

УДК: 617.58-08+616-092.4+616.003

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАТОВ АУТОГЕННЫХ ТРОМБОЦИТОВ НА ДИНАМИКУ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Барановский Ю. Г.¹, Ильченко Ф. Н.¹, Семенов Ю. А.², Комаров К. В.¹, Кондратюк В. Д.¹

¹Кафедра хирургии №2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская центральная районная клиническая больница», 297560, Республика Крым, Симферопольский район, с. Перово, ул. Школьная, 7

Для корреспонденции: Юрий Геннадиевич Барановский, доцент кафедры хирургии №2, кандидат медицинских наук, E-mail: baranovskiy_yura@mail.ru

For correspondence: Yuriy G. Baranovskiy, docent of surgery department №2, candidate of medical Sciences, E-mail: baranovskiy_yura@mail.ru

Information about authors:

Baranovskiy Y. G., <http://orcid.org/0000-0002-7044-1122>;

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>;

Semenov Y. A., <https://orcid.org/0000-0002-3793-1832>;

Komarov K. V., <http://orcid.org/0000-0002-7552-0057>;

Kondratyuk V. D., <http://orcid.org/0000-0002-9346-6189>.

РЕЗЮМЕ

Исследована эффективность применения концентратов аутогенных тромбоцитов с целью улучшения регенеративных процессов трофических язв. В исследовании участвовало 41 пациент хирургического отделения ГБУЗ РК «Симферопольской ЦРКБ», имеющих трофические язвы нижних конечностей различных размеров и форм от 4 до 26 см². Пациенты 1-й группы дополнительно к комплексному лечению трофических язв получали местное лечение стимуляторами регенеративного процесса - концентратами аутогенных тромбоцитов с последующим выполнением при необходимости повторных аппликаций. По стандартным подходам лечили 20 пациентов с ТЯ (2-я группа). Использование КАТ-терапии в комплексе лечения ТЯ явилось клинически эффективным. Примененный метод в 1-й группе способствовал ускорению процессов репарации ран, уменьшению сроков заживления трофических язв, статистически значимому уменьшению площади раневого дефекта по сравнению с больными 2-й группы. Использование КАТ-терапии в комплексе лечения ТЯ является клинически эффективным. Примененный метод способствовал ускорению процессов регенерации ран.

Ключевые слова: трофическая язва, концентрат аутогенных тромбоцитов.

EFFECT OF AUTOGENOUS PLATELET CONCENTRATES ON THE DYNAMICS OF REGENERATIVE PROCESSES IN THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF THE LOWER EXTREMITIES

Baranovskiy Y. G.¹, Ilchenko F. N.¹, Semenov Y. A.², Komarov K. V.¹, Kondratyuk V. D.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, department of surgery №2, Simferopol, Russia

²Simferopol Central Regional Clinical Hospital», Simferopol, Russia

SUMMARY

Despite the wide range of medicines and various methods for the treatment of skin wounds, trophic ulcers remain a significant problem. The aim of our study was to improve the regenerative processes of trophic ulcers through the use of complex therapeutic measures of autologous platelet concentrates therapy. We investigated the efficacy of autologous platelet concentrates (APC) with the aim of improving the regenerative processes of trophic ulcers (TU). The investigation involved 41 patients of surgical department GBUZ RK «Simferopol CDCH» having a trophic ulcers of the lower extremities of various sizes and form from 4 to 26 cm². The study was conducted between 2013 and 2019. The use of autologous platelet concentrates therapy in the treatment of trophic ulcers is clinically effective. Method applied contributed to the acceleration of repair processes of wounds, reducing the healing time of venous ulcers, a statistically significant decrease in the area of the wound defect.

Key words: trophic ulcer, autologous platelet concentrates.

Лечение ран является одной из древнейших хирургических проблем, которая и до сих пор не утратила своей актуальности [2]. Излечивая раны, хирурги часто имеют дело с дефектами мягких тканей, для которых свойственны признаки хрониче-

ского воспаления, высокая бактериальная контаминация, а также преобладание дегенеративных процессов над регенеративными [1]. К таким состояниям относят раны, длительно незаживающих, свищи, пролежни [3].

Несмотря на широкий перечень лекарственных средств и различные методы для лечения ран кожи, трофические язвы (ТЯ) остаются существенной проблемой [4].

Применение концентратов аутогенных тромбоцитов (КАТ) - это специализированная местная терапия для лечения ТЯ [8]. КАТ является частью крови, полученной из аутологичной крови пациента, которые инициируют заживления раны путем высвобождения местных факторов роста, выделяемых при дегрануляции а-гранул. В а-гранулах содержатся секреторные протеины: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), AA-, BB и AB-изомеры, трансформирующий фактор роста р (TGF-р), тромбоцитарный фактор 4 (PF4), интерлейкин-1 (IL-1), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста (PDEGF), эпителиально-клеточный фактор роста (ОУФТ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), остеокальцин (Oc), остеоонектин (O), фибриноген (Fg), витронектина (Vn), фибронектин (Fn), тромбоспондин-1 (TSP-1) [6]. Все они способствуют привлечению недифференцированных клеток во вновь сформированный матрикс и запуска клеточного деления. Также КАТ подавляет высвобождение цитокинов и ограничивает процесс воспаления, тем самым улучшая заживление [5].

Опубликованные экспериментальные и клинические данные [9] свидетельствуют о положительном влиянии КАТ на стимуляцию ангиогенеза тканей и заживление ран, в свою очередь дает основания предположить, что применение методики КАТ у пациентов с ТЯ является эффективным и перспективным [7].

Цель исследования: улучшение регенеративных процессов ТЯ путем применения в комплексе лечебных мероприятий КАТ-терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2013 г. по 2019 г. на базе хирургического отделения ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская центральная районная клиническая больница» проведено комплексное обследование и лечение по предложенной и обоснованной методике 21 больного с ТЯ (1-я группа). Пациенты этой группы дополнительно к комплексному лечению ТЯ получали местное лечение стимуляторами регенеративного процесса - КАТ с последующим выполнением при необходимости повторных аппликаций. По стандартным подходам лечили 20 пациентов с ТЯ (2-я группа).

Пациенты 1-й группы имели неоднородный по этиологии раневого процесс. Поэтому в 1-й группе выделено две подгруппы: 1А - 10 (45,4%) больных с трофическими язвами и хронической артериаль-

ной недостаточностью (ХАН) 1В - 11 (54,6%) больных с трофическими язвами и ХВН.

Для анализа полученных результатов аналогично с 1-й группой во 2-й группе выделено две подгруппы 2А - 10 (50%) пациентов с трофическими язвами и ХАН; 2 В - 10 (50%) пациент с трофическими язвами и ХВН.

Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести общего состояния, характеру сопутствующей патологии.

Продолжительность раневого процесса у больных 1-й группы коррелировала с длительностью раневого процесса у пациентов 2-й группы и составляла от 5 нед. до 4 мес. Все больные исследуемых групп на догоспитальном этапе были консультированы ангиохирургом, получали амбулаторное лечение в хирурга по месту медицинского обслуживания, а в случае долго текущего раневого анамнеза - курсы лечения в условиях общего хирургического стационара.

Всем больным с трофическими язвами и ХВН применяли компрессию эластичным трикотажем, назначали флеботоники, системные флебопротектор. Лечение пациентов подгрупп 1А и 2А с сахарным диабетом включало функциональное разгрузки, коррекцию гипергликемии, а также имеющихся нейро- и ангиопатичных нарушений согласно с существующими рекомендациями.

Всем пациентам обеих групп проводили местное лечение ТЯ стандартным способом, включавший хирургическую обработку гнойного очага, при которой удаляли омертвевшие ткани, по возможности радикально удаляли имеющийся струп и наслоения фибрина, которые нередко покрывали грануляционную ткань. В дальнейшем для очистки поверхности раны местно использовали различные антисептики, в том числе растворы хлоргексидина, 3% раствор перекиси водорода, 10% раствор повидон-йода, ими орошали поверхность раны во время оперативного вмешательства или ежедневных перевязок. Затем накладывали марлевую асептическую повязку с 0,5% раствором диоксида или мазевыми средствами на водорастворимой основе (левосин, левомеколь).

Всем пациентам назначали антибактериальную терапию с 1-го дня госпитализации в соответствии с общепринятыми схемами.

Больным 1-й группы применяли КАТ в виде ежедневных аппликаций, которую получали путем центрифугирования аутокрови [5]. Образовавшиеся концентраты аутогенных тромбоцитов в виде аппликации накладывали на раневой дефект и закрывали сухой салфеткой и плёночным покрытием типа Гидрофилм на 24 часа.

Для исследования и объективизации процессов заживления ТЯ у пациентов обеих групп определяли площадь раневых дефектов с применением

программы «LesionMeter» для OS Android. Для измерения площади поверхности ТЯ с помощью данной программы фотографировали сегмент конечности с раневым дефектом, у которого размещали эталон масштабирования в виде стандартной банковской пластиковой карточки, после этого на полученном фото с помощью курсора по периметру обводили раневую дефект и автоматически получали его площадь в см². Полученный результат заносили в архив программы.

Площадь начального раневого дефекта определяли при поступлении пациента в стационар до на-

чала лечения и в период лечения для определения динамики заживления раны на 4, 8, 12, 16-ю и 20-е сутки, а также на этапе окончания лечения.

В зависимости от размеров раневого дефекта ТЯ разделяли на малые - площадью до 9 см², средних размеров - 10 - 18 см², большие - 19 - 26 см². Структура пациентов обеих групп в зависимости от площади раневого дефекта была сопоставимой (табл. 1).

Распределение пациентов обеих групп по площади ТЯ было равномерным.

Таблица 1

Структура исследуемых групп пациентов в зависимости от площади раневого дефекта

Площадь раневого дефекта	Группы							
	1-я				2-я			
	подгруппы				подгруппы			
	1А		1В		2А		2В	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Меньше 9 см ²	3	30,0	4	36,4	3	30,0	4	40,0
10-18 см ²	4	40,0	4	36,4	3	30,0	3	30,0
19 - 26 см ²	3	30,0	3	27,2	4	40,0	3	30,0
Итого	10	100,0	11	100,0	10	100,0	10	100,0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед началом лечения во всех подгруппах 1-й и 2-й групп средние значения площади раневого дефекта были сопоставимы (табл. 2).

В подгруппе 1А и подгруппе 2А площадь раневого дефекта составляла в среднем (15,5 ± 1,2)

и (15,7 ± 1,1) см² соответственно, что не имело статистически достоверной разницы (p > 0,05). В подгруппе 1В площадь трофической язвы составляла в среднем (15,9 ± 1,4) см², а в подгруппе 2В - (15,8 ± 1,7) см², что также не имело статистически достоверной разницы (p > 0,05).

Таблица 2

Площадь раневого дефекта у пациентов 1-й и 2-й групп перед началом лечения (x±t)

Площадь раневого дефекта	Группы			
	1-я		2-я	
	подгруппы		подгруппы	
	1А	1В	2А	2В
	Меньше 9 см ²	7,2 ± 0,6	6,8 ± 0,8	6,9 ± 0,7
10-18 см ²	16,8 ± 0,9	17,1 ± 0,8	16,3 ± 0,6	15,9 ± 0,9
19 - 26 см ²	22,5 ± 1,1	23,9 ± 1,4	24,1 ± 1,9	24,8 ± 1,7

Общая динамика уменьшения площади раневого дефекта (табл. 3) у пациентов с ТЯ и ХАН подгруппы 1А первые 8 дней лечения статистически значимой разницы по сравнению с пациентами подгруппы 2А не было (p > 0,05). Однако после 12-

го дня комплексного лечения у пациентов подгруппы 1А отмечено четкую статистически значимую разницу (p < 0,05) в скорости заживления ТЯ сравнению с подгруппой 2А, и эта тенденция сохранялась до окончания лечения.

Общая динамика уменьшения площади раневого дефекта (табл. 3) у пациентов с ТЯ и ХАН подгруппы 1А первые 8 дней лечения статистически значимой разницы по сравнению с пациентами подгруппы 2А не было ($p > 0,05$). Однако после

12-го дня комплексного лечения у пациентов подгруппы 1А отмечено четкую статистически значимую разницу ($p < 0,05$) в скорости заживления ТЯ сравнению с подгруппой 2А, и эта тенденция сохранялась до окончания лечения.

Таблица 3

Динамика заживления ТЯ у пациентов 1-й и 2-й групп ($x \pm t$)

Этапы наблюдения	Группы			
	1-я		2-я	
	подгруппы		подгруппы	
	1А (см ²)	1В (см ²)	2А (см ²)	2В (см ²)
До лечения	18,4 ± 4,2	19,6 ± 5,4	18,3 ± 5,1	19,5 ± 4,7
Период лечения, сутки				
4-е	17,7 ± 4,1	18,2 ± 4,7	17,9 ± 4,8	19,3 ± 4,6
8-е	14,6 ± 4,4	16,5 ± 4,2	17,5 ± 5,3	18,9 ± 4,2
12-е	12,2 ± 3,8*	15,3 ± 3,7	16,8 ± 4,3	17,5 ± 4,3
16-е	10,8 ± 3,2*	14,5 ± 3,6	16,1 ± 4,4	16,7 ± 3,9
20-е	7,5 ± 3,4*	13,5 ± 3,9	15,8 ± 3,8	15,9 ± 4,2
Окончания лечения	4,2 ± 3,5*	12,7 ± 3,7	15,2 ± 3,4	15,3 ± 3,9

Примечание. * - статистически значимые различия по сравнению с соответствующими подгруппами 2-й группы.

У пациентов подгруппы 1В с трофическими язвами и ХВН также отмечено более быстрое уменьшение площади раневого дефекта по сравнению с пациентами подгруппы 2В, однако статистически значимой различия в течение всего периода стационарного лечения не наблюдали ($p > 0,05$).

Основным критерием оценки результатов лечения была степень уменьшения площади раневого дефекта: «а» - полное заживление раны; «В» - уменьшение площади раны на 70% и больше ее первоначальной площади; «С» - уменьшение площади раны на 50 - 69%; «D» - уменьшение площади раны на 30 - 49%; «Е» - отсутствие признаков регенерации или уменьшение трофической язвы менее чем на 30%.

Хорошим результатом лечения считали критерии «а» и «в», удовлетворительным - критерий «с», неудовлетворительными - критерии «d» и «е».

ОБСУЖДЕНИЕ

Табл. 4 в подгруппе 1А 1-й группы хороший результат лечения получен у 9 (90,0%) пациентов, в подгруппе 2А - только у 5 (50,0%) пациентов. Уменьшение площади раневого дефекта на 50 - 69,0% в подгруппе 1А было только у 1 (10,0%) пациентов, в подгруппе 2А - у 30 (30,0%), уменьшение площади раневого дефекта на 49% и менее

в подгруппе 2А было только у 2 (20,0%) пациентов. Хороший результат лечения отмечено у 4 (36,4%) больных подгруппы 1В и у 3 (30,0%) больных подгруппы 2В; неудовлетворительные результаты констатировано у 3 (27,3%) и 4 (40,0%) пациентов соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Исследование планиметрических показателей заживления ТЯ у пациентов 1-й группы, которым общепринятые лечебные мероприятия дополняли местным применением КАТ, показало, что площадь раневых дефектов в подгруппе 1А статистически значимо уменьшалась на 8-м и 12-е сутки соответственно по сравнению с подгруппой 2А, однако в пациентов подгруппы 1В такого существенного отличия с подгруппой 2В в процессах репарации ТЯ не установлено. В результате оценки эффективности лечения лучшие показатели получены также у пациентов подгруппы 1А: полное заживление раны или уменьшение ее площади на 70% и более констатировано в 60,0% пациентов. Во 2-й группе полного или значительного заживления ТЯ удалось достичь лишь в 20% пациентов подгруппы 2А. В свою очередь у пациентов с ТЯ и ХВН эффективность лечения осталась низкой и

Оценка эффективности лечения пациентов исследуемых групп

Кри- тери и оценки	Группы							
	1-я				2-я			
	подгруппы				подгруппы			
	1А	1В	2А	2В				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«а»	6	60,0	2	18,2	2	20,0	1	10,0
«в»	3	30,0	2	18,2	3	30,0	2	20,0
«с»	1	10,0	4	36,3	3	30,0	3	30,0
«d»	-	-	3	27,3	1	10,0	3	30,0
«е»	-	-	-	-	1	10,0	1	10,0

составила 36,4% - в подгруппе 1В и 30,0% - в подгруппе 2В.

2. Использование КАТ-терапии в комплексе лечения ТЯ является клинически эффективным. Примененный метод способствовал ускорению процессов репарации ран, уменьшению сроков заживления ТЯ, статистически значимому уменьшению площади раневого дефекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chai J, Ge J, Zou J. Effect of autologous platelet-rich plasma gel on skin flap survival. *Med Sci Monit.* 2019 Mar 2;25:1611-1620. doi: 10.12659/MSM.913115.

2. Hessler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology - a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr 19. pii: S0190-9622(19)30629-2. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.037.

3. Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, Alfonso-Rodríguez CA, Muñoz AL. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019 May;13(5):892-901. doi: 10.1002/term.2832.

4. Semenič D, Cirman T, Rožman P, Smrke DM. Regeneration of chronic wounds with allogeneic platelet gel versus hydrogel treatment: a prospective study. *Acta Clin Croat.* 2018 Sep;57(3):434-442. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.05.

5. Tsai HC, Chang GR, Fan HC, Ou-Yang H, Huang LC, Wu SC, Chen CM. A mini-pig model for evaluating the efficacy of autologous platelet patches on induced acute full thickness wound healing. *BMC Vet Res.* 2019 Jun 7;15(1):191. doi: 10.1186/s12917-019-1932-7.

6. Shapovalova Ye. Yu., Baranovskiy Y. G., Ilchenko F. N., Boyko T. A., Vaschenko P. V. Dynamics of regenerative processes in patients with trophic ulcers against the background of chronic venous hemodynamic disturbances using therapy with polydesoxyrinobonucleotides. *International Journal of Biomedicine.* 2019;9(2):139-143. DOI: 10.21103/Article9(2)_OA12

7. Shapovalova Ye. Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Y.G., Morozova M. N., Barsukov N. P., Ilchenko F. N., Baranovskiy A. G. Effects of fibroblast transplantation on the content of macrophages and the morphology of regenerating ischemic cutaneous wounds. *International Journal of Biomedicine.* 2017;7(4):302-306 [http://dx.doi.org/10.21103/Article7\(4\)_OA6](http://dx.doi.org/10.21103/Article7(4)_OA6)

8. Wang K, Li J, Li Z, Wang B, Qin Y, Zhang N, Zhang H, Su X, Wang Y, Zhu H. Chondrogenic progenitor cells exhibit superiority over mesenchymal stem cells and chondrocytes in platelet-rich plasma scaffold-based cartilage regeneration. *Am J Sports Med.* 2019 Jun 13:363546519854219. doi: 10.1177/0363546519854219.

9. Wang X, Yang Y, Zhang Y, Miron RJ. Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Apr 16. doi: 10.1111/jocd.12955.

REFERENCES

1. Chai J, Ge J, Zou J. Effect of autologous platelet-rich plasma gel on skin flap survival. *Med Sci Monit.* 2019 Mar 2;25:1611-1620. doi: 10.12659/MSM.913115.

2. Hessler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology - a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr 19. pii: S0190-9622(19)30629-2. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.037.

3. Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, Alfonso-Rodríguez CA, Muñoz AL. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019 May;13(5):892-901. doi: 10.1002/term.2832.
4. Semenič D, Cirman T, Rožman P, Smrke DM. Regeneration of chronic wounds with allogeneic platelet gel versus hydrogel treatment: a prospective study. *Acta Clin Croat.* 2018 Sep;57(3):434-442. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.05.
5. Tsai HC, Chang GR, Fan HC, Ou-Yang H, Huang LC, Wu SC, Chen CM. A mini-pig model for evaluating the efficacy of autologous platelet patches on induced acute full thickness wound healing. *BMC Vet Res.* 2019 Jun 7;15(1):191. doi: 10.1186/s12917-019-1932-7.
6. Shapovalova Ye. Yu., Baranovskiy Y. G., Ilchenko F. N., Boyko T. A., Vaschenko P. V. Dynamics of regenerative processes in patients with trophic ulcers against the background of chronic venous hemodynamic disturbances using therapy with polydesoxyrinobonucleotides. *International Journal of Biomedicine.* 2019;9(2):139-143. DOI: 10.21103/Article9(2)_OA12
7. Shapovalova Ye. Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Y.G., Morozova M. N., Barsukov N. P., Ilchenko F. N., Baranovskiy A. G. Effects of fibroblast transplantation on the content of macrophages and the morphology of regenerating ischemic cutaneous wounds. *International Journal of Biomedicine.* 2017;7(4):302-306 [http://dx.doi.org/10.21103/Article7\(4\)_OA6](http://dx.doi.org/10.21103/Article7(4)_OA6)
8. Wang K, Li J, Li Z, Wang B, Qin Y, Zhang N, Zhang H, Su X, Wang Y, Zhu H. Chondrogenic progenitor cells exhibit superiority over mesenchymal stem cells and chondrocytes in platelet-rich plasma scaffold-based cartilage regeneration. *Am J Sports Med.* 2019 Jun 13:363546519854219. doi: 10.1177/0363546519854219.
9. Wang X, Yang Y, Zhang Y, Miron RJ. Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Apr 16. doi: 10.1111/jocd.12955.