондаренко В. А., Белоус А. М. Барьерные свойства биомембран при низких температурах.— Киев: Наукова думка, 1988.— 205 с.
19. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи / А. И. Пачес, В. В. Шенталь, Т. П. Птуха и др.— М.: Медицина, 1978.— 168 с.
20. Zaccarian S. A. Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders.— St. Louis, Toronto, Princeton: The C. V. Mosby Company, 1985.— 329 p.
21. Сандомирский Б. П., Исаев Ю. И., Волина В. В. Холодовое лечение ожогов.— Киев: Наукова думка, 1981.— 104 с.
22. Пасичный Д. А. Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран // *Международ. мед. журн.*— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 117–120.
23. Ефимов Е. А. Посттравматическая регенерация кожи.— М.: Медицина, 1975.— 168 с.

Поступила 22.05.2007.