

В. В. Петрушенко¹, Д. І. Гребенюк², Н. В. Апасова², В. В. Мосьондз¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінниця, Україна

²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр

V. V. Petrushenko¹, D. I. Grebeniuk², N. V. Apasova², V. V. Mosondz¹

¹National Pirogov Memorial Medical University

Vinnitsya, Ukraine

²Vinnitsya Regional Clinical Highly-Endocrinologic Center

Vinnitsya, Ukraine

ЗАГОЄННЯ ДІАБЕТИЧНИХ ВИРАЗОК В УМОВАХ БІОЛОГІЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ РЕПАРАЦІЇ

Healing of diabetic ulcers in conditions of biological stimulation of reparation

Резюме

Мета дослідження. Оцінити репараторий ефект аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами в лікуванні пацієнтів з діабетичною стопою в стадії 2.

Матеріали та методи. Дослідження включало 32 пацієнти із діагнозом діабетичної стопи в стадії 2. На момент включення в дослідження всі пацієнти мали дефект шкірних покривів та підшкірної жирової клітковини в ділянці стопи, розмірами 3–6 см², який не піддавався корекції традиційними методами протягом 3–4 місяців. Групу порівняння склали 18 пацієнтів (56,25%), які отримували стандартну терапію. Дослідну групу склали 14 пацієнтів (43,75%), яким стандартна терапія доповнювалася локальним серійним введенням аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами. Для оцінки ефективності проведеної терапії вимірювали площу виразкового дефекту до маніпуляції, а також з інтервалом в 1 тиждень до повного загоєння виразки.

Результати. Наш досвід застосування аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами у лікуванні пацієнтів із діабетичною стопою в стадії 2 продемонстрував ефективність даної методики. Було відмічено прогресивне ($p < 0,01$) зменшення площі виразкового дефекту починаючи з 14 доби. При застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами, нам вдалося досягти повного загоєння діабетичних виразок у 64,2% пацієнтів на 35 добу та у 100% пацієнтів на 42 добу.

Висновок. Локальне введення аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами дозволяє досягти повного загоєння діабетичних виразкових дефектів в стадії 2 площею 3–6 см² протягом 4 тижнів.

Ключові слова: діабетична виразка, плазма збагачена тромбоцитами, репарація.

Abstract

Purpose of study. The repertory effect evaluation of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with diabetic foot in stage 2.

Materials and methods. The study included 32 patients with diagnosis of diabetic foot in stage 2. At the time of inclusion in the study, all patients had a defect of the skin and subcutaneous fat on the foot, measuring 3–6 cm², which was not corrected by traditional methods for 3–4 months. The comparison group consisted of 18 patients (56,25%) who received standard therapy. The study group consisted of 14 patients (43,75%), to whom standard therapy was supplemented by local serial administration of autologous platelet-rich plasma. To assess the effectiveness of the therapy, the area of the ulcerative defect was measured before manipulation, as well as at 1 week intervals until the ulcer was completely healed.

Results. Our experience with autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with diabetic foot in stage 2 demonstrated the effectiveness of this technique. A progressive, significant ($p < 0,01$) decrease in the area of the ulcerative defect starting from the 14th day was noted. When using platelet-rich plasma, we managed to achieve complete healing of diabetic ulcers in 64,2% of patients on day 35 and in 100% of patients on day 42.

Conclusion. Local administration of an autologous platelet-rich plasma allows the complete healing of diabetic ulcers in stage 2 with an area of 3–6 cm² for 6 weeks.

Keywords: diabetic ulcer, platelet-rich plasma, reparation.

ВСТУП

Цукровий діабет є метаболічним захворюванням, що проявляється гіперглікемією, яка виникає, як наслідок порушення секреції інсуліну та/або взаємодії його з клітинами тканин. Хронічна гіперглікемія спричиняє дисфункцію різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця та кровоносних судин. Частота виразкових уражень нижніх кінцівок, викликаних цукровим діабетом, знаходиться в межах 4–10%. Після постановки діагнозу діабетичної стопи близько 12–20% хворих потребують виконання ампутацій [1, 2]. Крім проблеми діабетичної ангіо- та нейропатій, слід звернути увагу на те, що стан хворих з діабетичною стопою часто ускладнюється приєднанням інфекції, атеросклерозом периферичних артерій [3].

Діабетичні виразки, що тривало не загоюються, є серйозним ускладненням у пацієнтів із діабетом. Незважаючи на активні дослідження, діабет не піддається радикальному лікуванню, а виразкові ураження стопи, яка є найчастішою локалізацією процесу, важко тривало загоюються [4].

Терапія діабетичних виразок полягає у виконанні некретомій, лікуванні інфекційного процесу, механічному розвантаженні, регулюванні рівня глюкози в крові [1, 2]. Окремо слід виділити різні способи локальної та системної стимуляції репарації, без яких процес загоєння виразок може розтягуватися на багато місяців [5].

Регенеративна терапія з використанням плазми збагаченої тромбоцитами (PRP), забезпечує принципово новий підхід до лікування діабетичних виразок, який може допомогти уникнути втрати кінцівки. PRP є фракцією плазми аутологічної крові з високою концентрацією тромбоцитів. Тромбоцити містять в альфа-гранулах повний набір факторів згортання, росту та диференціації (інсуліноподібний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту, фактор росту ендотелію судин, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів), які сприяють процесу регенерації. PRP зменшує запальну реакцію, активує роботу макрофагів та фагоцитів у рані, що веде до неогенезу та епітелізації дефекту тканин [7, 8, 9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було: оцінити репаративний ефект аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами в лікуванні пацієнтів з діабетичною стопою в стадії 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всі процедури, що проводилися в дослідженні, за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослід-

ницького комітету, а також Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.

Дослідження проводилося на базі кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та включало 32 пацієнти із діагнозом діабетичної стопи в стадії 2. На момент включення в дослідження всі пацієнти мали дефект шкірних покривів та підшкірної жирової клітковини в ділянці стопи, розмірами 3–6 см², який не піддавався корекції традиційними методами протягом 3–4 місяців. У всіх пацієнтів була відсутня будь-яка супутня патологія, яка могла б вплинути на загоєння виразкових дефектів. До включення у дослідження пацієнтам виконували некретомії, проводили антимікробну терапію.

Жінок у дослідженні було 11 (34,4%), чоловіків – 21 (65,6%). Середній вік становив 66,8 ± 12,5 років.

Пацієнти випадковим чином були розподілені на дві групи. Групу порівняння склали 18 пацієнтів (56,25%), які отримували стандартну терапію. Дослідну групу склали 14 пацієнтів (43,75%), яким стандартна терапія доповнювалася локальним серійним введенням аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами.

PRP готували, за такою методикою. У кожного пацієнта виконували забір крові з кубітальної вени в об'ємі 9 мл. PRP готувалася в стерильних гепаринізованих скляних пробірках, вміст гепарину, в яких становило 14–20 ОД на 1 мл крові. Центрифугування крові здійснювали на центрифuzі 80-2 зі швидкістю 1500 об/хв протягом 8 хв, що давало на виході близько 4,5–5,0 мл плазми збагаченої тромбоцитами. В результаті центрифугування отримували розділення крові на два шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які перебували у верхній частині шару. Весь верхній шар та близько 2 мм верхньої частини нижнього шару відбирали в окремий стерильний шприц.

Весь отриманий об'єм PRP рівномірно вводили по периметру рани з використанням голок калібру 30g. Повторні ін'єкції виконували кожні 5–7 днів до повного загоєння дефекту м'яких тканин.

Для оцінки ефективності проведеної терапії вимірювали площу виразкового дефекту до маніпуляції, а також з інтервалом в 1 тиждень до повного загоєння виразки.

Отримані дані оброблялися, за допомогою пакета статистичних програм SPSS 20.0 for Windows. Аналізовані дані представлені, як «середнє ± стандартне відхилення» (M ± SD).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Жінок у дослідженні було 11 (34,4%), чоловіків – 21 (65,6%). Середній вік становив 66,8 ± 12,5 років.

Середній вік хворих дослідної групи становив

65,2 ± 11,3 років, хворих групи порівняння – 67,8 ± 14,9 років. Гендерний розподіл у групах був рівномірним, кількість чоловіків та жінок була майже однаковою.

Таким чином, досліджувані групи були однорідними, за гендерно-віковим розподілом.

Динаміка змін площі діабетичних виразок у досліджуваному контингенті наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка змін площі діабетичних виразок у досліджуваному контингенті

Терміни дослідження	Площа, мм ² (M ± SD)	
	Дослідна група (n = 14)	Група порівняння (n = 18)
До маніпуляції	468,43 ± 92,79	465,61 ± 95,00
7 доба	452,29 ± 92,30	461,17 ± 96,51
14 доба	392,86 ± 43,40	458,06 ± 93,02
21 доба	293,00 ± 34,51	448,56 ± 94,10
28 доба	177,43 ± 45,41	443,78 ± 90,65
35 доба	9,29 ± 13,13	438,00 ± 93,37
42 доба	0	431,11 ± 90,81

Як видно із таблиці 1, у дослідній групі числові показники площі виразкових дефектів на 7 добу, хоча й були дещо меншими, за вихідні значення, проте різниці статистично доведено не було ($p > 0,05$). Починаючи із 14 доби нами було відмічено прогресивне, статистично значуще, зменшення площі на всіх термінах до кінця дослідження.

Так, на 14 добу площа виразок була достовірно меншою, як за аналогічний показник на 7 добу ($p < 0,05$), так і за вихідні дані ($p < 0,01$). При попарному порівнянні суміжних даних на всіх наступних термінах дослідження також було продемонстровано наявність зменшення площі виразкових дефектів ($p < 0,01$).

На 35 добу дослідження повне загоєння діабетичних виразок у дослідній групі спостерігалось у 9 (64,2%) пацієнтів, а показник площі дефекту шкірних покривів становив 9,29 ± 13,13 мм² та достовірно відрізнявся від аналогічних показників на всіх попередніх термінах дослідження ($p < 0,01$). На 42 добу нами було відмічено повне загоєння виразкових дефектів абсолютно у всіх пацієнтів.

У групі порівняння хоча й спостерігалось незначне прогресивне зменшення числових значень показників площі виразкових дефектів, проте статистично підтвердити дану закономірність не вдалося ($p > 0,05$).

Крім того, протягом досліджуваного періоду жодний виразковий дефект у пацієнтів групи порівняння не загоївся повністю.

При попарному аналізі показників площі виразкових дефектів в обох групах на кожному терміні дослідження нами були отримані наступні дані.

На момент включення пацієнтів у дослідження показники площі у обох групах не відрізнялися ($p > 0,05$). На 7 добу, хоча різниця між числовими значеннями досліджуваного показника і дещо збільшилася, проте статистичної достовірності не було виявлено ($p > 0,05$). Натомість, вже на 14 добу показники площі у дослідній групі були меншими ($p < 0,05$) у дослідній групі. На 21 добу відмінності між групами виявилися ще більш достовірними ($p < 0,01$) і залишалися таким до кінця дослідження. Графічно динаміка загоєння діабетичних виразок наведена на рисунку 1.



Рис. 1. Динаміка загоєння діабетичних виразок у досліджуваному контингенті

На рисунку 2 зображено вигляд виразкового дефекту на момент поступлення до стаціонару (А) та після проведеного лікування (Б) із використанням плазми збагаченої тромбоцитами (42 доба).

Пацієнтка М., 68 років, поступила до стаціонару із дефектом шкіри та підшкірної клітковини,

що виник після виконання екзартикуляції 1 пальця лівої стопи із резекцією голівки 1 плеснової кістки. Дефект не загоювався близько 4 місяців. Після очищення ранового дефекту було прийняте рішення доповнити лікування даної пацієнтки локальним серійним введенням аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами.



Рис. 2. Пацієнтка М., 68 років. Вигляд виразкового дефекту на момент поступлення до стаціонару (А) та після проведеного лікування (Б) із використанням плазми збагаченої тромбоцитами (42 доба)

Наш досвід застосування аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами у лікуванні пацієнтів із діабетичною стопою в стадії 2 продемонстрував ефективність даної методики. Було відмічено прогресивне ($p < 0,01$) зменшення площі виразкового дефекту починаючи з 14 доби. При застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами, нам вдалося досягти повного загоєння діабетичних виразок у 64,2% пацієнтів на 35 добу та у 100% пацієнтів на 42 добу. Слід зазначити, що до застосування нами плазми збагаченої тромбоцитами всі пацієнти безрезультатно лікувалися із застосуванням стандартної терапії протягом 3–4 місяців.

Позитивний ефект від застосування плазми

збагаченої тромбоцитами досягається, за рахунок локального вивільнення у пошкоджених тканинах факторів росту та диференціації із альфа-грануло тромбоцитів. Дані фактори росту та диференціації сприяють процесу регенерації, зменшуючи запальну реакцію, активуючи роботу макрофагів та фагоцитів у рані, що веде до неоангіогенезу та епітелізації дефекту тканин.

ВИСНОВОК

1. Локальне введення аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами дозволяє досягти повного загоєння діабетичних виразкових дефектів в стадії 2 площею 3–6 см² протягом 6 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abredari H, Bolourchifard F, Rassouli M et al. Health locus of control and self-care behaviors in diabetic foot patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2015 Oct 26; 29: 283. eCollection 2015. PubMed PMID: 26913246; PubMed Central PMCID: PMC4764266.
2. Kadam D. Microsurgical Reconstruction of Plantar Ulcers of the Insensate Foot. *J Reconstr Microsurg*. 2016; 32 (5): 402–410. DOI: 10.1055/s-0036-1579536
3. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Ann Vasc Surg*. 2016; 33: 149–158. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.11.025
4. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39 (1): 29–39. DOI: 10.1177/0309364614534296.
5. Zhang Z, Lv L. Effect of local insulin injection on wound vascularization in patients with diabetic foot ulcer. *Exp Ther Med*. 2016; 11 (2): 397–402. DOI: 10.3892/etm.2015.2917
6. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen*. 2015;

23 (5): 638–643. DOI: 10.1111/wrr.12317.

7. Usenko OY, Petrushenko VV, Savolyuk SI, Radyoga YV, Grebenyuk DI. Experimental estimation of the local application efficacy of biological stimulator for the soft tissues reparation in treatment of chronic gastric ulcers. *Klinichna*

khirurgiya. 2016; 9: 62-65.

8. Usenko OY, Radyoha YV, Grebeniuk DI, Stukan OK. Combination of cells technologies and minsiinvasive surgery in the treatment of chronic gastric ulcer. *Klinichna khirurgiya*.. 2015; 10: 25-28.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2019