

В заключение следует отметить, что создание новой нейроонкологической службы на юге России вполне можно назвать знаменательным событием в Российском здравоохранении и отечественной онкологии на рубеже XX и начала XXI в.

Если рассматривать главный, *человеческий фактор*, что и было взято за основу при планировании и организации новой нейроонкологической службы, то можно с уверенностью сказать, что таким тяжелым и сложным больным, страдающим злокачественными опухолями центральной нервной системы, теперь есть куда обратиться за квалифицированной помощью на любом этапе развития их заболевания. Успешное функционирование новой нейроонкологической службы демонстрирует еще раз, что онкологических больных с метастатическим поражением головного мозга можно и нужно лечить – есть реальные возможности для улучшения качества их жизни и ее продолжительности.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт, МЗ РФ*

18 мая 2005 г.

УДК. 618.19..617-089+613.99+612.621.31

СИСТЕМНЫЙ УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕННОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН

© 2005 г. *Т.Г. Тенчурина*

Hypertrophic scar formation in mammoplastics, abdominoplastics and burns is followed by extended NO production and difference in NO synthase activity.

Внешний вид рубцов при пластических операциях имеет большое значение для эстетической оценки результатов хирургического вмешательства, а их клинко-морфологический тип является следствием общих и местных факторов. По мнению А.Е. Белоусова (2004) [1], на данном этапе развития медицины её методы не способны радикально повлиять на общие механизмы формирования рубцовой ткани человека. По-прежнему существует проблема, связанная с заживлением ран, не отвечающим эстетическим запросам пациентов при абдоминопластике в случае выраженной подкожной клетчатки и отвислого живота [2]. Коррекция молочных желёз с постлактационной гипотрофией или врожденной асимметрией с применением различных методов пластики часто сопровождается формированием обширных послеоперационных рубцов, иногда в 50 % случаев [3]. Наличие гипертрофических рубцов характерно для заживления ожоговых травм, так как созревание грануляций не сопровождается рассасыванием образующегося рубца [4]. Гипертрофические рубцы ряд авторов выделяют среди других клинических разновидностей в связи с тем, что они отлича-

ются избыточным образованием фиброзной ткани [5]. Имеются данные об участии в процессах репаративной регенерации не только клеточных элементов соединительной ткани, но и факторов межклеточного взаимодействия, оказывающих преимущественно короткодистанционное локальное действие. Среди этих медиаторов выделяют фактор, вызывающий релаксацию эндотелия, – оксид азота (NO), продуцируемый стимулированными эндотелиальными клетками [6]. Степень продукции данного медиатора из L-аргинина определяется активностью нитрооксидсинтазы (NOS) и в случае локальных воспалительных реакций (послеоперационные раны) NO может оказывать защитное или повреждающее действие [7, 8].

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение роли оксида азота в молекулярном механизме нарушений клеточной регуляции, лежащих в основе формирования гипертрофических рубцов.

Под нашим наблюдением находилось 243 пациентки: из них 112 обратились в Ростовскую-на-Дону клинику пластической хирургии «Пластика» с желанием изменить форму молочных желез, 59 – по поводу различной деформации передней брюшной стенки, 43 – в связи с незначительными дефектами кожи (для удаления бородавок) и 29 – с ожогами различной этиологии, находящиеся на лечении в ожоговом центре больницы скорой помощи г. Ростова-на-Дону.

В группе пациенток, которым выполнены операции на молочной железе, 104 были с постлактационной инволюцией и мастоптозом II – III степени и 8 – с гипертрофией. В 82 (73,2 %) случаях форма молочных желез была коррегирована с помощью мастопексии и 8 (7,14 %) женщинам выполнена редукционная маммопластика. В то же время 22 (19,6 %) пациенткам коррекция мастоптоза и 5 (4,46 %) – гипертрофии была осуществлена из периареолярного доступа, разработанным нами методом (патент № 223460, 2004).

При этом у 81 (72,3 %) пациенток получен необходимый эстетический результат и у 31 (27,7 %) имела место гипертрофия послеоперационного рубца (табл. 1).

Таблица 1

Исходы пластических операций

Характер рубца	Мастопексия		Редукционная маммопластика	
	Т-доступ	Периареолярный доступ	Т-доступ	Периареолярный доступ
Косметический	54	22	–	5
Гипертрофический	28	–	2	1

Из 81 пациентки после маммопластики с хорошим эстетическим эффектом в анамнезе у 27 отмечены первые роды, у 54 – вторые, третьи родов. По возрастному составу этой группы, 11 женщин были в возрасте 29–

33 лет, 38 человек – 33–35 лет и 32 пациентки – 36–42 лет. В группе наблюдаемых с наличием гипертрофического рубца распределение женщин по возрасту характеризовалось так: от 29 до 32 лет было 10 пациенток, 33–35 лет – 12 и 36–43 – 9.

Другая группа представлена 59 пациентками с различными деформациями контуров передней брюшной стенки, которым выполнена абдоминопластика с пластикой апоневроза передней брюшной стенки. После соответствующей коррекции операции завершились эстетически приемлемым результатом у 32 (54,23 %) женщин. Возраст пациенток у 31 соответствовал 29–34 годам и одной было 35 лет (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика женщин с абдоминопластикой

Характер патологии	1 группа		2 группа	
	Возраст 29–34 г.	ИМТ, кг/м ²	Возраст 35–41 г.	ИМТ, кг/м ²
Дряблость кожи передней брюшной стенки	23	32,7–34,3	11	37,5–38,1
Кожно-жировой «фартук»	9	35,2–37,0	16	38,3–39,0

Как следует из табл. 2, у 23 пациенток индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 32,7 до 34,3 кг/м² и у 9 – от 35,2 до 37,0 кг/м². У 27 (45,17 %) женщин в возрасте 35–41 год в процессе заживления раны произошло формирование гипертрофического рубца. У этих пациенток по сравнению с нормальным индексом массы тела (18,5–25 кг/м² [9]) у 11 он был в пределах 37,5–38,1 кг/м², а у 16 ИМТ варьировал от 38,3 до 39,0 кг/м².

В исследование включена также группа женщин из 29 человек, получивших ожоговую травму: из них 15 больных с термическим поражением передней брюшной стенки и 14 получили ожоги пламенем различных частей тела. В 2-х случаях диагностированы обширные ожоги II степени, в 15 – III степени, у 12 – II–III. Возраст наблюдаемых женщин от 24 до 40 лет. Предел ИМТ в группе пациенток с ожогами передней брюшной стенки и передней верхней части грудной клетки составлял 25,7–27,2 кг/м² у 19 и 32,5–34,6 кг/м² у 10 (табл. 3).

Таблица 3

Возраст и индекс массы тела пациенток с ожогами

Характер патологии	Возраст 24–35 лет	ИМТ, кг/м ²	Возраст 36–40 лет	ИМТ, кг/м ²
Ожоги передней брюшной стенки	14	25,7–27,2	4	32,5–34,6
Ожоги грудной клетки	5	26,2–32,5	6	25,9–31,5

Во всех 29 наблюдениях заживление ожоговых ран произошло вторичным натяжением с формированием гипертрофического рубца.

При проведении данного исследования после информированного согласия осуществлялось также наблюдение за 43 пациентками с незначительными кожными дефектами (бородавками), удалёнными с помощью электрокоагуляции (группа сравнения). Дифференциация женщин по возрасту позволила выделить две группы. В одну отнесены 18 (41,9 %) пациенток 29–34 лет, в другую 25 (58,1 %) – 35–40 лет. ИМТ у первых был от 18,5 до 25 кг/м², у вторых – от 21,4 до 25 кг/м², что свидетельствовало о нормальных массо-ростовых соотношениях. Пациентки этой группы по заключению терапевта и эндокринолога отнесены нами к «условно здоровым» на основании лабораторных исследований и клинических данных.

До операции и при контрольном осмотре на 10 сут послеоперационного периода у пациенток в сыворотке крови определяли эндогенный уровень азота в форме нитрит-аниона (NO) с помощью реактива Грисса [10]. Активность нитрооксидсинтазы (NOS) измеряли по увлечению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии NADPH [11], а у женщин с ожогами определение выполняли в 1 и 10 сут.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета программы Statistika (версия 5,1; фирмы Statsoft, Inc.). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования представлены в табл. 4. Полученные данные свидетельствуют о значительных изменениях в содержании оксида азота и активности нитрооксидсинтазы в сыворотке крови пациенток после пластических операций с наличием гипертрофических рубцов, а также у больных с ожоговыми травмами относительно показателей пациенток контрольной группы.

При этом у женщин с эстетически приемлемым эффектом после коррекции молочных желез и абдоминопластики уровень NO в сыворотке крови не отличался от такового до проведения хирургического вмешательства ($p > 0,1$; $p > 0,05$), а также соответствовал контрольным данным ($p > 0,05$; $p > 0,05$). В то же время у пациенток с гипертрофическим рубцом содержание оксида азота в сыворотке крови после маммопластики превышало контрольные величины в 1,5 раза ($p < 0,01$), а уровень его до операции – в 1,7 раза ($p < 0,001$). При наличии у пациенток патологического рубца после абдоминопластики показатели NO в сыворотке крови были в 1,76 раза выше контрольных данных ($p < 0,001$), а по сравнению с величинами до операции – в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Таблица 4

**Содержание NO (нМ/мл) и активность NOS (нМ/мл/ч)
в сыворотке крови обследованных пациенток**

Показатель	NO		NOS	
Характер травмы	До операции	После операции	До операции	После операции
Маммопластика: <i>Эстетический рубец</i> <i>Гипертрофический рубец</i>	1,77 ± 0,18 1,49 ± 0,33	1,69 ± 0,19 2,54 ± 0,27* ¹	0,22 ± 0,03 0,24 ± 0,02	0,26 ± 0,05 0,49 ± 0,06* ¹
Абдоминопластика: <i>Эстетический рубец</i> <i>Гипертрофический рубец</i>	1,85 ± 0,20 1,74 ± 0,20	1,97 ± 0,42 2,97 ± 0,40* ¹	0,22 ± 0,02 0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,04 0,51 ± 0,04* ¹
Ожоговая травма: <i>1 сут</i> <i>10 сут</i>	2,71 ± 0,22 3,34 ± 0,04** ¹		0,52 ± 0,04 0,54 ± 0,06 ¹	
Электрокоагуляция бородавок	1,76 ± 0,22	1,69 ± 0,40	0,23 ± 0,03	0,19 ± 0,04

Примечание. * – достоверные различия между данными до и после операции; ** – достоверные различия между данными 1 и 10 сут у пациенток с ожогами; ¹ – достоверные различия между контрольными данными у пациенток с гипертрофическими рубцами и ожогами.

Что касается больных с ожогами, то уровень оксида азота в сыворотке крови у них в первые сутки после травмы превышал контрольные величины, характерные для этого периода, в 1,54 раза ($p < 0,01$), а на 10 сут – в 1,97 раза ($p < 0,001$). Причём на 10 сут ожогового процесса выявлен рост содержания NO относительно показаний в 1 сут ($p < 0,05$). Аналогичные изменения NO в сыворотке крови в эти сроки у обожженных больных наблюдали П.П. Голиков и соавт. [12].

Анализ данных активности нитрооксидсинтазы в сыворотке крови находящихся под наблюдением пациенток позволяет заключить, что не обнаружено изменений активности данного фермента у женщин контрольной группы до оперативного вмешательства и после проведенного лечения ($p > 0,1$). Обращает на себя внимание тот факт, что во всех случаях пластических операций с эстетическим эффектом, активность NOS в сыворотке крови пациенток соответствовала как контрольным величинам, так и показателям, имевшим место в дооперационный период ($p_1 > 0,1$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,1$; $p_4 > 0,05$). У пациенток с гипертрофическими рубцами после маммопластики и абдоминопластики выявлено более чем двукратное увеличение активности NOS в сыворотке крови как относительно контроля ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно), так и по сравнению с величинами, характерными для показателей в дооперационный период ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Несомненный интерес представляют данные ферментативной активности нитрооксидсинтазы, полученные в группе женщин с ожогами. Величина NOS в сыворотке крови больных в 1 сут после

ожоговой травмы по сравнению с контрольными данными была выше в 2,26 раза ($p < 0,001$), а относительно показателей на 10 сут – изменений не обнаружено ($p > 0,1$).

Полученные результаты исследования дают возможность оценить взаимосвязь активности нитрооксидсинтазы и продукции оксида азота, а также влияния характера их модификации на заживление ран. Выявленный высокий уровень NO в сыворотке крови пациенток с гипертрофическими рубцами как после маммопластики, так и в случае абдоминопластики, сочетается с высокой активностью NOS, что, по-видимому, является одним из факторов значительной продукции NO. Такая особенно высокая активность нитрооксидсинтазы в данной ситуации может быть обусловлена гиперэстрадиолемией, обнаруженной нами у женщин с данной патологией после пластических операций [13]. Ферментативная активность NOS контролируется половыми стероидами [14]. Известно, что следствием высокой продукции оксида азота в зоне заживления раны всегда является вазодилаторный эффект с последующим замедлением кровотока [6]. Такой характер нарушения эндотелиальных факторов наблюдался на 10 сут после хирургической коррекции молочных желёз и контуров передней брюшной стенки у женщин с гипертрофическим рубцом. Это свидетельствует о том, что в этот период имеет место не только снижение кровоснабжения раневой поверхности, но и генерации интерлейкина-1 (ИЛ-1) [7], так как высокий уровень NO обуславливает падение продукции ИЛ-1, контролирующего активность коллагеназы, в связи с чем нарушается адекватность подавления избыточного разрастания соединительной ткани, что и является, очевидно, этиологическим фактором её гипертрофии [15].

При наличии ожоговой травмы высокое содержание оксида азота, выявленное у пациенток в 1 сут, надо полагать, обусловлено возросшей активностью NOS. Следует отметить, что такой характер взаимоотношений NO-NOS у женщин с гипертрофическими рубцами наблюдался у пациенток на 10 сут после пластических операций. Динамика уровня NO и активности NOS на 10 сут после ожоговой травмы заключалась в сохранении избыточного уровня оксида азота и падении активности нитрооксидсинтазы.

Фактором, приводящим к снижению активности NOS, может быть, низкая продукция половых гормонов в связи с подавлением у ожоговых больных несущественной в этот период метаболической активности гонад. Эстрадиол контролирует синтез NOS и её реакционную способность. В то же время значительный вклад в инактивацию нитрооксидсинтазы вносят кислородные радикалы, образование большого количества которых происходит при ожогах в зоне термического повреждения [6]. При этом значительная интенсификация процессов генерации активных форм кислорода у больных с термическими ожогами способствует росту NO путём взаимодействия его с супероксидным анионом (O_2^-) с образованием пероксинитрита – мощного оксиданта, который спонтанно распадается с образованием ($NO^\cdot$) – нитрорадикала [16].

Таким образом, повышенное содержание NO в сыворотке крови у пациенток с гипертрофическими рубцами после маммо-, абдоминопластики и в остром периоде ожоговых травм сочеталось с высокой активностью NOS. У больных с ожоговыми травмами на 10 сут получения ожога наблюдалась высокая продукция оксида азота при низкой активности NOS.

При хирургической травме (маммо- и абдоминопластике), завершившейся формированием гипертрофических рубцов, а также в случае ожоговой травмы, у пациенток имеет место высокий системный уровень оксида азота. Факторы, обуславливающие модификацию генерации NO, характерные для хирургических операций и острого периода ожоговой травмы, отличны от таковых в десятидневный период ожогового процесса. Выявленные метаболические особенности оксида азота при изученной патологии позволяют использовать его уровень в сыворотке крови для прогнозирования осложненного заживления ран, а также дают основание для разработки патогенетической терапии, направленной на нормализацию его продукции.

Литература

1. Белоусов А.Е. // *Анналы пласт., реконст. и эстетич. хирургии*. 2004. № 4. С. 41–42.
2. Ганиев Н.Н., Ходжимурадов Г.М., Бободжанов Д.Н. // *Анналы пласт., реконст. и эстетич. хирургии*. 2004. № 4. С. 60.
3. Миланов Н.О. и др. // *Анналы пласт., реконст. и эстетич. хирургии* 2004. № 4. С. 112.
4. Сарыгин П.В. // *Комбустиология*. 2003. № 10. С. 64–71.
5. Белоусов А.Е. *Реконструктивная, восстановительная и пластическая хирургия*. СПб., 1998. С. 743.
6. Алексеев А.А., Лавров В.А., Ушакова Т.А. // *Хирургия*. 2000. № 2. С. 65–68.
7. Meldrum D.R. et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. 1998. Vol. 66. № 2. С. 313–317.
8. Стокле Т.К. и др. // *Биохимия*. 1998. Т. 63. № 7. С. 976–973.
9. Репина М.А., Новиков Б.Н., Гайдукова И.Р. // *Акуш. и женск. болезни*. 2001. № 4. С. 17–21.
10. Nathan C. // *FASEB J*. 1992. № 6. P. 3051–3064.
11. Kubes P. et al. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. P. 4651–4655.
12. Голиков П.П. и др. // *Пат. физиол*. 2000. № 2. С. 6–9.
13. Тенчурина Т.Г. // *Научная мысль Кавказа*. 2003. Приложение. № 12. С. 151–155.
14. Соуэрс Д.Р., Лестер М.А. // *Международ. мед. журн*. 1999. № 11–12. С. 37–51.
15. Kowal-Vern A. et al. *Post J. Burn carerehabie*. 1997. Т. 18. P. 99–113.
16. Прасад К. и др. // *Международ. мед. журн*. 2001. № 3. С. 231–241.