

ГЛАВА 8

Клинические результаты предоперационного введения препаратов гиалуроновой кислоты для улучшения заживления операционной раны

И.К. Жукова, Е.С. Степанкина, А.О. Ованесова

Для изучения изменения в коже после папульного введения препарата Meso-Wharton P199 мы провели клинико-лабораторное исследование.

Больная К. (история болезни № 35294047) обратилась по поводу абдоминоптоза для проведения абдоминопластики. После информированного согласия пациентке за 1,5 мес до операции было проведено клиническое исследование (рис. 8.1, 8.2).

- В кожу заведомо удаляемого кожно-жирового лоскута вводили:
- физиологический раствор (контрольная группа исследований);
 - препарат Meso-Wharton P199 (в правую часть лоскута);
 - раствор ГК (в левую часть лоскута).

Препараты вводили по следующей схеме.

1. Вводили ряд папул препарата Meso-Wharton P199, ГК и физиологического раствора.
2. Через 1 нед в 1-й ряд вводили повторно препарат Meso-Wharton P199 справа и ГК — слева. Формировали 2-й ряд первичного введения препаратов.
3. Через 1 нед в 1-й ряд вводили препараты в 3-й раз, во 2-й ряд — во 2-й раз и формировали 3-й ряд введения препаратов.
4. Через 1 нед в 1-й ряд вводили препараты в 4-й раз, во 2-й ряд — в 3-й раз, в 3-й ряд — во 2-й раз и формировали 4-й ряд препаратов.

5. В качестве контроля планировали взять на исследование участок кожи в норме; участок кожи, в который проведен только вкол иглы для исследования эффекта травмы; участок кожи, в который введен физиологический раствор.

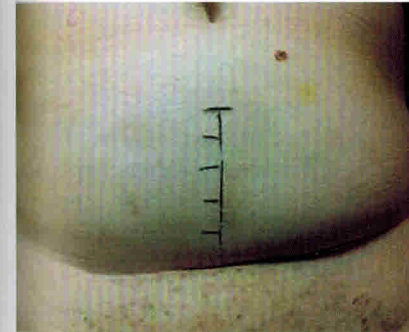


Рис. 8.1. Разметка гипогастральной области



Рис. 8.2. Введение препаратов: справа — Meso-Wharton P199, слева — раствор гиалуроновой кислоты

Через 1 мес после начала эксперимента провели абдоминопластику, иссекли избыточный кожно-жировой лоскут и взяли по 12 препаратов из каждой зоны введения для гистологического и гистохимического исследования. Послеоперационный период протекал без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. В отдаленном периоде пациентка результатами операции была довольна. Проведенное клиническое исследование не оказало никакого отрицательного воздействия на течение послеоперационного периода.

В препарате после однократного введения ГК через 1 нед отмечались очаговое умеренное увеличение матрикса, коллагеновые, эластические волокна и единичные фибробласты нормального строения (рис. 8.3).

Через 2 нед после однократного введения ГК отмечались: очаговая умеренно выраженная гипертрофия коллагеновых волокон сетчатого слоя, очаговое увеличение матрикса, умеренное число фибробластов нормального строения веретеновидной формы (рис. 8.4).

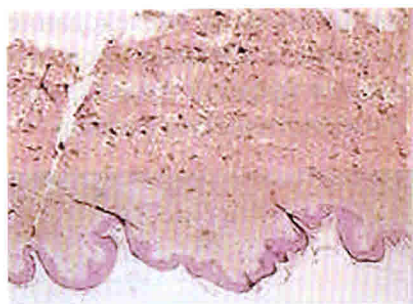


Рис. 8.3. Гистологическая картина кожи (норма)

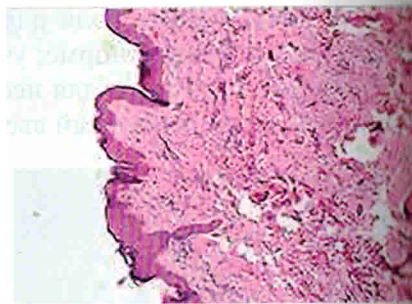


Рис. 8.4. Гистологическая картина участка кожи через 2 нед после двукратного введения препарата гиалуроновой кислоты

Через 2 нед после двукратного (с промежутком в 2 нед) введения ГК отмечались очаговая гипертрофия коллагеновых волокон глубоких слоев сетчатого слоя слабой степени выраженности, диффузное увеличение матрикса в объеме, препарат с максимальным увеличением площади матрикса по отношению к площади коллагеновых и эластических волокон, умеренное число фибробластов нормального строения веретеновидной формы.

Таким образом, введение ГК влияет в основном на увеличение площади матрикса и никак не влияет на коллагеновые и эластиновые волокна.

Через 1 нед после однократного введения препарата Meso-Wharton P199 (рис. 8.5) в сетчатом слое была отмечена выраженная гипертрофия коллагеновых волокон с их более плотным расположением в объеме дермы, а также препарат с максимальным объемом волокон по отношению к матриксу.

Через 2 нед после однократного введения препарата Meso-Wharton P199 отмечалась очаговая умеренно выраженная гипертрофия коллагеновых волокон сетчатого слоя.

Через 2 нед после двукратного (с промежутком в 2 нед) введения препарата Meso-Wharton P199 (рис. 8.6) отмечалось более плотное расположение коллагеновых и эластических волокон по всему объему, часть волокон была с выраженной и умеренно выраженной степенью гипертрофии.

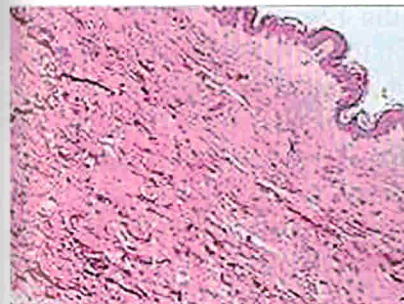


Рис. 8.5. Гистологическая картина участка кожи через неделю после однократного введения препарата Meso-Wharton P199

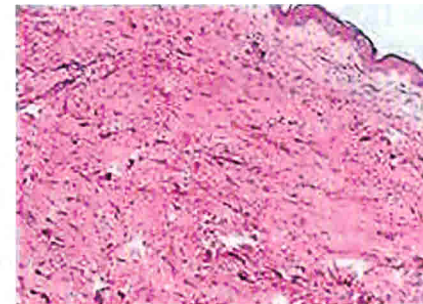


Рис. 8.6. Гистологическая картина участка кожи через 2 нед после двукратного введения препарата Meso-Wharton P199

Таким образом, с помощью этапного гистологического исследования 12 препаратов нам удалось установить, что максимальная площадь волокон по отношению к матриксу наблюдалась в образцах после введения пептидов, что определялось увеличением толщины и плотности коллагеновых волокон (рис. 8.7). Показано, что после введения ГК наблюдается максимальная площадь матрикса по отношению к площади коллагеновых и эластических волокон.

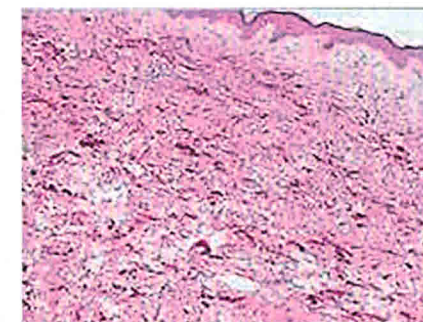
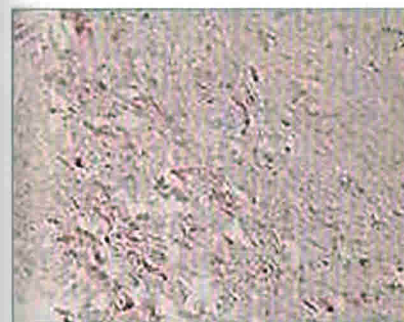


Рис. 8.7. Гистологическая картина участка кожи через две недели после двукратного введения препарата гиалуроновой кислоты (слева) и препарата Meso-Wharton P199 (справа)

По результатам ИГХ-исследования 12 препаратов из каждой зоны введения наиболее показательными маркерами явились проколлаген и транскрипционный фактор AP-1.

В исследуемой группе максимальное значение оптической плотности экспрессии проколлагена (показатель, характеризующий интенсивность ИГХ-реакции в препарате, который позволяет судить о количестве исследуемого вещества в нем) наблюдалось после двукратного введения препарата Meso-Wharton P199 и составляло 0,285 у.е., также оно было высоким в других препаратах — 0,260, 0,273 и 0,278 у.е. соответственно (рис. 8.8–8.11). Минимальные значения оптической плотности были в образцах № 1 (норма) и после введения ГК — 0,175 и 0,194 у.е. соответственно, то есть после введения препарата Meso-Wharton P199 количество коллагена в коже увеличилось на 61,4–68%. По-видимому, в этом заключается эффективность использования препарата для улучшения заживления кожной раны при формировании нормотрофического рубца ($p \leq 0,5$).

При исследовании маркера пролиферации клеток показано, что наиболее интенсивное деление фибробластов кожи наблюдалось после введения препарата Meso-Wharton P199, тогда как делящиеся клетки практически отсутствовали после инъекций ГК.

Таким образом, гистологическая и ИГХ-картина свидетельствует, что инъекционное введение препарата Meso-Wharton P199 оказывает позитивное воздействие на кожу по сравнению с контрольными образцами.

1. Проллифераторная активность клеточного пула возрастает.
2. Увеличивается содержание волокнистых структур дермы (по сравнению с контролем и ГК).
3. Отмечен динамический рост содержания белка проколлагена, что свидетельствует о процессе коллагеногенеза.
4. Прослеживается положительная тенденция в динамике лабораторных показателей в зависимости от кратности введения и сроков экспозиции Meso-Wharton P199 в тканях.
5. Единственным положительным результатом использования ГК является увеличение площади межклеточного матрикса.

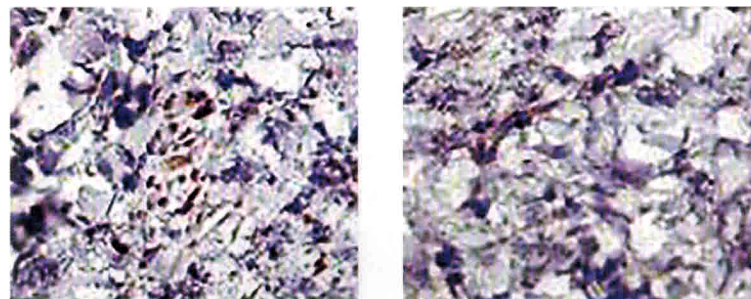


Рис. 8.8. Иммуногистохимическое исследование с транскрипционным фактором Ap-1: слева — гиалуроновая кислота, справа — препарат Meso-Wharton P199

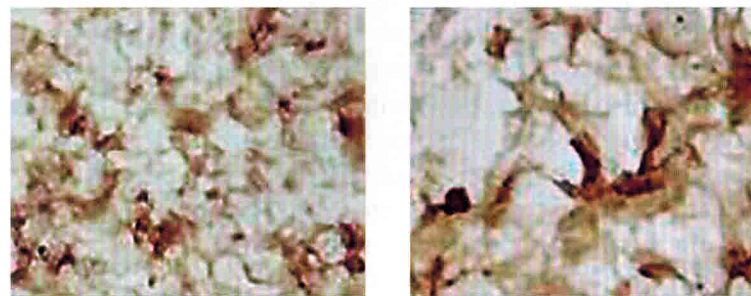


Рис. 8.9. Иммуногистохимическое исследование с проколлагеном: слева — гиалуроновая кислота, справа — препарат Meso-Wharton P199

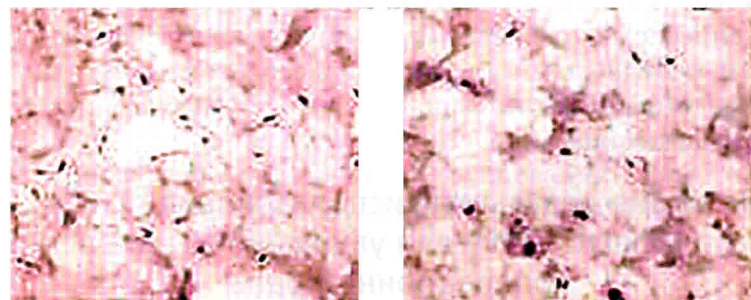


Рис. 8.10. Иммуногистохимическое исследование с KI-67: слева — гиалуроновая кислота, справа — препарат Meso-Wharton P199

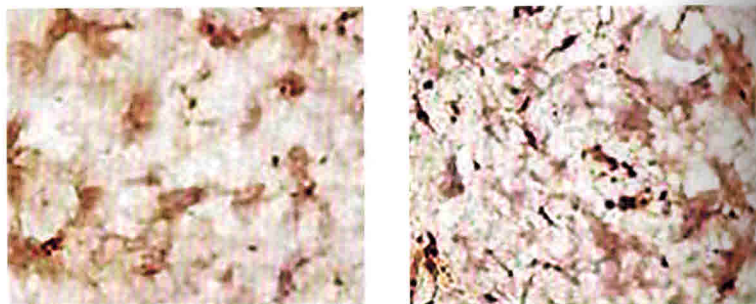


Рис. 8.11. Иммуногистохимическое исследование с сиртуином-6: слева — гиалуроновая кислота, справа — препарат Meso-Wharton P199

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование показало положительное влияние препарата Meso-Wharton P199 на восстановление коллагена кожи. Мы выявили механизм положительного влияния пептидов на заживление операционной раны при предварительном введении препарата в кожу, полученное в эксперименте. Результаты позволили подтвердить необходимость разработки показаний к клиническому использованию пептидов в хирургической практике для улучшения заживления операционной раны.

Наши результаты экспериментального и клинического исследования позволили прийти к следующему заключению. Причиной вторичного заживления операционной раны является избыточное натяжение краев. В свою очередь, избыточное натяжение приводит к снижению микрокровотока в краях раны. Снижение исходного микрокровотока на коэффициент больше чем в 1,642 вызывает заживление раны вторичным натяжением, что приводит к патологическому рубцеванию после хирургических операций.

Ближайшие результаты использования препарата Meso-Wharton P199 для улучшения заживления операционной раны

Исследование результатов стимуляции заживления операционной раны с помощью препарата Meso-Wharton P199 провели

у 10 больных, которым выполнялась флебэктомия. Препарат вводили в $\frac{1}{2}$ зоны кожи в области предполагаемого разреза за 2–4 дня до операции. Результаты оценивали макроскопически на 7–12-е сутки (при выписке из стационара). Выявлено различие в заживлении операционного рубца в областях с введением и без введения пептидного препарата (рис. 8.12).



Рис. 8.12. Вид рубца после введения пептидов до операции. Макроскопически определяется разница в заживлении операционной раны

Полученные первичные результаты доказали возможность улучшения заживления операционной раны, однако широкое внедрение в хирургическую практику данной методики затруднено из-за высокой стоимости Meso-Wharton P199. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную методику в практику эстетической пластической хирургии.

После определения тактики лечения келоидного рубца и способов «контролируемого рубцевания» мы начали использовать полученные результаты в клинической практике.

ГЛАВА 12

Применение «холодной плазмы» и холодного импульсного спрея для лечения рубцов

С.Н. Степанкин, Е.С. Степанкина, Л.А. Сыпачева,
А.С. Карпухина, О.И. Горфинкель

Аппарат «холодной плазмы» имеет 2 регулятора (рис. 12.1). Левым регулятором выставляется мощность воздействия, правым — частота импульсов.

В зависимости от поставленной задачи врач выбирает мощность и режим воздействия.

Для изучения степени поражения кожи при различной мощности и режимах воздействия было проведено экспериментальное исследование (рис. 12.2).



Рис. 12.1. МТУСИ — аппарат «холодной плазмы»

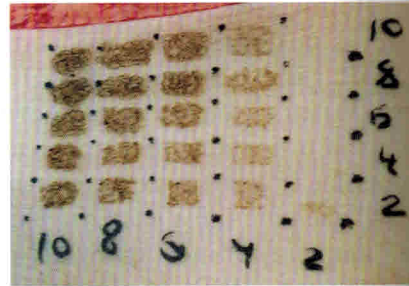


Рис. 12.2. Макропрепарат проведенного эксперимента

После ампутации конечности на уровне бедра участки кожи подвергались воздействию «холодной плазмы». По горизонтали отмечена мощность (левый регулятор), по вертикали — частота импульса (правый регулятор). В регуляторах был сделан «шаг» в 2 значения поворота ручки регулятора. Всего получено 25 образцов кожи, отправленных на гистологическое исследование.

Представлены результаты от наименьшего повреждения к наибольшему с указанием на характер изменений (рис. 12.3–12.12).

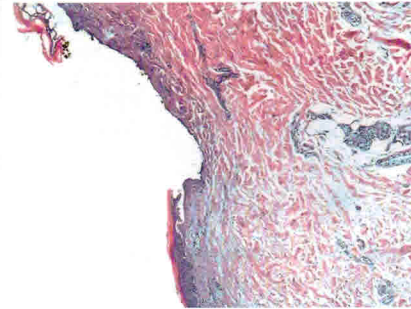


Рис. 12.3. Гистологическая картина в режиме 2.2. Истончения эпителия

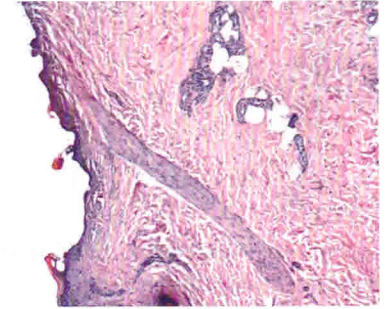


Рис. 12.4. Гистологическая картина в режиме 2.6. Десквамация эпителия

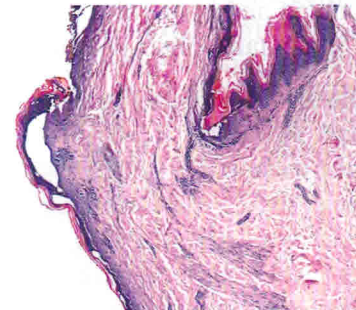


Рис. 12.5. Режим 2.8. Отек коллагеновых волокон

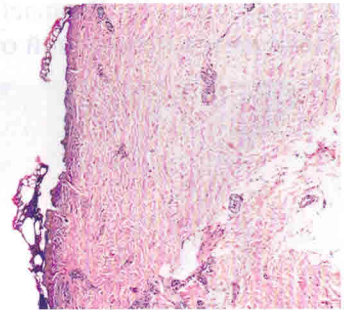


Рис. 12.6. Режим 2.10. Десквамация и отек коллагеновых волокон

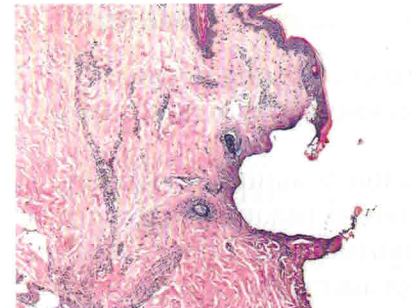


Рис. 12.7. Режим 4.2. Отек коллагеновых волокон

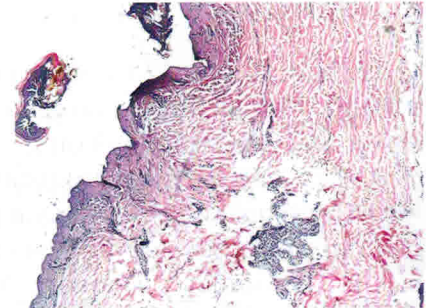


Рис. 12.8. Режим 4.8. Значительная десквамация эпителия

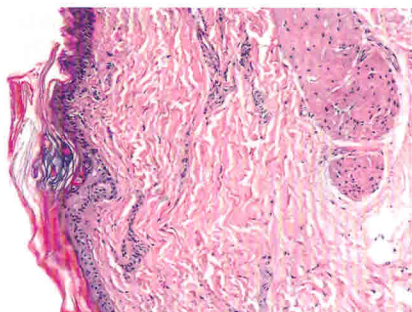


Рис. 12.9. Режим 6.2. Слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация

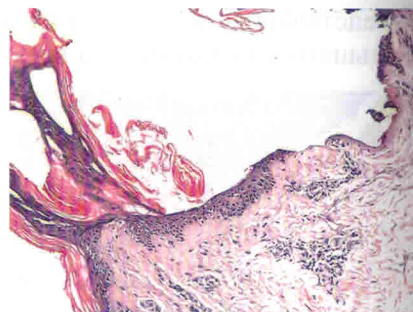


Рис. 12.10. Режим 6.8. Слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация

На рис. 12.11–12.12 показаны изменения при мощности 8 в режимах 2–10. Выявлена значительная десквамация эпителия. Появляется небольшой отек дермы и коллагеновых волокон.

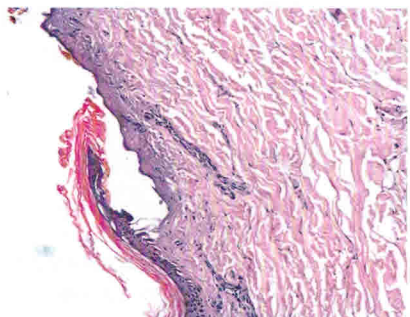


Рис. 12.11. Режим 8.2–8.4

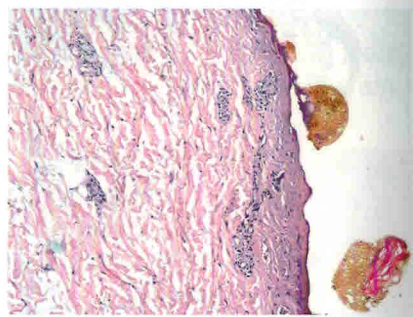


Рис. 12.12. Режим 8.10

На рис. 12.13 и 12.14 показаны изменения при мощности 10.2 и 10.10. Выявлены значительная десквамация, отек коллагеновых и эластиновых волокон.

Таким образом, при максимальной мощности воздействия «холодной плазмой» на кожу в различных режимах гистологически определяется значительная десквамация и отек коллагеновых и эластиновых волокон. Это предоставляет врачу широкие возможности выбора применения «холодной плазмы» при любом состоянии и патологии кожи.

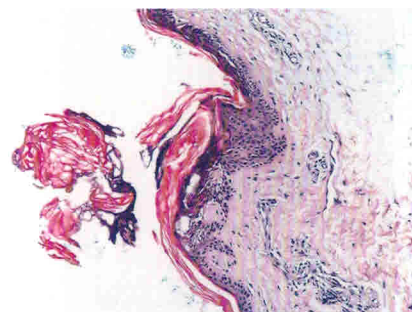


Рис. 12.13. Изменения при мощности 10.2

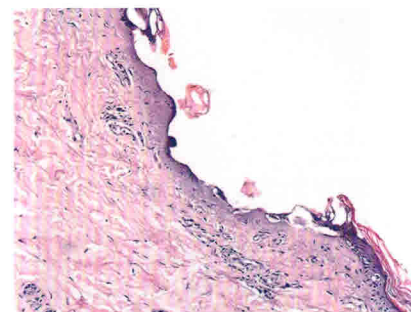


Рис. 12.14. Изменения при мощности 10.10

При работе с «холодной плазмой» врач застрахован от нанесения глубокой ожоговой травмы, которая может привести к формированию грубого рубца.

В начале своей работы использования «холодной плазмы» при атрофических рубцах мы использовали метод подбора мощности. Для этого вначале обрабатывали небольшой участок рубца и наблюдали за процессом заживления. При подтверждении положительного результата обрабатывали весь рубец в подобранном режиме мощности.

До появления «холодной плазмы» термическое воздействие на кожу сводилось к разрезу, коагуляции и локальному прогреву в стиле «Термаж». Столь широкая «палитра» вариантов термического воздействия на кожу при воздействии «холодной плазмы» позволяет врачу выбрать режим «омоложения» кожи, косвенно сравнимый с воздействием химического пилинга различного состава и концентрации.



Рис. 12.15. Посттравматический рубец на внутренней поверхности бедра



Рис. 12.16. Участок обработан «холодной плазмой»



Рис. 12.17. Через 1 нед после обработки «холодной плазмой» сформировалась довольно грубая корочка, что говорит о выборе слишком большой мощности



Рис. 12.18. Через 2 нед после обработки «холодной плазмой» остается легкая гиперемия в области обработки. Определяется выравнивание рельефа рубца относительно окружающих тканей



Рис. 12.19. Вся поверхность рубца, за исключением контрольного участка, обработана «холодной плазмой» в режиме 2.2

«Холодная плазма» при лечении атрофических рубцов (стрий)

До проведения процедуры в области рубца проводили измерение исходного микрокровотока с помощью лазер-доплера на аппарате «Лазма» (Россия). Учитывая «минус-ткань» в области рубца (рис. 12.20), в подкожную клетчатку 3–4 проходами иглой 30G вводили стимулятор неокollaгеногенеза. Затем обрабатывали поверхность рубца «холодной плазмой» в режимах 2.2–2.4 с захватыванием края здоровой кожи на 2–3 мм.

По горизонтальной и вертикальной оси участка кожи со стриями проводили исследование микрокровотока с шагом измерения в 1 см (рис. 12.21). Отмечали на коже полученные значения в у.е. После этого выбирали участок кожи со стриями (примерно 5×4 см) и проводили пробный сеанс лечения (рис. 12.22).

I этапом процедуры проводили инъекции ГК + Zn иглой 30G, линейно, подкожно, 2–3 прохода иглы в зависимости от ширины атрофического рубца. Расход препарата — 0,01–0,02 мл в 1 инъекции. После этого проводили обработку поверхности атрофического рубца «холодной плазмой» в режиме 2–3.



Рис. 12.20. Исходная картина участка кожи на передней поверхности бедра с атрофическими рубцами

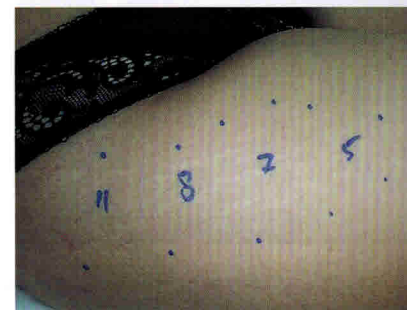


Рис. 12.21. Значение микрокровотока в условных единицах в разных областях зоны кожи с атрофическими рубцами