

Кинетика раневого процесса при различных методах стимуляции регенерации в ранах

© М.В. АРАЛОВА, А.А. ГЛУХОВ, А.П. ОСТРОУШКО

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

Актуальность. Объективными показателями динамики раневого процесса являются планиметрические методы, включающие определение площади язвенных дефектов и скорости их эпителизации.

Цель работы - оценить кинетику раневого процесса при венозных, ишемических и нейротрофических язвах нижних конечностей при использовании различных методик стимулирования регенерации в ранах.

Материалы и методы. Проведены 4 блока исследований: в первом блоке оценивали заживление венозных трофических язв размером до 20 см²; во втором - более 20 см²; в третьем блоке изучали течение раневого процесса у пациентов с ишемическими трофическими язвами нижних конечностей; в четвертом - с нейротрофическими язвами нижних конечностей. В каждом блоке пациенты разделены на 4 группы согласно используемым методикам стимуляции регенерации: комбинацию обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препараты коллагена, интерактивные повязки, коллаген и донорскую плазму. Для оценки изменения площади ран во времени использовали экспоненциальные функции и параметр τ (характерное время заживления раны).

Результаты и их обсуждение. Для венозных трофических язв размером до 20 см² комплексное использование препаратов коллагена и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы обеспечивает наискорейшее уменьшение площади раны.

Для венозных трофических язв большого и гигантского размера (более 20 см²) стимуляция регенерации перед аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом только с использованием коллагеносодержащих препаратов (14,4 суток) или богатой тромбоцитами донорской плазмы (11,6 суток) обеспечило больший процент приживляемости аутодермотрансплантата. Комплексное использование препаратов коллагена и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы наиболее эффективно в снижении площади нейротрофических язв, характерное время уменьшения площади раны - 48,9 суток, что быстрее остальных методик в 1,25 - 2, 93 раз. В процесс заживления ишемических трофических язв использование комплекса препаратов приводит к статистически более быстрому уменьшению площади ран - 24,3 суток против 31,6, 29,3 и 88 суток.

Выводы. Комплекс препаратов обеспечивает в целом наилучшую кинетику заживления венозных, ишемических и нейротрофических язв по сравнению с использованием современных перевязочных средств и отдельным использованием коллагеносодержащих препаратов и богатой тромбоцитами донорской плазмы.

Ключевые слова: раневой процесс, местное лечение, площадь ран

Kinetics of Wound Process with Various Methods of Stimulation of Regeneration in Wounds

© M.V. ARALOVA, A.A. GLUKHOV, A.P. OSTROUSHKO

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaia str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Relevance of research. Objective indicators of the dynamics of the wound process are planimetric methods, including the determination of the area of ulcerative defects and the rate of their epithelialization.

The aim of the work is to assess the kinetics of the wound process in venous, ischemic and neurotrophic ulcers of the lower extremities using various methods of stimulating regeneration in wounds.

Materials and methods. 4 blocks of studies were carried out: in the first block, the healing of venous trophic ulcers up to 20 cm² was evaluated; in the second one - the healing of venous trophic ulcers more than 20 cm²; in the third block, the course of the wound process was studied in patients with ischemic trophic ulcers of the lower extremities; in the fourth one - in patients with neurotrophic ulcers of the lower extremities. In each block, patients were divided into 4 groups according to the methods of stimulation of regeneration: combination of platelet-rich donor plasma and collagen preparations; interactive bandages; collagen preparations; platelet-rich donor plasma. Exponential function and the parameter τ (the characteristic time of wound healing) were used to assess changes in the area of wounds in time and its allowing a single number to characterize the kinetics of healing and to measure the period of wound healing.

Results and their discussion. Complex use of collagen preparations and platelet-rich donor plasma provides the shortest reduction of the wound area in comparison with other considered methods for venous trophic ulcers up to 20 cm².

Stimulation of regeneration before autodermoplasty with a split skin flap only using collagen-containing preparations (14.4 days) or platelet-rich donor plasma (11.6 days) provided a greater percentage of survival of the autodermograft for venous trophic ulcers of large and giant size (more than 20 cm²). The complex use of collagen preparations and platelet-rich donor plasma is most effective among other methods in reducing the area of neurotrophic ulcers, the characteristic time of reducing the wound area is 48.9 days, which is faster than other methods by 1.25 - 2, 93 times. The healing process of ischemic trophic ulcers is more difficult to express

by mathematical formulas. However, among the compared methods, the use of the complex of drugs leads to a statistically faster decrease in the area of wounds - 24.3 days against 31.6, 29.3 and 88 days.

Conclusion. The complex of preparations provides in general the best kinetics of healing of venous, ischemic and neurotrophic ulcers in comparison with the use of modern dressings and separate use of collagen-containing preparations and platelet-rich donor plasma.

Key words: wound process, local treatment, wound area

Раневой процесс представляет собой сложный комплекс местных и общих биологических реакций организма в совокупности ведущих к регенерации тканей [1, 5-8]. Внешним проявлением этого процесса является такой результирующий показатель, как площадь раны.

Цель работы – оценить скорость уменьшения площади венозных, ишемических и нейротрофических язв при использовании различных методик стимуляции регенерации в ранах.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе БУЗ ВО ВОКБ №1 и включало 4 блока исследований.

В первом блоке изучали динамику заживления венозных трофических язв малых и средних размеров (площадью до 20 см²) у 134 пациентов (121 женщина и 13 мужчин), состояние ран которых клинически соответствовало 2 фазе раневого процесса. Средний возраст больных составил 67,6 года (от 23 до 85 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 5 месяцев до 14 лет, в среднем 8,6. Продолжительность безуспешного лечения составила в среднем 0,5 года (от 2 мес до 1,5 лет). Площадь трофических язв составила 13,1±0,76 см² (от 3,4 до 19,5 см²). У 126 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 12 - на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 109 больных, множественные – у 25.

Во втором блоке исследований наблюдали 66 пациентов с большими и гигантскими венозными трофическими язвами (площадью более 20 см²). 61 женщина и 5 мужчин, средний возраст которых составил 64 года (от 49 до 88 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 месяцев до 13 лет, в среднем 7,5±4,2 года. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась на раз у составил в среднем 1,6±1,4 года (от 2 мес до 3 лет). Площадь трофических язв в среднем 32,3±3,12 см² (от 21,4 до 68 см²). У 54 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 12 на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 52 больных, множественные – у 14.

В третьем блоке наблюдали течение раневого процесса у 116 (34 женщины и 82 мужчины) пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне критической ишемии. Средний возраст больных - 67,3 лет (от 51 до 86). Срок существования трофических язв варьировал от 2 месяцев до 1,6 лет, в среднем 0,5 года. Продолжительность безуспешного лечения составила в среднем 0,2 года (от 2 до 10 месяцев). Площадь трофических язв в среднем 2,97±0,24 см² (от 0,8 до 6,4 см²).

У 98 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 18 - на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 84 больных, множественные – у 32.

В четвертом блоке исследовали вошли 53 мужчины и 45 женщин, всего 98 пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей во II фазе раневого процесса. Средний возраст больных - 57,9 года (от 19 до 80 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 месяцев до 8 лет, в среднем 4,5±1,1 года. Площадь трофических язв в среднем составила 3,2 см² (от 0,8 до 7,4 см²), глубина от 0,2 до 1,4 см (в среднем 0,6 см). У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности и были одиночными.

В каждом блоке исследований пациенты случайным образом разделены на 4 группы, соответственно используемым методикам стимуляции регенерации:

- в основной группе применяли разработанную методику стимуляции регенерации в длительно незаживающих ранах, включающую обогащенную тромбоцитами донорскую плазму и препараты коллагена;
- в 1 контрольной группе использовали современные перевязочные средства;
- во 2 контрольной – только препараты коллагена в виде мембраны;
- в 3 контрольной группе дно трофической язвы обкалывалось активированной обогащенной тромбоцитам донорской плазмой

Изменение площади ран во времени подчиняется закономерностям, которые могут быть описаны аналитически экспоненциальными функциями

$$\text{вида } S(t) = S_0 e^{-\frac{t}{\tau}},$$

где S_0 – начальная площадь раны (при $t = 0$ сут); τ – характерное время заживления раны.

Параметр τ имеет важное прогностическое значение: позволяет одним числом охарактеризовать кинетику заживления и практически оценить срок заживления раны. Он интерпретируется как время, за которое площадь раны уменьшается ориентировочно в три раза (если точнее, в e раз, где основание натуральных логарифмов $e = 2.718...$).

Кроме того, параметр τ позволяет исключить зависимость результатов от начальной площади раны (в основной и контрольных группах начальная площадь раны несколько различается из-за неизбежных статистических флуктуаций). Таким образом, удается добиться лучшей сравнимости групп за счет анализа не

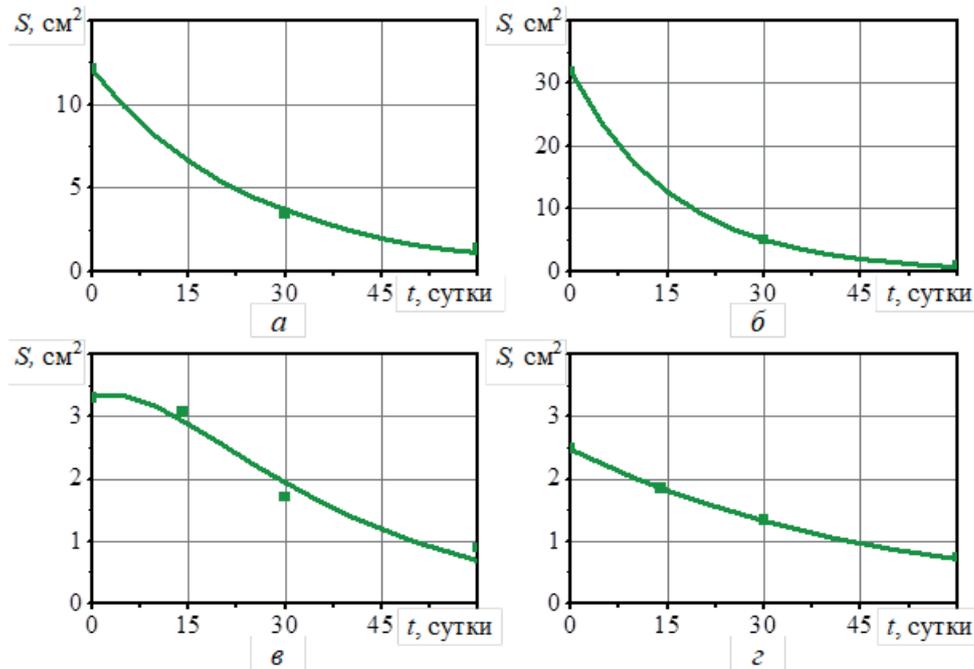


Рис. 1. Результаты аппроксимации экспоненциальной функцией зависимости площади раны от времени для разработанной методики стимулирования регенерации в блоках 1 (а), 2 (б), 3 (в), 4 (г). / Fig. 1. Results of the approximation of the exponential function of the wound area versus time for the developed method of stimulating regeneration in blocks 1 (a), 2 (б), 3 (в), 4 (г).

абсолютных величин площади, а характерного времени уменьшения площади раны [2,3].

Для иллюстрации качества аппроксимации закономерностей уменьшения площади раны на рисунке 1 графики экспоненциальных функций наложены на точки клинических испытаний. Хорошее совпадение точек с графиками свидетельствует о том, что выбранная для аппроксимации экспоненциальная функция является в высокой степени естественной для процесса заживления ран с использованием методик регенерации [4].

Результаты и их обсуждение

Для венозных трофических язв малого и среднего размера разработанная методика стимулирования регенерации обеспечивает наискорейшее уменьшение площади раны: площадь уменьшается в e раз (примерно втрое) через 25,1 суток. Среди других рассматриваемых методик наибольшую эффективность дает использование богатой тромбоцитами донорской плазмы: уменьшение площади в e раз происходит за 41,7 сутки, что в 1,66 раза медленнее разработанной методики. Еще менее эффективно отдельное использование коллагенсодержащих препаратов: площадь раны уменьшается в 2,16 раз медленнее разработанной методики. Наименее эффективно использование только современных перевязочных средств: площадь раны уменьшается в 3,14 раз медленнее разработанной методики.

Для венозных трофических язв большого и гигантского размера разработанная комплексная мето-

дика использовалась для стимуляции регенерации перед аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом. Использование комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена не влияло на приживляемость кожного лоскута. Отдельное использование коллагенсодержащих препаратов (14,4 суток) или богатой тромбоцитами донорской плазмы (11,6 суток) обеспечило больший процент приживляемости аутодермотрансплантата.

Разработанная комплексная методика наиболее эффективна среди других методик в снижении площади нейротрофических язв: характерное время уменьшения площади раны 48,9 суток значительно ниже, чем при использовании богатой тромбоцитами донорской плазмы (61,0 суток, заживление в 1,25 раз медленнее) и тем более лучше чем при использовании коллагенсодержащих препаратов (101,4 суток, в 2,07 раз медленнее) и современных перевязочных средств (143,1 суток, в 2,93 раз медленнее).

Параметры экспоненциальной функции для основных методик стимулирования регенерации представлены в таблице 1.

Кинетические кривые для ишемических трофических язв (рис. 1, в) имеют более сложную форму (перегиб), которую нельзя описать одной экспоненциальной функцией. По-видимому, это двухстадийный процесс, и для его аналитического описания целесообразно использовать комплекс из двух экспоненци-

ных функций:
$$S(t) = S_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + S_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}},$$

Параметры кинетики заживления для различных методик стимуляции регенерации и различных типов ран / The parameters of the healing kinetics for various methods of stimulation of regeneration and various types of wounds

Блок исследований / Research block	Методика / Method	Группа / Group	Начальная площадь раны S ₀ , см ² / Initial wound area S ₀ , cm ²	Характерное время уменьшения площади раны τ , сутки / The characteristic time of decrease of the area of the wound τ , day
Блок 1 / Box 1	Комплекс / Complex	основная / basic	12,07	25,1
	Современные перевязочные средства / Modern dressings	1 контр. / 1 control	13,98	78,9
	Коллагенсодержащие препараты / Collagen-containing preparations	2 контр. / 2 control	12,64	54,1
	Богатая тромбоцитами донорская плазма / Platelet-rich donor plasma	3 контр. / 3 control	13,10	41,7
Блок 2 / Box 2	Комплекс / Complex	основная / basic	31,93	16,3
	Современные перевязочные средства / Modern dressings	1 контр. / 1 control	31,98	31,7
	Коллагенсодержащие препараты / Collagen-containing preparations	2 контр. / 2 control	29,53	14,4
	Богатая тромбоцитами донорская плазма / Platelet-rich donor plasma	3 контр. / 3 control	28,79	11,6
Блок 4 / Box 4	Комплекс / Complex	основная / basic	2,47	48,9
	Современные перевязочные средства / Modern dressings	1 контр. / 1 control	3,24	143,1
	Коллагенсодержащие препараты / Collagen-containing preparations	2 контр. / 2 control	3,50	101,4
	Богатая тромбоцитами донорская плазма / Platelet-rich donor plasma	3 контр. / 3 control	3,43	61,0

где S₁ и S₂ – предэкспоненциальные множители, не имеющие явного медицинского смысла; τ_1 – характерная длительность первой стадии заживления раны (медленное заживление); τ_2 – характерная длительность основной, второй, стадии заживления раны (быстрое заживление), представляющая собой оценочное время, за которое площадь раны уменьшается в три раза.

Определенные методом наименьших квадратов параметры биэкспоненциальной функции представлены в таблице 2.

Для определения параметров аппроксимирующей функции методом наименьших квадратов была специально составлена компьютерная программа на языке Object Pascal в среде программирования Borland Delphi 7. Для подбора параметров аппроксимирующей функции использовался метод Монте-Карло с сужающимися диапазонами.

Среди четырех параметров биэкспоненциальной функции наиболее важным является параметр τ_2 – характеризующий экспоненциальное уменьшение площади раны на второй стадии, ориентировочно с 14 до 60 суток.

Разработанная комплексная методика обеспечивает наименьшее характерное время уменьшения пло-

щади раны – 24,3 суток для ишемических трофических язв среди сравниваемых методик (табл. 2). Отдельное использование коллагенсодержащих препаратов или богатой тромбоцитами донорской плазмы увеличивает время заживления раны примерно в 1,25 раз (параметр τ_2 равен 31,6 и 29,3 суток соответственно). При использовании современных перевязочных средств площадь раны уменьшается очень медленно по сравнению с другими методиками: площадь уменьшается в 6 раз (примерно втрое) за 88 суток, что в 3,62 раза медленнее, чем при использовании комплексной методики.

Выводы

Применение разработанной методики стимуляции регенерации в длительно незаживающих ранах, включавшей обогащенную тромбоцитами донорскую плазму и препараты коллагена, обеспечивает в целом наилучшую кинетику заживления венозных, ишемических и нейротрофических язв по сравнению с использованием современных перевязочных средств и отдельным использованием коллагенсодержащих препаратов и богатой тромбоцитами донорской плазмы.

При этом, при использовании в местном лечении комбинации обогащенной тромбоцитами донорской

Параметры кинетики заживления для различных методик стимуляции регенерации ишемических трофических ран / Parameters of the healing kinetics for various methods of stimulating the regeneration of ischemic trophic wounds

Блок исследований / / Research block	Методика / Method	Группа / Group	Параметр S_1 , см ² / Parameter S_1 , cm ²	Параметр S_2 , см ² / Parameter S_2 , cm ²	Характерное время первой стадии τ_1 , сутки / The characteristic time τ_1 of the first stage τ_1 , the day	Характерное время уменьшения площади раны на второй стадии, τ_2 , сутки / The characteristic time of decrease of the area of the wound in the second stage, τ_2 , day
Блок 3 / Box 3	Разработанная методика / Developed technique	основная / basic	-6,01	9,34	14,6	24,3
	Современные перевязочные средства / Modern dressings	1 контр./ 1 control	-0,59	3,57	16,7	88,0
	Коллагенсодержащие препараты / Collagen-containing preparations	2 контр. / 2 control	-7,09	9,77	20,4	31,6
	Богатая тромбоцитами донорская плазма / Platelet-rich donor plasma	3 контр. / 3 control	-3,66	6,18	14,5	29,3

плазмы и препаратов коллагена наилучшие результаты снижения площади отмечены у пациентов с венозными трофическими язвами малого и среднего размеров и с нейротрофическими язвами.

При стимуляции регенерации различными способами у пациентов с большими и гигантскими трофическими язвами перед аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом больший процент

приживляемости аутодермотрансплантата отмечен при изолированном использовании препаратов коллагена или обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

Несмотря на то, что в условиях критической ишемии процесс заживления протекают особенно тяжело, среди сравниваемых методик использование комплекса препаратов коллагена и обогащенной тромбоцитами

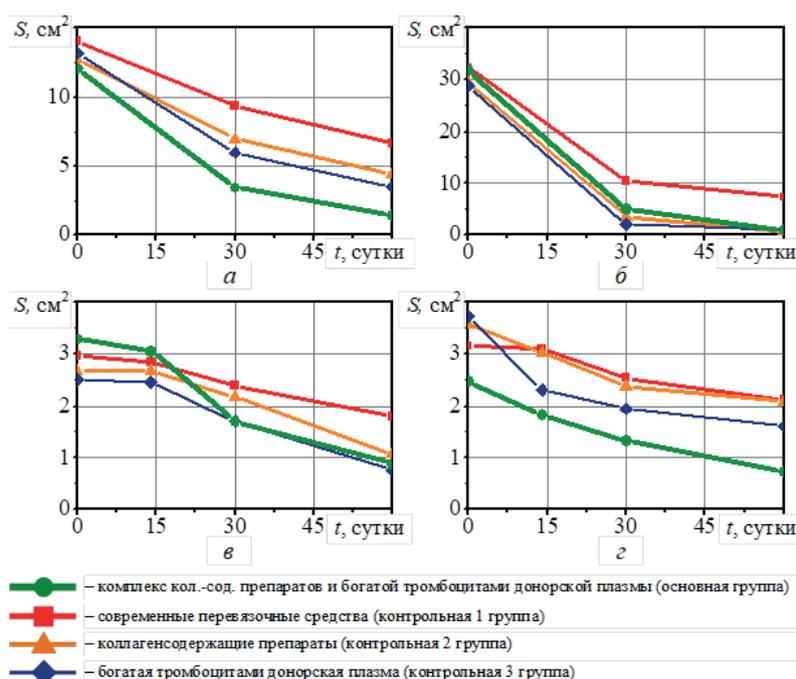


Рис. 2. Изменение площади раны с течением времени для различных методик стимуляции регенерации в блоках 1 (а), 2 (б), 2 (в), 3 (г). / Fig. 2. Change in wound area over time for various methods of stimulating regeneration in blocks 1 (a), 2 (б), 2 (в), 3 (г).

донорской плазмы приводит к лучшим клиническим результатам лечения и статистически достоверному уменьшению площади ран.

Список литературы

1. Алексеева Н.Т. Участие клеточного компонента в регенерации раны. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2014; 1: 3: 9–15.
2. Дуброва Т.А. *Статистические методы прогнозирования временных рядов*. М.: Финансы и статистика. 2003; 415. ЮНИТИ-ДАНА. 2003; 133.
3. Лукашин Ю.П. *Адаптивные методы краткосрочного прогнозирования временных рядов*. М.: Финансы и статистика. 2003; 415.
4. Орлов А.И. *Прикладная статистика*. М.: Экзамен. 2006; 671.
5. Ambrózy E, Waczulíková I, Willfort A. Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation. *International Wound Journal*. 2013; 10: 1: 57-64.
6. Schultz GS, Davidson JM, Kirsner RS. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. *Wound Repair Regen*. 2011; 19: 134–148.
7. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update. *Adv. Skin Wound Care*. 2011; 24: 9: 415–436.
8. Younan GJ. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *Plast reconstr surg*. 2011; 6: 128: 649–58.

Информация об авторах

1. Аралова Мария Валерьевна - к.м.н., зав. отделением амбулаторно-поликлинической хирургии Воронежской областной клинической больницы №1, e-mail: Mashaaralova@mail.ru
2. Глухов Александр Анатольевич - д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
3. Остроушко Антон Петрович - к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: antonostroushko@yandex.ru

Цитировать:

Аралова М.В., Глухов А.А., Остроушко А.П. Кинетика раневого процесса при различных методах стимуляции регенерации в ранах. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2018; 11: 3: 173-178. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-173-178.

To cite this article:

Aralova M.V., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. Kinetics of Wound Process with Various Methods of Stimulation of Regeneration in Wounds. *Journal of experimental and clinical surgery* 2018; 11: 3: 173-178. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-173-178.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References

1. Alekseeva NT. The participation of the cellular component in regeneration of wounds. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2014; 1: 3: 9–15. (in Russ.)
2. Dubrova TA. *Statisticheskie metody prognozirovaniya*. M.: YuNITI-DANA. 2003; 133. (in Russ.)
3. Lukashin YuP. *Adaptivnye metody kratkosrochnogo prognozirovaniya vremennykh ryadov*. M.: Finansy i statistika. 2003; 415. (in Russ.)
4. Orlov AI. *Prikladnaya statistika*. M.: Ekzamen. 2006; 671. (in Russ.)
5. Ambrózy E, Waczulíková I, Willfort A. Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation. *International Wound Journal*. 2013; 10: 1: 57-64.
6. Schultz GS, Davidson JM, Kirsner RS. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. *Wound Repair Regen*. 2011; 19: 134–148.
7. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update. *Adv. Skin Wound Care*. 2011; 24: 9: 415–436.
8. Younan GJ. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy. *Plast reconstr surg*. 2011; 6: 128: 649–58.

Information about the Authors

1. Maria Valerievna Aralova - Ph.D., head Department of ambulatory surgery of the Voronezh regional clinical hospital №1, e-mail: Mashaaralova@mail.ru
2. Alexander Anatolievich Glukhov - M.D., Professor, head. the Department of General surgery of N. N. Burdenko Voronezh state medical University, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
3. Anton Petrovich Ostroushko - Ph.D., associate Professor of General surgery, N. N. Burdenko Voronezh state medical University, e-mail: antonostroushko@yandex.ru