

© CC © М. В. Аралова, А. А. Глухов, 2019
 УДК 616.8-009.85-002.44-08 : 612.117.7:615.451.22+541.18
 DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-59-62

КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ СУСПЕНЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ И КОЛЛАГЕН В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

М. В. Аралова*, А. А. Глухов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Россия

Поступила в редакцию 26.11.18 г.; принята к печати 26.12.18 г.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность применения донорского тромбоконцентрата и препаратов коллагена для улучшения результатов аутодермопластики обширных венозных трофических язв. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 66 пациентов с венозными трофическими обширными язвами размером более 20 см² во 2-й фазе раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную группу и 3 контрольные. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При активации процессов регенерации с помощью комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена перед аутодермопластикой улучшаются жизнеспособность и приживляемость трансплантата, прогрессивно уменьшается площадь раневого дефекта. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение комбинации донорского тромбоконцентрата и препаратов коллагена статистически достоверно улучшает результаты трансплантации кожи.

Ключевые слова: обширные трофические язвы, тромбоконцентрат, коллаген

Аралова М. В., Глухов А. А. Концентрированная суспензия тромбоцитов и коллаген в лечении трофических язв больших размеров. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2019;178(1):59–62. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-59-62.

* **Автор для связи:** Мария Валерьевна Аралова, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: mashaaralova@mail.ru.

Concentrated suspension of platelets and collagen in the treatment of venous trophic ulcers of large size

Maria V. Aralova*, Alexander A. Glukhov

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Russia, Voronezh

Received 26.11.18; accepted 26.12.18

The **OBJECTIVE** was to evaluate the efficacy of donor thromboconcentrate and collagen preparations for improving the results of autodermoplasty of extensive venous trophic ulcers. **MATERIAL AND METHODS.** The study included 66 patients with extensive venous trophic ulcers larger than 20 cm² in the second 2 phase of wound process. Patients were randomly divided into the main group and 3 control groups. **RESULTS.** The activation of regeneration processes using a combination of platelet-rich donor plasma and native unreconstructed collagen before autodermoplasty leads to improving the viability and engraftment of transplant, progressive decreasing the area of the wound defect. **CONCLUSION.** The use of a combination of donor thromboconcentrate and collagen preparations statistically significantly improves the results of skin transplantation.

Keywords: extensive trophic ulcers, thromboconcentrate, collagen

Aralova M. V., Glukhov A. A. Concentrated suspension of platelets and collagen in the treatment of venous trophic ulcers of large size. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekov.* 2019;178(1):59–62. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-59-62.

* **Corresponding author:** Maria V. Aralova, Voronezh State Medical University of N. N. Burdenko, 10 Studencheskaya street, Voronezh, Russia, 394036. E-mail: mashaaralova@mail.ru.

Введение. Для пластического закрытия длительно незаживающих ран предложено множество способов. Тем не менее в случае обширных трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности, ввиду значительных изменений окружающих тканей, явлений микробной экземы, снижения репаративных процессов, высок процент неудовлетворительных результатов кожной пластики [1, 2].

Цель исследования – оценить эффективность применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного

коллагена для улучшения результатов аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом обширных венозных трофических язв.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты с обширными (более 20 см²) и гигантскими (более 50 см²) язвами во 2-й фазе раневого процесса. Дефекты кожи таких размеров самостоятельно практически не заживают, поэтому центральное место в комплексе мероприятий, направленных на восстановление кожных покровов у этой категории больных, занимает свободная пластика расщепленным перфорированным кожным лоскутом [3, 4]. Для проведения исследования клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах

путем использования комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена (препарат «Коллост») как подготовительного этапа перед аутодермопластикой пациенты случайным образом разделены на 1-ю, основную, и 3 контрольные группы.

В основную группу вошли 18 пациентов, которым перед аутодермопластикой применяли методику стимуляции регенерации с использованием комплекса обогащенной тромбоцитами плазмы и коллагенсодержащим препаратом. Группу составили 18 женщин, средний возраст – (67,1±8,3) года. Срок существования трофических язв варьировал от 6 месяцев до 16 лет, в среднем – (9,6±6,5) года. Продолжительность периода, в течение которого рана не закрылась ни разу, составила от 4 месяцев до 2,5 года, в среднем – (1,3±0,9) года. Площадь трофических язв – от 23,0 до 39,5 см² (в среднем – (28,1±4,8) см²).

Перед операцией по аутодермопластике трофической язвы дно раны инфильтрировали гелевой формой коллагенсодержащего препарата «Коллост», на раневую поверхность тонким слоем наносили богатую тромбоцитами донорскую плазму.

В 1-ю контрольную группу вошли 19 пациентов, которым производили только аутодермопластику расщепленным кожным лоскутом (14 женщин и 5 мужчин, средний возраст – (63,2±6,2) года). Срок существования трофических язв варьировал от 2 месяцев до 11 лет, в среднем – (7,5±4,2) года. Промежутки времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем (1,6±1,4) года (от 2 месяцев до 3 лет). Площадь трофических язв в среднем – (29,1±4,8) см² (от 23,0 до 46,5 см²).

2-ю контрольную группу составили 15 пациентов, которым перед аутодермопластикой в дно раны вводили коллагенсодержащий препарат в виде 7 % геля «Коллост». Все пациенты – женщины, средний возраст которых составил (70,7±6,2) года. Срок существования трофических язв варьировал от 6 месяцев до 17 лет, в среднем – (7,5±2,2) года. Продолжительность безуспешного лечения – (3,2±0,2) года (от 2 месяцев до 3 лет). Площадь трофических язв – (37,1±1,8) см² (от 24,0 до 46 см²).

В 3-ю контрольную группу вошли 14 пациентов, у которых перед аутодермопластикой в ране стимулировали регенерацию с помощью обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. Все пациенты – женщины, средний возраст которых – (68,2±3,2) года. Срок существования трофических язв варьировал от 5 месяцев до 9 лет, в среднем – (6,5±3,2) года. Промежутки времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем (2,5±1,3) года (от 5 месяцев до 3 лет). Площадь трофических язв составила (42,3±3,6) см² (от 31,0 до 46 см²).

Значение pH раневого отделяемого у всех пациентов, включенных в исследование, варьировало от 7,9 до 9,0, что свидетельствовало о начале процессов пролиферации.

Цитологическое исследование выявило воспалительный тип цитогрaмм в 27 (41 %) случаях, воспалительно-регенераторный – в 39 (59 %).

Всем пациентам, которым планировались инъекции препарата «Коллост®», предварительно проводили аллергическую пробу, которая не вызвала каких-либо аномальных реакций.

Рану с дермотрансплантатом покрывали атравматичным сетчатым материалом. Всем пациентам в обязательном порядке проводили компрессионную терапию. Пациенты получали системную фармакотерапию, которая включала флеботропные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные и антибактериальные препараты в зависимости от особенностей раневого процесса, состояния тканей, окружающих трофическую язву, конечности в целом.

Результаты оценивали на 7-е, 14-е и 30-е сутки.

Исследование трофической язвы начинали с физикального осмотра кожи вокруг раны, для более точной оценки динамики раневого процесса регистрировали планиметрические параметры (площадь, глубину раны) раневого дефекта с помощью мобильного приложения «+WoundDesk» для смартфона. Динамику и фазу раневого процесса подтверждали с помощью цитологического исследования, определяли величину pH.

Для количественного обоснования результатов исследований использовали статистические методы обработки данных. Результаты исследований представлены в цифровых данных в соответствии с Международной системой СИ. Различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$. При регистрации, обработке и анализе цифрового материала использовали пакет прикладных компьютерных программ «MS Excel 11.8169.82173™ SP3» (Microsoft Company) и «MS Word» для Windows (Statistic).

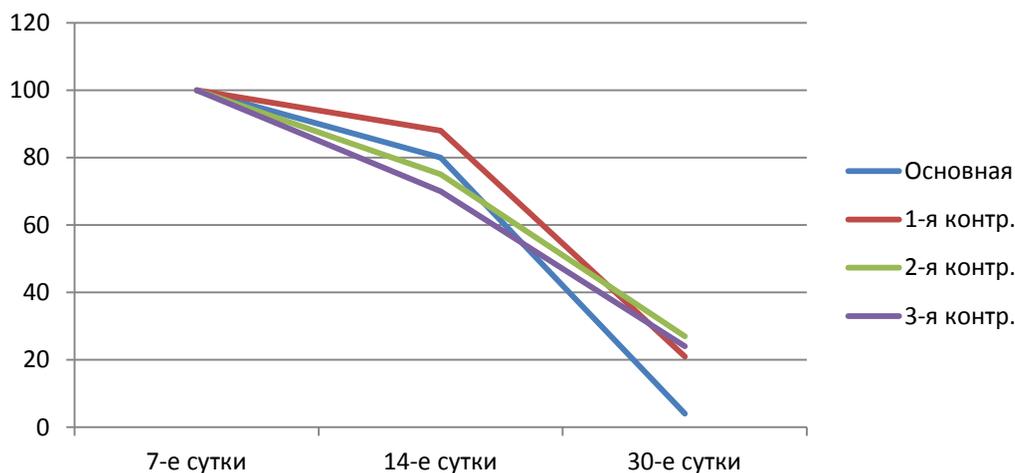
Результаты. В основной группе на 7-е сутки при описании ощущений все пациенты отметили положительную динамику. Пересаженный кожный лоскут плотно лежал на ранах у 15 (88 %) пациентов, в 3 (17 %) случаях частично отставал от раневой поверхности. При этом отмечалось оживление грануляций и появление островков краевой эпителизации. Значение pH раневого отделяемого в группе в целом варьировало от 7,2 до 9,0, оставаясь щелочным.

В 1-й контрольной группе на 7-е сутки 13 (68 %) пациентов отметили безболезненные перевязки и отсутствие неприятных ощущений в ранах. У 2 (11 %) больных было умеренное количество раневого отделяемого и незначительный отек вокруг раны. Пересаженный кожный лоскут частично лизировался у 8 (42 %) пациентов, при этом появились грануляции и краевая эпителизация. Значение pH раневого отделяемого в группе – от 6,8 до 8,9, оставаясь преимущественно щелочным.

Во 2-й контрольной группе через неделю после аутодермопластики при описании субъективных ощущений 8 (53 %) пациентов отмечали умеренные боли. Умеренное раневое отделяемое и отек вокруг ран отмечены у 2 (13 %) больных. Легкая гиперемия имела место у 3 (20 %) пациентов группы. Пересаженный кожный лоскут частично лизировался у 5 (33 %) пациентов, отмечены грануляции и краевая эпителизация. pH раневого отделяемого в группе – от 7,0 до 8,9, преимущественно щелочной.

В 3-й контрольной группе на 7-е сутки у 5 (36 %) пациентов оставались боли средней интенсивности, у 1 (7 %) пациента – умеренное количество раневого отделяемого. Умеренные отек и гиперемия вокруг ран после снятия повязки отмечены у 2 (14 %) пациентов. Аутодермотрансплантат полностью лизировался в 1 (7 %) случае, частично – у 3 (21 %) пациентов, раны выстланы грануляциями с выраженной краевой эпителизацией. pH раневого отделяемого варьировало от 6,6 до 9,0.

На 14-е сутки в основной группе пересаженный кожный лоскут у 15 (88 %) пациентов жизнеспосо-



Динамика уменьшения площади ран, %
Dynamics of the wound area reduction, %

бен, плотно держится на раневой поверхности, у 2 (11 %) аутодермотрансплантат частично и в 1 (6 %) случае полностью лизировался, но рана выполнена сочными яркими грануляциями, сокращение площади раны идет за счет островковой и краевой эпителизации. рН раневого отделяемого в группе – от 7,4 до 8,0. При цитологическом исследовании превалировал регенераторный тип цитогрaмм (82 %).

В 1-й контрольной группе на 14-е сутки пересаженный кожный лоскут полностью лизировался у 2 (11 %) пациентов, частично – у 6 (31 %) пациентов, выражена краевая и островковая эпителизация. рН раневого отделяемого в группе – от 7,4 до 8,5. При цитологическом исследовании превалировали воспалительно-регенераторный (84 %) и регенераторный (16 %) типы цитогрaмм.

Во 2-й контрольной группе на 14-е сутки в 4 (27 %) случаях пересаженный кожный лоскут полностью лизировался, грануляции вялые, покрывают не всю поверхность раны, местами отмечен налет фибрина. Приняты меры для дебридмента раневой поверхности (ферментативное очищение ран). В 2 (13 %) случаях аутодермотрансплантат лизировался частично, при этом выражена краевая и островковая эпителизация, грануляции сочные, яркие. рН раневого отделяемого в группе – от 6,9 до 8,8. При цитологическом исследовании превалировали воспалительно-регенераторный (63 %) и регенераторный (37 %) типы цитогрaмм.

В 3-й контрольной группе на 14-е сутки аутодермотрансплантат полностью лизировался в 1 (7 %) случае, на рану наложена повязка с химотрипсином, частично – у 5 (36 %) пациентов, раны выстланы грануляциями с выраженной краевой эпителизацией. рН раневого отделяемого варьировало от 7,0 до 8,9. При цитологическом исследовании превалировали воспалительно-регенераторный (51 %) и регенераторный (49 %) типы цитогрaмм.

На 30-е сутки в основной группе полное приживление кожного лоскута произошло у 16 (89 %)

пациентов, в 2 (11 %) случаях площади ран уменьшились соответственно на 21 см² (74 %) ($p < 0,05$) и 17 см² (60 %) ($p < 0,05$) за счет островковой и краевой эпителизации. рН раневого отделяемого в группе – от 5,1 до 6,6.

В 1-й контрольной группе на 30-е сутки раны закрылись за счет полного приживления пересаженного кожи у 11 (58 %) пациентов. Пересаженный кожный лоскут полностью лизировался у 2 (11 %) пациентов, произведена повторная пересадка кожи. Частичное отторжение кожного лоскута произошло у 6 (31 %) пациентов: у 2 больных рана полностью закрылась за счет краевой и островковой эпителизации, в 4 случаях раны площадь ран уменьшилась на 26 см² (90 %) ($p < 0,05$), 13,5 см² (47 %) ($p < 0,05$), 12,5 см² (43 %) ($p < 0,05$) и 6 см² (21 %) ($p < 0,05$). рН раневого отделяемого в группе – от 6,0 до 7,5.

Во 2-й контрольной группе на 30-е сутки у 11 (73 %) пациентов кожные трансплантаты прижились. 4 (27 %) пациентам произведена повторная аутодермопластика. рН раневого отделяемого по группе – от 6,8 до 7,8.

В 3-й контрольной группе через месяц в 8 (57 %) случаях рана полностью закрылась, 1 (7 %) пациенту произведена повторная пластика расщепленным кожным лоскутом. У 5 (36 %) пациентов площадь ран уменьшилась на 37 см² (88 %) ($p < 0,05$), 29 см² (69 %) ($p < 0,05$), 20 см² (48 %) ($p < 0,05$), 19,5 см² (46 %) ($p < 0,05$) и 7 см² (17) ($p < 0,05$). рН раневого отделяемого варьировало от 6,4 до 8,2.

Обсуждение. При сравнении различных способов, направленных на стимуляцию репаративных процессов в ране с целью улучшения результатов аутодермопластики обширных трофических язв, применение комбинации донорского тромбоконцентрата и препаратов коллагена наиболее эффективно стимулирует процессы регенерации в ране. Так, уже через неделю после операции в основной группе отмечена лучшая жизнеспособность кожных лоскутов, а к исходу 1-го месяца

у 89 % пациентов произошло полное приживление кожного лоскута, во всех контрольных группах результаты были значительно хуже: 42, 73 и 57 % соответственно контрольным группам ($p < 0,05$). Таким образом, применение комбинации донорского тромбоконцентрата и препаратов коллагена статистически достоверно улучшает результаты трансплантации кожи.

Выраженное стимулирующее действие комплекса препаратов состоит из нескольких механизмов действия, направленных и на пересаженный кожный лоскут, и на формирование собственной грануляционной ткани. Так, факторы роста, цитокины и другие биоактивные вещества тромбоцитов способствуют пролиферации стволовых клеток, ускорению роста и дифференцировки здоровых клеток-предшественников. В процесс репарации раны вовлекаются клетки, находящиеся непосредственно в зоне повреждения, в том числе и клетки росткового слоя трансплантата, поэтому местная концентрация факторов роста играет значимую роль в регуляции их пролиферации [1]. Коллаген, введенный в дно раны, создает переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, фибробласты, усиливает миграцию последних и пролиферацию эпителиальных клеток, таким образом ускоряя образование рубцовой ткани. В процессе заживления препарат коллагена подвергается биодеградации, являясь источником для формирования собственной соединительной ткани, происходит направленный рост грануляций как ответной реакции организма на скорейшее закрытие раны [1].

Выводы. 1. При активации процессов регенерации с помощью комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена перед аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом улучшается жизнеспособность и приживляемость последнего.

2. Применение донорского тромбоконцентрата и препаратов коллагена статистически достоверно ($p < 0,05$) ускоряет эпителизацию раневой поверхности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными, в случаях их использования в работе (закключение ЛЭК от 26.05.2016 г., протокол № 6). Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study (conclusion of Local Ethics Committee (LEC) dated 26.05.2016, protocol № 6). Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование / Funding

Работа выполнялась на средства Гранта Президента РФ № МК-3494.2017.7 для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Конкурс МК-2017). / The work was supported financially by the Grant from the President of the Russian Federation № МК-3494.2017.7 for state support of young Russian scientists – PhD (Competition МК-2017).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Глухов А. А., Аралова М. В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса // *Новости хир.* 2015. Т. 23, № 6. С. 673–679. [Gluchov A. A., Aralova M. V. Patophysiologiya dlitelno nezagivayushih ran i sovremennyye metody stimulyacii ranevogo processa. *Novosti khirurgii.* 2015. Vol 23, № 6, pp. 673–679. (In Russ.)].
2. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, А. К. Иванов // *Вестн. эксперимент. и клин. хир.* 2014. Т. 7, № 3. С. 221–227. [Shevchenko Yu. L., Stoiko Yu. M., Gudymovich V. G., Ivanov A. K. Kompleksnyi podhod v lechenii obchirnykh troficheskikh yazv golenei v mnogoprofilnom stazionare. *Vestnik jeksperimentalnoi i klinicheskoi khirurgii.* 2014. Vol. 7, № 3, pp. 221–227. (In Russ.)].
3. Ambrózy E., Waczulíková I., Willfort A. et al. Healing process of venous ulcers : the role of microcirculation // *Int. Wound Journ.* 2013. Vol. 10, № 1. P. 57–64. Doi: 10.1111/j.1742-481x.2012.00943.x.
4. Sibbald R. G., Goodman L., Woo K. Y. et al. Special considerations in wound bed preparation 2011 : an update // *Adv. Skin Wound Care.* 2011. Vol. 24, № 9. P. 415–436.

Сведения об авторах:

Аралова Мария Валерьевна (e-mail: mashaaralova@mail.ru), канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины; Глухов Александр Анатольевич (e-mail: sugery@mail.ru), д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии; Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.