ПРИМЕНЕНИЕ ОРТОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д.В. Давыдов Л.К. Брижань А.А. Керимов В.Д. Беседин Д.А. Найда

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Ключевые слова: огнестрельная рана, обогащённый тромбоцитами аутологичный двухкомпонентный фибриновый клей, гидрогель, *СФЕРО*®гель

Морфологический каскад патологических изменений в огнестрельной ране характеризуется образованием зон вторичного некроза, выраженным расстройством микроциркуляции, прямым повреждением клеточных структур, повышением проницаемости клеточных мембран, что в совокупности значительно затрудняет репаративный процесс. На сегодняшний день имеются перспективные методы ортобиологии, которые сокращают сроки заживления раны и дают возможность более раннего выполнения реконструктивно-пластических операций для замещения дефекта мягких тканей при огнестрельном ранении. В статье представлен опыт лечения огнестрельных ранений конечностей, применяемый в Центре травматологии и ортопедии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, с использованием обогащённого тромбоцитами аутологичного двухкомпонентного фибринового клея и композиции гетерогенного имплантируемого геля *СФЕРО*®гель (Россия) в варианте исполнения LIGHT у больных с огнестрельными ранениями.

Комплексное лечение огнестрельных ранений конечностей детально описано в руководствах, монографиях, диссертациях и учебных пособиях. Морфологический каскад патологических изменений, которые были представлены в трудах выдающихся хирургов (Н.И. Пирогова, Г. Дюпюитрена, Т. Бильрота, Э.Т. Кохера и др.), характеризуется образованием зон вторичного некроза, выраженным расстройством микроциркуляции, прямым повреждением клеточных структур, повышением проницаемости клеточных мембран. «Золотым стандартом» лечения огнестрельных повреждений является первичная хирургическая обработка (ПХО) — профилактическое оперативное вмешательство, направленное на удаление нежизнеспособных тканей, предупреждение развития осложнений и создание благоприятных условий для заживления раны. ПХО имеет строгую последовательность этапов (рассечение раны, удаление инородных тел, иссечение нежизнеспособных тканей, дренирование раны), соблюдение которых — залог успеха в лечении огнестрельных ран [1].

В последние годы появился ряд методов лечения, которые позволяют существенно сократить время заживления огнестрельной раны. Наиболее перспективно применение методов локального воздействия, основанных на физических свойствах, и методов ортобиологии. Среди ортобиологических технологий, которые активно применяются при лечении ран различной этиологии, наше внимание привлекли методы с применением обогащённого

A B

Рис. 1
Внешний вид аппаратов вакуумной терапии:
А — режим постоянной вакуумной аспирации;
В — режим вакуум-инстилляционной терапии.
Желтая стрелка — вакуумная фаза (создание отрицательного давления из колбы);
синяя стрелка — вакуумная фаза (создание отрицательного давления из раны);
зеленая стрелка — фаза инстилляции (подача лекарственного раствора в рану)

тромбоцитами аутологичного двухкомпонентного фибринового клея и гидрогелей [2–7]. Проведённые исследования показали, что применение вакуум-терапии (рис. 1) в сочетании с ультрафиолетовым или лазерным облучением, а также ортобиологических продуктов значимо сокращают сроки заживления раны и дают возможность более раннего выполнения реконструктивно-пластических операций для замещения дефекта мягких тканей [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всем пациентам с огнестрельными переломами конечностей применяли традиционное лечение: повторные хирургические обработки ран огнестрельных ранений конечностей с использованием систем санации Pulsavac, ультразвуковую кавитацию растворами антисептиков (хлоргексидин, бетадин), обработку антибактериальными мазями, медикаментозную терапию. В процессе хирургической обработки выполнялось наложение повязок с отрицательным давлением и лазерное облучение на аппаратах отечественного и зарубежного производства. Всем больным при поступлении выполняли посев отделяемого из раны на флору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

После появления признаков начала 2 фазы раневого процесса: отсутствие гнойного отделяемого из раны, появление грануляций, снижение микробной контаминации в ране — применяли методы ортобиологии.

Обогащённый тромбоцитами аутологичный двухкомпонентный фибриновый клей использовали в виде неактивированных тромбоцитов (без добавления тромбина). После забора 120 мл крови и фильтрации в специальном аппарате системы Vivostat получали концентрацию раствора с количеством тромбоцитов от 900 000/мкл до 1 500 000/мкл, который при помощи специальной насадки-распылителя наносили на раневую поверхность.

В качестве гидрогеля применяли биополимерную микрогетерогенную коллагенсодержащую гидрогелевую композицию *СФЕРО*®гель, которую вводили при помощи ин-

A

B

Рис. 2
Внешний вид раны на 1 сутки (А) от поступления и 17 сутки (В) после лечения в Центре травматологии и ортопедии

сулиновой иглы в края и дно раневого дефекта.

Вышеуказанные методы также применялись для усиления репаративного процесса при некрозе мягких тканей после реконструктивно-пластических операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение методов ортобиологии в комплексном лечении огнестрельных ранений конечностей представлено в клинических примерах.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациент А. поступил по поводу огнестрельного осколочного ранения правой нижней конечности с переломом бедренной кости в средней трети, переломом большеберцовой кости в верхней трети и обширным дефектом мягких тканей. В процессе лечения применяли обогащённый тромбоцитами аутологичный двухкомпонентный фибриновый клей однократно при замещении дефекта по задней поверхности правой голени свободным расщепленным аутодермотрансплантатом (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациент Д. поступил по поводу огнестрельного осколочного ранения левой нижней конечности с переломом левой большеберцовой кости, фиксированным в компрессионно-дистракционном аппарате после операции — укорачивающей остеотомии с дефектом мягких тканей по наружной поверхности. Выполнена хирургическая обработка ран левой голени, закрытие дефекта мягких тканей расщепленным аутодермотрансплантатом с подкожным введением препарата *СФЕРО*®гель в нижнем квадранте раны. Уже к седьмым суткам после кожной пластики отмечено значительно лучшее приживление аутодермотрансплантата в месте введения гидрогеля (рис. 3).

Применение вакуум-терапии в сочетании с лазерным облучением, а также ортобиологических продуктов сокращают сроки заживления раны

A

C

B

Рис. 3
Внешний вид раны на 1 сутки (А) от поступления, интраоперационное введение гидрогеля на 2 сутки (В), 7 сутки (С) после оперативного лечения в Центре травматологии и ортопедии. В результате отмечено практически полное приживление свободного аутодермотрансплантата на 17 сутки после операции

A B C

Рис. 4
Внешний вид раны на 1 сутки (A) от поступления, 3 сутки (B, C) после лечения в Центре травматологии и ортопедии

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Пациент В. поступил по поводу огнестрельного осколочного ранения левой кисти с многооскольчатым переломом 3, 4 пястных костей и дефектом мягких тканей по тыльной поверхности. Выполнена хирургическая обработка раны левой кисти, стабилизация перелома в аппарате внешней фиксации, закрытие дефекта мягких тканей расщеплённым аутодермотрансплантатом с подкожным введением препарата *СФЕРО*®гель. Отмечены единичные участки частичного некроза трансплантата, однако, учитывая ранние сроки выполнения операции, результат расценивается как удовлетворительный (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обогащённый тромбоцитами фибриновый клей активно применяется при лечении повреждения мягких тканей. Механизм действия связан с иммуномодулирующим, противовоспалительным и регенеративным действием. Фибриновый каркас играет роль матрицы для недифференцированных клеток и, по некоторым данным, стимулирует совместно с фактором роста эндотелия сосудов процесс ангиогенеза [9]. Среди более 30 факторов роста, содержащихся в APRF, выделяют наиболее важные: фактор роста эндотелия сосудов VEGF; тромбоцитарный фактор роста PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab; b-трансформирующий фактор роста TGF-β1, TGF-β2; эпидермальный фактор роста EGF и инсулиноподобный фактор роста-1 IGF-1 [10].

Решающее значение для восстановления динамического, развивающегося внеклеточного микроокружения, необходимого для морфогенеза и регенерации тканей, имеет нормализация внеклеточного матрикса [11]. Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой сеть макромолекул, которая присутствует во всех биологических тканях. В основном состоящий из волокнистых белков и протеогликанов, ВКМ обеспечивает механическую и биохимическую поддержку клеток в тканях и помогает управлять ключевыми клеточными событиями, такими как дифференцировка, миграция и пролиферация [12]. Состав внеклеточного матрикса в целом и то, как он варьируется в конкретных тканях и органах, подробно изучен [2–4, 12]. Изменения внеклеточного матрикса регулируют клеточную активность и влияют на свойства и функции тканей. Взаимодействие между клетками и ВКМ является двунаправленным и динамичным: клетки постоянно воспринимают информацию об окружающей среде из сигналов внеклеточного матрикса, а затем происходит изменение качественного и количественного состава ВКМ в ходе формирования ответной реакции клеток [13].

Перспективное направление для стимуляции регенерации тканей — применение многокомпонентных биополимерных миметиков внеклеточного матрикса. К ним относится *СФЕРО*®гель — биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель [14, 15]. Он состоит из многокомпонентного коллагенсодержащего гидрогеля, содержащего биоактивные компоненты внеклеточного матрикса и радиационно сшитые эластичные микрочастицами коллагена.

СФЕРО®гель представляет собой вязкоупругое зернистое желеобразное вещество, находящееся в шприце, и предназначен как для поверхностного нанесения, так и для инфильтрации мягких тканей и внутрисуставного введения. Благодаря своему составу, *СФЕРО*®гель оказывает полимодальное действие. Особый интерес представляют биологические свойства гидрогеля. В экспериментах на крысиных сухожилиях, подвергнутых тенотомии, было показано, что применение *СФЕРО*®геля способствовало васкуляризации тканей в области дефекта и восстановлению сухожилия без образования грубой волокнистой ткани (рубца) и его спаек с кожей в области дефекта [16]. Также было установлено, что он стимулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса — коллагена II типа и гликозаминогликанов [17].

Молекулярный механизм этих эффектов неизвестен, однако на основании данных зарубежных исследований препаратов полимеризованного коллагена можно предположить, что их введение подавляет миграцию провоспалительных клеток периферической крови в очаг воспаления, снижает выработку ИЛ1β и ФНОα и увеличивает синтез олигомерного матриксного белка хряща (COMP) и пролиферативного белка Ki-67 [18]. Уменьшение воспаления и стимуляция регенерации под влиянием *СФЕРО*®геля сопровождаются положительной клинической динамикой. Имеющиеся клинические исследования свидетельствуют о том, что *СФЕРО*®гель действительно обладает противовоспалительным и анальгетическим эффектом, способствует улучшению регенерации тканей, в том числе хрящевой ткани суставов. Показана его высокая эффективность в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [19–21]. Длительность эффекта препарата определяется размером микрочастиц коллагена и, следовательно, сроком его резорбции. *СФЕРО*®гель имеет три формы: LIGHT — с наименьшим размером микрочастиц и сроком резорбции до 2 мес., ее клинический эффект сохраняется 2–3 мес.; MEDIUM — со средним размером частиц и продолжительностью эффекта 4–12 мес.; LONG — с действием от 1 до 1,5 года.

ВЫВОДЫ

Таким образом, обогащённый тромбоцитами аутологичный двухкомпонентный фибриновый клей и гидрогель в виде препарата *СФЕРО*®гель — эффективные и безопасные средства ортобиологической терапии. Применение данных методов во 2 фазе раневого процесса позволяет улучшить результаты комплексного лечения огнестрельных ранений конечностей. Следует отметить, что применение отечественного препарата *СФЕРО*®гель, в отличие от обогащённого тромбоцитами аутологичного двухкомпонентного фибринового клея, не требует дорогостоящей аппаратуры и дополнительного времени для его изготовления, он поставляется в готовом к применению виде, что является несомненным преимуществом.

Обогащённый тромбоцитами аутологичный фибриновый клей и гидрогель в виде препарата *СФЕРО*®гель — эффективные средства ортобиологической терапии. Применение данных методов позволяет улучшить результаты комплексного лечения огнестрельных ранений конечностей

Литература

1. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. Утверждены начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации 1 сентября 2022 года.
2. Meran L, Baulies A, Li VSW. Intestinal Stem Cell Niche: the extracellular matrix and cellular components. *Stem Cells Int.* 2017; 2017:7970385. https://doi.org/10.1155/2017/7970385
3. McKee TJ, Perlman G, Morris M, Komarova SV. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9:1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46896-0
4. Tonti OR, Larson H, Lipp SN, et al. Tissue-specific parameters for the design of ECM-mimetic biomaterials. *Acta Biomater.* 2021; 132:83–102. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.017
5. Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev Biol.* 2010; 341:126–140. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.10.026
6. Xing Y, Varghese B, Ling Z, et al. Extracellular Matrix by Design: Native biomaterial fabrication and functionalization to boost tissue regeneration. R*egen Eng Transl Med.* 2022; 8:55–74.
7. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016; 97:4–27. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001
8. Давыдов Д.В., Керимов А.А., Беседин В.Д. и др. Лечение огнестрельных ран конечностей с использованием физических и ортобиологических методов. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.* 2022; 4:5–15.
9. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, et al. Platelet-Rich Fibrin and Soft tissue wound Healing: a systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017 Feb; 23(1):83–99.
10. Шевченко Л.В., Пахлеванян С.Г., Шевченко А.Ю. и др. К вопросу о применении обогащённых тромбоцитами фибриновых сгустков. *Актуальные проблемы медицины.* 2022; 45(4):388–399. https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-4-388-399
11. Мелконян К.И., Бирюкова А.О., Улитина Н.Н. и др. Компоненты внеклеточного матрикса в восстановлении повреждённых тканей: биохимические взаимодействия и протективный эффект. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2019; 9(4):55–62.
12. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010; 123:4195–4200. https://doi.org/10.1242/jcs.023820
13. Hu M, Ling Z, Ren X. Extracellular matrix dynamics: tracking in biological systems and their implications. *J Biol Eng.* 2022 May 30; 16(1):13. https://doi.org/10.1186/s13036-022-00292-x PMID: 35637526; PMCID: PMC9153193
14. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Басок Ю.Б., Немец Е.А. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии. *Opinion Leader*. 2020; 6(35):36–46. https://biomir.biz/stranica1?yscli d=law3i38ulm861804243
15. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16(3):93–108.
16. Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Современная медицина*. 2016; (2):66–69.
17. Сургученко В.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А. и др. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях in vitro. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15(3):66–72.
18. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chable OA, Barrios-Payan J, Hernandez-Pando R. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jul; 39(7):591–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02154.x
19. Сайковский Р.С., Савенкова Н.А., Аверьянов А.В., Лисица А.В. Эффективность применения препарата *СФЕРО®*гель для лечения гонартроза. *Клиническая практика*. 2013; (3):4–10.
20. Соловьева И.В., Шестерня Н.А., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Комбинированное применение биополимерного гетерогенного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт). *Врач*. 2016; (1):12–7.
21. Минасов Б.Ш., Гиноян А.О., Саубанов Р.А. и др. Эффективность структурно-модифицирующей терапии у пациентов с остеоартритом коленного сустава в подостром периоде. *Opinion Leader.* 2019; (29):43–8.
22. Alves ACA, Vieira RP, Leal-Junior ECP, et al. Effect of low level laser therapy on the expression of inflflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflflammation. *Arth Res Ther.* 2013; 15(5):R116. https://doi.org/10.1186/ar4296
23. Posten W, Wrone DA, Dover JS, et al. Low level laser therapy for wound healing: mechanism and effificacy. *Dermatol Surg.* 2005; 31(3):334–40. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31086 PMID: 15841638
24. Samani MK, Saberi BV, Ali Tabatabaei SM, Moghadam MG. The clinical evaluation of platelet-rich plasma on free gingival graft's donor site wound healing. *Eur J Dent.* 2017; 11(4):447–454. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_76_17. PMID: 29279669
25. Yarboro D, Millar A, Smith R. The Effects of Ultraviolet C Irradiation in the Treatment of Chronic Wounds: A Retrospective, Descriptive Study. *Wound Manag Prev.* 2019; 65(7):16–22. PMID: 313735591
26. Никитин А.А., Тарасов И.В., Перова Н.В. и др. Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(4):89–96.

СФЕРО®гель LIGHT MEDIUM LONG

АКТИВНЫЕ БИОМИМЕТИКИ ДЛЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ:

- Остеоартроз I-III ст. коленного, тазобедренного, локтевого, плечевого, голеностопного и других суставов дегенеративно-дистрофического или травматического происхождения
- Ревматические заболевания суставов и околосуставных мягких тканей
- Профилактика остеоартроза после оперативного вмешательства, при контрактурах суставов, повышенной физической нагрузке
- Комплексное лечение мышечно-фасциальных болевых синдромов любой локализации
- Повреждения сухожилий, мышц, связок, энтезов различной этиологии
- Рубцовые контрактуры и деформации любой локализации, в том числе контрактура Дюпюитрена
- Хронические дегенеративные изменения сухожилий, мышц, капсульно-связочного аппарата, в том числе у спортсменов

СФЕРО® ГЕЛЬ композиция гетерогенного имплантируемого геля для травматологии и ортопедии

АО «БИОМИР сервис»
Россия, 143090, Московская обл., г. Краснознаменск
ул. Строителей, д. 10, корп. 1. Тел. +7 (495) 111-64-95
www.biomir.biz