

ЗАТОЛОКА Д.А.,  
ПУТИЛИНА Т.А.,  
ДОЦЕНКО Э.А.,  
ЗАТОЛОКА А.С., БАТОВ В.В.  
Республиканский липидный  
лечебно-диагностический  
центр  
метаболической терапии,  
ТМО-4, г.Витебск, Беларусь

УДК 616.21-089.843

## ПРОБЛЕМА ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Биологические закономерности заживления ран едины для любой их локализации. Это стандартная последовательность физиологических процессов, состоящая из трех основных фаз. В первой, экссудативной фазе, активируются первичные протекторные механизмы организма: происходит остановка кровотечения, осуществляется антимикробная защита. Вторая, пролиферативная, фаза служит базой для подготовки к репаративным процессам: пролиферируют фибробласты, начинается ангиогенез и образуется грануляционная ткань. В третьей, репаративной, фазе происходит восстановление защитного покрова: синтез коллагена и эпителизация поверхности [6,14,15].

Травматическое повреждение ЛОР органов, а также широкий диапазон проводимых хирургических вмешательств в оториноларингологии приводят к обширным дефектам кожных покровов, слизистых оболочек и глублежащих тканей. В позднем послеоперационном периоде образовывались синехии, рубцовые стенозы с блокадой выводных отверстий ОНП, наблюдались рецидивы заболеваний. Из-за этого некоторые ринохирурги высказывались за ограничения объема хирургических вмешательств [17]. Задача сегодняшнего дня - поиск новых медицинских технологий быстрого заживления ран с восстановлением анатомической целостности и полноценного функционирования органа.

Научный поиск связан с созданием щадящей техники, новых методов хирургических вмешательств, а также совершенствованием хирургического инструментария и применением микродебридальной техники [7, 8, 16, 18]. Анализ литературы показывает, что в ведении послеоперационного периода после эндоназального вмеша-

тельства нет общепринятых стандартов [15,17]; развитие реконструктивной хирургии характеризуется интенсивными поисками новых материалов, способствующих быстрейшему заживлению ран. В начале XX века для пластики дефектов применяли в основном ауто-, алло- и ксеноматериалы. С 50-х годов благодаря бурному развитию химии полимеров в клинике стали появляться синтетические материалы. Однако с их помощью не удалось решить сложные проблемы восстановительной хирургии, так как даже относительно инертные полимеры, оставаясь постоянным инородным телом в организме, поддерживали хроническую воспалительную реакцию, меняя свои физические свойства. Это обусловило необходимость продолжения поисков пригодных материалов.

В настоящее время за рубежом активно развивается отрасль трансплантологии, связанная с пересадками клеток, предварительно культивируемых в условиях *in vitro*. Проводятся подсадки как органоспецифического (эпителиоциты, хондроциты, кератиноциты и др.) [5], так и органонеспецифического (фибробласты) материала. Следует обратить внимание, что культивирование органоспецифических тканей и клеток, использование их для трансплантации является наиболее эффективным. Основным недостатком таких подходов является высокая стоимость культур: так, стоимость 200 см<sup>2</sup> кератиноцитов (1% поверхности тела человека) оценивается в 12000 долларов США [11]. Поэтому одним из вариантов решения проблемы может быть культивирование низкоспециализированных клеток, которые менее требовательны к составу культуральных сред и, следовательно, менее дорогостоящи.

Культивирование клеток *in vitro* позволяет решить ряд важных проблем, возникающих при ксено- и аллотрансплантации. Во-первых, длительное культивирование *in vitro* ведет к снижению иммуногенных детерминант на клетках, в частности HLA-антигенов, вследствие чего проявления иммунологического конфликта отсутствуют или минимальны [2,13]. Во-вторых, культивирование *in vitro* позволяет получать трансплантат практически неограниченных размеров. И, наконец, культивирование *in vitro* существенно улучшает приживаемость трансплантата.

В настоящее время идет поиск экономически выгодных способов. Используются различные подходы, наиболее известны из которых следующие:

1. Закрытие дефектов слизистых оболочек и кожи фрагментами амниотической оболочки (амнион). Амнион - экстраэмбриональное эктодермальное образование с эластичной, тонкой, полупрозрачной структурой и большим разнообразием стимулирующих прогрессивные биологические процессы функций: механическая протективная, бактерицидная, противовоспалительная, трофическая и регенеративная [4].

2. Кроме того, для закрытия ран используют фибробласты, являющиеся источником межтканевого вещества соединительной ткани. Растущие фибробласты, помимо выполнения "тканезамещающей функции" выделяют ряд биологически активных веществ, ускоряющих эпителизацию раны [3]. Применяют аллогенные фибробласты, получаемые из эмбрионов человека [10,11]. При электронно-автордиографических исследованиях грануляционной ткани установлено, что перициты, окружающие мелкие сосуды, являются полипотентными клетками, трансформирующимися в фибробласты [9]. Основные функции фибробластов: синтез экстрацеллюлярного матрикса - коллагена, фибропектина, гликозаминогликанов [3]; синтез факторов дифференцировки, адгезии и пролиферации эпителиоцитов и кератиноцитов [2].

**Материалы и методы.** *Метод аллотрансплантации фибробластов был применен нами для лечения глубоких ожогов (IIIа и IIIб степеней) и длительно незаживающих ран. При изучении динамики раневого процесса отмечали смену воспалительных процессов на регенераторные, ускорение (2-3-х кратное) эпителизации раны и другие позитивные сдвиги [12]. Использование синтетических подложек для культивирования удобно и перспективно, однако, по-нашему мнению, было бы полезно приме-*

*нение стимуляторов роста фибробластов. Поэтому у нас возникла идея совместного применения амниона (как источника биологически активных веществ) и аллогенных фибробластов человека.*

*Культивирование клеток проводилось в лаборатории Республиканского липидного лечебно-диагностического центра метаболической терапии, а затем фрагмент амниона с засеянными фибробластами в стерильном виде передавался в клинику, где проводилась подсадка. После выполнения основного этапа операции (радикальное удаление полипов и кист ОНП, септум- операций, туалета инфицированных ран, иссечение новообразований ЛОР-органов) на послеоперационную рану накладывали комплекс амниона с фибробластами, тщательно расправляли и фиксировали тампонами.*

## **Результаты**

В период с 1997 по 1998 год на базе ТМО № 4 г.Витебска, было проведено клиническое испытание методов имплантации с целью стимуляции заживления дефектов слизистых и кожи больных: Первую группу составили 6 больных с дефектами кожных покровов, которые не могли быть закрыты местными тканями (ринофимы 2, большие келоидные рубцы 2) и с инфицированными ранами кожи носа и лица (после травмы > 24 часов). Эффект оценивали по времени заживления раны, косметическому эффекту, динамике раневого процесса: эпидермизации, рубцеванию, рецидивированию. Заживление раны при применении амниона с фибробластами проходило быстрее, эпителизация равномернее; после удаления корки была гладкая ровная бледно-розовая поверхность. Рецидивов ринофимы и келоидов не было (наблюдение 1 год).

Вторую группу составили больные с большими дефектами слизистой оболочки полости носа. Хронический полипозный синусит (полисинуситомии) - 18 человек, искривление перегородки носа - 12 чел. Эффект оценивали по субъективным и объективным показателям, а также динамике раневого процесса: эпителизация, рубцевание, образование синехий.

При применении указанного комплекса значительно быстрее нормализовалась рана, корок и фибринозного налета практически не было, быстрее уменьшался отек слизистой. В поздние сроки наблюдения заживление проходило гладко, не было грубых рубцов, синехии отсутствовали. Сроки нахождения в стационаре у этих больных (анализ историй болезни) уменьшились на 3-4 дня.

В целом в обеих группах раневое заживление проходило быстрее, более гладко и давало значительно лучший косметический и функциональный результат.

Таким образом, трансплантация аллогенных

фибробластов, культивированных на амниотической оболочке, позволяет повысить эффективность хирургического лечения в ЛОР клинике. Способ является перспективным и может быть рекомендован для внедрения в практику общей хирургии.

#### Литература

1. Алиев Р.Г., Алиханова З.Н., Магомедов Ш.М. // Бюлл. exper. биол. мед. - 1997. - № 6. - с. 698-700.
2. Глущенко Е.В., Гуманов В.П., Серов Г.Г., Пальцын А.А. // Бюл. exper. биол. - 1993. - Т.116. - №11. - С. 541-544.
3. Глущенко Е.В., Алексеев А.А., Тушаков В.П., Серов Г.Г. // Арх. пат. - 1994. - №5. - С.29-34.
4. Горлина И.К. // Тр. 2-го Московского медицинского института Сер: Хирургический вып. 34 - 1981. - т. 165. - С. 24-28
5. Искусственная кожа // Мед. новости 1998. - № 4. - с.26.
6. Клишов А.А. Гистонез и регенерация тканей. - Ленинград "Медицина" - Ленинградское отделение, 1984.-232 с.
7. Козлов В.С. // Актуальные проблемы современной ринологии: Материалы конф., посвященной пятилетию российского общества ринологов; Москва 26 дек. 1997 г. - М., 1997- с. 38-43.
8. Лопатин А.С. Современные методы эндоскопической хирургии неопухолевых заболеваний носа и околоносовых пазух - Москва, 1998 - 48 с.
9. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Музыкант Л.П. // В кн.: Раны и раневая инфекция /Под ред. М.И.Кузина, Б.М. Коспортеян - М. - 1990 - с.38-86.
10. Саркисов Д.С., Глущенко Е.В., Гурунов Ш.Р. и др. // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1991. - № 5. - с.542-544
11. Саркисов Д.С., Федоров В.Д., Глущенко Е.В. и др. // Бюлл. Exper.биол. и мед. - 1995. - № 5 - с. 566-570.
12. Туманов В.П., Глущенко Е.В., Морозов С.С., Саркисов Д.С. // Бюлл. exper. мед. биол. - 1990. - №4. - с. 400-402.
13. Хантов Р.М., Алексеев Л.П., Делов И.И., Сечнин А.В. // Иммунология.- 1999.- № 1. - с. 9-14.
14. Clark R.A., Henson P.M. The molecular and cellular biology of wound repair. - New York - London: Plenum Press, 1988.
15. Cohen I.K., Diegelmann R.F., Lindblad W.J. Wound healing. - Philadelphia: Saunders, 1992.
16. Draf W., Weber R. // Am. J. Otolaryngol. Head Neck Med. Surg. - 1993. - Vol.14 - 26.
17. Hosemann W., Wigand M.E., Goede U. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 1991. Vol.248 - P.390-394.
18. Kennedy D.W. // Laryngoscope. - 1992. - Vol.102 [Suppl. 62] - P.1-18.