

УДК [617.5-089.844-851:616.5]:616-001.4-022-036.12-003.9-037-071

Рубанов Л.Н.<sup>1</sup>, Ярец Ю.И.<sup>1</sup>, Дундаров З.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Rubanov L.<sup>1</sup>, Yarets Y.<sup>1</sup>, Dundarov Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Аутодермопластика в лечении хронических ран: критерии эффективности подготовки к пластическому закрытию и прогнозирование результата

Skin grafting in chronic wound treatment: the criteria of effectiveness of surgical closure preparation and prognosis of the result

### Резюме

В обзоре приведены сведения об использовании метода аутодермопластики в хирургическом лечении ран, указаны критерии эффективности ее проведения. Дана информация о механизмах формирования пролонгированного патологического воспаления и хронизации раневого заживления, включающих инфекционный процесс и дисбаланс иммунных механизмов. Акцентировано внимание на проблеме интерпретации результатов клинической оценки хронической раны перед проведением АДП. С учетом современных взглядов на патогенез хронического раневого процесса определена необходимость поиска новых критериев мониторинга заживления, готовности раны к пластическому закрытию и прогнозирования его результата.

**Ключевые слова:** аутодермопластика, хроническая рана, мониторинг раневого процесса, критерии готовности раны.

### Abstract

The review provides information on use of skin grafting in surgical treatment of wounds. There are given the criteria of skin grafting effectiveness. There is presented the information about the mechanisms of prolonged pathological inflammation and chronic wound healing, including infectious process and imbalance of immune mechanisms. There is paid attention to the problem of interpretation of the clinical assessment results of the chronic wound before skin grafting. According to the modern ideas about the pathogenesis of chronic wound process, there was underlined the need of the new criteria of healing monitoring, readiness of wound to surgical closure, and prognosis of the results of skin grafting.

**Keywords:** skin grafting, chronic wound, wound healing monitoring, readiness of wound to surgical closure.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения хирургии и клинической фармакологии, частота выявления хронических ран (ХР) остается постоянной, а в последнее десятилетие прослеживается явная тенденция к омоложению данного контингента пациентов [1, 2]. В развивающихся странах 1–2% популяции страдает хроническими ранами (ХР) [3]. Высокая распространенность хронических ран также приходится и на экономически развитые страны [4]. Частота заболевания в России и Западной Европе составляет от 1 до 4% населения и остается неизменной многие годы [5, 6]. Так, среди российских граждан насчитывается более 2,5 млн пациентов с трофическими язвами нижних конечностей [7]. В США ХР различной этиологии страдают до 6,5 млн пациентов, на лечение этой категории пациентов ежегодно затрачивается 25 миллиардов долларов. Лечение ХР увеличивает расходы бюджета здравоохранения европейских стран на 2–4% [8, 9].

Наличие ХР, создавая косметический дефект, сопровождаясь болевыми ощущениями, существенно нарушает качество жизни пациента; осложнения ХР представляют целый перечень состояний, включая сепсис и амлутацию. При этом, как показывают исследования, более 50% таких пациентов находятся в трудоспособном возрасте, наличие ХР значительно ухудшает качество их жизни. В свою очередь, длительное, иногда годами продолжающееся лечение ХР приводит к значительным финансовым затратам, которые превращают проблему ХР в социально-экономическую [4, 7, 8, 9].

Современные местные перевязочные средства, применяемые при лечении ХР, позволяют ликвидировать нарушения кровотока, добиться очищения раны, но раневой дефект при этом в ряде случаев сохраняется [7]. В таких случаях единственным эффективным методом в комплексе лечения пациентов является проведение пластических операций, предусматривающих замещение утраченного покрова кожей аутологичного происхождения [1, 10, 11]. Одним из наиболее распространенных таких способов закрытия ХР различной этиологии является аутодермопластика (АДП).

### **Результативность АДП в комбустиологии**

Совокупность способов свободной кожной пластики можно условно разделить на два принципиально различных типа: полнослойную кожную пластику и АДП расщепленным лоскутом. Безусловно, полнослойная кожная пластика обладает рядом преимуществ, поскольку в этом случае мы имеем дело с реконструкцией полноценного кожного покрова, однако она не всегда выполнима по ряду объективных и субъективных причин. Пластика ран расщепленным кожным лоскутом из эпидермиса и части сосочкового слоя дермы возможна благодаря питанию лоскута за счет диффузии веществ с раневой поверхности, а заживление донорской раны происходит в течение 2–3 нед. за счет регенерации глубже лежащих слоев кожи [12].

Как известно, АДП является основным радикальным патогенетическим методом оперативного лечения глубоких ожогов, когда пластическое закрытие производят после иссечения омертвевших тканей (некрэктомии). Это связано с тем, что самостоятельное заживление, протекающее при таких ранах под струпом, приводит к формированию пато-

логических рубцов, деформаций и косметических дефектов [12, 13, 14]. В связи с этим большинство исследований, посвященных поиску критериев готовности гранулирующей раны к АДП, позволяющих определить оптимальные сроки, методы выполнения хирургического вмешательства, а также лечебную тактику в послеоперационном периоде проводится именно в области комбустиологии.

Полное приживление трансплантатов и неосложненное течение местных репаративных процессов являются критериями эффективности выполненной АДП [14]. Оценку клинической эффективности различных вариантов свободной кожной пластики проводят по проценту площади прижившегося аутодермального лоскута и полноты его приживления, количеству раневых послеоперационных осложнений, времени, необходимому для полного заживления (эпителизации раны), продолжительности стационарного лечения после закрытия раневого дефекта. Динамику приживления оценивают на основании цвета лоскута, степени его фиксации, выраженности экссудации. Так, по мнению большинства авторов, полным считается приживление трансплантата на площади 90–100%, при котором цвет полностью фиксированного лоскута не отличается от цвета кожных покровов, с отсутствием экссудации [15]. При площади приживления менее 90% результат АДП оценивается как частичное приживление [11, 14], а приживление менее 60% трансплантата в настоящее время не признается приемлемым исходом операции [12, 14, 15].

В свою очередь, неудовлетворительная АДП предполагает необходимость выполнения повторной операции или длительного консервативного лечения ран, что всегда приводит к увеличению сроков пребывания пациента в стационаре. Для обозначения неэффективности выполненной операции АДП в комбустиологии используют термин «лизис», он противоположен понятию «приживление» трансплантатов. Евтеевым А.А. с соавт. (2011) была предложена классификация неудачных результатов АДП, сопровождаемой «лизисом» аутодермотрансплантатов. Согласно классификации Евтеева А.А. выделены основные группы причин «лизиса» в послеоперационном периоде, к которым были отнесены общие причины, связанные с состоянием пациента (наличие аутоиммунных заболеваний, присоединение инфекции и др.), и технические, обусловленные дефектами подготовки ран и нарушениями технологии оперативного вмешательства (выполнение АДП на недостаточно подготовленную гранулирующую рану, дефекты трансплантатов и их укладки, недостаточность мероприятий по профилактике подвижности трансплантатов и др.) [14].

#### **Эффективность подготовки раны к АДП: критерии готовности**

Получение положительных результатов АДП во многом зависит от правильно выбранных сроков оперативного вмешательства, поскольку даже безупречно выполненная в техническом отношении операция не дает гарантий успешного приживления лоскута. С морфологической точки зрения оптимальным моментом проведения АДП является вторая фаза раневого процесса, когда на фоне затихания воспалительных процессов и нарастания репаративных процессов появляется грануляционная ткань, восстанавливаются кровотоки, идентифицируется достаточная плотность элементов микроциркуляторного русла [16].

На основании этого для категории ожоговых ран определены клинические визуальные критерии готовности раневой поверхности к АДП, которые в настоящее время являются рекомендованными большинством специалистов [10, 17, 18]. К ним относят:

- отсутствие признаков воспаления,
- отсутствие выраженной экссудации и гнойного отделяемого из раны,
- высокую адгезивность раны,
- наличие краевой эпителизации,
- характерный внешний вид грануляций при их наличии: зрелые мелкозернистые красные или ярко-розовые.

В свою очередь, по данным разных авторов, эффективность АДП в комплексном лечении пациентов с ХР может достигать 98% при соблюдении ряда условий как со стороны реципиентной раны (отсутствие признаков инфекции, участков некроза, появление зрелых грануляций и краевой эпителизации), так и со стороны расщепленного лоскута [11, 19, 20].

Однако по другим данным, даже при достижении полной клинической готовности к АДП процент развития осложнений пластического закрытия ран в виде нестабильности трансплантата, а также развития некроза и лизиса пересаженного лоскута составляет от 4 до 30% [14, 15, 21, 22].

В настоящее время большинством исследователей признается, что принятие во внимание только клинического состояния раны при определении оптимального момента для выполнения АДП является недостаточным. Как известно, заживление ран – это динамический, многофазный процесс, который вовлекает в себя взаимодействия молекул внеклеточного матрикса, медиаторов, различных резидентных клеток и мигрировавших подтипов лейкоцитов. В основе раневого заживления лежат такие типовые патофизиологические процессы, как воспаление, нарушения микроциркуляции, периферического кровообращения и тканевого роста, направленные на восстановление кожного покрова и обретения прочности [23]. Кроме того, исследования последних лет в области биохимии, патофизиологии, иммунологии объясняют новые механизмы формирования пролонгированного патологического воспаления и хронизации раневого заживления, включающие инфекционный процесс и дисбаланс иммунных механизмов. В связи с особенностями патогенеза регистрация полного комплекса клинических критериев готовности в случаях ХР не всегда возможна, поэтому возникает проблема интерпретации результатов клинической оценки раны перед проведением АДП [24]. Своевременная регистрация местных и системных изменений в процессе подготовки раны к АДП позволит оценить эффективность течения заживления или выявить его остановку [25]. В связи с этим предпринимаются попытки поиска таких патогенетически обоснованных критериев, определяющих эффективную подготовку раны к пластическому закрытию и прогноз результата ее выполнения.

#### **Состояние местных процессов регенерации как критерий готовности к АДП**

Для объективной оценки состояния местных процессов регенерации и конкретизации различных нарушений и отклонений в заживлении раны используют морфологическое исследование, одним из направле-

ний которого является анализ цитограмм [26]. В настоящее время имеется ряд модификаций цитологического метода, которые имеют свои преимущества и недостатки. Наиболее часто используемым и представленным в публикациях является метод «раневых отпечатков», разработанный М.П. Покровской и М.С. Макаровым еще в 1947 г. Предпочтение этому методу отдается по причине простоты и безопасности получения материала. Основным недостатком этого метода является отсутствие конкретных количественных показателей, выражающих частоту нахождения разных клеточных элементов в ране. Кроме того, исследованию подвергается по существу раневой экссудат, что дает возможность хорошо изучить клеточные реакции самого поверхностного слоя раны, в то время как собственно регенеративные процессы остаются недостаточно изученными. В препарат попадают клеточные элементы из двух верхних слоев раны (лейкоцитарного и сосудистого), которые изолируют недифференцированными элементами соединительной ткани в виде различных переходных форм своего развития.

М.Ф. Камаевым еще в 1954 г. был предложен метод «поверхностной биопсии» раны, согласно которому материал собирается не путем прикладывания к ране предметного стекла, как в методе «отпечатков», а посредством легкого соскоба поверхностного слоя раны шпателем или ручкой хирургического скальпеля. В полученных мазках проводится анализ содержания клеточных элементов с выражением результатов в виде типов цитограмм. Преимуществом метода является возможность получения элементов не только экссудата и поверхностного слоя раны, но и слоя новообразованных клеток. Цитограммы, полученные таким образом, дают значительно больше данных для суждения о течении регенеративных процессов в ране, чем при исследовании по методу «отпечатков». В связи с этим данный метод используется и в настоящее время для описания изменений в ране.

Информативным для отражения динамики происходящих в ране изменений является вычисление процентного соотношения полученных клеток (при условии получения материала методом поверхностной биопсии), а не с помощью условных обозначений крестами (при получении материала методом отпечатков). На основании комбинации клеточных элементов выделяют различные типы цитологической картины, соответствующие стадиям раневого процесса – дегенеративно-некротический, дегенеративно-воспалительный, регенеративно-воспалительный, регенеративный [26]. Использование при интерпретации типов цитограмм помогает более четко формулировать результаты цитологического исследования ран и облегчает сопоставление этих результатов с клиническими данными.

За положительную динамику в цитологической картине раны принимают смену дегенеративно-воспалительного типа цитограммы на воспалительно-регенеративный и регенеративный, характеризующийся уменьшением количества нейтрофилов, увеличением количества макрофагов, появлением отдельных фибробластов и фибробластоподобных клеток. Указанная цитологическая картина является критерием эффективности подготовки ХР и ее готовности к АДП [15, 27, 28].

Для обеспечения полноты оценки регенераторных возможностей раны в процессе определения готовности раны к АДП также проводят

гистологическое исследование. Так, в работе Усова В.В. (2004) для получения общей картины динамики раневого процесса ткани окрашивали гематоксилин-эозином. Состояние соединительной ткани изучали с использованием окраски по Ван-Гизону и альциановым синим. Также определяли активность синтеза ДНК методом Браше. Степень зрелости и функциональную активность стенок растущих сосудов определяли по активности транспортного фермента – щелочной фосфатазы. Регенераторный потенциал клеточных элементов, составляющих ожоговую рану, дополнительно был подтвержден определением экспрессии гена Ki 67. Автором было сделано заключение о необходимости хирургического укрытия ожоговой раны в течение 10–14 сут. с момента ее получения, так как в эти сроки сохраняется достаточная пролиферативная активность и регенераторный потенциал клеток, наблюдается максимальное количество капилляров и их высокая функциональная активность. В свою очередь, установлено, что в более поздние сроки (с 14–15 сут.) начинает выявляться рубцовое перерождение соединительной ткани, возникает редукция и облитерация капилляров, воспалительный процесс приобретает хронический характер. Наличие таких гистологических признаков сочетается с неудачным результатом АДП [29].

Повышение объективности морфологического исследования раневого дефекта обеспечивает иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к различным клеткам раневого процесса, позволяющее наиболее объективно оценить клеточный ответ в срезах ткани, а не только в слое клеток, удаленных с поверхности раны путем поверхностной биопсии. В литературе встречаются сведения о повышении плотности сосудов и экспрессии маркера эндотелия сосудов (CD31), снижении маркера макрофагов (CD68) и лимфоцитов (CD45), указывающие на оптимальный момент проведения АДП [30]. Морозов С.А. с соавт. (2013) учитывали экспрессию CD34 на эндотелиоцитах при оценке эффективности подготовки раны к АДП [31].

#### **Инфекционный процесс в ране как фактор, определяющий результат АДП**

Как известно, интактная кожа, являясь одним из компонентов неспецифической иммунологической резистентности, служит надежным барьером для проникновения инфекции. Повреждение кожи создает входные ворота для внедрения различных патогенов, а наличие раны обеспечивает благоприятную, богатую питательными веществами среду, способствующую микробной колонизации, развитию инфекционного процесса [32].

Значение микроорганизмов для заживления раны до сих пор обсуждается. Положительная роль микробной контаминации заключается в привлечении в рану нейтрофилов и моноцитов, повышения количества макрофагов, что необходимо для индукции образования коллагена. Дальнейшее увеличение количества бактерий сопровождается активацией местных и системных механизмов иммунологической резистентности, повышением выработки протеаз и активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждение тканей. Избыточное количество бактерий влияет на качество созревающей грануляционной ткани, формируемой в течение 3-й фазы раневого процесса, также нарушает процесс образования рубца в фазу ремоделирования [33].

В связи с этим ряд авторов связывает неудачные результаты АДП с микробным обсеменением и инвазией микроорганизмов в толщу грануляционной ткани.

Так, в ретроспективном исследовании Т. Нюгсберг (2011) исход АДП у пациентов с хроническими венозными язвами в виде отторжения или частичного приживления пересаженного кожного лоскута коррелировал с присутствием в ране *P. aeruginosa*, детектированным культуральным методом и методом PNA-FISH. Было показано, что только 33% ран, содержащих *P. Aeruginosa*, заживали после АДП, в отличие от ран, не содержащих *P. aeruginosa*, в которых заживление происходило в 77% случаев. С использованием метода логистической регрессии авторами было выявлено отсутствие связи исхода приживления с полом, возрастом, потреблением алкоголя, курением, наличием сопутствующей патологии, размером и давностью раны. *P. aeruginosa* оказалась единственным предиктором приживления. Авторами выдвинута гипотеза о роли микробного фактора в процессе приживления аутодермотрансплантата и указано на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении [34]. Связь отторжения аутодермотрансплантата с наличием в ране *P. aeruginosa* было показано и в других исследованиях [35]. По мнению Рисман Б.С. (2011), критерием готовности раны к АДП необходимо считать уровень микробной обсемененности не более  $10^4$  КОЕ/г ткани при обязательном сочетании с воспалительно-репаративным типом цитогаммы. Юровой Ю.В. (2012) допустимым порогом уровня микробной обсемененности раны на момент АДП определена величина  $10^3$  КОЕ/мл отделяемого (диагностическая чувствительность 100%, специфичность 81%).

С другой стороны, в ряде случаев рана продолжает заживать, несмотря даже на высокий уровень бактериальной контаминации. Эта способность определяется возможностями иммунной системы макроорганизма противостоять патогенным факторам микрофлоры и сдерживать ее повреждающую активность. На основании этого считают, что оценка состояния воспалительного процесса, обеспечиваемого факторами врожденного и адаптивного иммунитета, является более информативной для определения эффективности подготовки раны к АДП и прогнозирования исходов оперативного восстановления кожного покрова.

#### **Мониторинг клеточных воспалительных реакций для определения эффективности подготовки ХР к АДП**

Современная стратегия лечения ХР – wound bed preparation – предполагает «выведение» ХР на естественную траекторию заживления, что по сути представляет собой перевод хронической раны в острую, с последующим пластическим закрытием или самостоятельным заживлением [36]. Учитывая, что основные отличия между острой и хронической раной проявляются именно на воспалительной стадии репаративного процесса, оценка событий именно этого этапа будет иметь наиболее высокие показатели диагностической информативности для определения эффективности подготовки ХР к АДП.

Воспалительный процесс, направленный на борьбу с микробным патогеном, и восстановление поврежденного кожного покрова при острой ране происходит за определенный промежуток времени.



В случае ХР репаративный процесс тормозится на этапе воспаления и приобретает пролонгированный патологический характер за счет возникновения дисбаланса в работе прежде всего факторов врожденного иммунитета. Так, основные клеточные изменения при ХР включают дополнительное привлечение и задержку полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в ране, роль которых в задержке заживления реализуется через гиперпродукцию АФК, протеиназ, которые вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса [36, 37]. Если в острой ране активизированные ПЯЛ находятся в течение первых 72 ч, то в ХР нейтрофилы в значительном количестве присутствуют в течение всего процесса заживления [37]. Избыточное нахождение ПЯЛ в ране приводит к повреждению окружающих рану тканей, снижает способность фибробластов к продукции внеклеточного матрикса, угнетает миграцию кератиноцитов. Несмотря на активную аккумуляцию в ранах ПЯЛ, деятельность их оказывается не полностью эффективной, бактерии продолжают персистировать. Доказано, что функция ПЯЛ в обеспечении процессов пролиферации, редокс-реакций и раневом заживлении нарушена в ХР по сравнению с ОР [4].

Учитывая патогенетическую роль ПЯЛ в течение хронического раневого процесса, оценка их функциональной активности может явиться ценным диагностическим критерием при мониторинге лечения ХР. Нейтрофилы выполняют микробицидные функции посредством фагоцитоза и продукции АФК. Гиперпродукция АФК в самих ПЯЛ может приводить к нарушению функций, повреждению и гибели клеток вследствие развития окислительного стресса [38].

Простыми и доступными методами оценки функциональной активности ПЯЛ являются тесты анализа фагоцитоза и НСТ-тест (с нитросиним тетразолием), выполняемые для лейкоцитов периферической крови. Определена диагностическая и прогностическая роль НСТ-теста при другой воспалительной патологии (острый панкреатит) – исходно низкий показатель стимулированной реакции по отношению к спонтанной свидетельствовал о снижении резистентности организма и низкой микробицидной активности ПЯЛ, динамика НСТ-теста позволяла своевременно определить осложненное течение заболевания и обосновывала смену тактики лечения с консервативной на оперативную [39].

Оценка кислород-продуцирующей активности ПЯЛ у пациентов с ХР поможет определить момент готовности раны к выполнению пластического закрытия. Чистые раны, как известно, должны быть закрыты в максимально быстрые сроки – для предупреждения развития раневой инфекции. Однако сильно контаминированная, содержащая нежизнеспособные ткани ХР нуждается в первоочередной очистке перед закрытием. Отсрочка закрытия раны необходима для того, чтобы ПЯЛ в максимальной степени осуществили свою функцию. В процессе борьбы с инфекцией ПЯЛ потребляет большое количество кислорода для выработки АФК. В связи с этим несвоевременное закрытие раны вызывает состояние гипоксии. В результате ПЯЛ окажется неспособным полноценно синтезировать АФК, и борьба с инфекцией станет неэффективной, что может явиться причиной осложнений пластического закрытия раны. Определение момента, когда ПЯЛ не активирует свои кислород-зависимые механизмы, фагоцитоз был эффективен и ХР уже



не нуждается в ПЯЛ – они начали фагоцитироваться макрофагами, может явиться дополнительным критерием для констатации готовности раны к хирургическому закрытию. Элиминация ПЯЛ является важным этапом стихания воспалительных явлений, это позволяет развивающимся кератиноцитам пролиферировать и мигрировать. Сочетание лабораторных методов оценки функции ПЯЛ крови с морфологическим исследованием ран позволит оценить динамику снижения ПЯЛ в ране, увеличения макрофагов, а также установить момент перевода хронической раны в острую, что необходимо для выполнения пластического закрытия.

Другая функция ПЯЛ – апоптоз – выступает доминирующим звеном патогенеза воспалительных заболеваний, поскольку быстро развивающаяся спонтанная и активированная элиминация эффекторных клеток обеспечивает сдерживающий механизм поражения тканей для развития прогрессирующего воспаления. Дизрегуляция апоптоза ПЯЛ, вовлеченных в процесс острого воспаления в различных тканях, может приводить к пролонгации и хронизации воспалительного процесса [38]. Это является основанием для использования оценки данной функции ПЯЛ в процессе определения эффективности подготовки ХР к АДП. Задержка апоптоза ПЯЛ способствует повреждению эндотелия и развитию митохондриально-микроциркуляторного дистресса, что будет влиять на качество созревающей грануляционной ткани [40].

В 2004 г. была открыта новая функция ПЯЛ – внеклеточный захват патогенов путем формирования внеклеточных ловушек. Процесс формирования внеклеточных ловушек является функцией, альтернативной фагоцитозу, а возможно, и более эффективной [41]. Этот механизм антимикробной защиты, который осуществляется ПЯЛ и в наибольшей степени работает в тканях и на поверхности слизистых, был назван термином NETosis. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) – это экстрацеллюлярные сетеподобные структуры, состоящие из ДНК и ферментов, секретируемые ПЯЛ в ответ на микробные и немикробные стимулы. Процесс образования NET заканчивается гибелью нейтрофила [41].

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что образование экстрацеллюлярных сетей в ответ на стимуляцию ПЯЛ начинается после 2-часовой инкубации [41]. Это дает основание предполагать, что в условиях организма формирование NET обеспечивает киллинг микробов в случае неэффективного фагоцитоза, развитием которого сопровождается хронический раневой процесс. Изучение образования NET у пациентов с ХР может быть использовано в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия АДП.

#### **Показатели свободнорадикального окисления как критерии эффективности функций ПЯЛ в условиях раневого процесса**

Как уже ранее указывалось, в процессе осуществления своих основных функций по уничтожению микробного фактора и очищения раны ПЯЛ синтезирует большое количество АФК. В свою очередь, избыток ПЯЛ, характерный для ХР, создает микросреду высокой прооксидантной активности [38]. Основным субстратом свободнорадикальных процессов являются фосфолипиды мембран клеток и клеточных органелл. Непосредственное взаимодействие АФК с этими соединениями вызы-

вадет увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК и интермедиаты ПОЛ оказываются вовлечены во все стадии заживления раны, такие как миграция, адгезия, пролиферация, неоваскуляризация и ремоделирование. Показано, что ПОЛ на ранних стадиях заживления раны способствуют развитию соединительной ткани, усиливают аккумуляцию макрофагов в зоне раны, активируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [43]. Одновременно продукты ПОЛ выступают элементом защиты от чужеродных объектов, так как обладают антибактериальным действием, обеспечивая эффекторную функцию ПЯЛ [44]. Важная адаптационная роль ПОЛ проявляется в ограничении избыточного влияния многочисленных медиаторов воспаления [43]. Как известно, для осуществления процесса репарации необходима резорбция некротизированной ткани, которая также обеспечивается с участием свободно-радикальных процессов. АФК, продуцируемые различными клетками, – нейтрофилами, макрофагами, моноцитами, эндотелием, – денатурируют и подвергают протеолизу продукты некроза, поэтому ПОЛ рассматривается как физиологический этап воспаления, один из компонентов поддержания «чистоты» внутренней среды организма [45]. Учитывая важнейшую роль свободнорадикальных реакций в процессе заживления, определение показателей, отражающих выраженность этих явлений, будет информативной для оценки подготовки раны к АДП.

Ранее нами было показано, что на фоне раневого процесса, вызванного локальными глубокими ожогами, у пациентов появляется дисбаланс в распределении ПОЛ между плазмой и эритроцитами крови. Дисбаланс исчезал при приживлении аутодермотрансплантата, но усугублялся при его лизисе. На основании этого нами был разработан расчетный индекс, который позволял оценить устойчивость мембран эритроцитов к окислительному стрессу и прогнозировать исход АДП (чувствительность – 90%, специфичность – 82%) [46]. Также были определены пороговые значения концентраций определенных параметров ПОЛ: вторичных (сопряженных триенов) и конечных (оснований Шиффа), предсказательная ценность которых в прогнозировании исходов АДП составляла 94% [47].

#### **Параметры адаптивного иммунного ответа в мониторинге эффективности подготовки ХР к АДП**

Гуморальные и клеточные факторы адаптивного иммунного ответа, так же как и клетки неспецифической резистентности (нейтрофилы, макрофаги), оказывают влияние на раневое заживление. Так, Т-клетки появляются в очаге раны в воспалительной фазе заживления раны, спустя 4 дня после повреждения. После подавления инфекции и закрытия раны, Т-лимфоциты составляют самую большую субпопуляцию лейкоцитов раны. Субпопуляции Т-лимфоцитов – Th-1 и Th-2-клетки – регулируют микросреду раны, секретируя различные профили цитокинов [4]. Th1-клетки экспрессируют INF- $\gamma$ , IL-2, и TNF- $\alpha$ , тогда как Th2-клетки – IL-4, -5, и -10. Экспрессия этих наборов цитокинов связана с разнообразными процессами ремоделирования ткани. Т-лимфоциты также могут влиять на заживление прямыми межклеточными взаимодействиями с резидентными и нерезидентными клетками в очаге раны. Это послужило основанием для использования показателей специфической иммунной

резистентности как для оценки течения репаративного процесса при ХР, так для прогнозирования результата из пластического закрытия. Так, M.A. Loots et al. [48] показали, что при ХР снижено значение отношения CD4+/CD8+, что говорит о преобладании Т-цитотоксических лимфоцитов. А.В. Романовский с соавт. в 2009 г. использовал показатели иммунограммы (CD3+, CD4+, CD8+-клетки, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, CD19+, IgG, IgA, IgM) для определения особенностей иммунореактивности у пациентов с трофическими язвами на фоне варикозной болезни нижних конечностей. Авторами было установлено, что у данной категории пациентов развивается вторичный иммунодефицит комбинированного характера, выраженность которого коррелирует с осложненным характером заболевания [49].

Пивоваровой Л.П. с соавт. (2013) для уточнения готовности раны к АДП было рекомендовано определение адгезионной молекулы CD18+ накануне АДП. Повышение относительного содержания CD18+ в крови более 73,5% и CD4+-моноклеаров более 41% авторами определялась как признак чрезмерной активации воспалительной реакции. На основании этого прогнозировался возможный неблагоприятный исход АДП, что, по мнению исследователей, являлось показанием отсрочки выполнения операции и продолжения лечения, направленного на снижение интенсивности инфекционно-воспалительных проявлений [50].

Существует мнение, что в процессе приживления аутодермотрансплантата в результате аутоенсибилизации происходит выработка антител к клеточным структурам кератиноцитов, что является причиной регресса лоскутов в послеоперационном периоде. Это послужило обоснованием для проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными препаратами в дооперационном периоде АДП [17]. Однако несмотря на сокращения количества повторных операций по пересадке расщепленных аутодермотрансплантатов, исследователи не обнаружили связи со степенью иммунологических нарушений в виде роста титра антиядерных антител. Аналогичные результаты получили Юрова Ю.В. 2014 с соавт. – среди определяемых показателей неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета аутоантитела (в данном исследовании – к двухспиральной ДНК) не нашли диагностического применения в качестве критериев прогноза результата АДП [35].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многообразие современных методов лечения хронических ран, приоритет полноценного восстановления утраченного кожного покрова остается за аутодермопластикой. Результативность пластического закрытия раневого дефекта обеспечивается его качественной подготовкой, критерии эффективности которой наиболее изучены в комбустиологии. Особенности патогенеза хронического раневого процесса в виде патологического воспаления на фоне существующего дисбаланса иммунных механизмов обосновывает необходимость поиска новых критериев мониторинга раневого процесса, готовности раны к пластическому закрытию и прогнозирования его результата.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vinnik Y., Salmina A., Drobusheskaya A., Teplyakova O. (2011) Kletochnye tehnologii i tkanevaya inzheneriya v lechenii dlitel'no ne zazhivayushih ran [Cell technology and tissue engineering in the treatment of chronic wounds]. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*, vol. 4, no 2, pp. 392–397.
2. Torre J., Chambers J. (2008) Wound healing, chronic wounds (electronic journal). Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452>.
3. Wolff T., Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K., Thomsen T. (2011) *Influence of Microorganisms on the Healing of Skin Grafts from Chronic Venous Leg Wounds. Skin Grafts – Indications, Applications and Current Research*. InTech, pp. 277–290.
4. Trøstrup H., Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K. (2013) What is new in the understanding of non-healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies. *Ulcers, Hindawi Publishing Corporation* (electronic journal). Article ID 625934: 8 ps.
5. Kirienko A., Grigoryan A., Zolotuhin I. (2003) Sovremennyye principy lecheniya hronicheskoy venoznoy nedostatochnosti [Modern principles of treatment of chronic venous insufficiency]. *Consilium medicum*, vol. 5, no 6, pp. 18–25.
6. Kudykin M. (2008) Kompleksnoe lechenie troficheskikh yazv [Complex treatment of venous ulcers]. *Flebologiya*, no 3, pp. 16–20.
7. Obolenskij V., Rodoman G., Nikitin V. (2009) Troficheskie yazvy nizhnih konechnostej – obzor problemy. [Trophic ulcers of the lower extremities – an overview of the problem]. *Russkij medicinskij zhurnal*, vol. 25, pp. 1647–1663.
8. Gottrup F. (2004) Specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical facilities in the treatment of chronic wounds. *Am J Surg*, vol. 187, pp. 385–435.
9. Sen C., Gordillo G., Roy S., Kirsner R., Lambert L. (2009) Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*, vol. 17, no 6, pp. 763–771.
10. Bogdan V., Tolstov D., Bagatka S., Zafranskaya M. (2012) Biologicheskie efekty trombocitarnykh koncentratov v kul'ture fibroblastov kozhi cheloveka [Biological effects of platelet concentrates in cultured fibroblasts of human skin]. *Medicinskij zhurnal*, no 2, pp. 22–25.
11. Kopylovich V., Nikitenko V., Mihanov V. (2014) Autodermplastiki s ispol'zovaniem preparata «Vinfar» na osnove novogo faktora rosta fibroblastov [Skin grafting with the drug «Vinfar» based on the new fibroblast growth factor]. *Hirurg*, no 1, pp. 50–56.
12. Pleshkov A., Shapovalov S., Panov A. (2015) Hirurgicheskie lechenie postradavshih ot ozhogov (obzor literatury) [Surgical treatment of burned patients (review)]. *Kombustologiya* (electronic resource), vol. 54. Available at: [http://combustiolog.ru/number\\_journal/number-54-2015/](http://combustiolog.ru/number_journal/number-54-2015/).
13. Chmyryov I., Skvorcov Y., Kichemasov S. (2010) Ispol'zovanie prontosana posle pozdnej nekrektomii pri glubokih ozhogah [Prontosan usage after late necrectomy in deep burns]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*, vol. 5, no 2, pp. 49–54.
14. Evteev A., Tyurnikov Yu., Sherstnev R., Astaf'ev I. (2011) Kombustologiya: k voprosu ob ocenke effektivnosti autodermplastiki. Regressivnyye metamorfozy kozhnykh transplantatov [Combustiology: evaluating the effectiveness of skin grafting. Regressive metamorphosis of skin grafts]. *Neudachi autodermplastiki* [Skin grafts failures], Moscow: M.: RA IL'F. (in Russian).
15. Risman B. (2011) Differencirovannaya taktika zakrytiya posleoperacionnykh defektov kozhi u pacientov s gnojno-nekroticheskimi oslozhneniyami sindroma diabeticheskoy stopy [Differentiated tactics of closure of postoperative skin defects in patients with complications of diabetic foot syndrome]. *Novosti hirurgii*, vol. 19, no 2, pp. 66–71.
16. Reva G., Reva I., Yamamoto T., Usov V., Novikov A. (2013) Vzaimodejstvie immunocitov v reparativnoj regeneracii kozhi [Immune cells interactions in reparative skin regeneration]. *Fundamental'nye issledovaniya*, no 9 (chast' 3), pp. 453–459.
17. Soloshenko V. (2015) Profilaktika lizisa autodermotransplantatov v hirurgicheskom lechenii glubokih ozhogov [Prevention of skin graft failure in surgical treatment of deep burns]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, vol. 15, no 2, pp. 69–72.

18. Fistał E., Kozinec G., Samojlenko G., Nosenko V. (2005). *Kombustiologiya* [Combustiology]. Doneck. (in Russian).
19. Ganzhij V., Tancura P. (2010) Kachestvo zhizni pacientov s troficheskimi yazvami razlichnogo geneza do i posle autodermoplastiki [Life quality of patients with trophic ulcers of different genesis before and after skin grafting]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, vol. 12, no 1, pp. 7–9.
20. Sopko O. (2010) Nash opyt autodermoplastiki pri troficheskikh yazvakh nizhnih konechnostej razlichnoj etiologii [Our experience of skin grafting in trophic ulcers of the lower limbs of different etiology]. *Hirurgiya Ukrainy*, no 3, pp. 63–66.
21. Paramonov B., Poremskij Ya., Yablonskij V. (2000) *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachej* [Burns: a guide for physicians]. SPb.: SpecLit. (in Russian).
22. Garcia-Roca R., Lasko D. *Complications of skin grafting. Complication in surgery and trauma*. Florida, USA: CRP Press, pp. 539–545. (in English).
23. Klein S., Schremli S., Dolderer J. (2013) Evidence-based topical management of chronic wounds according to the T.I.M.E. principle. *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 11, pp. 819–29.
24. Young L. (2012) Identifying infection in chronic wounds. *Wound Practice and Research*, vol. 20, no 20, pp. 38–44.
25. Miller C., Carville K., Newall N. Assessing bacterial burden in wounds: comparing clinical observation and wound swabs. *Int Wound J*, no 8, pp. 45–55.
26. Ueno C. (2006) Using physiology to improve surgical wound outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 117, no 7, pp. 59–71.
27. Bogdanec L. (2009) Stimulyaciya II–III stadii regeneracii venoznyh troficheskikh yazv gidroaktivnymi ranevymi pokrytiami [II–III stage regeneration stimulation with hydroactive wound dressing in venous trophic ulcers]. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, no 6, pp. 25–32.
28. Vasil'eva L. (2009) Morfologiya inficirovannoj hronicheskoj rany pri ee lechenii biologicheski aktivnymi preparatami naruzhnogo primeneniya [Morphology of chronic infected wounds during bioactive topical treatment]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, no 4, pp. 41–43.
29. Usov V. (2004) Morfofunkcional'naya ocenka gotovnosti ozhogovyh ran k autodermoplastike [Morphofunctional assessment of readiness of burn wounds to skin grafting]. *Uspehi sovremenogo estestvoznaniya*, no 11, pp. 101–102.
30. Bassetto F., Lancerotto L., Salmaso R., Pandis L. (2012) Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, vol. 65, no 1, pp. 91–99.
31. Morozov S., Gerasimov G., Grechanov O. Morfologicheskaya i immunogistohimicheskaya ocenka primeneniya dalargina pri lechenii vyalogranuliruyushhih ran i troficheskikh yazv nizhnih konechnostej [Morphological and immunohistochemical evaluation of dalargin in treatment of sluggishly granulating wounds and venous leg ulcers]. *Har'kovskaya hirurgicheskaya shkola*, vol. 59, no 2, pp. 141–145.
32. Scales B., Huffnagle G. (2013) The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J Pathol*, vol. 229, no 2, pp. 323–331.
33. Gurjala A., Geringer M., Seth A., Hong S. (2011) Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen*, vol. 19, p. 400.
34. Høgsberg T., Bjarnsholt T., Thomsen J., Kirketerp-Møller K. (2011) Success rate of split-thickness skin grafting of chronic venous leg ulcers depends on the presence of *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective study. *PLoS ONE*, vol. 6, no 5, pp. 1–6.
35. Yurova Yu., Shlyk I., Krylov P. (2012) Vozmozhnye prichiny lizisa autotransplantatov kozhi [Possible causes of skin grafting failure]. *Voprosy travmatologii i ortopedii* (electronic resource), vol. 3, no 2. Available at: [www.vto-journal.ru](http://www.vto-journal.ru).
36. Schultz G., Sibbald R., Falanga V. (2013) Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. *Wound Repair Regen*, vol. 11, Suppl. 1, pp. 1–28.
37. Bjarnsholt T. (2008) Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 16, pp. 2–10.

38. Ryazanceva N. (2010) Oksilitel'nyj stress v modulyacii apoptoza nejtrofilov v patogeneze ostryh vospalitel'nyh zabolevanij [Oxidative stress in modulation of neutrophils apoptosis in the pathogenesis of acute inflammatory diseases]. *Byulleten' SO RAMN*, vol. 30, no 5, pp. 58–63.
39. Shevlyayeva M. (2010) Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie NBT-testa pri razlichnyh formah ostrogo pankreatita [Diagnostic and prognostic value of the NBT-test in various forms of acute pancreatitis]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, vol. 123, no 9, pp. 171–175.
40. Nesterenko A. (2010) Apoptoz cirkuliruyushih nejtrofilov pri hirurgicheskom sepsise: patogeneticheskoe znachenie i prognosticheskie vozmozhnosti [Apoptosis of circulating neutrophils in surgical sepsis: pathogenetic significance and prognostic possibilities]. *Ukrainskij zhurnal hirurgii*, no 1, pp. 122–131.
41. Dolgushin I., Shishkova Yu., Savochkina A. (2009) *Nejtrofil'nye lovushki i metody ocenki funkcional'nogo statusa nejtrofilov* [Neutrophil traps and methods of assessment of the functional status of neutrophils]. Moscow. (in Russian).
42. Fuchs T. (2007) Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal of Cell Biology*, vol. 176, pp. 231–241.
43. Sen C. (2009) Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen*, vol. 17, no 1, pp. 1–18.
44. Song H. (2008) Wound healing effect of caffeic acid in skin-incised mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol*, vol. 12, pp. 343–347.
45. Yager D., Kulina R., Gilman L. Wound Fluids: a window into the wound environment? *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, vol. 6, no 4, pp. 262–272.
46. Novikova I., Yarets Yu., Nadyrov E., Rubanov L. (2010) Sposob prognozirovaniya lizisa kozhnogo autotransplantata: patent na izobretenie BY 13733 MPK A 61 B 5/00 G 01 N 33/00/ заявители GU «RNPC i E'Ch» UO «GomGMU» – № a 20080949; заявл. 17.07.2008 Opubl. 30.10.2010 g [Way of prognosis of skin graft lysis: patent for invention BY 13733 MPK A 61 B 5/00 G 01 N 33/00/ applicants SI "RSPC of RM and HE", EI "GSMU" - № a 20080949; submitted 17.07.2008, published 30.10.2010]. *Aficyjny byul. Nac. ce'ntr inte'lektual. ulasnasci*, Minsk, vol. 76, no 5, pp. 54–55.
47. Novikova I., Yarets Yu., Prokopovich A. (2012) Sposob prognozirovaniya ishoda operacii auto-dermoplastiki pri lokal'nom ozhoge: patent na izobretenie BY 16003 MPK A 61V 5/00 G 01N 33/50 / заявители GU «RNPC i E'Ch» UO «GomGMU» – № a 20091695; заявл. 30.11.2009. Opubl. 30.06.2012 g [Way of prognosis of autodermaplasty outcomes in local burn: patent for invention BY 16003 MPK A 61V 5/00 G 01N 33/50 / applicants SI "RSPC of RM and HE", EI "GSMU" - № a 20091695; submitted 30.11.2009, published 30.06.2012]. *Aficyjny byul. Nac. ce'ntr inte'lektual. ulasnasci*, Minsk, vol. 86, no 3, p. 69.
48. Loots M. (1998) Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J. Invest. Dermatol*, vol. 111, no 5, pp. 850–857.
49. Romanovskij A., Makarov V. (2006) Osobennosti immunoreaktivnosti u bol'nyh varikoznoj boleznyu nizhnih konechnostej, oslozhnennoj troficheskimi yazvami [Immunoreactivity features in patients with varicose veins of the lower extremities, complicated with trophic ulcers]. *Flebologiya*, vol. 5, no 2, pp. 57–62.
50. Pivovarova L., Shiyk I., Yurova Yu. (2013) Sostoyanie kletochnogo immuniteta i faktorov nespecificheskoj rezistentnosti u pacientov s tyazhelej termicheskoj travmoy v posleoperacionnom periode [Cellular immunity status and nonspecific resistance factors in patients with severe thermal injury in the postoperative period]. *Sbornik nauchnyh trudov. IV s'ezd kombustsiologov Rossii* [Collection of scientific papers. IV Congress of Russian combustsiologists]. Moscow, pp. 77–78.