

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛЬ ДЖЕХАНІ НАІФ АБДУЛЕЛА М

УДК: 616.381-002.1-089.19

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ,
В ПОЄДНАННІ З УЛЬТРАЗВУКОВИМ ДЕБРІДМЕНТОМ В
ЛІКУВАННІ ТРИВАЛОНЕЗАЖИВАЮЧИХ РАН
НИЖНІХ КІНЦІВОК РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Н. А. Аль Джехані

Науковий керівник – **Дзюбановський Ігор Якович**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Аль Джехані Н. А. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в поєднанні з ультразвуковим дебрідментом в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2024.

Дисертаційна робота містить результати комплексного експериментально-клінічного дослідження у результаті якого розроблено науково-теоретичні положення щодо вирішення стратегії лікування тривалонезаживаючих ран нижньої кінцівки різної етіології із застосуванням ультразвукового дебрідменту у поєднанні з PRP-терапією.

Експериментальну частину роботи виконано на 112 здорових білих щурах репродуктивного періоду (5-6 місяців) масою ($200,0 \pm 18,0$) грам. Всі задіяні в дослідженнях тварини розподілено на 12 груп, які відрізнялись за методом впливу на рановий процес, етіологічною основою ранового процесу і терміном забору матеріалу для морфологічного дослідження. У групах з першої по шосту проводили моделювання цукрового діабету 1 типу шляхом введення у хвостову вену алоксану (15 мг/кг). Розвиток інсулярної недостатності підтверджували через 14 діб шляхом оцінки глікемії (більше 12 ммоль/л). У групах з сьомої по дванадцятку проводили моделювання венозної гіпертензії шляхом перев'язки стегнової вени нижче пахової зв'язки.

Рановий дефект моделювали на латеральній поверхні стегна. Вивчали морфологічно динаміку ранового процесу у щурів із венозною гіпертензією. На 7-у добу спостереження у дослідній групі тварин продовжувався розвиток ексудативної фази запалення. Рана нерівномірно вкрита лейкоцитарно-некротичними щільними масами, ознаки епітелізації відсутні. Запальний інфільтрат виражений в усіх шарах дерми, розшаровуючи її, та поширюється на підлеглу жирову і м'язову тканину з тенденцією до абсцедування. На 14 добу рановий дефект був заповнений грануляційною тканиною, яка подекуди була покрита фібриновими накладаннями. У грануляційній тканині спостерігалися яскраво виражені процеси неоангіогенезу. У судинах відмічено явища гемостазу і тромбозу. Грануляційна тканина інфільтрована нейтрофілами, лімфоцитами та макрофагами на всьому протязі.

Вивчення морфологічних змін змодельованої рани в умовах цукрового діабету показало, що через 7 діб після моделювання ранового дефекту у тварин із цукровим діабетом поверхня рани вкрита фібрином з домішком некротичних мас та інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами. У рані мали місце зачатки грануляційної тканини, яка теж інфільтрована полінуклеарами і недиференційованими клітинами. У клітинному складі інфільтрату виявлялися фібробласти в невеликій кількості. Колагенові волокна тонкі, розміщені хаотично. Також констатували початкові ознаки неоангіогенезу на інших ділянках.

Мікроскопічне дослідження ранового дефекту на 14-у добу експерименту показало позитивну динаміку репаративного процесу.

Результати мікроскопічного аналізу ран у щурів із венозною гіпертензією за умови застосування ультразвукового дебрідмента на 7-у добу дослідження показали, що поверхня ранового дефекту частково вкрита лейкоцитарно-фібринозними ущільненими масами. Новостворена грануляційна тканина сформована на всьому протязі ранового ураження. Зберігається незначна дифузна інфільтрація полінуклеарами. Через 14 діб

застосування ультразвукового дебрідмента ранова поверхня заповнена грануляційною тканиною. Судини новоствореної тканини дилатовані та повнокровні. Дифузна клітинна інфільтрація зберігається. Однак клітинний склад змінюється в сторону зменшення нейтрофілів і макрофагів та збільшення фібробластів.

Морфологічне дослідження ран у щурів з венозною гіпертензією і цукровим діабетом за умови застосування ультразвукового дебрідмента та методу Platelet-rich plasma injections (PRPI) показало, що через 7 діб поверхня ранового дефекту частково вкрита лейкоцитарно-фібринозними ущільненими масами. Ознаки епітелізації відсутні. Грануляційна тканина заповнює всю площу ранового дефекту, але структура її неоднорідна. В структурі інфільтрату зростає частка фібробластів. Грануляційна тканина гіподерми більш молода, в ній переважали тонкостінні повнокровні судини та клітинний компонент. Клітини в основному представлені лейкоцитами і макрофагами, серед яких візуалізується зростаюча кількість фібробластів та лімфоцитів.

На 14-у добу спостереження ранова поверхня була заповнена грануляційною тканиною з ознаками фрагментарного дозрівання і формування зрілої сполучної тканини. Новостворена тканина добре васкуляризована, судини дилатовані та повнокровні. На межі ранового дефекту відбувається формування епітеліального валу і ознаки початкової епітелізації.

Грануляційна тканина відмежована від інтактною дерми характеризувалася відсутністю ексудативної реакції і присутністю ознак її ремоделювання у фіброзну. Відмічено зменшення в кількості нейтрофілів, плазмоцитів і макрофагів та збільшення кількості фібробластів. Відповідно зростала частка колагенових фібрил.

При цьому у щурів із венозною гіпертензією морфологічна картина загоєння максимально відповідала динаміці ранового процесу в нормі.

В процесі роботи нами проведено морфологічне дослідження хронічної рани нижніх кінцівок у 71 хворого. Для дослідження відбирався вміст з глибоких і поверхневих відділів краю ранового дефекту із захопленням епітелію.

Групу контролю становили 34 пацієнти, яким проводили хірургічну обробку рани загальноприйнятою методикою, з них у 20 – виконано аутодермопластику за Тіршем. В основну групу увійшли 37 пацієнтів, у лікуванні яких використовували ультразвуковий дебрідмент рани із ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами. Головний акцент ставився на вивченні особливостей хронічної рани до лікування, також у деяких пацієнтів, а саме у 15 з контрольної групи та 16 із основної групи проведено забір матеріалу на 14 добу лікування для вивчення впливу різних методів на рановий процес.

У основній групі на 14 добу лікування під впливом ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами, у ранових дефектах візуально спостерігали яскраві грануляції з вираженою крайовою епітелізацією. Відмічено помірну набряклість навколо рани, що можна пояснити наявністю нейропатичного компонента. У грануляційній тканині серед клітинного масиву переважали фібробласти, що не прослідковувалось у групі контролю. У клітинній структурі грануляційної тканини під впливом тромбоцитів з'являлися волокнисті структури, чого не спостерігалось у групі контролю. Цей факт свідчить про швидке дозрівання грануляційної тканини під впливом плазми, збагаченої тромбоцитами. Ці дані підтверджено результатами підрахунку щільності судин та їх діаметра. Кількісний показник щільності судин становив $(45,3 \pm 9,3)$ од., що на 9,5 % більше, ніж у контрольній групі. Площа судин складала $(246,75 \pm 77,20)$ мкм², що на 18,3 % більше за групу контролю.

Клінічний етап дослідження включає порівняльний аналіз результатів лікування 98 пацієнтів з хронічними тривалонезаживаючими ранами різної

етиології. У 33 (46,4 %) пацієнтів встановлено судинну етіологію виразки, зазвичай було поєднання як венозної, так і компенсованої артеріальною патологією; 38 (53,6 %) осіб були із діабетичною етіологією ранового дефекту. Вік пацієнтів коливався від 42 до 69 років. Серед пацієнтів було 53 (74,6 %) чоловіки та 18 (25,4 %) жінок.

Пацієнти за використаним методом лікування були розділені на три дослідні групи: перша (1 група) – класичні методи лікування трофічних ран – 31 (31,63 %), друга (2 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент (УД) – 34 (34,69 %), третя (3 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент + метод PRP+PRF – 33 (33,67 %) пацієнтів.

Дослідні групи були репрезентативні за віком ($t=0,2$; $p=0,833$), статтю ($\chi^2=0,008$; $p=0,995$), досліджуваною та супутньою патологією, факторами ризику ($\chi^2=0,004$; $p=0,997$), тривалістю рани ($t=0,14$; $p=0,881$), а також умовами хірургічного лікування (проводилося в одному стаціонарі).

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після класичного лікування встановлено її зменшення тільки на 1,57 % на 7 добу, на 17,42 % на 14 добу та на 35,03 % через 28 днів. У підгрупі пацієнтів із варикозною хворобою після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 9,55 % на 7 добу, на 18,92 % на 14 добу, на 36,63 % через 28 днів.

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 21,22 % на 7 добу, на 29,83 % на 14 добу, на 53,15 % через 28 днів. У підгрупі пацієнтів із варикозною хворобою після ультразвукового дебрідменту встановлено її зменшення на 30,73 % на 7 добу, на 36,28 % на 14 добу та на 55,56 % через 28 днів.

Після класичного лікування хворих на діабетичну виразку, на 7 добу лікування за класичною методикою оцінено зменшення площі рани на 9,47 %, на 14 добу – на 20,22 %, на 28 добу – 34,03 %. У підгрупі пацієнтів після

ультразвукового дебрідменту на 19,02 %, 38,67 %, 43,42 %, відповідно. Після комбінації ультразвукового дебрідменту + Platelet-rich plasma injections (PRPI) – 15,78 %, 37,54 % та 52,82 % відновідно.

Невеликі за розміром ранові дефекти (малих розмірів $\leq 10 \text{ см}^2$) на фоні проведеного УД+PRP/PRF поступово повністю епітелізувалися. Рани середніх та великих розмірів (від 11 до 30 см^2) на фоні даного способу місцевого лікування повністю заповнювалися грануляційною тканиною та були готові до аутодермопластики.

За результатом аналізу застосування УД+PRP/PRF встановлено, що швидкість на 28-ту добу лікування площа рани у 2,25 раза менша від площі рани в пацієнтів без використання PRP мембрани, а швидкість загоєння рани вища в 1,45 рази.

Використання ультразвукового дебрідменту та збагаченої тромбоцитами та факторами росту плазми у місцевому лікуванні ранового дефекту дало можливість досягти загоєння у й поліпшило результати лікування за рахунок прискорення термінів епітелізації порівняно із традиційною терапією. Так серед пацієнтів із ПТФС у 20,68 % спостерігалось повне загоєння рани до 28 днів, у 62,07 % осіб за даний період площа рани значно зменшилася (більше як на 50 %), а у 17,25 % було відмічено рецидив.

Серед пацієнтів із варикозною хворобою у 27,45 % в період до 28 доби відмічено повне загоєння рани, у 70,59 % пацієнтів в період до 2-х місяців, та лише у 1,96 % осіб відмічено рецидив. Серед 18 пацієнтів із діабетичною ангіопатією у 16,67 % осіб відмічено повне за живлення до 4 тижнів, у 55,56 % пацієнтів зменшення площі рани, проте рецидив спостерігався у 27,78 % осіб.

В більшості випадків пацієнти групи УД та УД+PRF/PRP були виписані до 14 доби перебування в стаціонарі. В групі пацієнтів із класичним лікуванням терміни стаціонарного перебування значно більшими (в середньому $(14,72 \pm 0,45)$ дні).

За результатом аналізу застосування УД+PRP/PRF встановлено, що швидкість на 28-ту добу лікування площа рани у 2,25 раза менша від площі рани в пацієнтів без використання PRP мембрани, а швидкість загоєння рани вища в 1,45 рази.

Використання ультразвукового дебрідменту та збагаченої тромбоцитами та факторами росту плазми у місцевому лікуванні ранового дефекту дало можливість досягти загоєння й поліпшило результати лікування за рахунок прискорення термінів епітелізації порівняно із традиційною терапією. Так серед пацієнтів із ПТФС у 20,68 % спостерігалось повне загоєння рани до 28 днів, у 62,07 % осіб за даний період площа рани значно зменшилася (більше як на 50 %), а у 17,25 % було відмічено рецидив.

Серед пацієнтів із варикозною хворобою у 27,45 % в період до 28 доби відмічено повне загоєння рани, у 70,59 % пацієнтів в період до 2-х місяців, та лише у 1,96 % осіб відмічено рецидив. Серед 18 пацієнтів із діабетичною ангіопатією у 16,67 % осіб відмічено повне за живлення до 4 тижнів, у 55,56 % пацієнтів зменшення площі рани, проте рецидив спостерігався у 27,78 % осіб.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено динаміку морфологічних змін ранового процесу з венозною недостатністю та діабетичної ангіопатії в умовах експерименту.

Вперше вивчено вплив ультразвукового дебрідменту у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті.

Отримано нові наукові дані про переваги ультразвукового дебрідменту в термінах загоєння рани через зменшення біоплівки або бактеріального навантаження.

Науково обґрунтовано застосування ультразвукового дебрідменту у поєднанні із PRP-терапією в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології.

Практичне значення отриманих результатів. Розпрацьовано показання до застосування контактного ультразвукового дебрідменту залежно від фази ранового процесу і строки застосування PRP (плазми, збагаченої тромбоцитами).

Порівняльна оцінка різних методів лікування тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології показала переваги вибраної інноваційної технології обробки ран в поєднанні з PRP-терапією, що сприяло прискоренню строків загоєння вже на 28-ту добу лікування шляхом зменшення площі рани у 2,25 раза порівняно з результатами у пацієнтів без використання PRP мембрани та пришвидшенням загоєння рани в 1,45 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: тривалонезаживаючі рани нижніх кінцівок різної етіології, контактний ультразвуковий дебрідмент, PRP (плазма, збагачена тромбоцитами).

ABSTRACT

Aljehani N. A. The use of Platelet-rich plasma in combination with ultrasonic debridement in the treatment of non-healing lower extremities wounds of various etiologies. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation contains the results of a complex experimental and clinical study, as a result of which scientific and theoretical provisions were developed regarding the strategy for the treatment of long-term non-healing wounds of the

lower extremities of various etiologies using ultrasonic debridement in combination with PRP therapy.

The experimental part of the work was performed on 112 healthy white rats of the reproductive period (5-6 months) weighing (200.0 ± 18.0) grams. All the animals involved in the research were divided into 12 groups, which differed in the method of impact on the wound process, the etiological basis of the wound process, and the time of material collection for morphological research. In groups from the first to the sixth, diabetes mellitus type 1 was modeled by injecting alloxan (15 mg/kg) into the femoral vein. The development of insular insufficiency was confirmed after 14 days by assessing glycemia (more than 12 mmol/l). In groups from seven to twelve, simulation of venous hypertension was performed by ligation of the femoral vein below the inguinal ligament. The wound defect was modeled on the lateral surface of the thigh.

We studied the morphological dynamics of the wound process in rats with venous hypertension. On the 7th day of observation, the exudative phase of inflammation continued to develop in the experimental group of animals. The wound is unevenly covered with leukocyte-necrotic dense masses, there are no signs of epithelization. The inflammatory infiltrate is expressed in all layers of the dermis, delaminating it, and spreads to the underlying fat and muscle tissue with a tendency to abscess. On the 14th day, the wound defect was filled with granulation tissue, which in some places was covered with fibrin overlays. Pronounced processes of neoangiogenesis were observed in the granulation tissue. The phenomena of hemostasis and thrombosis were noted in the vessels. The granulation tissue is infiltrated with neutrophils, lymphocytes, and throughout macrophages.

The study of the morphological changes of the simulated wound in animals with diabetes showed that 7 days after the simulation of the wound defect, the surface of the wound was covered with fibrin with an admixture of necrotic masses and infiltrated with polymorphonuclear leukocytes. In the wound, there were

rudiments of granulation tissue, which is also infiltrated by polynuclear and undifferentiated cells. A small number of fibroblasts were found in the cellular composition of the infiltrate. Collagen fibers are thin, arranged randomly. Initial signs of neoangiogenesis were also noted in other areas.

Microscopic examination of the wound defect on the 14th day of the experiment showed positive dynamics of the reparative process.

The results of microscopic analysis of wounds in rats with venous hypertension when using of ultrasonic debridement on the 7th day of the study showed that the surface of the wound defect is partially covered with leukocyte-fibrinous compacted masses. Newly formed granulation tissue is formed throughout the wound. A slight diffuse infiltration with polynuclear cells remains. After 14 days of using ultrasonic debridement, the wound surface is filled with granulation tissue. The vessels of the newly formed tissue are dilated and full of blood. Diffuse cellular infiltration persists. However, the cellular composition changes in the direction of a decrease in neutrophils and macrophages and an increase in fibroblasts.

A morphological study of wounds in rats with venous hypertension and diabetes mellitus using ultrasonic debridement with the method of Platelet-rich plasma (PRP) showed that after 7 days the surface of the wound defect is partially covered with leukocyte-fibrinous compacted masses. There are no signs of epithelization. Granulation tissue fills the entire area of the wound defect, but its structure is heterogeneous. The proportion of fibroblasts increases in the structure of the infiltrate. The granulation tissue of the hypodermis is younger, it was dominated by thin-walled blood vessels and a cellular component. The cells are mainly represented by leukocytes and macrophages, among which an increasing number of fibroblasts and lymphocytes are visualized.

On the 14th day of observation, the wound surface was filled with granulation tissue with signs of fragmentary maturation and the formation of mature connective tissue. The newly formed tissue is well vascularized, the vessels

are dilated and full of blood. On the border of the wound defect, the formation of an epithelial shaft and signs of initial epithelization occur. The granulation tissue separated from the intact dermis was characterized by the absence of exudative reaction and the presence of signs of its remodeling into fibrous tissue. A decrease in the number of neutrophils, plasma cells and macrophages and an increase in the number of fibroblasts were noted. Accordingly, the proportion of collagen fibrils increased.

In rats with venous hypertension, the morphological pattern of healing was maximally consistent with the dynamics of the wound process in normal conditions.

In the process of work, we conducted a morphological study of chronic wounds of the lower extremities in 71 patients. For the study, the contents were taken from the deep and superficial parts of the edge of the wound defect with the capture of the epithelium.

The control group consisted of 34 patients who underwent surgical treatment of the wound by the generally accepted method, 20 of them underwent autodermoplasty according to Thiersch. The main group included 37 patients who were treated with ultrasonic wound debridement with platelet-rich plasma. The main emphasis was placed on the study of the characteristics of a chronic wound before treatment, also in some patients, namely 15 from the control group and 16 from the main group, material was collected on the 14th day to study the effect of various treatment methods on the wound process.

In the main group, on the 14th day of treatment under the influence of platelet-rich plasma, bright granulations with marked marginal epithelization were visually observed in the wound defects. Moderate swelling around the wound was noted, which can be explained by the presence of a neuropathic component. In the granulation tissue, fibroblasts predominated among the cellular mass, which was not observed in the control group. Fibrous structures appeared in the cellular structure of the granulation tissue under the influence of platelets, which was not

observed in the control group. This fact indicates rapid maturation of granulation tissue under the influence of Platelet-rich plasma. These data were confirmed by the results of calculating the density of blood vessels and their diameter. The quantitative index of vascular density was (45.3 ± 9.3) units, which is 9.5% more than in the control group. The area of blood vessels was $(246.75 \pm 77.20) \mu\text{m}^2$, which is 18.3 % more than the control group.

The clinical stage of the study included a comparative analysis of the results of treatment of 98 patients with chronic long-term non-healing wounds of various etiologies. In 33 (46.4 %) patients, a vascular etiology of the ulcer was established, usually there was a combination of both venous and compensated arterial pathology; 38 (53.6 %) patients had a diabetic etiology of the wound defect.

Patients were divided into three research groups based on the treatment method used: group 1 – 31 (31.63 %) patients who underwent classical treatment method of trophic wounds, group 2 – 34 (34.69 %) patients who underwent ultrasonic debridement, 3 group – 33 (33.67 %) patients who underwent ultrasonic debridement in combination with the PRP and PRF method.

The research groups were representative in terms of age ($t=0.2$; $p=0.833$), sex ($\chi^2=0.008$; $p=0.995$), studied and accompanying pathology, risk factors ($\chi^2=0.004$; $p=0.997$), duration of the wound ($t =0.14$; $p=0.881$), as well as conditions of surgical treatment (carried out in one hospital).

Comparing the area of wound healing in the subgroup of patients with post-thrombotic syndrome after classical treatment, it was found to be decreased only by 1.57 % on the 7th day, by 17.42 % on the 14th day, and by 35.03 % after 28 days. In the subgroup of patients with varicose veins, after this type of treatment, a decrease in the wound healing area by 9.55 % on the 7th day, by 18.92 % on the 14th day, and by 36.63 % after 28 days was established.

Comparing the area of wound healing in the subgroup of patients with post-thrombotic syndrome after ultrasonic debridement, a decrease of the area by 21.22 % on the 7th day, by 29.83 % on the 14th day, and by 53.15 % after 28 days

was established. In the subgroup of patients with varicose veins after ultrasonic debridement, a decrease in area by 30.73 % on the 7th day, by 36.28 % on the 14th day and by 55.56 % after 28 days was established.

After the treatment of diabetic ulcer patients according to the classical method, on the 7th day of treatment, a decrease in the area of the wound was estimated by 9.47 %, on the 14th day by 20.22 %, on the 28th day by 34.03 %, in the subgroup patients after ultrasonic debridement – by 19.02 %, 38.67%, 43.42 %, respectively, after the combination of ultrasonic debridement with PRP – 15.78 %, 37.54 % and 52.82 % are reversible.

Small-sized wound defects (small size ≤ 10 cm²) against the background of ultrasonic debridement + PRP/PRF gradually completely epithelialized. Wounds of medium and large sizes (from 11 to 30 cm²) against the background of this method of local treatment were completely filled with granulation tissue and were ready for autodermoplasty.

According to the results of the analysis of the application of ultrasonic debridement + PRP/PRF, it was found that on the 28th day of treatment, the wound area is 2.25 times smaller than the area of the wound in patients without using of a PRP membrane, and the wound healing rate is 1.45 times higher.

The use of ultrasonic debridement with the Platelet-rich plasma and growth factors in the local treatment of a wound defect made it possible to improve the results of treatment due to the acceleration of epithelization terms compared to traditional therapy. Thus, in 20.68 % of patients with post-thrombotic syndrome, complete healing of the wound was observed within 28 days, in 62.07 % of people during this period the area of the wound significantly decreased (more than 50 %), and in 17.25 % a relapse was noted.

27.45 % of patients with varicose veins experienced complete wound healing within 28 days, 70.59 % within 2 months, and only 1.96 % experienced a relapse. Out of 18 patients with diabetic angiopathy, 16.67 % had complete healing

within 4 weeks, 55.56 % had a reduction in wound area, but relapse was observed in 27.78 % of cases.

In most cases, patients who underwent ultrasonic debridement and PRF/PRP were discharged before the 14th day of hospital stay. In the group of patients with classical treatment, the length of the hospital stay was significantly longer (on average 14.72 ± 0.45 days).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the dynamics of morphological changes in the wound process with venous insufficiency and diabetic angiopathy were determined under experimental conditions.

For the first time, the effect of ultrasonic debridement in combination with platelet-rich plasma injections on the wound process was studied in an experiment.

New scientific data on the benefits of ultrasound debridement in terms of wound healing due to reduction of biofilm or bacterial load have been obtained.

The use of ultrasonic debridement in combination with PRP therapy in the treatment of non-healing wounds of the lower extremities of various etiologies is scientifically justified.

Practical significance of the obtained results. The main provisions of the dissertation research scientifically substantiate the expediency and effectiveness of developed diagnostic and therapeutic measures with priority application of the innovative method of ultrasonic debridement for selective removal and cleaning of non-viable tissues from the wound bed.

Indications for the use of contact ultrasonic debridement have been developed depending on the phase of the wound process and the period of using PRP (Platelet-rich plasma).

A comparative assessment of various treatment methods for long-term non-healing wounds of the lower extremities of various etiologies showed the advantages of the selected innovative wound treatment technology in combination with PRP therapy, which contributed to the acceleration of healing times already on the 28th day of treatment by reducing the wound area by 2.25 times compared

to the results in patients without the use of PRP membrane and acceleration of wound healing by 1.45 times ($p < 0.05$).

Key words: non-healing lower extremities wounds of various etiologies, contact ultrasonic debridement, PRP (platelet-rich plasma).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Антонюк-Кисіль, В. М., Дзюбановський, І. Я., Кучерук, Є. Ф., Невмержицький, С. А., Продан, А. М., & Джахані, Н. А. (2021). Відкрита "офісна флебологія" первинного хронічного захворювання вен нижніх кінцівок. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 90-94. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.3.12545>
2. Дзюбановський, І. Я., Антонюк-Кисіль, В. М., Кучерук, Є. Ф., Левчук, Р. Д., Аль Джахані, Н. А., & Продан, А. М. (2021). Порівняльна оцінка ендовенозних та гемодинамічних методів корекції хронічної венозної недостатності. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 10–15. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12710>
3. Кріцак, М. Ю., Футуйма, Ю. М., Аль Джахані, Н. А., & Ониськів, М. О. (2023). Вплив ультразвукового дебрідменту в поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (1), 38-44. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.1.13810>
4. Кріцак, М. Ю., Аль Джахані, Н. А., Дзюбановський, І. Я., & Футуйма, Ю. М. (2023). Аналіз показників планіметрії рани при використанні різних методів впливу на рановий процес в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука* (2), 43-48. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.2.13992>

5. Гнатюк, М. С., Кріцак, М. Ю., & Аль Джехані Н. А. (2023). Кількісний морфологічний аналіз особливостей ремоделювання венозного русла нижньої кінцівки при експериментальних ранах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. (1), 78-82. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13722>
6. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2024). Особливості морфології хронічних ран за умови викопристання різних методик впливу на рановий процес. *Перспективи та інновації науки*. 2(36), 953-963. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-953-962](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-953-962)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Ультразвуковий дебрідмент в комбінації із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.). с. 252.
8. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Оцінка ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в поєднанні з ультразвуковим дебрідментом в лікуванні тривало незаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. Матеріали LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). с. 159.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	20
Вступ	21
Розділ 1 Сучасні підходи до лікування тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. (огляд літератури)	27
1.1 Традиційні класичні методи санацій ран нижніх кінцівок різної етіології	27
1.2 Ультразвуковий дебрідмент: покази, переваги, недоліки, ефективність	29
1.3 Ультразвуковий дебрідмент у поєднанні з локальним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами: роль факторів росту в загоєнні ран, PRP та його клінічне застосування в загоєнні ран, безпечність застосування PRP в ранах, клінічні докази PRP як допоміжного лікування хронічних ран.	31
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	46
2.1 Клінічна характеристика хворих	46
2.2 Інструментальні методи дослідження	54
2.2.1 Ультразвуковий дебрідмент	54
2.2.2 Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок	56
2.2.3 Плазма, збагачена тромбоцитами	57
2.2.4 Методи оцінки стану трофічних виразок	59
2.2.5 Експериментальне дослідження	60
2.2.6 Визначення біохімічних маркерів ліпопероксидації, окислювального метаболізму протеїнів, стану антиоксидантного захисту, клітинного та гуморального імунітету в екперименті	64
2.2.7 Морфологічне дослідження	65

2.2.8 Методи статистичної обробки	66
Розділ 3 Особливості морфологічних змін ранового дефекта в динаміці у щурів із моделюванням венозної гіпертензії та цукрового діабету залежно від виду коригуючого впливу	67
3.1 Динаміка ранового процесу у щурів із венозною гіпертензією залежно від виду коригуючого впливу	67
3.2 Динаміка ранового процесу у щурів з цукровим діабетом залежно від виду коригуючого впливу	75
Розділ 4 Вплив ультразвукового дебрідменту у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес у експерименті	86
Розділ 5 Результати лікування тривалонезаживаючих ран різної етіології	114
5.1 Клінічні результати застосування ультразвукового дебрідменту та плазми, збагаченої тромбоцитами	114
5.2 Гістологічні особливості хронічних ран нижніх кінцівок різної етіології	120
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	138
Висновки	147
Список використаних джерел	150
Додатки	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ДК – дієнові кон'югати

ТБК-АП – продуктів тіобарбітурової кислоти

ГПЛ – гідропероксидів ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза.

КТ – каталаза

ЦП – церулоплазмін

ОМП – окисномодифіковані протеїни

ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації

МСМ – молекули середньої маси

ЦД – цукровий діабет

УЗД – ультразвукова діагностика

УД – ультразвуковий дебрідмент

PRPI – Platelet-rich plasma injections

PRP – Platelet-rich plasma

PRF – platelet-rich fibrin

ПТФС – посттромбофлебітичний синдром

СДС – синдром діабетичної стопи

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічні трофічні виразки нижніх кінцівок спостерігають у понад 2,5 млн людей у всьому світі [1]. Все актуальнішою стає проблема лікування хронічних (тривалонезаживаючих) ран, незважаючи на застосування комплексного сучасного лікування [2, 3]. Крім того, в таких ранах слід в першу чергу відзначити відсутність переходу в репаративну фазу, часто утворюються вторинні некрози. У зв'язку з цим в останні роки все більшої популярності набувають додаткові фізичні методи впливу на рановий процес, серед яких особливої уваги заслуговує низькочастотний ультразвук [4, 5, 6, 7]. За останніми даними, ультразвукова кавітація сприяє зниженню мікробного обсіменіння, руйнує біоплівки, спонукає до неоангіогенезу і, отже, утворення грануляційної тканини [8, 9]. Позитивні результати дії низькочастотного ультразвуку на рану доведені, залишається проаналізувати його ефективність в комбінації із наявними методами клітинної терапії, що мають позитивний вплив на загоєння рани [10, 11, 12]. Використанню різних ангіогенних факторів росту в якості непрямих методів реваскуляризації на сьогодні приділяється все більша увага у зв'язку з інтенсивним процесом вивчення ангіогенезу в ішемізованих тканинах.

Досить докладно визначено клітинні механізми ангіогенезу і встановлено клітини-попередники ангіобласти, а також виділено низку чинників, що стимулюють розвиток нових судин [13]. Виділення і використання для стимуляції ангіогенезу клітин кісткового мозку, а також стовбурових клітин, при всіх своїх перевагах, є технічно складним і дорогим. У зв'язку з цим актуальним залишається питання щодо використання для стимуляції ангіогенезу альтернативних, доступніших і менш коштовних препаратів, зокрема, отриманих з крові самого пацієнта. В останній час у науковій літературі обговорюється застосування аутологічної плазми,

збагаченої тромбоцитами (АПЗТ – Platelet rich plasma, скор. PRP) для місцевої терапії різних патологічних станів. Існує низка досліджень [14-18] з вивчення властивостей PRP у поєднанні з PRF, як основного лікування тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок.

Паралельно накопичено знання про регулювання процесу загоєння тканин і ролі в ньому тромбоцитарних факторів [19]. Відомо, що ці речовини мають тригерну активність і дозволяють оптимізувати процес відновлення органів і тканин. PRP містить безліч різних чинників росту, які знаходяться в концентрації, що в 4-6 і більше разів перевищує фізіологічну.

Тому вивчення особливостей морфологічних змін ранового процесу у пацієнтів з тривалонезаживаючими ранами за умов діабетичної ангіопатії, венозної недостатності та розпрацьовання показань до застосування ультразвукового дебрідменту в поєднанні з PRP та PRF-терапією в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок та черговість його виконання з хірургічними способами дебрідменту є актуальним завданням, оскільки виходить із потреб сучасного етапу розвитку практичної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане відповідно плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Розробка нових відкритих (міні-доступ) і лапароскопічних операційних втручань при лікуванні захворювань органів черевної порожнини на принципах мультимодальної програми “fast track surgery”» (номер державної реєстрації 0119U002805).

Мета дослідження: покращити результати лікування хворих з тривалонезаживаючими ранами нижніх кінцівок різної етіології шляхом розпрацьовання і впровадження інноваційної технології ультразвукового дебрідменту у поєднанні з локальною PRP-терапією (плазмаю, збагаченою тромбоцитами).

Завдання дослідження:

1. Встановити динаміку морфологічних змін ранового дефекту різної етіології у щурів залежно від впливу коригуючої терапії
2. Вивчити вплив ультразвукового дебрідменту у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті.
3. Провести аналіз показників планіметрії рани при використанні різних методів впливу на рановий процес.
4. Дослідити особливості ремоделювання венозного русла нижньої кінцівки при експериментальних ранах.
5. Розробити показання до застосування ультразвукового дебрідменту в поєднанні з PRP терапією в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок.
6. Оцінити гістологічні особливості хронічних ран нижніх кінцівок у пацієнтів з різними патогенетичними типами тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок.
7. Провести порівняльну оцінку результатів комплексного лікування тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології.

Об'єкт дослідження – тривалонезаживаюча рана нижніх кінцівок

Предмет дослідження – морфогістохімічні зміни у тривалонезаживаючій рані нижніх кінцівок різної етіології в експерименті та клініці, біохімічні показники прооксидантної та антиоксидантної систем у експериментальних тварин і пацієнтів із тривалонезаживаючими ранами нижніх кінцівок

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), лабораторні (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, абсолютна та відносна кількість гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ, параметри копрограми), біохімічні (глюкоза, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, загальний білок,

аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний холестерин, показники прооксидантної та антиоксидантної системи), інструментальні (ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок); морфогістохімічний (вивчення морфологічних змін тривалонезаживаючої рани нижніх кінцівок різної етіології на фоні застосування ультразвукового дебрідменту у поєднанні з локальною PRP-терапією (плазмою, збагаченою тромбоцитами); статистичний (обробка одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведеного дослідження здобувачем розроблено науково-теоретичні положення щодо вирішення стратегії лікування тривалонезаживаючих ран нижньої кінцівки різної етіології:

- вперше встановлено динаміку морфологічних змін ранового процесу з венозною недостатністю та діабетичної ангіопатії в умовах експерименту;

- вперше вивчено вплив ультразвукового дебрідменту у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті;

- отримано нові наукові дані про переваги ультразвукового дебрідменту в термінах загоєння рани через зменшення біоплівки або бактеріального навантаження;

- науково обґрунтовано застосування ультразвукового дебрідменту у поєднанні із PRP-терапією в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології.

Практичне значення отриманих результатів. Основні положення дисертаційного дослідження науково обґрунтовують доцільність та ефективність напрацьованих діагностично-лікувальних заходів з пріоритетним застосуванням інноваційного методу ультразвукового дебрідменту для вибіркового видалення і очищення нежиттєздатної тканин з ложа рани.

Розпрацьовані показання до застосування контактного ультразвукового дебрідменту залежно від фази ранового процесу і строки застосування PRP (плазми, збагаченої тромбоцитами).

Порівняльна оцінка різних методів лікування тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології показала переваги вибраної інноваційної технології обробки ран в поєднанні з PRP-терапією, що сприяло прискоренню строків загоєння вже на 28-ту добу лікування шляхом зменшення площі рани у 2,25 раза порівняно з результатами у пацієнтів без використання PRP мембрани та пришвидшенням загоєння рани в 1,45 рази ($p < 0,05$).

Матеріали дисертації впроваджено у навчальний процес на кафедрі хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, в лікувальному процесі хірургічного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2».

Особистий внесок здобувача. Внесок автора є основним і полягає в виборі напрямку, об'єму і методів дослідження. Здобувачем сформульовано мету і завдання дослідження, проведено аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук. Дисертантом відпрацьовано методіку моделювання трофічної рани різної етіології в експерименті. Самостійно проліковано 65 пацієнтів (66,32 %) із обстежених, у лікуванні решти пацієнтів брав активну участь із лікарями-хірургами КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Здобувач самостійно проводив обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, сформулював висновки і практичні рекомендації, написав всі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основні ідеї і матеріали належать дисертанту. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено результати досліджень здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукової праці оприлюднено на XXVII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.), підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації надруковано 7 наукових праць, з них 6 статті у фахових виданнях України, 1 публікація у матеріалах конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках і складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (197 найменувань) і додатків. Робота містить 37 рисунків і 27 таблиць. Список використаних джерел та додатків викладено на 33 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛО НЕЗАЖИВАЮЧИХ РАН НИЖНІХ КІНЦІВОК РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Традиційні класичні методи санацій ран нижніх кінцівок різної етіології.

Хронічні рани або виразки – це пошкодження шкіри, які не гояться або потребують тривалого часу для загоєння та часто рецидивують [20, 21]. Хронічною рана вважається у випадку, якщо попри хірургічне та медикаментозне лікування препаратами, вона практично не має ознак загоєння. Такі рани виникають не через поганий догляд або стратегію лікування, а через порушені в організмі обмінні процеси, що є причиною їх пошкодження [22]. Порушення нормального метаболізму в організмі спроможні сповільнити або загалом загальмувати процес нормального загоєння рани [23]. Зовнішня травма не може бути причиною виникнення хронічної рани. Хронічна рана – наслідок певних захворювань або станів організму, які зумовлюють важке порушення циркуляції крові в тканинах [24]. Шкіра в такому випадку не може отримати достатнього припливу крові, а вражені тканини мають тенденцію до відмирання [25]. Водночас недостатній приплив крові до тканин є перешкодою для нормального загоєння рани [26, 27]. Найпоширенішою причиною розвитку хронічної рани є неспроможність ранового процесу, зумовленого різними загальними й місцевими чинниками. Виразки, що не загоюються можуть включати багато типів виразок, таких як венозні, артеріальні, діабетичні, пролежні та травматичні виразки [28].

Загоєння ран – це скоординований динамічний процес відновлення тканин, опосередкований взаємодією молекулярних сигналів за участю

медіаторів, таких як фактори росту, цитокіни та хемокіни, а також клітинних подій [29]. Нормальний процес загоєння ран включає три фази: запалення, формування тканин і ремоделювання тканин [30]. Коли нормальний процес загоєння порушується, рана може набути хронічного характеру, що призводить до зупинки фази хронічного запалення [31].

Очищення нежиттєздатних тканин необхідне для поліпшення та загоєння ран і вважається наріжним каменем лікування гострої або хронічної рани. Дослідження авторів показали, що видалення нежиттєздатних тканин знижує частоту інфікування та прискорює швидкість закриття рани [32, 33].

Методи санації включають агресивну санацію, механічну санацію, аутолітичну санацію, біохірургічну санацію та хімічну (ферментативну) санацію. Термін хірургічна санація не обов'язково означає агресивну санацію. Рівень інвазивності визначає агресивність дебрідменту. Гостра санація описує використання хірургічних інструментів, таких як ножиці, скальпелі, кюретки або інші гострі леза для видалення неживих тканин [34]. Різка санація може бути інвазивною (агресивною) або неінвазивною (консервативною). Наприклад, видалення струпів із пролежнів, які ви чітко відмежували від життєздатної тканини, вважається консервативним, навіть якщо ви використовуєте лезо чи ножиці. Гостра санація, якщо лікар виконує її консервативно, не потребує анестезії та гемостазу. Це найшвидший вид санації [35, 36]. Аутолітична обробка рани є формою хімічної обробки, але не передбачає лікування рани терапевтичним засобом [37]. Це процес, за допомогою якого ранове ложе очищається від девіталізованих тканин і клітинних уламків за допомогою фагоцитуючих клітин і ендогенних протеолітичних ферментів, присутніх у рані або рановій рідині [38]. Аутолітична санація зазвичай вимагає використання вологого, гіпоксичного середовища, яке забезпечується оклюзійною пов'язкою [38]. Очищення шляхом аутолізу глибоких пролежнів або діабетичної невропатичної виразки стопи не є таким передбачуваним, як у випадку з

венозними виразками або більш поверхневими пролежнями, і може зайняти більше часу [39].

Хімічна обробка рани передбачає застосування місцевих агентів (ферментативних або неферментативних), які хімічно руйнують або перетравлюють девіталізовані позаклітинні білки, присутні в рані. Більшість дослідницьких робіт у галузі хімічної дебрідману стосуються використання ферментів з протеолітичною дією [40, 41]. Біохірургічна обробка рани включає міазотні личинки, які живляться мертвою тканиною, що призводить до очищення ложа рани [41, 42]. Механічна обробка може бути агресивною або консервативною. Методи механічної санації включають гідрохірургію, інтенсивну іригацію (санація сольовим розчином під високим тиском), терапевтичну ультразвукову гідротерапію та використання марлевих пов'язок, що волого-сухе [43, 44]. Різниця між механічною обробкою рани та іншими методами полягає в тому, що механічна обробка не робить різниці між життєздатними та нежиттєздатними тканинами [45, 46].

1.2 Ультразвуковий дебрідмент: покази, переваги, недоліки, ефективність.

Ультразвук у медицині продовжує допомагати клініцисту лікувати та оцінювати численні стани та патології [47, 48]. Використовується електричний струм, який п'єзоелектричні кристали перетворюють на механічні коливання [49, 50]. Механічні коливання стимулюють зонд, який, у свою чергу, посилює вібрації. Ця механічна енергія перетворюється на акустичну енергію, яка згодом передається тканині в ложі рани та тканині навколо рани [51]. Процес передбачає застосування сольового розчину. З огляду на те, що ультразвук непросто поширюється в повітрі, фізіологічний розчин служить контактним середовищем для ультразвукових хвиль, які поширюються від датчика до тканин через прямий контакт [52].

Під час цього процесу виникають додаткові акустичні явища, зокрема кавітація, яка полягає у створенні та руйнуванні маленьких бульбашок у рідині, що оточує зонд. Під час кавітації бульбашки коливаються у розмірі та формі. Коливання бульбашок залежить від частоти ультразвукової хвилі. Бульбашки розширюються і швидко згортаються, викликаючи утворення ударної хвилі. Ця імплізія внаслідок кавітації спричиняє ерозію тканин [53, 54, 55]. Ультразвукова обробка рани забезпечує як механічні, так і гідродинамічні ефекти безпосередньо в ложі рани. Цей метод викликає некротичні руйнування тканини, фрагментацію та емульсію [56].

Нещодавнє дослідження за участю системи Quoustic Wound Therapy System (Arobella Medical) показало, що низькочастотний ультразвук зменшує кількість бактерій через пряме пошкодження стінок бактеріальних клітин. Тому ультразвук може бути досить ефективним у лікуванні патогенних бактерій, особливо стійких до антибіотиків [57, 58, 59].

Особливо важливим є помилкове уявлення про те, що ультразвукова санація не є болючою. З нашого досвіду, якщо рана не є нейропатичною, усі використані нами методи викликають певний ступінь болю. У більшості випадків для проведення мінімально агресивної процедури достатньо попередньої обробки рани лідокаїновою 4 % або 5 % маззю протягом 10–15 хвилин. На рану накладаємо лідокаїнову мазь (товщиною близько копійки) і накладаємо оклюзійну пов'язку. Залежно від конкретного пацієнта, етіології рани та агресивності процедури, ви можете дозволити пацієнту прийняти превентивне пероральне знеболення за 45 хвилин до процедури [60, 61]. Тривалість високоінтенсивної ультразвукової обробки може змінюватися залежно від лікаря чи хірурга, який виконує процедуру [62]. Доведено, що чим агресивніша санація, тим краще. Порівняно з гострою обробкою рани, при ультразвуковій обробці є менша кровотеча. У більшості випадків можна легко досягти гемостазу шляхом підйому та стиснення без необхідності припікання [63].

Цей інноваційний метод обробки може надати клініцистам інструмент, який вони можуть використовувати для вибіркового видалення нежиттєвої тканини з ложа рани [64]. Ця технологія має ряд переваг і виглядає дуже перспективною. Перша перевага полягає в тому, що ультразвук має лікувальний ефект на тканини в рановому ложі та навколо нього. Другою великою перевагою є зменшення та знищення хвороботворних мікроорганізмів, які заселяють хронічні рани [65].

1.3 Ультразвуковий дебрідмент у поєднанні з локальним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами: роль факторів росту в загоєнні ран, PRP та його клінічне застосування в загоєнні ран, безпечність застосування PRP в ранах, клінічні докази PRP як допоміжного лікування хронічних ран

Збагачена тромбоцитами плазма (PRP) широко використовується в різних галузях медицини для покращення регенерації тканин [66, 67, 68]. У дерматології за останні кілька років його основні застосування стосувалися лікування старіння та загоєння ран [69]. PRP містить тромбоцити у більш високих концентраціях, ніж цільна кров, і, отже, являє собою пул факторів росту [70]. Хронічні рани характеризуються тривалою фазою запалення, що включає безперервне руйнування білків матриці та факторів росту [71, 72]. Фактори росту сприяють клітинній міграції, проліферації та диференціації, які необхідні для загоєння ран [73, 74].

В останні роки використання збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) помітно зросло в ряді захворювань і ситуацій, таких як загоєння ран. Що стосується шкірних виразок, хороші результати були знайдені в серіях випадків і контрольованих дослідженнях із широкою різноманітністю етіологій [75, 76, 77].

Загоєння ран є природною реакцією на пошкодження тканини, яка включає складний каскад перекриваючих клітинних подій. Однак, щоб

спростити процес, його традиційно пояснювали як серію з чотирьох фаз: гемостаз, запалення, проліферація та дозрівання. Тривалість цих стадій може бути різною внаслідок різних патологічних факторів, таких як інфекція, недоїдання, венозна недостатність, ішемія та екзогенні фактори. Було досягнуто консенсусу, що рана може бути визначена як хронічна, якщо повне загоєння не досягнуто протягом 6 тижнів або не спостерігається позитивної відповіді на зміну лікування [78, 79].

Етіологія хронічних шкірних ран різноманітна, виразки на гомілках, в основному внаслідок венозної недостатності, є найбільш частими [80]. Інші поширені ураження включають артеріальну виразку, виразку під тиском, нейропатичну виразку, в основному вторинну внаслідок діабету або реакції на лепру, і гіпертонічну ішемічну виразку ноги Мартореля [81, 82].

Біохімічне мікрооточення, яке сприяє хронізації цих уражень, характеризується аномально тривалою фазою запалення внаслідок збільшення прозапальних цитокінів і високої активності металопротеаз [83]. Гіпоксія та повторні інфекції сприяють цій надмірній кількості протеолітичних ферментів і, як наслідок, факторів росту та дефіциту фібрину, що погіршує загоєння ран [84]. Було показано, що матричні металопротеази, зокрема MMP2 і MMP9, підвищені в хронічних ранах. Крім того, TIMP1 знижується в хронічних ранах, що не загоюються, що підвищує рівень колагенолітичної активності [85]. Концентрація металопротеїнази в рані корелює з тривалістю та хроніфікацією.

Таким чином, ефективне втручання має змінити це середовище, яке перешкоджає загоєнню, і є важливим для індукції репаративної фази загоєння та скорочення попередньої фази запалення. Для того, щоб бути успішним, лікування хронічної виразки має мати подвійний підхід, включаючи як основне захворювання, так і місцеве лікування рани. Існує консенсус щодо ключових моментів, які мають включати будь-яка стратегія, яка пропонується для покращення природного загоєння ран [86]. Однак на

сьогоднішній день немає надійних наукових доказів, які б дозволили зробити висновок, що будь-яка пов'язка є кращою за інші, а звичайний догляд за ранами не забезпечує фактори росту, необхідні для процесу загоєння ран, б які, як було доведено, присутні в тромбоцитах [87]. Тромбоцити, вбудовані в тромби, відіграють основну роль у фізіологічному процесі загоєння ран не лише як гемостатичні засоби, але й як регулятори запалення, ангіогенез, клітинна міграція та проліферація [88]. Ця біологічна основа підтримує стратегії лікування, які включають нанесення на рану концентратів тромбоцитів, таких як PRP [89].

Тромбоцити – це без'ядерні фрагменти мегакаріоцитів, які утворюються в кістковому мозку і подорожують кров'ю протягом 7–10 днів. Ці клітинні елементи містять великий вміст білка в секреторних гранулах (щільних гранулах, лізосомах і головним чином α -гранулах) [90, 91]. Під час фізіологічного процесу загоєння рани тромбоцити активуються в місці пошкодження, а фактори росту та цитокіни з часом вивільняються під час фібринової ретракції [92]. Ці білки можуть зв'язуватися з фібриновим матриксом і протеогліканами в позаклітинному матриксі з наступним створенням пулу зберігання, який може вторинно вивільнятися протеїназами [93].

Кожен фактор росту активує один або кілька шляхів відповіді, які залежать від клітинного середовища [94]. Коли фактор росту зв'язується з рецептором на поверхні клітини, запускається другий каскад месенджерів, і передача сигналу залишається активною, навіть коли фактори росту зникають. Залежно від фактора росту відбувається фосфорилування певної групи білків і зміна активності клітини [95, 96]. Основні сімейства факторів росту, які виділяються з тромбоцитів і беруть участь у загоєнні ран [97, 98]:

EGF – стимулює фібробласти виділяти колагенази, щоб руйнувати позаклітинний матрикс під час фази ремоделювання; стимулює проліферацію кератиноцитів і фібробластів TGF;

TGF α – мітогенний і хемотаксичний для кератиноцитів і фібробластів;
TGF β 1 і TGF β 2 – сприяють ангіогенезу, регулюють вироблення колагену, пригнічують деградацію, стимулюють хемопритування запальних клітин;

VEGF – стимулює ангіогенез при тканинній гіпоксії;

FGF – сприяє ангіогенезу, грануляції та епітелізації через міграцію ендотеліальних клітин, фібробластів і кератиноцитів відповідно.

Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) – посилює міграцію макрофагів і фібробластів; сприяє синтезу колагену і протеогліканів.

Враховуючи, що PRP є джерелом факторів росту і, отже, має мітогенні, ангіогенні та хемотаксичні властивості, він представляє собою цікаву альтернативу допоміжного лікування невідповідних ран. Крім того, PRP забезпечує рану адгезивними білками, такими як фібриноген, які необхідні в процесі загоєння. Застосування PRP продемонструвало ефективність як при гострих, так і при хронічних виразках. Підвищення швидкості клітинної проліферації та клітинної міграції було пов'язано з активацією різних білків, що регулюють клітинний цикл [100].

Технологія рекомбінантної ДНК була використана для виробництва PDGF як неаутологічних комерційно виготовлених біотехнологічних продуктів [101]. Серед них рекомбінантний людський PDGF бекаплермін (Smith & Nephew Inc., Лондон, Великобританія) є єдиним продуктом, ефективність якого була підтверджена добре спланованими дослідженнями, зокрема при діабетичній виразці стопи. Однак важливо підкреслити, що ізолювані. Фактори росту, на відміну від PRP, не забезпечують рану складним набором молекулярних сигналів у багатофункціональному клітинному каркасі, який потенційно імітує фізіологічне загоєння ран. Цей огляд зосереджений на клінічному застосуванні PRP у загоєнні ран і не пов'язаний з ізолювані фактори росту [102].

З історичної точки зору застосування PRP почалося в регенеративній медицині в 1980-х роках. Наприкінці 1990-х років, користуючись ущільнювальними та кровоспинними властивостями фібрину, PRP почав поступово застосовуватися в оральній та щелепно-лицевій медицині. Після першого опису амбулаторного методу отримання PRP Анітуа в 1999 році було описано різні методики та потенційні способи використання. На даний момент комерційно доступні різні системи поділу клітин PRP [103, 104].

Найпоширенішим методом є отримання простої крові від самих пацієнтів (аутологічної), але гомологічні методи також є дійсним варіантом. Кров центрифугують, щоб відокремити тромбоцити від еритроцитів і лейкоцитів. Залежно від автора, можна використовувати одноразове або подвійне центрифугування з різним часом центрифугування та умовами швидкості. Метою є досягнення висококонцентрованих тромбоцитів і суспендованих у невеликому об'ємі плазми, яка, отже, багата факторами росту. Середня кількість тромбоцитів у здорових людей коливається від 150 000 до 350 000/мкл. Хоча кількість тромбоцитів PRP 1 мільйон/мкл (базові рівні $\times 5$) вважається ідеальною терапевтичною дозою PRP15, інші припускають, що цілісність тромбоцитів важливіша за концентрацію тромбоцитів, і вважають, що PRP слід визначати як об'єм плазма містить більше тромбоцитів, ніж базова кров [105, 106, 107].

Залежно від автора, для позначення аутологічного PRP використовуються різні назви: аутологічний тромбоцитарний гель, фактори росту, збагачені плазмою, і аутологічний тромбоцитарний концентрат [75, 108]. Крім того, для отримання концентратів використовуються різні технології, що призводить до отримання різних кінцевих продуктів. Лізат тромбоцитів — це концентрат, отриманий після руйнування мембрани тромбоцитів фізичними методами, такими як заморожування або обробка ультразвуком [109, 110]. Ультразвук – це процес, який руйнує клітинні мембрани та вивільняє клітинний вміст за допомогою ультразвуку [111].

Вивільнення тромбоцитів — це продукт, отриманий після активації тромбоцитів хімічними методами за допомогою тромбіну або кальцію для звільнення клітинного вмісту [112, 113]. Плазма з низьким вмістом тромбоцитів відноситься до фракції плазми, яка знаходиться над концентратом тромбоцитів [99].

На сьогоднішній день не виявлено кореляції між клінічними результатами, концентрацією тромбоцитів і фактора росту та об'ємом PRP на оброблену ділянку, і немає консенсусу щодо ідеального складу PRP. Дослідження показали, що незважаючи на нижчу концентрацію тромбоцитів, подібні та навіть більш високої концентрації фактора росту, ніж в інших системах, можна досягти за допомогою одноетапного центрифугування з низькою силою. Тромбоцити, які піддаються меншій механічній силі, зберігають свою життєздатність [114, 115]. Навіть якщо концентрація тромбоцитів і ефективність можуть бути подібними між різними системами підготовки, можуть бути виявлені значні відмінності в композиції, наприклад, концентрація лейкоцитів. Роль цих складових відмінностей та їх вплив на клінічні результати невідомі.

Деякі автори припускають, що більш активні тромбоцити змішуються з верхнім шаром еритроцитів, таким чином вони включають еритроцити [116, 117]. Проте інші вважають, що еритроцити можуть змінювати агрегацію тромбоцитів. Наявність лейкоцитів у PRP є ще одним моментом розбіжностей [118]. Після центрифугування лейкоцити можна виявити в суміші з тромбоцитами в лейкоцитах, між фракціями еритроцитів і плазми. Деякі автори вважають, що присутність лейкоцитів є важливою в препаратах PRP як через їхню антибактеріальну активність, так і через вивільнення фактора росту. Отже, залежно від використовуваного методу буде використовуватися різна фракція PRP. При лікуванні ураження PRP кількість біодоступних факторів росту залежить як від зберігання тромбоцитів, так і від вивільнення в мікрооточення. Це вивільнення залежить від кінетики

поглинання та вивільнення з PRP. Небагато досліджень порівнювали кінетику вивільнення фактора росту серед PRP-гелів, отриманих різними методами [119, 120]. Відмінності пов'язані з вторинним пошкодженням тромбоцитів після маніпуляцій, різноманітністю характеристик фібринової сітки, які залежать від молекули прокоагулянту, яка була використана (кальцій або тромбін) і фактори, залежні від фактора росту. Наприклад, PRP, активований тромбіном *ex vivo*, індукує швидке утворення/ретракцію тромбу та раптове підвищення молекулярних сигналів порівняно з Ca^{2+} або колагеном. Враховуючи, що каскад згортання може бути активований *in situ* без екзогенного активатора, деякі методи використовують неактивовані тромбоцити на основа потенційно більш ефективної стимуляції загоєння ран [121, 122, 123].

Застосування PRP в ранах може бути інтралезійним або місцевим. Жодне дослідження не порівнює ефекти обох методів. Застосування всередину ураження буде обмежено ступенем виразки та терпимістю пацієнта до болю. З нашого досвіду, враховуючи толерантність до болю, інтралезійне застосування PRP слід обмежити невеликими або нейропатичними ранами. Ін'єкцію PRP слід проводити протягом перших 10 хвилин після активації PRP за допомогою прокоагулянту. PRP буде вводиться в краї рани в ложі рани. Місцеве застосування можна поєднувати з інтралезійним застосуванням [124, 125]. Як і у випадку з пов'язками на рани та різними альтернативами та передовими методами лікування, ефективність головним чином залежатиме від наявності належним чином підготовленого ранового ложа. Перед нанесенням PRP рану слід очистити та адекватно очистити. Якщо існує велика кількість некротичної або нежиттєздатної тканини, її слід видалити та відкласти PRP до необхідного часу. Вибір вторинної пов'язки залежить від кількості ранового ексудату. Жодне дослідження не встановило найбільш відповідну частоту застосування PRP. Однак зазвичай він використовується щотижня [125, 126].

За останні кілька років було опубліковано та комерціалізовано кілька методів отримання PRP з наборами для утилізації за різними цінами. Продукти з цих комерційно доступних систем виробляють різні концентрації факторів росту та інших біологічно активних молекул [127]. Крім того, були запропоновані різні методи отримання гелю PRP для місцевого застосування, як правило, фізичні, такі як нагрівання або перемішування. Додавання біоактивних наповнювачів, як природні та синтетичні, також було запропоновано як менш трудомістку стратегію [128]. Різні дослідження показали переваги досягнення тривалого вивільнення факторів росту, наприклад сприяння ангіогенезу, коли PRP змішується з біоактивними полімерами, такими як гідрогелі, перед місцевим нанесенням. Ці полімери підсилюють дію фібринової сітки, отриманої природним шляхом. в згустку після активації PRP [129]. Крім того, використання цих полімерів для гелеутворення дозволяє негайно отримувати PRP-гель, який може бути корисним у нашій щоденній клінічній практиці [130]. Однак клінічних випробувань, які б порівнювали різні полімери, немає. Крім того, деякі з них мають високу вартість і їх важко отримати. Автори запропонували гелеутворення PRP шляхом додавання біоактивного полімеру целюлози, щоб сприяти тривалому вивільненню фактора росту та полегшити місцеве застосування. Цей полімер отримано з використанням економічного матеріалу та легко відтворюваної техніки, і він додатково дає змогу негайно виготовляти PRP-гель [131].

Перше клінічне застосування тромбоцитарних препаратів було при хронічних виразках ніг [132]. Ураження були вкриті колагеном, вбудованим у білки тромбоцитів [133]. За допомогою цього продукту, відомого як ранозагоювальна формула на основі тромбоцитів, у цих ранах було викликано утворення васкуляризованої сполучної тканини. З тих пір різні тромбоцитарні препарати випробували для застосування у вигляді розчину, гелю або шляхом ін'єкції в рани різних типів етіології.

Звіти в основному відповідають окремим випадкам або серіям випадків, хоча також проводилися пілотні дослідження та клінічні випробування. Результати опублікованих поодиноких випадків і невеликих серій часто вражають. Ці звіти демонструють значну варіабельність розміру та етіології уражень, а також методу отримання та застосування PRP. Етіології ран, які лікували за допомогою PRP, включають діабетичні, пролежні або венозні виразки, хірургічні або травматичні рани та рани іншої етіології [134].

З використанням ручних препаратів опубліковані результати подібні до результатів, отриманих у серії випадків лікування PRP, отриманих за допомогою комерційних наборів [135]. Беручи до уваги наявні докази, оцінка реальної користі використання PRP при хронічних виразки складні. Що стосується загоєння ран, важко спланувати клінічні випробування з низьким ризиком упередження, а розмір вибірки зазвичай невеликий. Крім того, оскільки лікування хронічної виразки має мати подвійний підхід, включаючи як основне захворювання, так і місцеве лікування рани, може бути важко оцінити виключно роль місцевого лікування, яке додатково не є стандартизованим [136].

У огляді Conde-Montero E. et al. [75] проаналізовано результати десяти неконтрольованих досліджень (сім проспективних серій випадків одне неконтрольоване клінічне випробування, одне ретроспективне когортне дослідження та одна обсерваційна серія випадків із використанням багатоцентрової бази даних реєстру. Розмір вибірки коливався від одинадцяти до 285 ран. Як тривалість, так і базова площа виразок були неоднорідними (1–17 місяців). За винятком досліджень Yilmaz S. et al. [137] та Mohammadi M. H. et al. [138], решта серії включала виразки різної етіології. Yilmaz S. et al. та Suthar M. et al. [139] застосовували як місцево, так і ін'єкційний PRP, тоді як інші автори застосовували його лише місцево (PRP гель). Щотижневе застосування було найчастішим протоколом. Кількість

сеансів лікування була надзвичайно різною, від 1 тижня до 14 місяців. Найбільш часто зареєстрованими результатами були загоєння ран і відсоток зменшення площі рани. При вимірюванні зниження та вплив на якість життя було виявлено значне покращення обох змінних. Лікування PRP було пов'язане з полегшенням болю, демонструючи статистично значуще зниження кількості внутрішньовенних анальгетиків під час терапії PRP. Ця знеболювальна активність пов'язана із шляхом PAR4. Клінічний досвід підтверджує це зменшення болю та вплив на якість життя при ранах будь-якої етіології.

Враховуючи те, що включені виразки та змінні результатів відрізняються в цих дослідженнях, важко скласти короткий підсумок результатів. Що стосується середнього зменшення площі рани, у більшості досліджень воно перевищувало 50 % на 4-му тижні. Середній час загоєння становив від 4 до 10 тижнів. Швидкість загоєння ран дуже різнилася між дослідженнями та під час дослідження: 45–95 %.

Стосовно клінічних випробувань лише діабетичних виразок стопи, ми виявили п'ять [139-143], і результати в усіх були на користь лікування PRP. Загалом 52 пацієнти отримували лікування з використанням концентрату тромбоцитів із банку крові, і 48 були включені в контрольну групу (лікування місцевим фібриногеном і тромбіном). Застосування цих концентратів дозволило уникнути потреби аспірації крові у пацієнта або заднього відділення тромбоцитів. Повне загоєння рани було досягнуто у 79 % пацієнтів у групі лікування порівняно з 46 % у контрольній групі ($P < 0,05$). Час, необхідний для повного загоєння, становив ($7 \pm 1,9$) тижнів і ($9,2 \pm 2,2$) тижнів у групах, які отримували концентрат тромбоцитів із банку крові, і контрольній групах відповідно ($P < 0,05$). Задоволеність пацієнтів лікуванням також була значно вищою в інтервенційній групі ($P < 0,05$). Жодних побічних явищ, пов'язаних із досліджуваним лікуванням, виявлено не було

Driver V. R. та інші [140] раніше розробили багатоцентрове клінічне випробування на 72 діабетичних виразках стопи. Результати дослідження також були кращими в групі PRP. Повне загоєння було досягнуто в 81,3 % уражень, оброблених гелем PRP, тоді як лише 42,1 % уражень у контрольній групі загоїлися ($P=0,036$). Однак ці багатообіцяючі результати були затьмарені обмеженнями дослідження, головним чином високим рівнем вибуття пацієнтів (44,4 %).

У світлі всіх цих висновків, як у серії випадків, так і в контрольованих дослідженнях, ми можемо зробити конкретний коментар щодо ефективності PRP при різних хронічних ранах. У той час як покращення загоєння ран було виявлено як у серії випадків, так і в клінічних дослідженнях, які включали діабетичні стопи, корисні результати PRP у венозних виразках ніг, виявлені в серії випадків, не були підтвержені в клінічних дослідженнях [142, 143].

Отже, автори припускають, що навіть якщо всі хронічні рани характеризуються прозапальним мікрооточенням, де руйнуються фактори росту, ефект забезпечення рани більшою кількістю цих білків залежить від етіології [144, 145, 146]. Необхідно продовжити вивчення ролі різних факторів у протеолітичному мікрооточенні хронічних ран, щоб встановити справжню користь ад'ювантної терапії в оптимізованому етіологічному лікуванні (компресійна терапія при виразках ніг) [147].

З огляду на інші основні групи хронічних виразок, артеріальних виразок і виразок від пролежнів, клінічні дослідження не проводилися спеціально для аналізу ефекту застосування PRP при цих ураженнях [148, 149, 150, 151]. Обмеження, які характеризують опубліковані клінічні випробування, не дозволяють кількісним систематичним оглядам отримати сильні та репрезентативні висновки.

Було проведено різні систематичні огляди та мета-аналіз, щоб оцінити використання PRP для лікування шкірних ран порівняно зі стандартним лікуванням ран [152, 153, 154]. Усі вони дійшли висновку, що терапія PRP

може позитивно впливати на загоєння ран, головним чином у пацієнтів із незагойними діабетичними виразками стопи [155, 156, 157]. Проте всі ці огляди підкреслюють важливі обмеження включених досліджень, такі як гетерогенна популяція пацієнтів, невеликі вибірки в клінічних випробуваннях, відсутність тривалого спостереження, різні типи продуктів і схем, а також часта підтримка дослідження виробниками.

Мета-аналіз десяти рандомізованих контрольованих досліджень за участю 442 пацієнтів (42 % жінок) прийшов до висновку, що навіть якщо PRP може покращити загоєння виразок на стопі, пов'язаних із діабетом, незрозуміло, чи PRP впливає на загоєння інших хронічних ран [105]. З огляду на етіологію, у чотирьох дослідженнях мета-аналізу розглядалися виразки змішаної етіології, три вважали венозні виразки, а три інші – діабетичні виразки стопи. Середнє значення тривалість лікування становила 12 тижнів (8–40 тижнів). Три дослідження повідомляли про ранові ускладнення, такі як інфекція або дерматит, але результати не показали різниці в ризику побічних ефектів у людей, які отримували PRP або стандартний догляд. Цей систематичний огляд містить важливі обмеження, такі як ризик упередженості в більшості досліджень і неоднорідність вимірюваних змінних результатів. Отже, враховуючи сприятливу клінічну реакцію, виявлену в кількох дослідженнях, автори припускають, що необхідні потужні, добре сплановані клінічні випробування, щоб визначити справжню корисність PRP у загоєнні хронічної виразки. Слід враховувати, що існує мінливість в отриманні та застосуванні PRP, що може перешкоджати розробці та проведенню добре спланованих рандомізованих контрольованих досліджень.

На додаток до його переваг як єдиного лікування, PRP показав багатообіцяючі результати в поєднанні з іншими методами лікування, такими як стовбурові клітини, отримані з жиру [158, 159, 160, 161]. У рандомізованому контрольованому дослідженні з 18-місячним періодом спостереження 24 пацієнтів контрольної групи з 31 хронічною виразкою

шкіри отримували стандартний догляд за ранами, тоді як 16 пацієнтів експериментальної групи з 21 хронічною виразкою шкіри отримували стандартний догляд за ранами та одна комбінована ін'єкція стовбурових клітин, отриманих із жирової тканини [162, 163]. Контрольна та експериментальна групи мали однакову швидкість загоєння, але швидкість закриття ран була значно різною, на користь експериментальної групи.

Враховуючи роль PRP як системи доставки мітогенних і хемостатичних факторів, тромбоцитарний гель використовувався в невеликих неконтрольованих когортних дослідженнях у поєднанні з тонкими шкірними трансплантатами розщепленої товщини з фібриновим клеєм або без нього (гемостатичний тканинний герметик, який уникає використання скоб або швів) [164]. У дослідженнях брали участь рекалькірантні виразки різної етіології [165], жодних побічних реакцій не спостерігалось. Терапія ран негативним тиском або світловипромінювальні діоди також були об'єднані в невеликі гетерогенні серії випадків із значним покращенням різних результатів загоєння [166, 167]. На сьогоднішній день немає надійних доказів, які б дозволили включити відтворювані стандартизовані протоколи лікування PRP у настановах для лікування хронічних ран.

У клінічній настанові для стаціонарних хворих на цукровий діабет Національний інститут здоров'я та передового догляду рекомендував, щоб аутологічний PRP-гель не пропонувався для лікування проблем із діабетичною стопою, якщо це не є частиною клінічного випробування [168, 169, 170]. Щодо настанов, які підтримує Товариство загоєння ран, показання стосуються факторів росту загалом і жодних конкретних посилень на PRP не знайдено [171]. Для лікування діабетичних виразок PDGF є ефективним при лікуванні діабетичних нейротрофічних виразок стопи (рівень доказовості I) [172, 173]. У рекомендаціях щодо лікування пролежнів Товариство загоєння ран зазначає, що слід розглянути використання терапії фактором росту для тиску. виразки, які не реагують на початкову комплексну терапію та/або до

хірургічного лікування (рівень II) [174, 175]. У рекомендаціях щодо лікування венозних виразок Товариство загоєння ран зазначає, що цитокінові фактори росту ще не показали, щоб продемонструвати достатні статистично значущі результати ефективності, щоб рекомендувати будь-який із них для лікування венозних виразок, хоча окремі звіти свідчать про їх потенційну корисність [176, 177, 178]

З точки зору економіки охорони здоров'я PRP можна вважати економічно ефективною альтернативою [179, 180]. Дослідження, які аналізували вплив лікування хронічних ран за допомогою PRP у порівнянні зі звичайними пов'язками, показали покращення якості життя та зниження витрат для системи охорони здоров'я.

Таким чином, хронічні рани, які не реагують на звичайне лікування, не є рідкістю і, таким чином, є справжньою проблемою для клініциста [181]. PRP представляє життєздатний альтернативний метод лікування стійких хронічних виразок, ефективність якого була продемонстрована як *in vitro*, так і *in vivo* [182,183]. Однак потрібні більш переконливі наукові докази, щоб підтвердити його потенційну користь для використання при хронічних ранах. Незважаючи на те, що кілька досліджень описують цікаві результати застосування PRP при хронічних виразках, відсутність клінічних протоколів і рекомендацій перешкоджає розширенню використання.

Розробка клінічних протоколів і розширення використання PRP у центрах лікування ран можуть мати важливий соціально-економічний вплив і сприяти покращенню якості життя пацієнтів [184, 185]. Регенеративна медицина в загоєнні ран є постійно інноваційною сферою [186, 187]. Його цілі полягають як у забезпеченні основних елементів для заміщення пошкодженої тканини, так і в посиленні внутрішньої регенеративної здатності. Клінічний досвід показує, що поєднання різних регенеративних технік може прискорити загоєння [188, 189].

Тому вивчення особливостей морфологічних змін ранового процесу у пацієнтів з тривалонезаживаючими ранами за умов діабетичної ангіопатії, венозної недостатності та розпрацьовання показань до застосування ультразвукового дебрідменту в поєднанні з PRP та PRF-терапією в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок та черговість його виконання з хірургічними способами дебрідменту є актуальним завданням, оскільки виходить із потреб сучасного етапу розвитку практичної медицини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Дисертаційна робота є дослідженням, що включало обстеження та хірургічне лікування пацієнтів з трофічними ранами нижніх кінцівок різної етіології. З цією метою оцінено результати лікування 98 пацієнтів, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» за період 2020-2023 роки. Усім пацієнтам проведено клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження. Також отримано інформовану згоду на запропоноване лікування у всіх хворих.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не виявлено (протокол № 76 від 15 січня 2024 року).

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти з активними трофічними виразками нижніх кінцівок тривалістю більше 8 тижнів на ґрунті посттромботичного синдрому (I87.0 за МКХ-10) та варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (I83 за МКХ-10), діабетичної ангіопатії (E11.69 за МКХ-10) за умови компенсації основного захворювання.

Критеріями виключення були: явища остеомієліту, пацієнти з гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, первинним та вторинним лімфостазом нижніх кінцівок і трофічними розладами, підтвердженою сонографічно відсутністю патології венозної системи, облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок, хворі з прогресуючою ішемічною хворобою серця (ІХС) в поєднанні із серцевою недостатністю ПБ-III ст., хронічною хворобою нирок III-V ст., хронічними захворюваннями легень у

стадії загострення, що спричиняли б набряки нижніх кінцівок з трофічними розладами, а також онкологічні захворювання різної локалізації.

Етіологічні чинники (нозології), які сприяли утворенню тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок у пацієнтів дослідних груп вказані у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл пацієнтів дослідних груп за етіологією (n=98).

Етіологія	абс.	віднос., %
ПТФС	29	29,59
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	51	52,04
Діабетична ангіопатія	18	18,37
Всього	98	100

Як видно із таблиці 2.1, основним етіологічним чинником тривалонезаживаючих ран у всіх трьох дослідних групах була варикозна хвороба (51 пацієнт), що скало понад 50,0 %.

Пацієнти за використаним методом лікування були розділені на три дослідні групи: перша (1 група) – пацієнти, яким застосовували класичні методи лікування трофічних ран – 31 (31,63 %), друга (2 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент (УД) – 34 (34,69 %), третя (3 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент + метод PRP+PRF – 33 (33,67 %) (рис. 2.1).

Розподіл пацієнтів за лікувальним методом і основною патологією наведено в таблиці 2.2.

Серед пацієнтів першої групи було 14 (45,16 %) чоловіків та 17 (54,83 %) жінок віком від 36 до 71 року (в середньому $(58,4 \pm 3,9)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склав – $(1,12 \pm 0,89)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в діапазоні від 23,5 кг /м² до 34,6 кг /м² і перевищував 30 кг /м² у 25,81 % осіб.



Рисунок 2.1 – Дизайн роботи (схема розподілу пацієнтів за лікувальними методами)

Таблиця 2.2 – Методи лікування пацієнтів з досліджуваними нозологіями (n=98).

Патологія	Метод лікування			
	Класичні методи (n=31)	УД (n=34)	УД+PRP\PRF (n=33)	Всього (n=98)
ПТФС	9	10	10	29
ВХ	15	20	16	51
ДА	7	4	7	18

Серед пацієнтів другої групи було 11 (32,35 %) чоловіків та 23 (67,65 %) жінок віком від 39 років до 75 років (в середньому $(61,7 \pm 5,3)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склав $(1,08 \pm 0,65)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в межах від $22,9 \text{ кг/м}^2$ до $32,4 \text{ кг/м}^2$ і перевищував 30 кг/м^2 у 20,59 % осіб.

Серед пацієнтів третьої групи було 14 (42,42 %) чоловіків та 19 (57,58 %) жінок віком від 41 років до 69 років (в середньому $(57,7 \pm 5,3)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склав $(1,21 \pm 0,72)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в межах від $22,9 \text{ кг/м}^2$ до $32,4 \text{ кг/м}^2$ і перевищував 30 кг/м^2 у 27,28 % осіб.

Дослідні групи були репрезентативні за віком ($t=0,2$; $p=0,833$), статтю ($\chi^2=0,008$; $p=0,995$), досліджуваною та супутньою патологією, факторами ризику ($\chi^2=0,004$; $p=0,997$), тривалістю рани ($t=0,14$; $p=0,881$), а також умовами хірургічного лікування (проводилося в одному стаціонарі).

Вікову структуру пацієнтів наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Вікова структура обстежуваних пацієнтів ($n=98$) згідно з розподілом експертів Організації Об'єднаних Націй.

Вік хворих	ПТФС ($n=29$)		Варикозна хвороба нижніх кінцівок ($n=51$)		Діабетична ангіопатія ($n=18$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основний працездатний вік (25-54)	2	6,89	3	5,89	2	11,11
Зрілий працездатний Вік (55-64)	7	24,14	16	31,37	7	38,89
Літні люди (≥ 65)	20	68,96	32	62,74	9	50,0
Всього	29	100	51	100	18	100

Характеризуючи дані у таблиці 2.2, слід відмітити, що літні люди (>65 років) склали 62,24 % із 98 обстежених пацієнтів, зрілого середнього віку (55-64 р.) – 30,62 %, основного працездатного віку (25-54 р.) – 7,14 %.

Комплексний огляд пацієнтів із тривалонезаживаючими трофічними виразками нижніх кінцівок включав: скарги пацієнта, дані анамнезу

захворювання та анамнезу життя, загально-клінічні та інструментальні обстеження, а також локальний статус. Окрім цього зверталась увага на зовнішній вигляд нижніх кінцівок, тургор та еластичність шкірних покривів, колір, чистоту, наявність/відсутність набряків, ділянки індурації та гіперпігментації шкіри, наявність трофічних виразок, їхню кількість, локалізацію.

Важливим елементом збору анамнезу було оцінка ранового анамнезу, а саме: час від появи трофічної виразки (гостра, хронічна), чи були епізоди її загоєння (самостійне, на фоні консервативної терапії, після проведених в анамнезі операцій), рецидив (та його частота) трофічної активної виразки.

Серед обстежених хворих обох груп переважали скарги на: розпираючий біль та важкість в нижніх кінцівках, періодичні, частіше систематичні набряки, нічні судоми в м'язах гомілок, наявність трофічних виразок на нижніх кінцівках (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Структура типових скарг при трофічних виразках нижніх кінцівок різної етіології (n=98).

Скарги	Дослідні групи			Всього
	ПТФС (n=29)	Варикозна хвороба нижніх кінцівок (n=51)	Діабетична ангіопатія (n=18)	
	Абс.,%	Абс.,%	Абс.,%	
1	2	3	4	5
Важкість в нижніх кінцівках	27 (93,10%)	45 (88,23 %)	18 (100,0 %)	90 (91,83%)
Біль що потребує прийому анальгетиків	12 (41,38 %)	28 (54,90 %)	16 (88,88 %)	56 (57,14 %)
Судоми	19 (65.52 %)	3 (5.88 %)	15 (83,33 %)	37 (37,75%)

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
Стійкі набряки	16 (55,17 %)	41 (80,39 %)	4 (22,22 %)	61 (62,24 %)
Транзиторні набряки	11 (37,93 %)	7 (13,72 %)	8 (44,44 %)	26 (26,53%)
Варикозно розширені вени	22 (75,86 %)	51 (100,0 %)	3 (16,66 %)	76 (77,55 %)
Гіперпігментація	21 (72,41 %)	34 (66,66 %)	15 (83,33 %)	70 (71,42 %)
Лущення шкіри	8 (27,58 %)	39 (76,47 %)	17 (94,44 %)	64 (65,30 %)

Розподіл пацієнтів за локалізацію трофічних ран наведено в таблицях 2.5, 2.6.

Таблиця 2.5 – Анатомічна локалізація тривалонезаживаючих трофічних ран у пацієнтів (n=98)

Локалізація	ПТФС (n=29)			Варикозна хвороба нижніх кінцівок (n=51)			Діабетична ангіопатія (n=18)			Всього	
	Ліва н/к	Права н/к	Обидві	Ліва н/к	Права н/к	Обидві н/к	Ліва н/к	Права н/к	Обидві	Абс.	Віднос., %
Середня третина гомілки	3	4	3	6	7	1	1	-	1	26	26,53
Нижня третина гомілки	8	7	3	15	13	7	3	2	2	60	61,22
Стопа	1	-	-	1	1	-	3	4	2	12	12,25
Всього	29			51			18			98	100 %

Аналізуючи дані таблиці 2.5 можна дійти висновку, що найчастіше тривалонезаживаючі трофічні виразки локалізувались у нижній третині гомілки, найменше – виразки на стопі.

Локалізація трофічної виразки зліва спостерігалася частіше майже у три рази, ніж справа у чоловіків, а у жінок в два рази. Трофічні виразки локалізувались у середній третині гомілки у 26,53 %, у нижній третині гомілки у 61,22 %, на рівні стопи – у 12,25 %.

При аналізі даних таблиці 2.6 найчастішою локалізацією була медіальна поверхня гомілки – у 63,20 %, рідше тривалонезаживаючі трофічні рани локалізувались на стопі (тильна та підшвова поверхні) – у 4.8 % пацієнтів.

Таблиця 2.6 – Топічна локалізація тривалонезаживаючих трофічних ран нижніх кінцівок різної етіології (n=98).

Локалізація	ПТФС (n=29)	Варикозна хвороба нижніх кінцівок (n=51)	Діабетична ангіопатія (n=18)	Всього (n=98)
	Абс., %	Абс., %	Абс., %	Абс., %
Медіальна поверхня гомілки	17 (58,62 %)	36 (70,58 %)	10 (55.5 %)	63 (64,29 %)
Латеральна поверхня гомілки	11 (37,93 %)	14 (27,45%)	6 (33.3 %)	31 (31,63 %)
Стопа тильна поверхня	1 (3,44 %)	1 (1,96 %)	1 (5.5 %)	3 (3,06 %)
Стопа підшвова поверхня	-	-	1 (5.5 %)	1 (1,02%)
Всього	29 (100 %)	51 (100 %)	18 (100 %)	98 (100 %)

Розглядаючи топічну локалізацію трофічних ран у 63,20 % пацієнтів дослідних груп переважало ураження медіальної поверхні гомілки.

Статистичних відмінностей між двома групами за тривалістю існування трофічних виразок ($t=0,22$; $p=0,826$) та їх планіметричними параметрами ($t=0,17$; $p=0,865$) не було. Розподіл пацієнтів за площею трофічної виразки наведено в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Площа трофічної виразки нижніх кінцівок різної етіології (n=98)

Площа виразки	ПТФС (n=29)	Варикозна хвороба нижніх кінцівок (n=51)	Діабетична ангіопатія (n=18)	Всього (n=98)
	Абс., %	Абс., %	Абс., %	Абс., %
Малі 5-10 см ²	17 (58,62 %)	39 (76,47 %)	12 (66,66 %)	68 (69,39 %)
Середні 11-30 см ²	12 (41,37 %)	12 (23,53 %)	6 (33,33 %)	30 (30,61 %)

Як видно з таблиці 2.7 в більшій половині пацієнтів (69,39 %) було діагностовано малі за площею трофічні виразки. І лише у третини були рани розміром до 30 см². Гігантських ран площею > 30 см² в даному дослідженні не було.

Перед проведенням хірургічного лікування трофічних ран всім пацієнтам були виконані обов'язкові лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, група крові, резус фактор) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіоскопія, рентгенографія органів грудної клітки та спірометрія) обстеження.

При потребі інші спеціалісти оглядали пацієнта. Жодне з виявлених супутніх захворювань на момент звернення та на етапах підготовки до операційного втручання не мало вираженої клінічної маніфестації та істотно не вплинуло на отримані результати даного дослідження. Структура виявленої супутньої патології наведена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8 – Коморбідність у хворих з трофічними ранами нижніх кінцівок різної етіології (n=98)

Кількість хворих з супутніми захворюваннями		25–54 років	55–64 років	≥65 років	Всього
Всього хворих		7	30	61	98
Без супутніх захворювань		2	-	-	2
З супутніми захворюваннями		5	30	61	96
Кількість супутніх захворювань	Одне	1	-	-	1
	Два	3	4	16	23
	Три	2	21	24	47
	Чотири	-	5	12	17
	П'ять	-	-	6	6
	Шість	-	-	3	3
Індекс коморбідності		0,82	3,03	3,27	-

2.2 Інструментальні методи дослідження

2.2.1 Ультразвуковий дебрідмент

Вплив на рановий процес у експериментальних та клінічних групах проводили методом ультразвукового дебрідменту апаратом Woodpecker Surgic Touch 3rd Generation Piezo Surgery (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Апарат для ультразвукового дебрідменту
Woodpecker Surgic Touch 3rd Generation Piezo Surgery

На відміну від традиційних методів з використанням скальпеля, ультразвуковий дебрідмент ран розкриває біоплівки і дозволяє ефективно видаляти омертвілі тканини в безпосередній близькості від здорових тканин.

Стандартний режим роботи переривчастий – 60 сек робота/ 10 сек вимкнення з робочою частотою 24kHz-36kHz, подача рідини (антисептики (Декасан) 3/4 + анестетик (Лонгокаїн) 1/4) – 25-110 мл/хв.

Для очищення гнійно-некротичних ран використовували контактний режим роботи з резонансною частотою 24-26 кГц і потужністю 50 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см².

Для фази регенерації використовували безконтактний режим роботи з резонансною частотою 36 кГц і потужністю 0,25-0,75 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см².

При цьому об'єм антисептичного середника за хвилину подачі був максимальний.

Додаткове зрошення струменем антисептика під високим тиском прискорювало процес очищення ран, а аспірація відпрацьованого розчину та фрагментованих некротичних мас дозволяла уникнути повторної контамінації трофічної рани. Критерієм ефективного процесу обробки рани була поява «кров'яної роси».

2.2.2 Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок

Показаннями до ультразвукового дуплексного сканування вен нижніх кінцівок були: набряк, тяжкість у ногах, свербіння та печіння, судомні напади, ущільнення, почервоніння, швидка стомлюваність ніг, оніміння, незагоювальні рани та виразки, підвищена чутливість чи, навпаки, її зниження, больові відчуття, що посилюються при фізичній активності та ходьбі, ціаноз пальців, ноги стають холодними на дотик, вени, що виступають, зміна кольору шкіри, поява судинного малюнка.

УЗД артерій нижніх кінцівок при діабетичної ангіопатії дозволяє виявити такі патології: атеросклероз, ішемія, тромбоз, аневризма, облітеруючий ендартеріт, діабетична ангіопатія.

Ультразвукове ангіосканування венозної системи нижніх кінцівок на етапі планування операційного лікування та в післяопераційному періоді (ранньому та через рік спостереження) виконували на цифровому апараті експертного класу для кардіо-васкулярних досліджень Alpinion E-Cube 15 з датчиком частотою 3-12 МГц та відповідним стандартним пакетом програмного забезпечення для обстеження венозної системи нижніх кінцівок. Усіх пацієнтів обстежували у другій половині дня у вертикальному та горизонтальному положеннях використовуючи стандартні для венозної системи акустичні «вікна». Протокол дослідження включав:

- визначення наявності кровотоку у досліджуваних поверхневих та глибоких венах;
- оцінка стану клапанного апарату поверхневих та глибоких, пронизних вен;
- визначення наявності та джерела рефлексу, його протяжності по ВПВ та/або МПВ;
- вимір діаметрів трансформованих: ВПВ у вертикальному положенні на рівні сафено-феморального співустя (СФС), в середній третині стегна, на гомілці, МПВ, глибоких вен (стегнової та підколінної);
- розпізнавання варіантів будови ВПВ, МПВ;
- визначення наявності, локалізації і діаметру неспроможних пронизних вен стегна та гомілки;
- встановлення індивідуальних анатомічних особливостей (справжні подвоєння, аневризми, виражена звивистість магістральних вен та їх коллатералей).

Для оцінки клапанного апарату гирла ВПВ тв. МПВ та визначення ретроградної доплерівської хвилі використовували пробу Вальсальви. Рефлюкс по підшкірних венах вважали патологічним при реєстрації двонаправленого кровотоку в вені діаметром $\geq 2,5$ мм тривалістю більше 0,5 с.

Приділяли увагу сонографічній діагностиці неспроможних пронизних вен в проекції активних трофічних ран (діаметру вени, рефлюксу та його ступеня).

2.2.3 Плазма, збагачена тромбоцитами

Оскільки відсутня стандартна методика отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, нами для клінічних було використано дану методику – забір крові проводили з периферичної вени пацієнта в 2 спеціальні стерильні гепаринізовані пробірки, по 10 мл кожна. Після заповнення пробірки її

ретельно перемішували. Далі кров центрифугувалась на центрифугі, протягом 10 хв при частоті обертання 3500 об/хв. В результаті обертання кров в пробірках поділялась на 2 шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які знаходилися зверху.

З пробірки за допомогою спеціального дозатора забирався шар плазми, багатий тромбоцитами (близько 4 мл). Далі отриману ПЗТ набирали в шприц і ін'єкували рану по периферії (до 15 ін'єкцій по 0,5 мл). Інтервал між місцем ін'єкції складав 1 см. Маніпуляції проводилися кожну 2-гу добу, курсом від 6 до 9 процедур.

В експериментальних умовах для отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, проводили забір крові методом внутрішньосерцевої пункції у щурів які не входили у групи спостереження. Кров поміщали у стерильну пробірку у кількості 5 мл., після цього поміщали у центрифугу (рис. 2.3) та центрифугували протягом 10 хв при частоті обертання 3500 об/хв. В результаті чого у пробірках виділялись два шари: верхній – плазма, збагачена тромбоцитами (основа PRPI), нижній – еритроцити та лейкоцити. Отриману плазму за допомогою інсулінового шприца ін'єкували в рану загальним об'ємом 0,5 мл на одну піддослідну особину.



Рисунок 2.3 – Центрифуга для отримання PRP/PRF

2.2.4 Методи оцінки стану трофічних виразок

Для дослідження та об'єктивізації процесів загоєння ХР у пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося визначення площі ранових дефектів з застосуванням програми «ImitoMeasure» для операційної системи Android, яка була встановлена на смартфон.

Так як всі пацієнти були з наявними активними трофічними виразками особлива увага приділялася оцінці стану виразкового дефекту. Так досліджувався ряд ознак, які характеризують дно виразки, її краї, шкіру навколо дефекту. Встановлювалася їх кількість, локалізація. В оцінці трофічної виразки враховуються:

- характер грануляційної тканини дна виразки; її колір і зернистість;
- наявність нальоту і його характер (фібрин, гній);
- наявність крайової і осередкованої епітелізації;
- наявність виділень («-» відсутність, «+» помірне, «++» значна ексудація), а також його характер (серозне, гнійне, змішане);
- набряк навколишніх тканин (відсутній, помірний, середній, виражений);
- стан навколишньої шкіри (незмінена, атрофічні зміни, гіперемія, мацерація);
- наявність некротичних тканин навколо;
- визначення виду мікрофлори, її чутливість до антибіотиків;
- Ph-метрія трофічної виразки.

При розподілі пацієнтів із дефектами за площею використовували поширену класифікацію із доповненнями Л.М. Чернухи, згідно з якою хронічні рани поділяють на:

малі – площа ≤ 10 см²;

середні – площа 11–30 см²;

великі – площа 31–50 см²;

надвеликі (у тому числі циркулярні) – площа > 50 см².

Глибину ураження м'яких тканин – до першого анатомічного шару відносять епідерміс. Дерма, підшкірна жирова клітковина і/або фіброзна тканина утворювали другий шар. М'язи, сухожилля й судинно–нервові пучки включені до третього шару, а кістково-суглобові структури – до четвертого.

Для визначення рН-трофічної виразки використовували портативний рН–метр Kelilong Ph–061(A).

Динаміку загоєння трофічних виразок оцінювали через 7, 14, 21 та 28 добу.

2.2.5 Експериментальне дослідження

Експериментальну частину роботи виконано на 112 здорових білих щурів репродуктивного періоду (5-6 місяців), масою ($200,0 \pm 18,0$) грам (маса щурів визначена за допомогою вагів лабораторних електронних, отриманих у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України). Тварини до дослідження перебували на стандартному харчовому раціоні та питному режимі, згідно з правилами утримання експериментальних тварин.

Годування тварин проводилося 2 рази на добу (вранці та ввечері). Експерименти проводилися в першій половині дня в спеціальному приміщенні при температурі (18-20) °С, відносній вологості (40-60) % і освітленості 200 лк. Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування тіопентал-натрієвого наркозу з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини внутрішньоочеревинно.

Дослідження на лабораторних тваринах проводили відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Всі задіяні в дослідженнях тварини (112 білих щурів) розподілено на 12 груп, які відрізнялись за методом впливу на рановий процес, етіологічною основою ранового процесу та терміном забору матеріалу для морфологічного дослідження. У групах з першої по шосту проводили моделювання цукрового діабету 1 типу шляхом введення у хвостову вену алоксану (15 мг/кг). Розвиток інсулярної недостатності підтверджували через 14 діб шляхом оцінки глікемії (більше 12 ммоль/л). У групах з сьомої по дванадцятку проводили моделювання венозної гіпертензії шляхом перев'язки стегнової вени нижче пахової зв'язки (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Розподіл тварин на групи спостереження

Номер групи	Група спостереження	Кількість
1	2	3
1	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та впливом на рану класичною методикою (забір матеріалу 7 доба)	10
2	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та впливом на рану класичною методикою (забір матеріалу 14 доба)	9
3	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та ультразвуковим дебрідментом рани (забір матеріалу 7 доба)	10
4	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та ультразвуковим дебрідментом рани (забір матеріалу 14 доба)	10
5	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та ультразвуковим дебрідментом рани + PRPI (забір матеріалу 7 доба)	9
6	Статевозрілі білі щурі з цукровим діабетом та ультразвуковим дебрідментом рани + PRPI (забір матеріалу 14 доба)	8
7	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та впливом на рану класичною методикою (забір матеріалу 7 доба)	10

Продовження таблиці 2.9

1	2	3
8	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та впливом на рану класичною методикою (забір матеріалу 14 доба)	9
9	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та ультразвуковим дебрідментом рани (забір матеріалу 7 доба)	9
10	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та ультразвуковим дебрідментом рани (забір матеріалу 14 доба)	9
11	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та ультразвуковим дебрідментом рани + PRPI (забір матеріалу 7 доба)	9
12	Статевозрілі білі щурі з венозною гіпертензією та ультразвуковим дебрідментом рани + PRPI (забір матеріалу 14 доба)	10
Всього		112

Групи тварин: 1 група нараховувала 10 статевозрілих білих щурів із цукровим діабетом та впливом на рану класичною методикою (етапні некректомії і промивання рани розчинами антисептиків) із забором матеріалу для гістологічного дослідження на 7 добу; 2 група, 9 статевозрілих білих щурів із цукровим діабетом та впливом на рану класичною методикою із забором матеріалу для гістологічного дослідження на 14 добу; 3 група 10 особин із цукровим діабетом, яким застосовували вплив на рану ультразвуковим дебрідментом і забором матеріалу для гістологічного дослідження на 7 добу; 4 група 10 особин із цукровим діабетом, яким застосовували вплив на рану ультразвуковим дебрідментом і забором матеріалу для гістологічного дослідження на 14 добу; 5 група нараховувала 9 щурів із цукровим діабетом, яким поряд із ультразвуковим дебрідментом рани застосовували також метод Platelet-rich plasma injections (PRPI), ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, забір матеріалу проводили для гістологічного дослідження на 7 добу; 6 група нараховувала 8 щурів із

цукровим діабетом, яким поряд із ультразвуковим дебрідментом рани застосовували PRPI але забір матеріалу проводили для гістологічного дослідження на 14 добу; 7 група нараховувала 10 статевозрілих білих щурів із венозною гіпертензією та впливом на рану класичною методикою із забором матеріалу для гістологічного дослідження на 7 добу; 8 група, 9 статевозрілих білих щурів із венозною гіпертензією та впливом на рану класичною методикою із забором матеріалу для гістологічного дослідження на 14 добу; 9 група 9 особин із венозною гіпертензією, яким застосовували вплив на рану ультразвуковим дебрідментом і забором матеріалу для гістологічного дослідження на 7 добу; 10 група 9 особин із венозною гіпертензією, яким застосовували вплив на рану ультразвуковим дебрідментом і забором матеріалу для гістологічного дослідження на 14 добу; 11 група нараховувала 9 щурів із венозною гіпертензією, яким поряд із ультразвуковим дебрідментом рани застосовували також метод Platelet-rich plasma injections (PRPI), ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, забір матеріалу проводили для гістологічного дослідження на 7 добу; 12 група нараховувала 10 щурів із цукровим діабетом, яким поряд із ультразвуковим дебрідментом рани застосовували PRPI але забір матеріалу проводили для гістологічного дослідження на 14 добу.

Рановий дефект моделювали на латеральній поверхні стегна. За допомогою станка для гоління кінцівка звільнялась від шерсті. Операція проводилась під тіопенталовим знечуленням у дозі 40 мг/кг маси тварини. За допомогою скальпеля та хірургічних ножиць видаляли шкірний лоскут з поверхневою фасцією, розміром 2×2 см, дно рани додатково травмувалось скальпелем, методом створення насічок в поздовжньому та поперечному напрямках з метою створення некрозу в рані. Для попередження крайової епітелізації та швидкої контракції рани по периметру дефект обшивався безперервним обвивним швом капроновою ниткою 5.0, фіксуючи край рани до фасції та м'язів. Тварин виводили із експерименту шляхом передозування

тіопенталу натрію з наступним забором матеріалу для гістологічного дослідження на 7 та 14 добу згідно розподілу груп.

2.2.6 Визначення біохімічних маркерів ліпопероксидації, окислювального метаболізму протеїнів, стану антиоксидантного захисту, клітинного та гуморального імунітету в експерименті

Вміст гідропероксидів ліпідів визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан–ізопропіловою сумішшю гідропероксидації мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі $\lambda = 232$ нм.

Визначення вмісту ТБК–активних продуктів (ТБК-АП) проводили по принципу методу, який полягає у здатності вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою у кислому середовищі утворювати комплекс, інтенсивність забарвлення якого адекватна вмісту ТБК-АП.

Концентрацію дієнових кон'югатів визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан–ізопропіловою сумішшю ДК мають відповідний максимум поглинання – при $\lambda = 232$ нм.

Активність супероксиддисмутази (СОД) досліджували за її здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.

Активність каталази (КТ) визначали за методом, ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів (ОМП) визначали за рівнем карбонільних похідних, які виявляються в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином.

Вміст церуплазміну (ЦП) досліджували в сироватці крові з використанням стандартного набору реактивів (ПП «Реагент», Україна).

Вміст молекул середньої маси (МСМ) визначали за методом, який базується на осадженні високомолекулярних пептидів і білків біологічних рідин з використанням трихлороцтової кислоти і кількісним визначенням за поглинанням в монохромному потоці світла при довжині хвилі 254 та 280 нм.

Показники клітинного імунітету визначали методом, який ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів. У крові визначали відносну кількість лімфоцитів з маркерами CD3+ – (загальні Т-лімфоцити), CD4+ – (Т-хелпери), CD8+ – (цитотоксичні клітини, Т-кілери), CD16+ – (В-лімфоцити). Гуморальну ланку імунітету оцінювали шляхом визначення рівня імуноглобуліну класу А, М, G у сироватці крові біохімічним методом. Суть методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами.

2.2.7 Морфологічне дослідження

Гістологічні методи слугували для вивчення мікроскопічної будови дна рани у досліджуваних групах. Для цього, висікали дно рани вглиб, відповідні тканинні зразки відразу промивали в теплому фізіологічному розчині, після чого їх поміщали окремо в ємності з 10 % розчином нейтрального формаліну. Після фіксації дані вихідні препарати використовувалася для укладання в парафінові блоки, з яких виготовлені серійні зрізи, товщиною 4-5 мкм, пофарбовані гематоксилін-еозином. Для отримання зрізів користувалися ультрамікротомом зі станцією прийому зрізів, який дозволив готувати серійні зрізи. Слід зазначити, що в парафінових блоках тканинні зразки розташовували в такому положенні, щоб їх край виявився на зрізі в поперечному перерізі.

Зазначимо, що забарвлення мікротомних зрізів гематоксилін-еозином є найбільш розповсюдженою методикою. Таке забарвлення мікропрепаратів дає змогу повністю виявляти структурні компоненти в тканинах, такі як:

клітинні та деякі неклітинні морфологічні об'єкти. До складу барвника входять дві складові: гематоксилін та еозин. Гематоксилін – головний барвник, який забарвлює у синій колір ядра клітин. Еозин – кислий барвник, що фарбує цитоплазму клітин та різні позаклітинні структури. При правильному дотриманні техніки застосування цього методу мікротомний зріз має блідо-рожеве забарвлення на фоні цього чітко виділяються зафарбовані у синій колір ядра клітин.

2.2.8 Методи статистичної обробки

Аналіз й обробка статистичних даних проведених нами клінічних досліджень проводились на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм STATISTIC A 5.0, MS Excel XP.

Отримані результати представлені у вигляді абсолютних і відносних величин, середніх зі стандартними відхиленнями. Значимість відмінностей кількісних даних оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента, при оцінці відмінності часткою використовували критерій χ^2 . Критичні значення рівня статистичної значущості при перевірці нульової гіпотези брали рівними $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН РАНОВОГО ДЕФЕКТА В ДИНАМІЦІ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЮВАННЯМ ВЕНОЗНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ

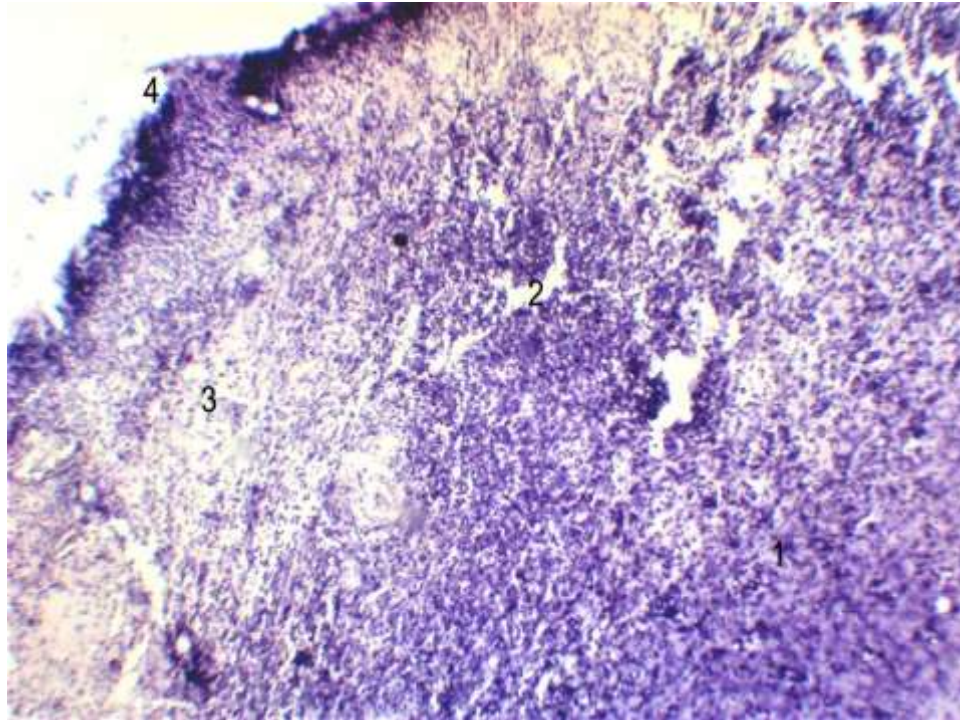
3.1 Динаміка ранового процесу у щурів із венозною гіпертензією залежно від виду коригуючого впливу

Морфологія ран у щурів із венозною гіпертензією за умови застосування класичної методики

На 7-у добу спостереження у дослідній групі тварин продовжувався розвиток ексудативної фази запалення. Рана нерівномірно вкрита лейкоцитарно-некротичними щільними масами, ознаки епітелізації відсутні. Запальний інфільтрат виражений в усіх шарах дерми, розшаровуючи її, та поширюється на підлеглу жирову і м'язову тканину з тенденцією до абсцедування. В клітинних інфільтратах переважають полінуклеари і макрофаги. Фібробласти поодинокі. Збережені та малозмінені ділянки дерми набряклі. Грануляційна тканина присутня на всій площі, але без чітко вираженого грануляційного валу (рис. 3.1).

Судини представлені капілярами з явищами лімфо – та гемостазу. Виявлявся внутрішньосудинний лейкоцитоз з периваскулярними мікроабсцесами, місцями набряклими некротично зміненими клітинами ендотелію, а також дифузна лейкоцитарна та макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація на тлі збереженої тканини.

При гістологічному дослідженні тканин хронічної рани на 14 добу рановий дефект був заповнений грануляційною тканиною, яка подекуди була покрита фібриновими накладаннями.

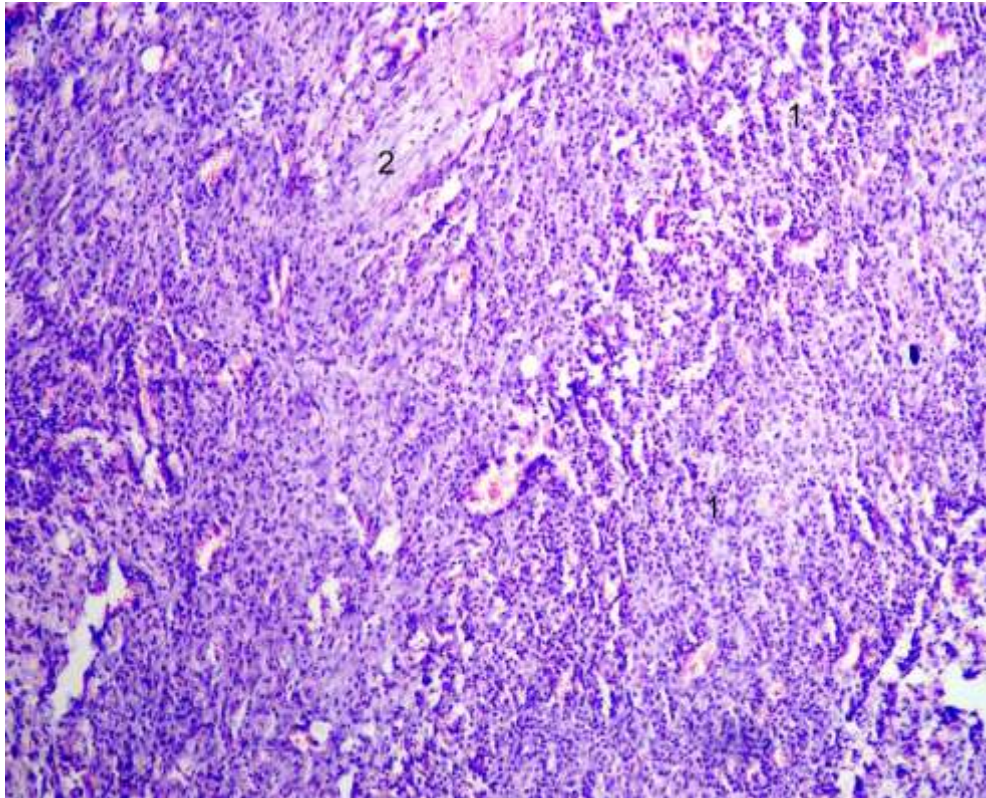


Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина із запальною інфільтрацією; 2 – осередок некрозу; 3 – набряк дерми; 4 – рихлі фібринозно-некротичні накладання на рановій поверхні.

Рисунок 3.1 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з венозною гіпертензією через 7 діб застосування класичної методики.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

У грануляційній тканині спостерігалися яскраво виражені процеси неоангіогенезу. У судинах спостерігалися явища гемостазу та тромбозу. Грануляційна тканина інфільтрована нейтрофілами, лімфоцитами та макрофагами на всьому протязі. Порівняно із попереднім терміном констатовалося збільшення фібробластів, новоутворених колагенових волокон та зменшувалися прояви набряку в усіх шарах дерми. Зрідка виявлялися дрібні осередки абсцедування. Периваскулярно формуються пучки колагенових волокон. Проте і в дермі, і в гіподермі переважає клітинний компонент (рис. 3.2). В краях ранового дефекту виявлялася проліферація базальних клітин епітеліального пласту.



Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина із запальною інфільтрацією;
2 – проліферація фібробластів та колагенових волокон.

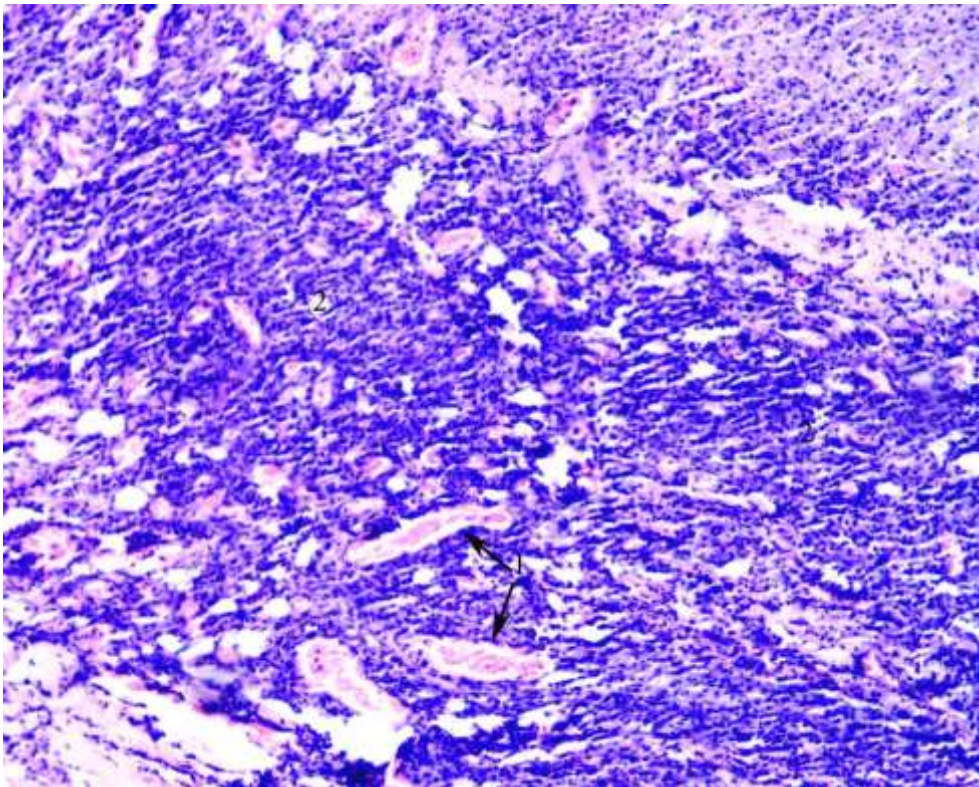
Рисунок 3.2 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з венозною гіпертензією через 14 днів застосування класичної методики.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Морфологія ран у щурів із венозною гіпертензією за умови застосування ультразвукового дебрідмента

На 7-у добу дослідження результати мікроскопічного аналізу показали, що поверхня ранового дефекту частково вкрита лейкоцитарно-фібринозними ущільненими масами. Новостворена грануляційна тканина сформована на всьому протязі ранового ураження. Зберігається дифузна інфільтрація полінуклеарами, але меншою мірою ніж на цьому ж терміні у попередній серії дослідження. Проте зрідка констатувалися осередки абсцедування. В глибоких шарах грануляційної тканини волокнистий компонент переважає. Візуально в структурі грануляційної тканини гіподерми переважали

тонкостінні дилатовані судини, заповнені кров'ю та клітинний компонент. Клітини в основному представлені лейкоцитами і макрофагами серед яких візуалізується зростаюча кількість фібробластів та лімфоцитів (рис. 3.3). Проліферуючі колагенові волокна формують рихлі пучки. Подекуди навколо судин спостерігалось їх ущільнення. Ознаки епітелізації відсутні. Глибокі ділянки дерми дещо набряклі.



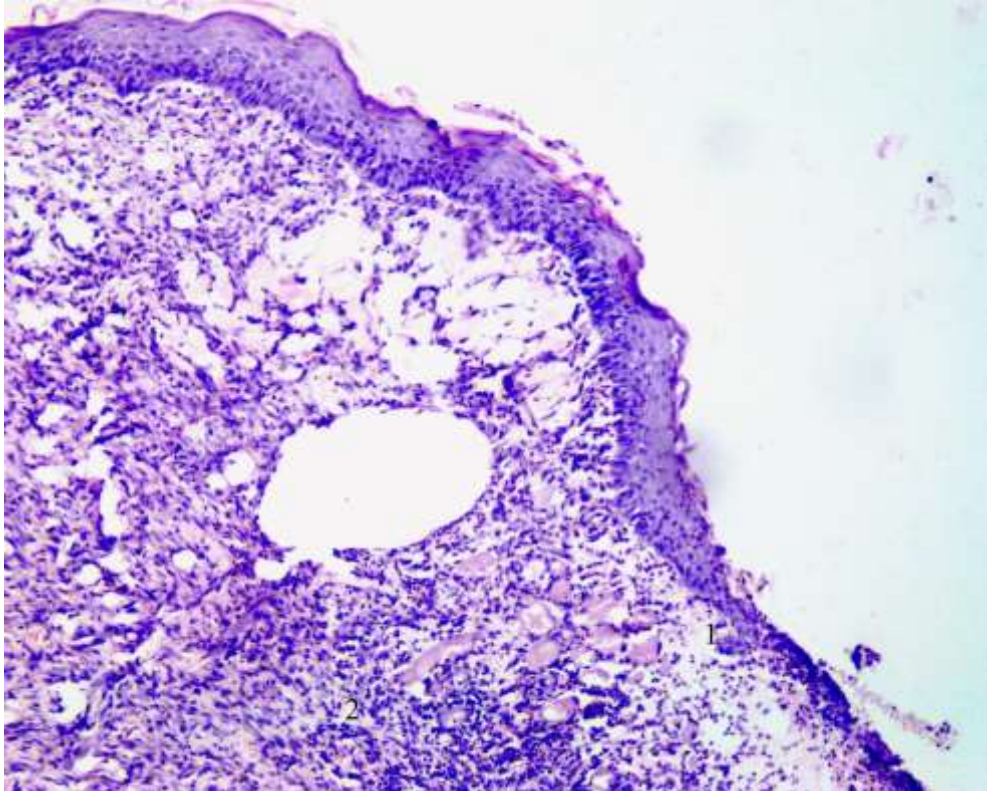
Умовні позначки: 1 – тонкостінні судини; 2 – клітинний компонент грануляцій.

Рисунок 3.3 – Грануляційна тканина через 7 днів застосування ультразвукового дебрідмента у щура із венозною гіпертензією.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Через 14 днів застосування ультразвукового дебрідмента ранова поверхня заповнена грануляційною тканиною. Судини новоствореної

тканини дилатовані та повнокровні. На межі ранового дефекту відбувається формування епітеліального валу (рис. 3.4).



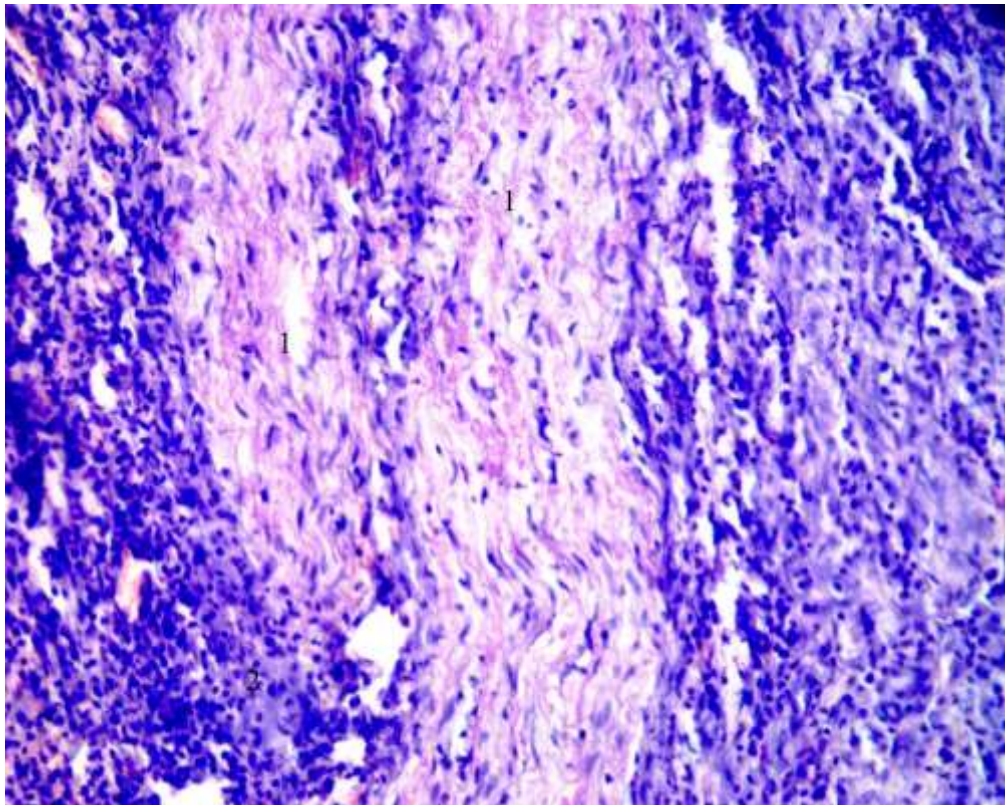
Умовні позначки: 1 – формування епітеліального валу на межі дефекту;
2 – грануляційна тканина.

Рисунок 3.4 – Фрагмент ранового дефекту у щура з венозною гіпертензією через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Грануляційна тканина відмежована від інтактної дерми. Дифузна клітинна інфільтрація зберігається. Однак клітинний склад змінюється в сторону зменшення нейтрофілів і макрофагів та збільшення фібробластів в більшому ступені, ніж на цьому ж терміні у попередній серії дослідження. Структура грануляційної тканини неоднорідна – в поверхневих шарах волокнистий компонент переважає над клітинним і судинним. Колагенові волокна формують пучки фіброзної тканини. Набряк глибоких шарів дерми дерми явно менший, ніж на попередньому терміні. Серед клітинного складу

велика кількість фібробластів. Відзначаються ознаки периваскулярного ущільнення колагенових волокон. Клітинний компонент і надалі подекуди переважає над волокнистим. Серед клітин в полі зору переважають сегментоядерні нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити (рис. 3.5).



Умовні позначки: 1 – формування пучків волокнистї сполучної тканини ;
2 – клітинний компонент грануляцій.

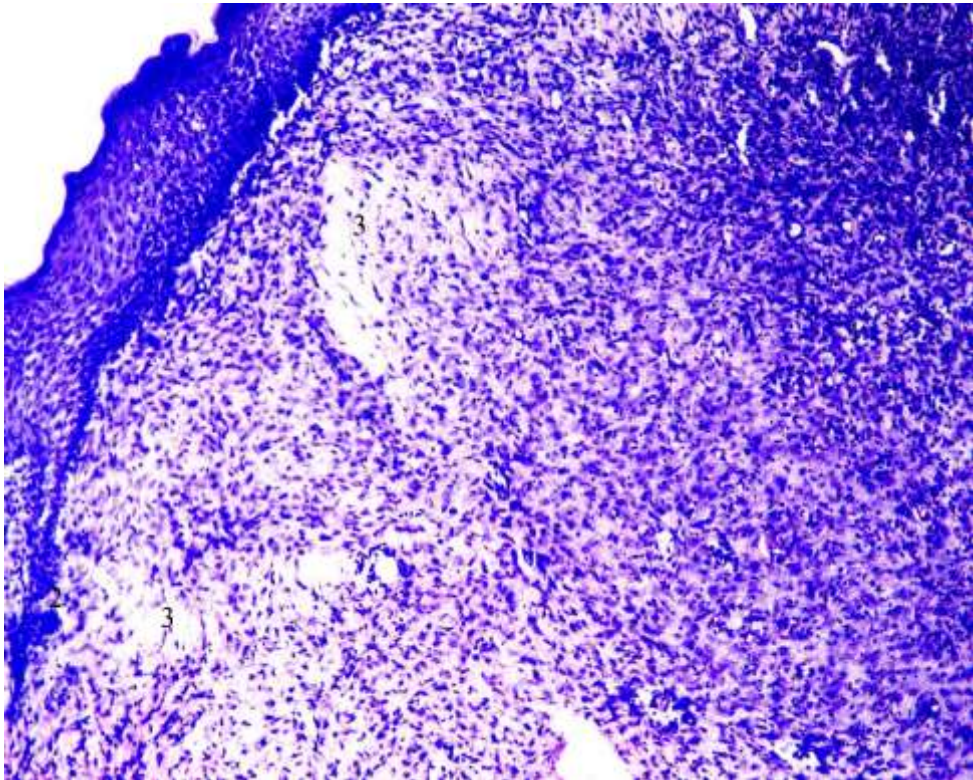
Рисунок 3.5 – Грануляційна тканина через 14 дїб застосування
ультразвукового дебрїдмента у щура із венозною гіпертензією.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Морфологія ран у щурів із венозною гіпертензією за умови застосування ультразвукового дебрїдмента + метод Platelet-rich plasma injections (PRPI)

Гїстологічно на 7–у добу експерименту в зазначенїй серїї на поверхні рани щільні лейкоцитарно-некротично маси. Дно ранового дефекту

заповнене повноцінною добре васкуляризованою грануляційною тканиною, яка слабо інфільтрована полінуклеарами. Подекуди зберігаються явища тромбозу. Грануляційна тканина чітко відмежована від інтактної дерми. Фібробласти розташовуються тяжами, периваскулярна тканина потовщена за рахунок проліферуючих колагенових волокон. Спостерігаються ознаки крайової епітелізації (рис. 3.6). В гіподермі клітинна інфільтрація збережена на тлі виразного набряку. В прилеглій м'язовій тканині також мали місце набряк пери- та ендомізію, дифузна інфільтрація переважно лейкоцитами.

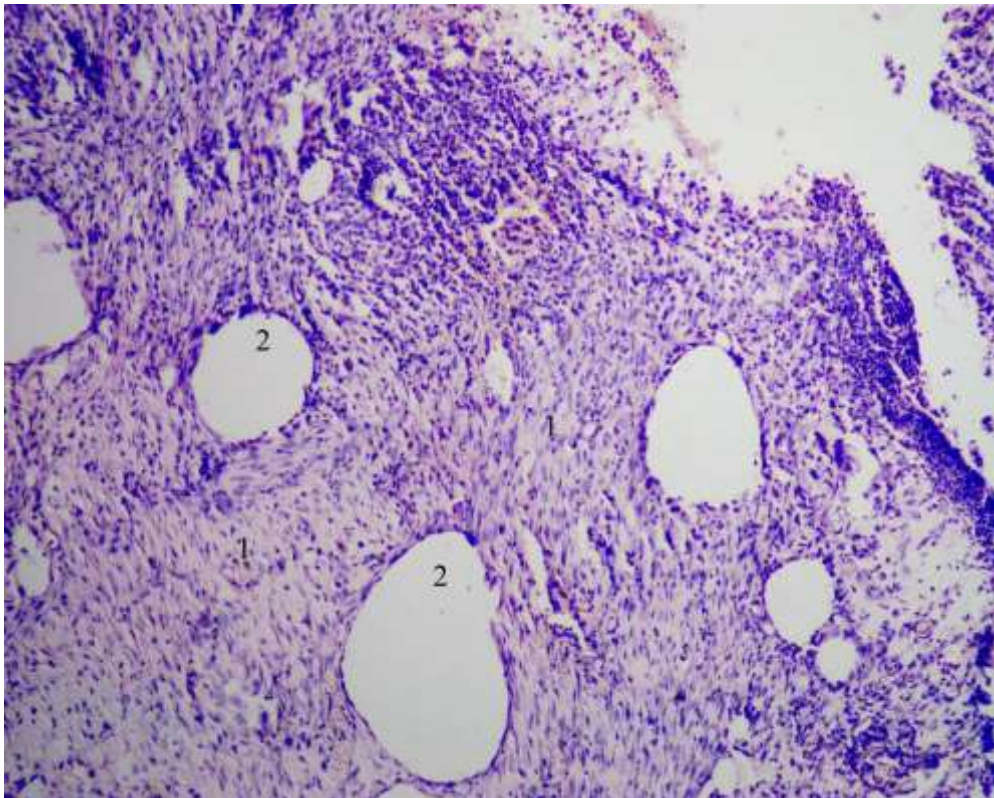


Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина із запальною інфільтрацією; 2 – вростання епітеліального тяжа під струпом; 3 – набряк дерми.

Рисунок 3.6 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з венозною гіпертензією через 7 діб застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Через 14 днів застосування комбінованого методу у препаратах цієї серії рановий дефект заповнений дозріваючою грануляційною тканиною з різним ступенем її ремоделювання в рубцеву. Якщо на одних ділянках переважає фібропластична активність із слабо вираженою круглоклітинною інфільтрацією, то на інших тканина представлена або рихлою або вже компактною зрілою добре васкуляризованою сполучною тканиною (рис. 3.7).



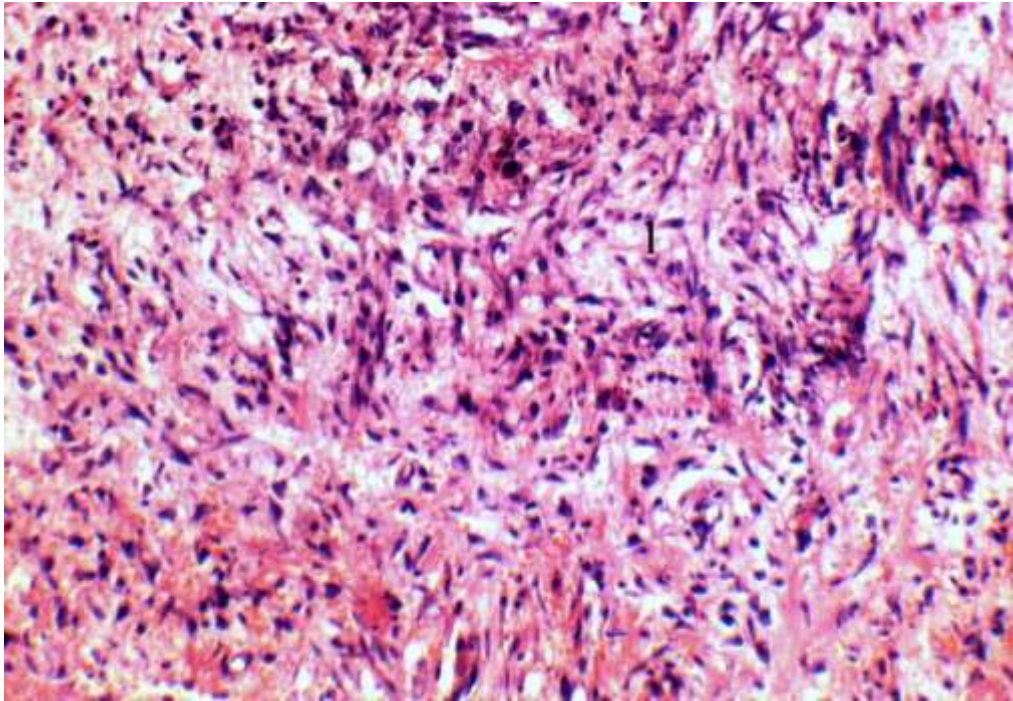
Умовні позначки: 1 – компактна сполучна тканина; 2 – просвіти судин.

Рисунок 3.7 – Фрагмент ранового дефекта через 14 днів застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI у щура із венозною гіпертензією.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

По краях ранового дефекту відмічається добре виражені ознаки крайової епітелізації та тонкий шар плоского епітелію фрагментарно присутній на поверхні ранового дефекту. Дозріваюча грануляційна тканина присутня частково в гіподермі. Клітинна інфільтрація присутня, але з

переважанням волокнистого компонента (рис. 3.8). Кількість судин виразно зменшена порівняно з аналогічним терміном попередньої серії спостереження. Ознак набряку немає. Реактивні зміни менш виражені. Ділянки епітелію, що регенерував, без виражених морфологічних змін.



Умовні позначки: 1 – дозріваюча грануляційна тканина з переважанням волокнистого компонента.

Рисунок 3.8 – Фрагмент ранового дефекта через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI у щура із венозною гіпертензією.

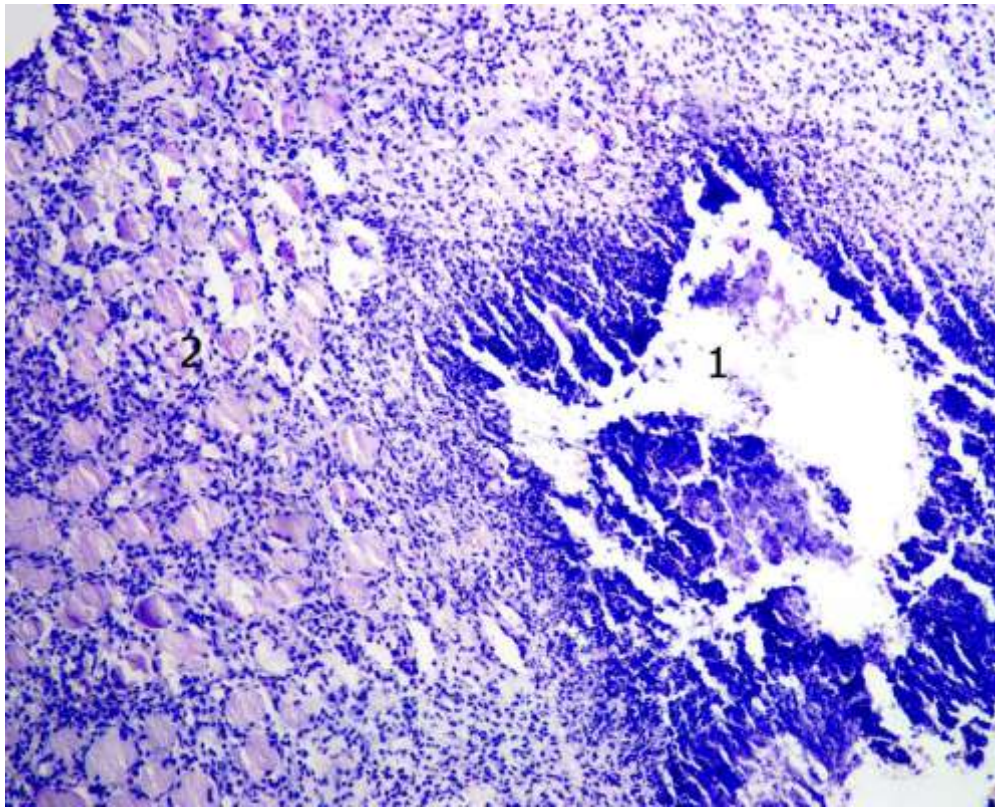
Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

3.2 Динаміка ранового процесу у щурів з цукровим діабетом залежно від виду коригуючого впливу

Морфологія ран у щурів з цукровим діабетом за умови застосування класичної методики

Через 7 діб після моделювання ранового дефекту у тварин з цукровим діабетом поверхня рани вкрита фібрином з домішкою некротичних мас та

інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами. В рані мали місце зачатки грануляційної тканини, яка теж інфільтрована полінуклеарами і недиференційованими клітинами. В клітинному складі інфільтрату виявлялися фібробласти в невеликій кількості. Колагенові волокна тонкі, розміщені хаотично. Також констатувалися початкові ознаки неоангіогенезу на інших ділянках. Новоутворені тонкостінні судини нерівномірно кровонаповнені з крайовим стоянням лейкоцитів та тромбозом. Звичайними були ділянки некрозу та абсцедування (рис. 3.9).

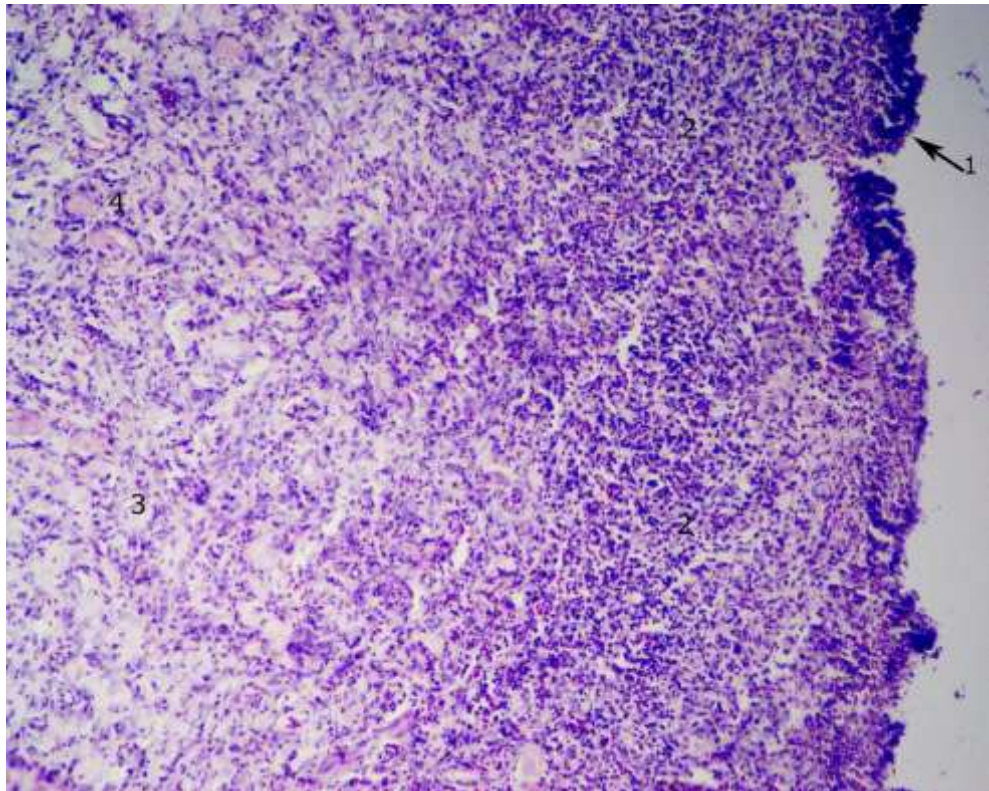


Умовні позначки: 1 – некроз і абсцедування новоутвореної грануляційної тканини; 2 – набряк, запальна інфільтрація м'язів, некроз м'язових волокон.

Рисунок 3.9 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 7 діб застосування класичної методики. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Інфільтрат поширювався за межі інтактної дерми і охоплював прилеглі м'язи. Ендомізій дифузно та густо інфільтрований лейкоцитами. В частині м'язових волокон саркоплазма гомогенна, ядра не верифікуються. Гіподерма та м'язи в стані виразного набряку. Ознаки крайової епітелізації не спостерігалися.

Мікроскопічне дослідження ранового дефекту на 14-у добу експерименту показало позитивну динаміку репаративного процесу порівняно з попереднім терміном, але сповільнену порівняно з аналогічним терміном у тварин із венозною гіпертензією (рис. 3.10).



Умовні позначки: 1 – фібринозно-некротичні маси на рановій поверхні;
2 – грануляційна тканина із густою переважно нейтрофільною інфільтрацією;
3 – набряк дерми; 4 – повнокровні судини.

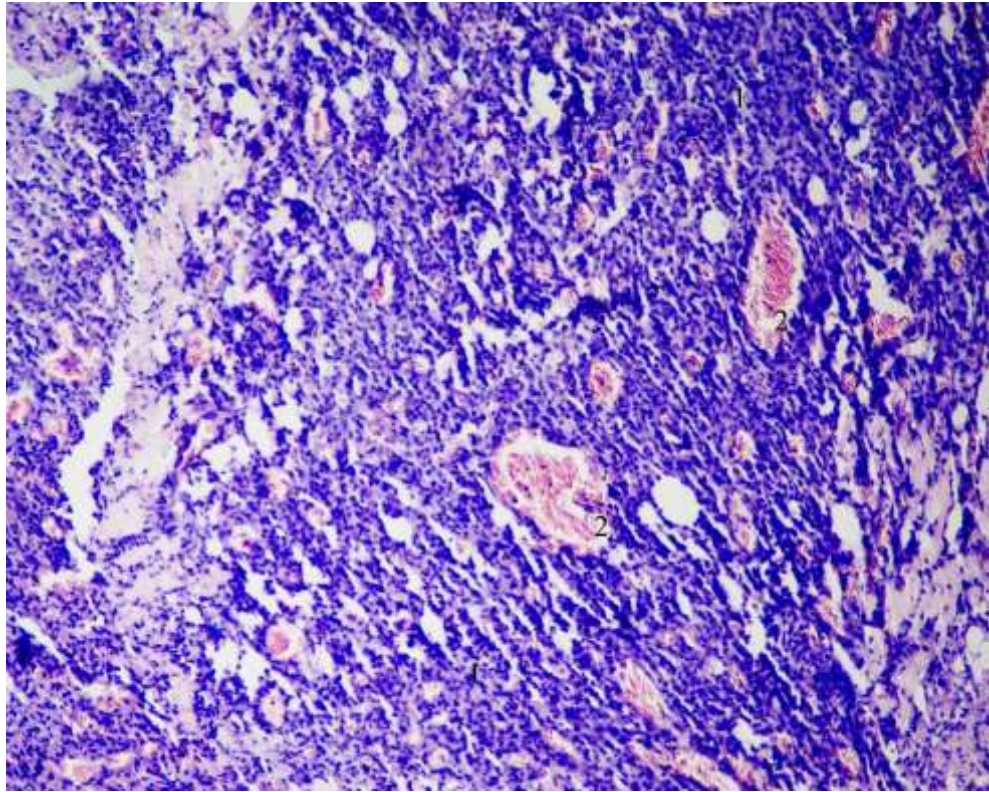
Рисунок 3.10 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 14 діб застосування класичної методики. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

Так, в препаратах цієї серії продовжувалося заповнення ранового дефекту грануляційною тканиною, яка частково вкрита фібрином і некротичними масами. Грануляції заповнюють увесь дефект, густо інфільтровані полінуклеарами, макрофагами з домішкою плазмоцитів і недиференційованих клітин та без ознак відмежування від інтактної дерми. Інфільтрат поширювався на всю глибину грануляцій. Зрідка виявлялися осередки абсцедування. Слід відмітити, що в інфільтраті збільшувалася частка фібробластів. Відповідно мало місце збільшення кількості колагенових волокон.

Також запальна інфільтрація та набряк констатувалися в прилеглій дермі, гіподермі та м'язах. Судини переважно повнокровні із крайовим стоянням лейкоцитів, їхні стінки потовщувалися. Спостерігалися ознаки крайової епітелізації.

Морфологія ран у щурів з цукровим діабетом за умови впливу на рану ультразвуковим дебрідментом

Морфологічно на 7-у добу у дослідній групі тварин спостерігалася пролонгація ексудативної фази запалення. Ранова поверхня нерівномірно вкрита фібринозно-некротичними рихлими масами, ознаки крайової епітелізації відсутні. В усіх шарах дерми, прилеглій жировій клітковині та м'язовій тканині виражений запальний інфільтрат. Інфільтрат в основному представлений полінуклеарами і макрофагами та, в значно меншій кількості, фібробластами і плазмоцитами. Нерідко виявлялися дрібні осередки нагноєння. На відміну від аналогічного терміну попередньої серії тварин, лікованих за класичною методикою, осередки грануляційної тканини розширювалися і візуально займали більшу площу ранового дефекту. Капіляри повнокровні з явищами гемостазу та лейкостазу (рис. 3.11).



Умовні позначки: 1 – густа клітинна інфільтрація новоутвореної грануляційної тканини; 2 – повнокровні тонкостінні судини з явищами агрегації еритроцитів і лейкостазу.

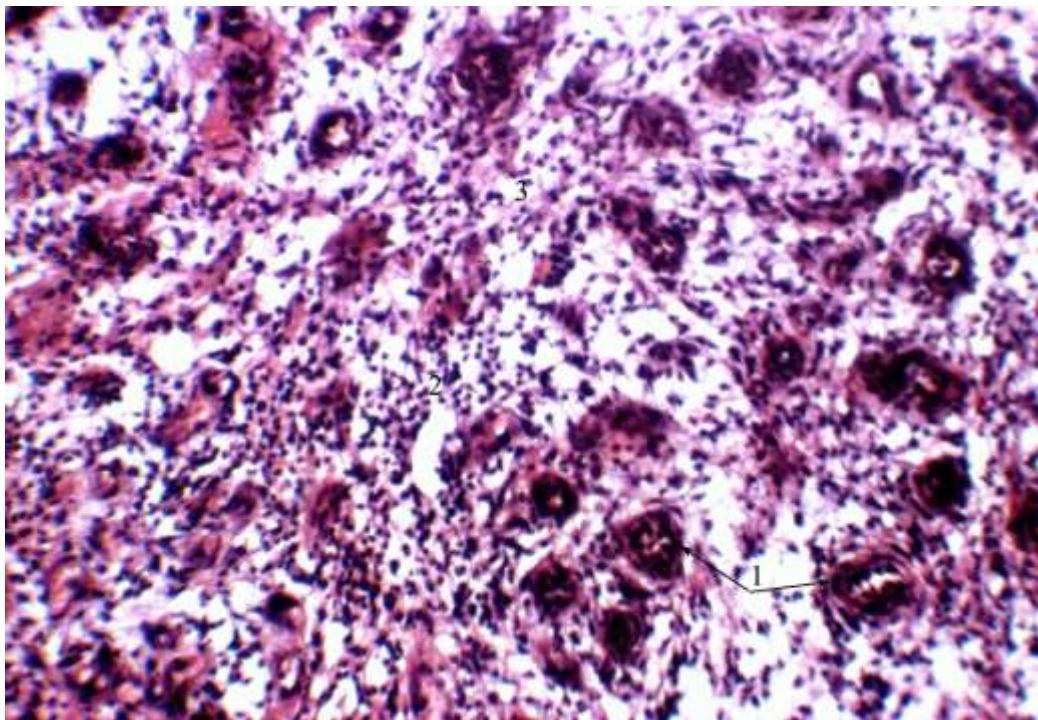
Рисунок 3.11 – Грануляційна тканина через 7 діб застосування ультразвукового дебрідмента у щура з цукровим діабетом.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Також виявлявся внутрішньосудинний лейкоцитоз з периваскулярними мікроабсцесами. Колагенові волокна добре верифікувалися, але їх компактне розташування спостерігалось тільки навколо деяких судин. В малозмінених ділянках дерми виявлявся набряк і круглоклітинна інфільтрація.

На 14 добу рановий дефект був заповнений грануляційною тканиною, поверхня якої подекуди була покрита фібриновими накладаннями. У грануляційній тканині відбувалися яскраво виражені процеси неоангіогенезу. У судинах спостерігалися явища гемостазу та тромбозу. Грануляційна

тканина інфільтрована нейтрофілами, лімфоцитами та макрофагами на всьому протязі. Порівняно із попереднім терміном зменшувалися прояви набряку в усіх шарах дерми. Зрідка виявлялися дрібні осередки абсцедування. Також спостерігається активна проліферація фібробластів. Периваскулярно формуються пучки колагенових волокон. Проте і в дермі, і в гіподермі переважає клітинний компонент (рис. 3.12).

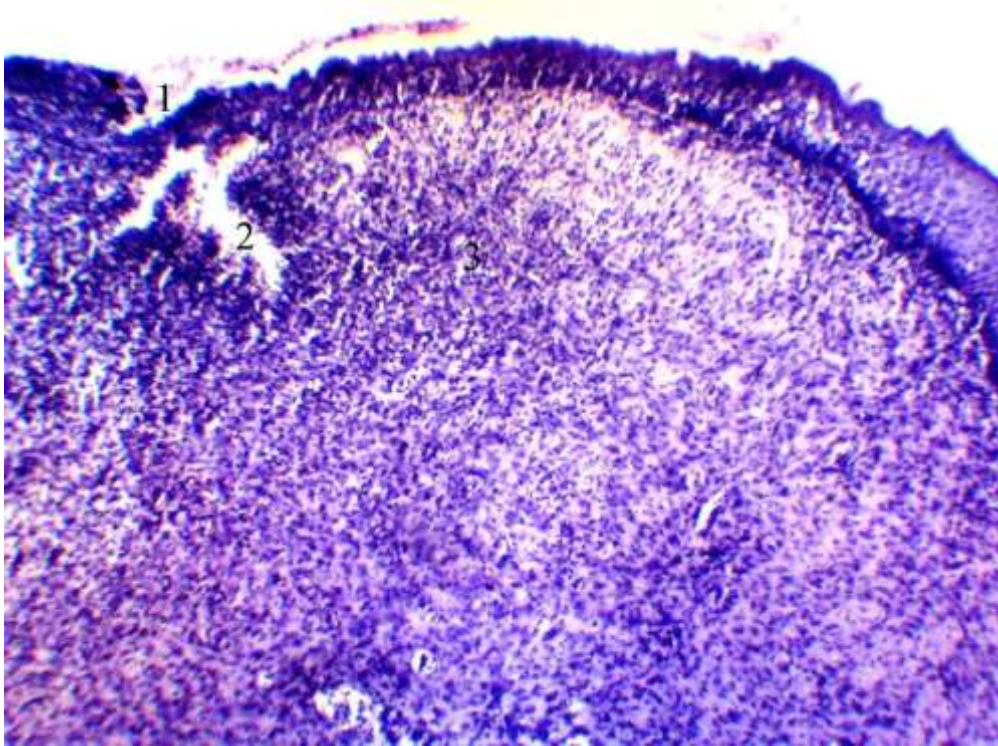


Умовні позначки: 1 – судини із периваскулярним фіброзом; 2 – поліморфноклітинний інфільтрат; 3 – тонкі розрізнені колагенові волокна.

Рисунок 3.12 – Фрагмент грануляційної тканини через 14 днів застосування ультразвукового дебрідмента у щура з цукровим діабетом.

Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

В краях ранового дефекту виявлялася проліферація базальних клітин епітеліального пласту. Однак формування субепітеліальних мікроабсцесів призводило до деструкції епітеліальної вистилки (рис. 3.13).



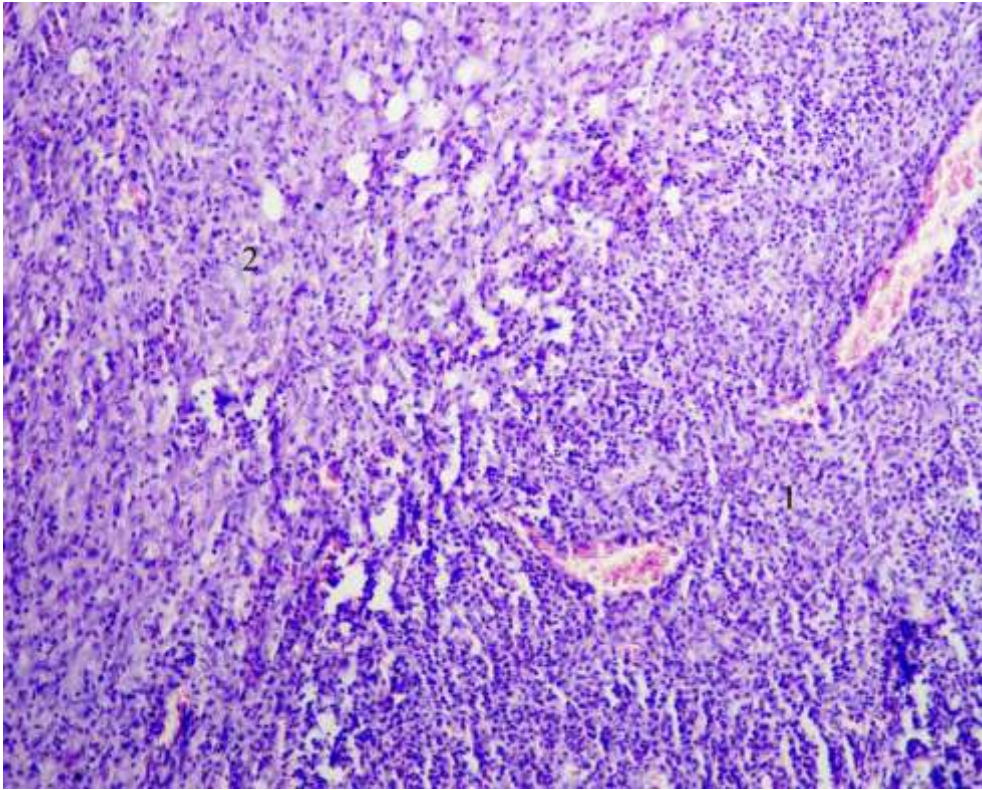
Умовні позначки: 1 – деструкція новоутвореного епітеліального пласту; 2 – поверхневий мікроабсцес; 3 – грануляційна тканина із густою клітинною інфільтрацією.

Рисунок 3.13 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Морфологія ран у щурів з цукровим діабетом за умови застосування ультразвукового дебрідмента + метод Platelet-rich plasma injections (PRPI)

Через 7 діб поверхня ранового дефекту частково вкрита лейкоцитарно-фібринозними ущільненими масами. Ознаки епітелізації відсутні. Грануляційна тканина заповнює всю площу ранового дефекту, але структура її неоднорідна. Так, у поверхневих шарах, сформованих раніше, добре виражений волокнистий компонент. Колагенові волокна мають тенденцію до компактного розташування – формують пучки (рис. 3.14).



Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина гіподерми з переважаючою клітинною інфільтрацією; 2 – поверхневий шар грануляційної тканини з переважанням колагенових фібрил.

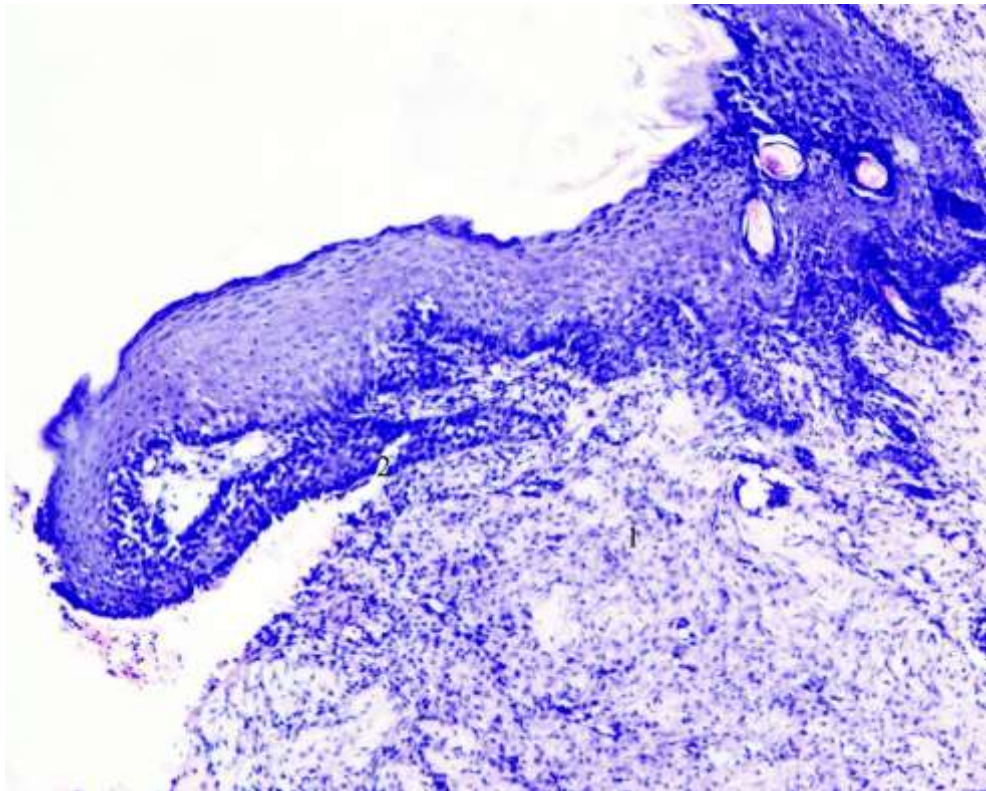
Рисунок 3.14 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Дифузна круглоклітинна інфільтрація зберігається. Інфільтрат представлений лейкоцитами, лімфоцитами та макрофагами, зрідка плазмоцитами. Виявлялися поодинокі осередки інтенсивної лейкоцитарної інфільтрації без візуалізації структури грануляцій. Порівняно з попередніми серіями дослідження на цьому терміні в структурі інфільтрату зростає частка фібробластів. Грануляційна тканина гіподерми більш молода, в ній переважали тонкостінні повнокровні судини та клітинний компонент. Клітини в основному представлені лейкоцитами і макрофагами серед яких візуалізується зростаюча кількість фібробластів та лімфоцитів. Проліферуючі

колагенові волокна формують рихлі пучки. Подекуди навколо судин спостерігалось їх ущільнення. Прилегла дерма розрихлена набряком. Тут же має місце дифузна лейкоцитарна інфільтрація.

На 14-у добу спостереження ранова поверхня заповнена грануляційною тканиною з ознаками фрагментарного дозрівання і формування зрілої сполучної тканини. Новостворена тканина добре васкуляризована, судини дилатовані та повнокровні. На межі ранового дефекту відбувається формування епітеліального валу і ознаки початкової епітелізації (рис. 3.15).

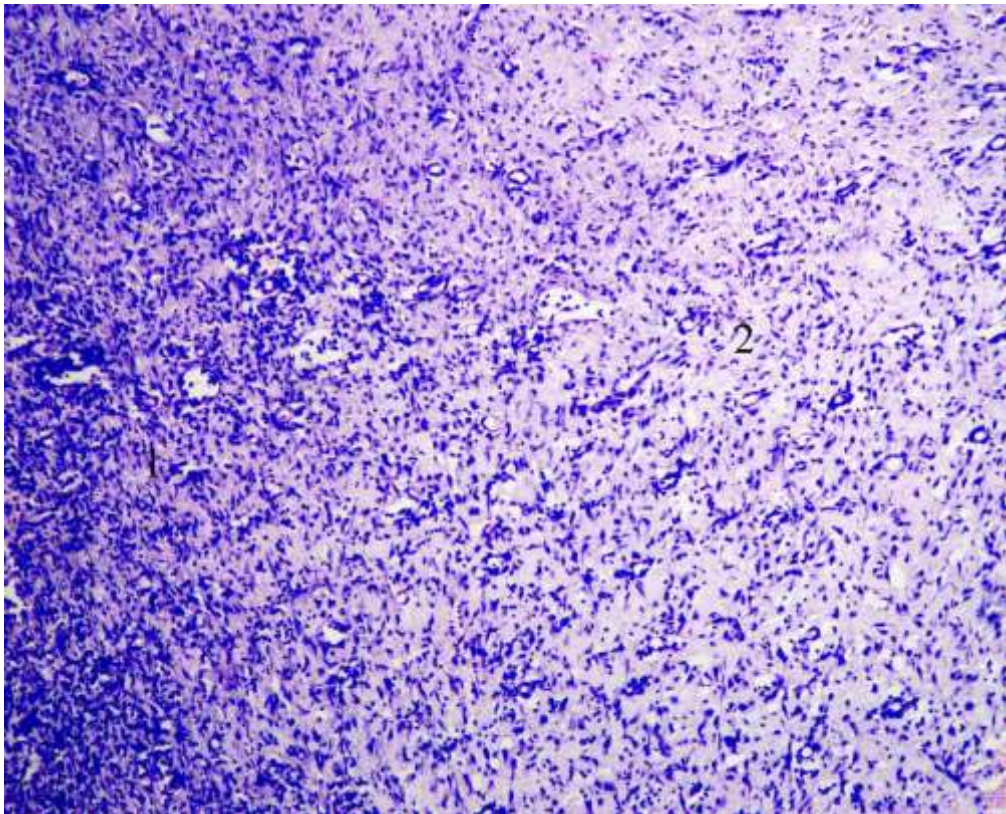


Умовні позначки: 1 – молода сполучна тканина; 2 – тонкий пласт проліферуючих базальних клітин покривного епітелію.

Рисунок 3.15 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Грануляційна тканина відмежована від інтактної дерми. Структурно вона відрізнялася від аналогічного терміну попередньої серії відсутністю ексудативної реакції і присутністю ознак її ремоделювання у фіброзну. Нейтрофіли, плазмоцити та макрофаги зменшувалися в кількості, але наростала кількість фібробластів. Відповідно зростала частка колагенових фібрил (рис. 3.16).



Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина на стадії дозрівання і реорганізації у волокнисту сполучну тканина; 2 – новоутворена волокниста сполучна тканина.

Рисунок 3.16 – Фрагмент тканини ранового дефекту у щура з цукровим діабетом через 14 діб застосування ультразвукового дебрідмента + PRPI.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Набряк глибоких шарів дерми нерізко виражений. Характерним для цього терміну була структурна неоднорідність новоствореної тканини.

Ділянки реорганізації в сполучну тканину поєднувалися із осередками із переважанням клітинного компоненту. Також зрідка констатувалися явища тромбозу та крайового стояння лейкоцитів.

Мікроскопічний (морфологічний, гістологічний) аналіз тканин експериментальної рани у щурів із венозною гіпертензією і цукровим діабетом дозволяє зробити такі висновки:

- перебіг ранового процесу у тварин обох груп характеризується пролонгацією ексудативної фази і затримкою регенераторного процесу. Встановлено, що у щурів із цукровим діабетом динаміка заживлення ран сповільнена також і по відношенню до тварин із венозною гіпертензією;
- застосування усіх зазначених методів впливу сприяє послідовному і прогресивному регенераторному процесу. Однак гістологічно встановлено, що при застосуванні класичної методики лікування процесу репарації виражені мінімально.
- застосування ультразвукового дебрідмента у поєднанні з методом Platelet-rich plasma injections (PRPI) показали найкращий результат. При цьому у щурів із венозною гіпертензією морфологічна картина заживлення максимально відповідає динаміці ранового процесу в нормі.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [190, 191].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДЕБРІДМЕНТУ У ПОЄДНАННІ З ІН'ЄКЦІЯМИ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ, НА РАНОВИЙ ПРОЦЕС У ЕКСПЕРИМЕНТІ

Рановий процес, незалежно від його походження, ініціює процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що є основною причиною пошкодження клітинних мембран. За впливу чинників, зокрема, перебігу ранового процесу та наявності мікроорганізмів в рані, у клітинах активуються вільнорадикальні процеси, внаслідок чого змінюються фізіолого-біохімічні властивості та порушується структура мембран. Активні форми кисню, що утворюються у процесах ПОЛ, виявляють цитотоксичну дію, впливають на регуляцію процесу поділу клітин та ліпідні компоненти біомембран. Основні продукти ПОЛ поділяють на первинні та вторинні. Первинні продукти ПОЛ, до яких належать дієнові кон'югати (ДК), утворюються у результаті окиснення поліненасичених вищих жирних кислот на стадії утворення вільних радикалів. Поява ДК свідчить про утворення вільних радикалів, а отже, і про вільнорадикальний механізм окиснення поліненасичених жирних кислот, та водночас слугує сигналом до утворення гідропероксидів. Вторинні продукти вільнорадикального окиснення ліпідів утворюються у результаті деструкції гідроперексидів поліненасичених жирних кислот.

Для кількісної оцінки процесів ПОЛ використовували визначення вмісту ДК та активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у гомогенаті тканин дна рани. Вміст ДК визначали за методом, принцип якого ґрунтується на здатності до інтенсивного ультрафіолетового поглинання конюгованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) у діапазоні 232-234 нм. Вміст ГПЛ визначали за методом Гаврилова, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають

відповідний максимум поглинання при довжині хвилі $\lambda = 232$ нм. Визначення вмісту ТБК-АП проводили за методом, що ґрунтується на їх здатності взаємодіяти в кислому середовищі з кислотою тіобарбітуровою. Дані показники визначали через 7 та 14 діб після моделювання рани та впливу на рановий процес різними методиками.

У групах тварин моделювалась діабетична та венозна рани. Найбільш поширений вид є венозної етіології. Проявляється на останній стадії варикозного розширення вен і після перенесених тромбофлебиту глибоких вен, тобто коли порушується відтік крові з нижніх кінцівок. З'являються на внутрішній поверхні гомілки, супроводжується набряками нижніх кінцівок, а також тяжкістю і сильним болем нижньої третини гомілки. Інший вид рани трапляються у людей, які хворіють цукровим діабетом. Через порушення циркуляції крові в тонких судинах виникає дана патологія. Причиною виникнення є ранового процесу є не лише патологія з боку венозної системи а й з боку артеріальної системи, проте не слід забувати про ураження всіх систем організму спричинене цукровим діабетом.

Дані показників ПОЛ при змодельованій рані на нижній кінцівці діабетичного генезу представлені у таблиці 4.1. Цікавим є факт зміни показників при різних методах впливу на рановий процес.

Показник ТБП-АП у групах тварин, яким моделювали рани відрізнявся від показника норми. Показник норми брався при дослідженні у здорових щурів, яким не проводилось моделювання жодного процесу. У всіх трьох групах показник збільшувався відносно норми у більше ніж 2 рази. Проте в подальшому при впливі на рановий процес різними методами дані показники різнились.

Найкраща динаміка показника ТБК-АП була у групі 6, куди увійшли особини, яким впливали на рановий процес методом ультразвукового дебрідменту у поєднанні із методом Platelet-rich plasma injections (ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами). Так, на 14 добу у групі 6 показник був на

41 % менший ніж у 4 групі а у порівнянні з групою 2 на майже 46 % менший. У групі 4 проводився лише дебрідментом без використання плазми крові, а у групі 2 використовувалась класична методика хірургічної обробки рани скальпелем. Мінусом класичної методики є те, що потрібно візуально оцінювати нежиттєздатні тканини і поряд із видаленням некротичних тканин видаляються або пошкоджуються здорові тканини, які потім стають нежиттєздатними.

Таблиця 4.1 – Показники процесів ліпідної пероксидації у щурів із змодельованою діабетичною ранною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Показник норми	Група 2	Група 4	Група 6
ТБП-АП, нмоль/г	7 день	1,01 ± 0,02	2,11 ± 0,02*	2,12 ± 0,02*	2,14 ± 0,02*
	14 день	0,02	6,01 ± 0,05*	5,60 ± 0,03*	3,31 ± 0,02**
ГПЛ, ум.од./г	7 день	1,41 ± 0,01	3,55 ± 0,08*	3,51 ± 0,02*	3,49 ± 0,02*
	14 день	0,01	5,92 ± 0,04*	6,20 ± 0,03*	4,33 ± 0,03**
ДК, ×10 ³ ум.од./г	7 день	1,03 ± 0,02	2,25 ± 0,03*	2,31 ± 0,03*	2,29 ± 0,02*
	14 день	0,02	2,75 ± 0,04*	2,59 ± 0,02*	2,12 ± 0,02

Примітка. * – p<0,05 відносно контрольної групи, ** – p<0,05 відносно групи 4 та 2.

Показник ТБК-АП у групі 4 був кращим ніж у групі 2, про що свідчило його менший рівень на 7 %, проте залишався високим у порівнянні з групою 6 у 1,7 рази. Наведені морфометричні параметри статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою. Ну і групі 2 показник був найвищим, що засвідчує що запропонована методика впливу на рановий процес є найкращою із запропонованих.

Ультразвуковий дебрідмент проводився апаратом Woodpecker piezo bone surgery. На відміну від традиційних методів з використанням скальпеля, ультразвуковий дебрідмент ран розкриває біоплівки і дозволяє ефективно видаляти омертвілі тканини в безпосередній близькості від здорових тканин, що є запорукою чистоти ранової поверхні та швидкої грануляції. Забезпечується зростання ендогенних захисних реакцій та ускладнюється утворення нових бактеріальних біоплівок. Інша методика включала поряд із дебрідментом також ін'єкції плазми. Ін'єкції готувались шляхом взяття у пробірку крові та пропускання її через центрифугу для концентрації тромбоцитів. Тромбоцити відіграють важливу роль у загоєнні всього організму. Тромбоцити добре відомі своєю здатністю до згортання крові, але вони також містять фактори росту, які можуть ініціювати репродукцію клітин і стимулювати регенерацію тканин та загоєння в ділянці рани, чим можна пояснити кращі показники у групі 6.

Результати аналізу ГПЛ у тварин з різними методами впливу на рановий процес показали, що показник збільшується при наявності дефекту тканин на 250 %. Необхідно зазначити, що між наведеними кількісними величинами виявлена статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця. При впливі на рановий процес дебрідментом рівень був найвищим, при порівнянні з класичними методами впливу на рановий процес був вищим на 5 % а у порівнянні з групою, де застосовані ін'єкції плазми, був більшим на 31 %. Рівень ГПЛ у групі 6 є достовірно нижчим ($p < 0,05$) порівняно групою 2 та 4, проте залишався вищим у 3,1 рази ніж показник норми ($p < 0,05$).

При визначенні показника дієнових конюгат, відмічено збільшення у групах тварин з рановим процесом на 225 % в порівнянні з показником норми. На 14 день у групі після дебрідменту і ін'єкцій плазми рівень був найкращим порівняно з іншими групами з дефектом шкіри, достовірно відрізнявся ($p < 0,05$) і був на 23 % та 19 % нижчим ніж у групі з класичним лікуванням та групі, де використовувався лише ультразвуковий дебрідмент відповідно.

Таку динаміку показників ПОЛ можна пояснити тим, що регуляторні системи активують основні процеси відновлення ліпідного складу мембран, збільшуючи при цьому активність фосфоліпаз та ліпаз пероксидного окиснення ліпідів. При тривалонезаживаючих ранах дані зміни призводять до пришвидшеного поновлення і до реалізації пошкодження біомембран, шляхом активації фосфоліпаз та ліпаз, активації ПОЛ і детергентної дії лізофосфатидів та надлишку жирних кислот. Руйнівна дія детергентів полягає в тому, що вони здатні порушувати будову ліпідного шару мембран, чим відкривають доступ вільних радикалів до ненасичених жирних кислот, прихованих у гідрофобному шарі, що призводить до зрушень в ліпідному оточені мембранозв'язаних клітинних білків.

Отримані дані ліпідної пероксидації у щурів із змодельованою венозною раною представлені у таблиці 2. Спостерігалась різниця показників не тільки за методом впливу на рану а й за етіологією рани у процесі порівняння рани венозної та діабетичної етіології.

Як бачимо із таблиці 4.2, показник ТБК-АП був вищим у тварин з раною при порівнянні з показником норми у 1,9 рази ($p < 0,05$), але меншим ніж у тварин із діабетичною раною у 1,1 рази. Статистично достовірної різниці між показниками венозної та діабетичної етіології рани не виявлено на 7 день дослідження. Рівень ТБК-АП у щурів, де впливали на рановий процес дебрідментом та ін'єкціями плазми був меншим на 21 % та на 35 % порівняно із тваринами, де використовували лише ультразвук, та особинами,

де використовували класичну методику відповідно. Наведені показники статистично відрізнялись ($p < 0,05$). Слід відмітити що показник був менший ніж у аналогічній групі з діабетичною раною у 1,4 рази, що можна пояснити більш згубним впливом цукрового діабету в загальному на весь організм.

Таблиця 4.2 – Показники процесів ліпідної пероксидації у щурів із змодельованою венозною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль на група	Група 8	Група 10	Група 12
ТБП-АП, нмоль/г	7 день	1,01 ± 0,02	1,90 ± 0,03*	1,95 ± 0,02*	1,95 ± 0,03*
	14 день		3,57 ± 0,09*	2,88 ± 0,07*	2,33 ± 0,04**
ГПЛ, ум.од./г	7 день	1,41 ± 0,01	3,65 ± 0,08*	3,82 ± 0,02*	3,99 ± 0,05*
	14 день		3,62 ± 0,04*	3,20 ± 0,03*	2,33 ± 0,03**
ДК, ×10 ³ ум.од./г	7 день	1,03 ± 0,02	2,64 ± 0,03*	2,47 ± 0,03*	2,56 ± 0,02*
	14 день		2,35 ± 0,04*	2,15 ± 0,02*	2,02 ± 0,02*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,05$ відносно групи 10 та 8.

При оцінці показника ГПЛ отримано наступне, він збільшувався відносно норми на 258–282 %. Знову ж таки достовірної різниці у зміні показника у групах із діабетичною та венозною раною при порівнянні з показником норми не виявлено. У групі тварин, де користувались методами дебрідменту та ін'єкціями, даний показник був меншим на 27,2 %

(з $(3,20 \pm 0,03)$ ум.од./г до $(2,33 \pm 0,03)$ ум.од./г) ніж у особин, де користувались лише ультразвуком, проте залишався вищим від показника норми на 65,3 %. Наведені кількісні показники є статистично достовірними ($p < 0,05$). Показники у групі, де використовували класичну методіку, та у щурів, де використали деблідмент, статистично не відрізнялись, але у групі з ультразвуком був на 11,6 % нижчим (з $(3,62 \pm 0,04)$ ум.од./г до $(3,20 \pm 0,03)$ ум.од./г), але були вищими відносно норми у 2,2 та 2,5 рази відповідно.

Із наведених даних показника ДК у таблиці помітне його збільшення у тварин з раною відносно норми у 2,5 рази на 7 добу експерименту. На 14 лобу експерименту рівень був найвищим порівняно з нормою у тварин, де проводився вплив на рановий процес класичною методикою і становив на 228,1 % більше норми (з $(1,03 \pm 0,02)$ ум.од./г до $(2,35 \pm 0,04)$ ум.од./г). У тварин з деблідментом був більшим на 208,7 % (з $(1,03 \pm 0,02)$ ум.од./г до $(2,15 \pm 0,02)$ ум.од./г). Особини яким проводився деблідмент в поєднанні з ін'єкціями плазми показник становив на 196,1 % (з $(1,03 \pm 0,02)$ ум.од./г до $(2,02 \pm 0,02)$ ум.од./г) більшим норми. Наведені рівні статистично достовірно більші в порівнянні з показником норми ($p < 0,05$). Наведені показники при порівнянні з групами діабетичної рани статистично не відрізнялись.

Активність протікання ПОЛ в організмі залежить від концентрації кисню в тканинах, а також від ферментних і не ферментних систем. Виділяють спеціальні органели – пероксисоми, у яких зосереджені специфічні ферментні системи ПОЛ. Крім того, знайдені речовини, які здатні в невеликих концентраціях гальмувати окиснення ліпідів, шляхом впливу на одну або декілька ланок систем утворення активних форм кисню, реактивувати антиоксидантні ферменти, тощо. Усе вище перераховане складає систему захисту організму – антиоксидантну систему.

З цього приводу постає питання важливості, з огляду на досвід інших дослідників і власні експериментальні результати, узагальнити та

охарактеризувати одну з найважливіших систем захисту організму – антиоксидантну. Антиоксидантна система контролює і гальмує всі етапи ПОЛ реакцій, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням речовин, які представлені вище.

У наших дослідах, у щурів з діабетичною раною відмічалось зниження рівня супероксиддисмутази (СОД). Показник рівня СОД у всіх групах тварин був менший у 1,4–1,5 рази порівняно з показником норми. На 14 добу дослідження найкращий результат спостерігався у групі тварин, де використовувались дебрідмент в поєднанні з ін'єкціями плазми крові, збагаченої тромбоцитами, проте показник залишався нижчим від норми на 30,8 %. Також слід вказати цей показник статистично не відрізнявся від показника отриманого на 7 добу експерименту. Тут слід згадати, що у інших групах рівень СОД продовжував знижуватись і був на 50,5 % меншим (з $(29,3 \pm 1,2)$ у.о./мг білка до $(14,5 \pm 1,4)$ у.о./мг білка) у групі, де користувались дебрідментом, і на 46,5 % нижчим у групі з класичною методикою впливу на рановий процес. Статистично достовірної різниці у результатах між групою 2 і 4 не виявлено (табл. 4.3).

Щодо результату рівня каталази (КТ) у тварин з різними методами впливу на рановий процес показали, що показник збільшується при наявності дефекту тканин у 1,2 рази на 7 добу дослідження. Необхідно зазначити, що між величинами показника норми та показника у експериментальних групах виявлена статистично достовірною ($p < 0,05$) різниця. В послідуочому на 14 добу відмічено різке зниження показника, найменше він знизився у групі, де застосовано плазму крові, і становив 79,8 % від норми (з $(39,3 \pm 1,3)$ кмоль/(хв.*мг білка) до $(31,4 \pm 1,7)$ кмоль/(хв.*мг білка)). При впливі на рану лише ультразвуком рівень був у 1,8 рази нижчим а у групі з класичними методами впливу становив 49,4 % від показника норми.

Таблиця 4.3 – Показники стану антиоксидантної системи у щурів із змодельованою діабетичною ранною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль на група	Група 2	Група 4	Група 6
СОД, у.о./мг білка	7 день	29,3 ± 1,2	19,6 ± 1,9*	19,1 ± 1,7*	20,3 ± 1,9*
	14 день		15,7 ± 1,8*	14,5 ± 1,4*	21,6 ± 1,7**
КТ, кмоль/(хв.× мг білка)	7 день	39,3 ± 1,3	47,9 ± 2,1*	48,4 ± 1,8*	48,7 ± 1,8*
	14 день		19,45 ± 2,2*	21,3 ± 1,7*	31,4 ± 1,7**
ЦП, мг/л	7 день	2,23 ± 0,04	3,63 ± 0,09*	3,54 ± 0,03*	3,50 ± 0,03*
	14 день		3,77 ± 0,06*	3,96 ± 0,05*	3,01 ± 0,03**

Примітка. * – p<0,05 відносно контрольної групи, ** – p<0,05 відносно групи 4 та 2.

При визначенні показника церулоплазміну (ЦП), відмічено збільшення у групах тварин з рановим процесом у 1,5–1,6 рази порівняно з показником норми. На 14 день у групі після дебрідменту і ін'єкцій плазми рівень показував позитивну динаміку у бік зниження, проте все ж таки був вищим на 34,9 % і знизився від (3,50 ± 0,03) мг/л до (3,01 ± 0,03) мг/л. Рівень ЦП у двох інших групах продовжував збільшуватись і становив на 177,5 % у групі, де використовувався дебрідмент, і на 169,0 % у групі з класичною методикою. Наведені дані є статистично достовірними при порівнянні з показником норми (p<0,05).

Отримані дані антиоксидантної системи у щурів із змодельованою венозною раною представлені у таблиці 4.4. Спостерігалась різниця показників не тільки за методом впливу на рану а й за етіологією рани у процесі порівняння рани венозної та діабетичної етіології.

Таблиця 4.4 – Показники стану антиоксидантної системи у щурів із змодельованою венозною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль на група	Група 8	Група 10	Група 12
СОД, у.о./мг білка	7 день	29,3 ± 1,2	19,0 ± 1,9*	18,1 ± 1,7*	19,3 ± 1,9*
	14 день	1,2	17,7 ± 1,4*	18,5 ± 1,7*	24,4 ± 1,7**
КТ, кмоль/(хв.× мг білка)	7 день	39,3 ± 1,3	46,9 ± 2,1*	47,4 ± 1,8*	48,1 ± 1,8*
	14 день	1,3	26,85 ± 2,7*	27,3 ± 1,9*	35,6 ± 1,7**
ЦП, мг/л	7 день	2,23 ± 0,04	3,61 ± 0,09*	3,50 ± 0,03*	3,59 ± 0,03*
	14 день	0,04	3,46 ± 0,05*	3,17 ± 0,06*	2,76 ± 0,03**

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,05$ відносно групи 10 та 8.

Як бачимо із вище наведеної таблиці, показник СОД був нижчим у тварин з раною при порівнянні з показником норми у 1,5 рази ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці між показниками венозної та діабетичної етіології рани не виявлено на 7 день дослідження. Рівень СОД у щурів на 14 день, де впливали на рановий процес дебрідментом та ін'єкціями плазми був

більшим на 31,8 % та на 37,9 % порівняно із тваринами, де використовували лише ультразвук, та особинами, де використовували класичну методику, відповідно. Наведені показники статистично відрізнялись ($p < 0,05$). Також відмітимо що показник був більшим ніж у аналогічній групі з діабетичною раною у 1,1 рази, що можна пояснити тим що активація антиоксидантної системи, яка протидіє продуктам ПОЛ краще проходить коли немає цукрового діабету.

При оцінці показника каталази (КТ) отримано наступне, він збільшувався відносно норми на 19,3–22,3 %. Знову ж таки достовірної різниці у зміні показника у групах із діабетичною та венозною раною при порівнянні з показником норми не виявлено. У групі тварин, де користувались методом дебрідменту та ін'єкціями, на 14 добу даний показник був більшим на 30,4 % (з $(27,3 \pm 1,9)$ кмоль/хв.*мг білка до $(35,6 \pm 1,7)$ кмоль/хв.*мг білка) ніж у особин, де користувались лише ультразвуком, проте залишався нижчим від показника норми на 9,4 %. Наведені кількісні показники є статистично достовірними ($p < 0,05$). Показники у групі, де використовували класичну методику, та у щурів, де використали дебрідмент, статистично не відрізнялись, але у групі з ультразвуком був вищим у 1,1 рази, але були нищим відносно норми на 31,7 % та 30,3 % відповідно за класичної методики та з ультразвуковим дебрідментом.

Із наведених даних показника ЦП у таблиці 4 помітне його збільшення у тварин з раною відносно норми у 1,6 рази на 7 добу експерименту. На 14 добу експерименту рівень був найвищим порівняно з нормою у тварин, де проводився вплив на рановий процес класичною методикою і становив на 155,1 % більше норми (з $(2,23 \pm 0,04)$ мг/л до $(3,46 \pm 0,05)$ мг/л). У тварин з дебрідментом був більшим на 142,3 % (з $(2,23 \pm 0,04)$ мг/л до $(3,17 \pm 0,06)$ мг/л). Особини яким проводився дебрідмент в поєднанні з ін'єкціями плазми показник становив на 123,7 % (з $(2,23 \pm 0,04)$ мг/л до

($2,76 \pm 0,03$) мг/л) більшим норми. Наведені рівні статистично достовірно більші порівняно з показником норми ($p < 0,05$).

СОД запобігає надлишковому утворенню активних форм кисню та приймають участь в нерадикальному розкладі перекисів ліпідів. Так, вона є ключовим ферментом антирадикального захисту. Речовина дисмутує супероксидрадикал до менш токсичного перекису водню. Каталаза у свою чергу відновлює H_2O_2 до води, ще одна захисна система, яка у крові представлена ферментом – церулоплазміном, який окислює двохвалентне залізо до трьохвалентного і у сукупності, дія цих захисних ферментів зводиться до зниження концентрації цитотоксичних гідроксильних радикалів та протидіють продуктам ПОЛ.

Активні форми кисню мають ушкоджуючу дію на всі біологічні структури, тому виникає інтерес до вивчення механізмів їх взаємодії з білками. Доведено, що в умовах окисного стресу та неконтрольованої генерації активних форм кисню домінуючими стають процеси неконтрольованої окисної модифікації протеїнів (ОМП), що призводить до втрати їх біологічної активності. Продукти такої модифікації можуть стати причиною вторинного ушкодження інших молекул. Цікавим є вивчення зміни цих продуктів при наявності хронічних ран, тому що такі продукти повинні бути під постійним лабораторним моніторингом при патологічних станах, які супроводжуються розвитком окисного стресу. Внаслідок рани спостерігається порушення метаболізму, процеси ПОЛ перебігають більш інтенсивно, що показано даними наведеними вище, а механізми зв'язування токсичних продуктів значно знижені.

Таким чином, проходить накопичення продуктів деструкції білків та метаболітів порушеного обміну речовин, що призводить до виникнення ендогенної інтоксикації організму. Молекули середньої маси (МСМ) – це речовини високої біологічної активності, які є вагомим біохімічним маркером ендоінтоксикації та патологічного метаболізму протеїнів.

Накопичуючись в організмі МСМ, діють як вторинні токсини, негативно впливаючи на його життєдіяльність. Ступінь прояву ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом фракцій МСМ при довжині хвилі 254 і 280 нм., визначення яких проводили за методом В.В. Ніколайчука. Поряд з цим інформативним показником для дослідження інтоксикації є еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ), який також було проаналізовано.

У таблиці 4.5 представлені дані дослідження вище описаних речовин і їхні зміни протягом терміну лікування діабетичної рани різними видами впливу на рановий процес. Показник $ОМ\text{П}_{320}$ у групах тварин, яким моделювали рани відрізнявся від показника норми і збільшувався відносно норми у 1,8 рази. Проте в подальшому при впливі на рановий процес різними методами дані показники різнились.

Найкраща динаміка показника була у тварин, яким впливали на рановий процес методом ультразвукового дебрідменту у поєднанні із ін'єкціями плазми. Так, на 14 добу у цій групі рівень був на 18,2 % менший ніж у групі 2 та на 8,2 % менший групи 4. Рівень $ОМ\text{П}_{430}$ на 7 добу був вищим у всіх групах на близько 225 %. Проте, подібно як і попередній показник, у групі 6 спостерігалось зниження показника в процесі лікування і становив 214,3 % від показника норми. Слід згадати, що в інших двох групах показник продовжував рости на 14 добу, зокрема у групі 2 становив 291,8 % від норми (з $(0,61 \pm 0,05)$ моль/г білка до $(1,78 \pm 0,04)$ моль/г білка). У групі 6 був на 273,7 % вище норми (з $(0,61 \pm 0,05)$ моль/г білка до $(1,67 \pm 0,03)$ моль/г білка). Наявні дані тільки підтверджуються позитивний ефект від запропонованої методики впливу на рановий процес у групі 6.

Показники $МСМ_{254}$ та $МСМ_{280}$ збільшувались відносно показника норми у 2,1 та у 2,4 рази відповідно на 7 добу дослідження. Проте на 14 добу у групі, в якій поєднали методи впливу на рановий процес, дебрідмент плюс плазма, показники мали значно кращі рівні, які є статистично достовірні в порівнянні з двома іншими групами ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Зміни показників ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованою діабетичною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контрольна група	Група 2	Група 4	Група 6
ОМП ₃₂₀ , моль/г білка	7 день	0,72 ± 0,02	1,33 ± 0,06*	1,22 ± 0,02*	1,19 ± 0,02*
	14 день		1,10 ± 0,09*	0,98 ± 0,03*	0,90 ± 0,03
ОМП ₄₃₀ , моль/г білка	7 день	0,61 ± 0,05	1,35 ± 0,05*	1,34 ± 0,03*	1,37 ± 0,03*
	14 день		1,78 ± 0,04*	1,67 ± 0,03*	1,31 ± 0,02**
МСМ ₂₅₄ , ум.од	7 день	0,370 ± 0,008	0,774 ± 0,008*	0,773 ± 0,007*	0,781 ± 0,007*
	14 день		0,802 ± 0,011*	0,820 ± 0,009*	0,464 ± 0,009**
МСМ ₂₈₀ , ум.од	7 день	0,179 ± 0,007	0,440 ± 0,007*	0,429 ± 0,001*	0,431 ± 0,009*
	14 день		0,456 ± 0,004*	0,486 ± 0,002*	0,321 ± 0,009**
ЕП	7 день	30,92 ± 1,21	49,12 ± 1,87*	49,33 ± 1,59*	49,01 ± 1,55*
	14 день		49,51 ± 2,01*	51,70 ± 1,61*	36,18 ± 1,33**

Примітка. * – p<0,05 відносно контрольної групи, ** – p<0,05 відносно групи 4 та 2.

Так, показник MCM_{254} був на 42,2 % менший ніж у групі 2 (з $(0,802 \pm 0,011)$ ум.од. до $(0,464 \pm 0,009)$ ум.од.) та на 43,5 % нижче ніж у групі 4 (з $(0,820 \pm 0,009)$ ум.од. до $(0,464 \pm 0,009)$ ум.од.). Показник MCM_{280} був на 29,6 % нижче ніж у групі 2 (з $(0,456 \pm 0,004)$ ум.од. до $(0,321 \pm 0,009)$ ум.од.) та на 33,9 % менший ніж у групі 4 (з $(0,486 \pm 0,002)$ ум.од. до $(0,321 \pm 0,009)$ ум.од.).

Рівень ЕП збільшувався на 7 день захворювання у всіх групах щурів у 1,6 рази. На 14 добу найвищий показник спостерігався у групі, де використовували дебрідмент, і становив 167,8 % від норми. У групі з класичними методами впливу на рановий процес цей показник був на 160,1 % вище норми. Статистично достовірної різниці в показниках одної і другої групи не було. Рівень показника, у групі, де використовувались додатково ін'єкції плазми, статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від попередніх груп і був у 1,3 та 1,4 рази менший ніж у групі 2 та 4, але залишався вищим ніж у контрольній групі на 17,0 % (збільшився з $30,92 \pm 1,21$ до $36,18 \pm 1,33$).

При вивченні даних показників у венозній рані встановлено, що ендогенна інтоксикація організму є менш виражена в порівнянні із раною при цукровому діабеті, рівні показників представлені у таблиці 4.6. Такі результати, знову ж таки, можна пов'язати із комплексним в цілому впливом на організм самого діабету, що сприяє посиленню прояву супутньої патології такої як серцево-судинна патологія, хронічна артеріальна та венозна недостатність та ін.

Як бачимо із таблиці 4.6, показник OMP_{320} був вищим у тварин з раною при порівнянні з показником норми у 1,8 рази ($p < 0,05$). Рівень OMP_{320} у щурів на 14 день, де впливали на рановий процес дебрідментом та ін'єкціями плазми, був меншим на 15,7 % та на 38,6 % порівняно з тваринами, де використовували лише ультразвук та особинами, де використовували класичну методику, відповідно. Також відмітимо що показник був меншим

ніж у аналогічній групі з діабетичною раною у 1,3 рази ($p < 0,05$), що можна пояснити тим що прояв ендогенної інтоксикації менш виражений коли немає цукрового діабету і використовується запропонована методика впливу на рановий процес.

Таблиця 4.6 – Зміни показників ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованою венозною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контрольна група	Група 8	Група 10	Група 12
ОМП ₃₂₀ , моль/г білка	7 доба	0,72 ± 0,02	1,31 ± 0,06*	1,25 ± 0,02*	1,22 ± 0,02*
	14 доба		0,98 ± 0,09*	0,83 ± 0,03*	0,70 ± 0,03
ОМП ₄₃₀ , моль/г білка	7 доба	0,61 ± 0,05	1,45 ± 0,05*	1,41 ± 0,03*	1,39 ± 0,03*
	14 доба		1,51 ± 0,04*	1,37 ± 0,03*	1,11 ± 0,02**
МСМ ₂₅₄ , ум.од	7 доба	0,370 ± 0,008	0,734 ± 0,008*	0,733 ± 0,007*	0,721 ± 0,007*
	14 доба		0,602 ± 0,011*	0,620 ± 0,009*	0,414 ± 0,009**
МСМ ₂₈₀ , ум.од	7 доба	0,179 ± 0,007	0,450 ± 0,007*	0,439 ± 0,001*	0,441 ± 0,009*
	14 доба		0,356 ± 0,004*	0,286 ± 0,002*	0,221 ± 0,009**
ЕП	7 доба	30,92 ± 1,21	48,12 ± 1,97*	47,33 ± 1,79*	48,01 ± 1,65*
	14 доба		39,51 ± 2,01*	41,70 ± 1,61*	33,18 ± 1,33**

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,05$ відносно групи 10 та 8.

При оцінці показника $ОМ\text{P}_{430}$ встановлено, що він збільшувався відносно норми на 137,3 % на 7 добу експерименту ($p < 0,05$). У групі тварин, де користувались методом дебрідменту та ін'єкціями, на 14 добу даний показник був меншим на 19,0 % (з $(1,37 \pm 0,03)$ моль/г білка до $(10,11 \pm 0,02)$ моль/г білка) ніж у особин, де користувались лише ультразвуком, і стійко наближався до показника норми. Наведені кількісні показники є статистично достовірними ($p < 0,05$). Показники у групі, де використовували класичну методику, та у щурів, де використали дебрідмент, статистично не відрізнялись, але у групі з ультразвуком був нищим у 1,1 рази, але залишався вищим відносно норми на 124,5 %.

Із наведених у таблиці 4.6 даних показника $МСМ_{254}$ помітне його збільшення у тварин з раною відносно норми у 1,9 рази на 7 добу експерименту. На 14 добу експерименту рівень був найвищим порівняно з нормою у тварин, де проводився вплив на рановий процес лише ультразвуком, і становив на 67,5 % більше норми (з $(0,370 \pm 0,008)$ ум.од. до $(0,620 \pm 0,009)$ ум.од.). У тварин із групи, де використовувалась класична методика, рівень був більшим на 62,7 % (з $(0,370 \pm 0,008)$ ум.од. до $(0,602 \pm 0,011)$ ум.од.). Особини, яким проводився дебрідмент в поєднанні з ін'єкціями плазми, показник становив на 11,8 % (з $(0,370 \pm 0,008)$ ум.од. до $(0,414 \pm 0,009)$ ум.од.) більшим норми. Наведені рівні статистично достовірно більші порівняно з показником норми ($p < 0,05$).

При аналізі результатів рівнів $МСМ_{280}$ встановлено що він аналогічно попереднім показникам збільшувався порівняно з нормою і був на 151,3 % більшим ($p < 0,05$). На 14 добу кращі результати в процесі лікування продемонстрували групи, де використовувались дебрідмент або дебрідмент в поєднанні із плазмою, і становили відповідно на 59,7 % та 23,4 % вище норми і також були нижчими відносно аналогічних груп з діабетичною раною у 1,6 та 1,5 рази відповідно ($p < 0,05$). Найгірший показник був у групі з класичною методикою і був на 98,8 % вищим норми ($p < 0,05$).

ЕП збільшувався на 7 день захворювання у всіх групах щурів у 1,5 рази. На 14 добу найвищий показник спостерігався у групі, де використовували дебрідмент, і становив 134,8 % від норми. У групі з класичними методами впливу на рановий процес цей показник був на 127,7 % вище норми. Статистично достовірної різниці в показниках одної і другої групи не було. Рівень показника, у групі, де використовувались додатково ін'єкції плазми, статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від попередніх груп і був у 1,2 та 1,3 рази менший ніж у групі 8 та 10. Але залишався вищим ніж у контрольній групі на 7,3 % (з $30,92 \pm 1,21$ до $33,18 \pm 1,33$).

В основі патогенної дії хронічної рани лежить оксидантна агресія активними формами кисню, що призводить до активації ПОЛ та пошкодження біологічних мембран, у тому числі імунокомпетентних клітин, що призводить до пригнічення імунного захисту.

У групах щурів з ранами, які тривало не загоюються, характерне істотне порушення регуляції як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, що виявляється прогресуючим зниженням вмісту про- і протизапальних цитокінів, зниженням хелперноіндукторної субпопуляції Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, природних кіллерів і В-лімфоцитів, на тлі підвищення вмісту супресорно-ефекторних субпопуляцій Т-клітин, що знаходяться в прямій залежності від ступеня тяжкості отриманої травми. Нижче проаналізовано як змінюються показники різних ланок імунітету залежно від методу впливу на рановий процес, взято до уваги два види найпоширеніших ран – діабетичну і венозну.

Отримані результати показників клітинного імунітету у щурів із діабетичною раною представлено у таблиці 4.7. В процесі впливу на рановий процес різними методами отримані результати CD3+, CD4+, CD8+, CD16+. Рівень CD3+ на 7 день був у 1,8 рази ($p < 0,05$). На 14 день найкращий результат по відновленню імунної відповіді відмічено у групі, де

використовували ін'єкції плазми та дебрідмент. Рівень відновлювався майже до показника норми і був всього лиш на 5,4 % менший і показники статистично не відрізнялись ($p>0,05$). Це можна пояснити збільшення концентрації тромбоцитів в рані після ін'єкцій плазми. Проте у інших двох групах показники були менші на 36,8 % та на 38,2 % від показника норми відповідно у групі, де використовувалась класична методика, та у групі, де використовувалась ультразвуковий дебрідмент впливу на рановий процес.

Таблиця 4.7 – Показники клітинного імунітету в крові щурів із змодельованою діабетичною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контрольна група	Група 2	Група 4	Група 6
CD3+, %	7 доба	42,10 ± 0,41	22,34 ± 0,7*	22,10 ± 0,5*	22,55 ± 0,5*
	14 доба		26,61 ± 0,7*	25,61 ± 0,6*	39,96 ± 0,7**
CD4+, %	7 доба	24,63 ± 0,74	16,73 ± 0,9*	16,40 ± 0,7*	16,80 ± 0,8*
	14 доба		17,56 ± 0,6*	18,17 ± 0,7*	21,60 ± 0,85
CD8+, %	7 доба	13,02 ± 0,40	8,95 ± 0,7*	8,91 ± 0,51*	9,01 ± 0,6*
	14 доба		8,12 ± 0,6*	9,50 ± 0,60*	12,10 ± 0,65**
CD16+, %	7 доба	8,72 ± 0,73	3,40 ± 0,7*	3,42 ± 0,69*	3,39 ± 0,71*
	14 доба		3,98 ± 0,8*	4,93 ± 0,75*	6,87 ± 0,80**

Примітка. * – $p<0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p<0,05$ відносно групи 4 та 2.

Щодо показника CD4+ він також як і попередній знижувався при наявності рани на 7 день і був у 1,5 рази менший ($p < 0,05$). В процесі дослідження на протязі лікування на 14 день встановлено хороший результат рівня CD4+ у групи 6, де був на 12,3 % менший норми (з $(24,63 \pm 0,74)$ % до $(21,60 \pm 0,85)$ %). Знову ж таки у двох інших групах 2 та 4 був менший відповідно на 38,7 % та 36,3 %. При порівнянні показників у 2 та 4 групах статистично достовірної різниці не виявлено проте показник був дещо вищим у групі, де користувались ультразвуком, і можна припустити, що дебрідмент щадніше ставиться до структури рани і не поступається класичним методам хірургічної обробки рани.

Із наведених даних показника CD8+ у таблиці помітне його зменшення у тварин з раною відносно норми у 1,4 рази на 7 добу експерименту. На 14 добу експерименту рівень був найвищим порівняно з нормою у тварин, де проводився вплив на рановий процес ультразвуком у поєднанні з плазмою і становив на 7,1 % менше норми (з $(13,02 \pm 0,40)$ % до $(12,10 \pm 0,65)$ %) і статистично не відрізнявся. У тварин із групи, де використовувалась класична методика, рівень був меншим на 37,7 % (з $(13,02 \pm 0,40)$ % до $(8,12 \pm 0,6)$ %). Тварини, яким проводився дебрідмент, показник був на 27,1 % менше норми (з $(13,02 \pm 0,40)$ % до $(9,50 \pm 0,60)$ %). Наведені рівні статистично достовірно менші в порівнянні з показником норми ($p < 0,05$).

При дослідженні CD16+ показник на 7 день був у 2,5 рази ($p < 0,05$). На 14 день найкращий результат по відновленню імунної відповіді відмічено у групі, де використовували ін'єкції плазми та дебрідмент. Рівень збільшувався і був на 21,2 % менший від рівня норми і збільшувався у 2 рази порівняно з показником на 7 добу, пояснюється це збільшенням концентрації тромбоцитів в рані після ін'єкцій плазми. Проте у інших двох групах показники також збільшувались на протязі лікування, але залишались меншими на 54,4 % та на 43,5 % від показника норми відповідно у групі, де використовувалась класична методика, та у групі, де використовувалась

ультразвуковий дебрідмент. Дані показники між собою статистично відрізнялись ($p < 0,05$), що вказує на кращі результати використання ультразвуку від класичного методу.

У таблиці 4.8 наведено дані показників клітинного імунітету у щурів із модельованою венозною раною. Як бачимо, показник CD3+ був нижчим у тварин з венозною раною при порівнянні з показником норми у 1,7 рази ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці між показниками венозної та діабетичної етіології рани не виявлено на 7 день дослідження. Рівень CD3+ у щурів на 14 день, де впливали на рановий процес дебрідментом та ін'єкціями плазми статистично не відрізнявся від аналогічного показника діабетичної рани, але був більшим на 17,1 % та на 14,6 % у порівнянні із тваринами з венозною раною, де використовували лише ультразвук, та особинами, де використовували класичну методику, відповідно. Слід відмітити що у групі, де використовувалась класична методику показник був більшим ніж аналогічний діабетичної рани у 1,3 рази і у групі з венозною раною та дебрідментом був більшим ніж у діабетичної рани у 1,3 рази.

При оцінці показника CD4+ отримано наступне, він зменшувався відносно норми на 29,4 % на 7 добу експерименту ($p < 0,05$). У групі тварин, де користувались методом дебрідменту та ін'єкціями на 14 добу даний показник був більшим на 6,7 % (з $(21,17 \pm 0,7)$ до $(22,60 \pm 0,85)$ %) ніж у особин, де користувались лише ультразвуком, і стійко наближався до показника норми. Показники у групі, де використовували класичну методику, та у щурів, де використали дебрідмент, статистично не відрізнялись, але у групі з ультразвуком був вищим у 1,1 рази, але залишався нижчим відносно норми на 14,1 %.

Із наведених у таблиці 4.8 даних показника CD8+ помітне його зменшення у тварин з раною відносно норми у 1,3 рази на 7 добу експерименту. На 14 добу експерименту рівень був найвищим у тварин, де проводився вплив на рановий процес ультразвуком у поєднанні з плазмою і відпо-

відав нормі. У тварин із групи, де використовувалась класична методика, рівень був меншим на 22,2 % (з $(13,02 \pm 0,40)$ % до $(10,32 \pm 0,9)$ %). Тварини, яким проводився дебрідмент, показник становив на 11,7 % (з $(13,02 \pm 0,40)$ % до $(11,52 \pm 0,51)$ %) менше норми. Наведені рівні статистично достовірно менші порівняно з показником норми ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – Показники клітинного імунітету в крові щурів із змодельованою венозною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль-на група	Група 8	Група 10	Група 12
CD3+, %	7 доба	42,10 ± 0,61	24,38 ± 0,9*	25,12 ± 0,6*	25,15 ± 0,6*
	14 доба		36,63 ± 0,9*	35,61 ± 0,8*	41,66 ± 0,7**
CD4+, %	7 доба	24,63 ± 0,84	17,75 ± 0,8*	17,46 ± 0,6*	17,71 ± 0,8*
	14 доба		19,59 ± 0,7*	21,47 ± 0,9*	22,60 ± 0,89
CD8+, %	7 доба	13,02 ± 0,45	9,65 ± 0,7*	9,83 ± 0,54*	9,31 ± 0,65*
	14 доба		10,32 ± 0,9*	11,52 ± 0,51*	13,30 ± 0,60**
CD16+, %	7 доба	8,72 ± 0,79	4,45 ± 0,9*	4,47 ± 0,79*	4,19 ± 0,75*
	14 доба		5,78 ± 0,7*	6,63 ± 0,76*	7,37 ± 0,83**

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,05$ відносно групи 10 та 8.

Рівень CD16+ зменшувався на 7 день захворювання у всіх групах щурів з венозною раною у 1,9 рази. На 14 добу найвищий показник спостерігався у групі, де використовували дебрідмент із плазмою, і становив на 9,8 % менше від норми. У групі з класичними методами впливу на рановий процес цей показник був на 34,9 % нище норми. Рівень показника, у групі, де використовувались дебрідмент, був на 34,8 % менше норми. У всіх трьох групах з венозною раною показники були вищі у порівнянні з аналогічними у щурів з діабетичною раною.

Зміни показників клітинної ланки імунітету при наявності хронічних ран різної етіології виявляли й інші автори. Висловлено думку, що патогенез тривалонезаживаючих ран зумовлений складними імунopatологічними процесами, які виникають у схильному до захворювання макроорганізмі. Таким чином, у групах спостерігалось зниження клітинної ланки імунітету, що відображалось в достовірному зменшенні рівня C03+, C016+, C04+, C08+. При впливі на рановий процес, який включає ультразвуковий дебрідмент та плазму збагачену тромбоцитами відмічається більш швидке покращення показників на противагу іншим методам використаним у даному дослідженні.

У роботі визначено зміни кількісного вмісту імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) протягом терміну впливу на рановий процес різними методами, що є основним показником гуморальної імунної відповіді та необхідні для оцінки функціональної повноцінності імунної системи та діагностики патологічних порушень її роботи. Зважаючи на це у роботі проведено визначення рівнів даних імуноглобулінів, результати представлено у таблицях 4.9 та 4.10.

При аналізі результатів впливу різних методик на рановий процес при діабетичній рані встановлено статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення рівня IgA у 1,2 рази. В процесі лікування найкращий результат продемонструвала група, в якій використовували вплив на рану ультразвуком в поєднанні з ін'єкціями плазми крові. На 14 добу рівень в даній групі

статистично достовірно не відрізнявся від показника норми і становив $(0,35 \pm 0,04)$ г/л, а норма відповідала рівню $(0,37 \pm 0,04)$ г/л. В інших двох групах рівень продовжував знижуватись і статистично достовірно відрізнявся від показника норми і групи 6. Рівень IgA на 14 добу у групі 2 становив на 29,8 % менший а у групі 4 на 21,6 % менший від норми.

Таблиця 4.9 – Показники гуморального імунітету в крові щурів із змодельованою діабетичною раною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль-на група	Група 2	Група 4	Група 6
IgA, г/л	7 доба	$0,37 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04^*$	$0,31 \pm 0,05^*$	$0,30 \pm 0,04^*$
	14 доба		$0,26 \pm 0,05^*$	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,04$
IgM, г/л	7 доба	$0,86 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,5^*$	$0,95 \pm 0,5^*$	$0,94 \pm 0,04^*$
	14 доба		$0,71 \pm 0,05^*$	$0,89 \pm 0,05^*$	$1,12 \pm 0,05^{**}$
IgG, г/л	7 доба	$2,41 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,04^*$	$1,92 \pm 0,04^*$	$1,93 \pm 0,05^*$
	14 доба		$1,63 \pm 0,03^*$	$1,85 \pm 0,05^*$	$2,29 \pm 0,08^{**}$

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, ** – $p < 0,05$ відносно групи 4 та 2.

Щодо показника IgM, то він у всіх групах дослідження продемонстрував підвищення у 1,1 рази на 7 добу з наступним зниженням до 14 доби у всіх групах крім групи 6. У цій групі, де використовували поєднану

методику, спостерігалось зростання показника на 14 добу і він становив на 30,2 % більше норми (з $(0,86 \pm 0,07)$ г/л до $(1,12 \pm 0,05)$ г/л). Наведені дані статистично достовірно відрізнялись від рівня норми ($p < 0,05$). В двох інших групах показник знижувався. У групі, де використано ультразвуковий дебрідмент, показник відповідав рівню норми, а у групі, де користувались класичною методикою, показник був менший норми на 17,5 % (з $(0,86 \pm 0,07)$ г/л до $(0,71 \pm 0,05)$ г/л).

При аналізі результату рівня IgG встановлено що на 7 добу дослідження у групах з діабетичною раною показник знижувався у 1,2 рази. Подібно як із показником IgM, на 14 добу у групі, де додатково проводились ін'єкції плазми до дебрідменту, спостерігалось підвищення рівня при порівнянні з 7 добою, а у двох інших групах показник продовжував знижуватись. Показник у групі 6 був на 4,9 % нижчим і статистично достовірно не відрізнявся від показника норми. У групі 2, де використовувалась класична методика, показник був нижчим на 32,4 % (з $(2,41 \pm 0,12)$ г/л до $(1,63 \pm 0,03)$ г/л). У групі 4 з ультразвуковим дебрідментом рівень був нижчим на 23,3 % (з $(2,41 \pm 0,12)$ г/л до $(1,85 \pm 0,05)$ г/л).

При аналізі даних отриманих, при дослідженні впливу на рановий процес за венозної рани, відображених у таблиці 4.10 констатовано збільшення усіх показників у процесі лікування на 7 добу. Рівень IgA на 7 день становив у 1,4-1,5 рази більше норми. Цікавим є той факт, що у групі із діабетичною раною він зменшувався на 7 добу а з венозною, як бачимо збільшувався. На 14 добу лікування у групі 12, де використано дебрідмент і плазму, рівень відновлювався до норми і статистично не відрізнявся. А у групі 8, де користувались класичною методикою, він знижувався на 21,6 % (з $(0,37 \pm 0,04)$ до $(0,29 \pm 0,08)$ г/л). у групі 10, де користувались лише дебрідментом, рівень був нижче норми на 16,3 %. У двох останній групах

статистично достовірної різниці у аналогічних показниках за діабетичної рани не виявлено.

Таблиця 4.10 – Показники гуморального імунітету в крові щурів із змодельованою венозною ранною

Показник	Термін дослідження	Групи тварин			
		Контроль на група	Група 8	Група 10	Група 12
IgA, г/л	7 доба	0,37 ± 0,04	0,53 ± 0,06*	0,55 ± 0,08*	0,52 ± 0,08*
	14 доба	0,04	0,29 ± 0,08*	0,31 ± 0,08*	0,36 ± 0,07
IgM, г/л	7 доба	0,86 ± 0,07	1,16 ± 0,7*	1,05 ± 0,6*	1,14 ± 0,07*
	14 доба	0,07	0,74 ± 0,06*	0,83 ± 0,06	1,32 ± 0,09**
IgG, г/л	7 доба	2,41 ± 0,12	2,91 ± 0,09*	2,93 ± 0,07*	2,97 ± 0,09*
	14 доба	0,12	2,93 ± 0,08*	2,15 ± 0,09*	2,39 ± 0,09**

Примітка. * – p<0,05 відносно контрольної групи, ** – p<0,05 відносно групи 10 та 8.

На 7 добу дослідження рівень IgM, який належить до «ранніх» і є основною масою антитіл, що продукуються організмом при інфікуванні, достовірно зростав у 1,3 рази. Таким чином, підвищений рівень даного показника, свідчить про наявність інтенсивної антигенної стимуляції організму та про індуктивний етап імунної відповіді. На 14 добу експерименту у групі, де застосовували дебрідмент у поєднанні з ін'єкціями

плазми, рівень продовжував збільшуватись і становив на 53,4 % більше норми (з $(0,86 \pm 0,07)$ г/л до $(1,32 \pm 0,09)$ г/л). У групі, де користувались класичною методикою, показник був менше норми у 1,1 рази. У групі, де використовували ультразвуковий дебрідмент у процесі хірургічної обробки рани, показник статистично не відрізнявся від рівня норми.

Концентрація IgG, що є антитілами вторинної імунної відповіді, статистично достовірно зростала на 7 добу і була більшою у 1,2 рази порівняно з нормою у групах тварин з венозною раною. Рівень IgG у тварин з діабетичною раною на 7 добу зменшувався на відміну від особин з венозною раною, пояснити можна комплексним впливом цукрового діабету на організм. На 14 добу отримано зменшення показника порівняно з нормою у тварин, де використовували лише дебрідмент рани. У даної групи показник становив на 10,8 % нижче норми (з $(2,41 \pm 0,12)$ г/л до $(2,41 \pm 0,12)$ г/л). У групі, де виконувались додатково ін'єкції плазми, показник наближався до норми і статистично достовірної різниці не виявлено. У групі, де використовувалась класична методика хірургічної обробки рани, рівень залишався високим, не відрізнявся від показника на 7 добу експерименту і становив на 21,5 % вище норми (з $(2,41 \pm 0,12)$ г/л до $(2,93 \pm 0,08)$ г/л). Слід зазначити, що при порівнянні показників між різними видами рани, встановлено, що вони статистично достовірно відрізнялись і у тварин з діабетичною раною вони були меншими норми.

Таким чином, у результаті здійснених експериментів встановлено, що, показники ліпідної пероксидації ліпідів збільшувались у всіх групах, меншою мірою у тварин із венозною раною, проте в процесі лікування кращі у групах, де використовували запропоновану методику. Антиоксидантна система, як протидія продуктам ПОЛ, просідала у всіх групах, більшою мірою при цукровому діабеті, що й не дивно. Внаслідок запуску ПОЛ та збою в системі антиоксиданти – прооксиданти змінювались рівні ОМП та МСМ. Щодо клітинного та гуморального імунітету присутня імунна відповідь

організму на рану більш виражена при венозній рані, що є позитивним в процесі перебігу захворювання. При ЦД імунна відповідь знижена внаслідок впливу захворювання на всі органи та системи. Узагальнюючи подані результати дослідження можна зробити висновок, що запропонована схема впливу на рановий процес, де присутній ультразвуковий дебрідмент у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, має кращі результати порівняно з класичною методикою хірургічної обробки рани та застосування дебрідменту як самостійного виду лікування ран.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у науковій праці автора [192].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛОНЕЗАЖИВАЮЧИХ РАН РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

5.1 Клінічні результати застосування ультразвукового дебрідменту та плазми, збагаченої тромбоцитами

Оскільки всі пацієнти із дослідними патологіями були в стадії компенсації, пацієнтам двох груп (УД та УД+PRF/PRP) проводилася активна тактика хірургічної обробки тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок. За допомогою ультразвукового апарату Woodpecker Surgic Touch 3rd Generation Piezo Surgery в 2 групах (УД та УД+ PRF/PRP) проводили дебрідмент.

Для очищення гнійно-некротичних ран використовували контактний режим роботи з резонансною частотою 24-26 кГц і потужністю 50 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см².

Для фази регенерації (після 10 доби) використовували безконтактний режим роботи з резонансною частотою 36 кГц і потужністю 0,25-0,75 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см². При цьому об'єм антисептичного середника за хвилину подачі був максимальний.

У третій групі було використано стимулюючий фактор плазми, збагаченої тромбоцитами. Такий матеріал, що містить значну додаткову кількість факторів росту та регенерації, які можна формувати у вигляді згустків для аплікацій та розчину для ін'єкцій. Відомо, що трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), фактор росту, отриманий з тромбоцитів АВ (PDGF-AB), фактор росту ендотелію судин (VEGF) стимулюють поділ та ріст

клітин. Автогенна плазма, збагачена чинниками росту, сприяє збільшенню та прискоренню регенерації кісткової тканини та покращує загоєння м'яких тканин.

Класичне лікування включало перев'язки з антисептиками (декасан, бетадин) та мазкові аплікації (левомеколь). Характеризуючи динаміку загоєння трофічних ран, отримано такі дані (табл. 5.1, 5.2, 5.3).

Таблиця 5.1 – Динаміка зміни площі рани у хворих за класичною методикою

Термін лікування	Площа рани (см ²)		
	ПТФС (n=9)	ВХ (n=15)	ДА (n=7)
До лікування	5,11 ± 0,15	5,76 ± 0,15	6,23 ± 0,15
7 доба	5,03 ± 0,15	5,21 ± 0,15	5,64 ± 0,15
14 доба	4,22 ± 0,09	4,67 ± 0,11	4,97 ± 0,11
28 доба	3,32 ± 0,13	3,65 ± 0,10	4,11 ± 0,10

Таблиця 5.2 – Динаміка зміни площі рани у хворих після ультразвукового дебрідменту

Термін лікування	Площа рани (см ²)		
	ПТФС (n=10)	ВХ (n=20)	ДА (n=4)
До лікування	5,23 ± 0,15	5,76 ± 0,15	6,31 ± 0,15
7 доба	4,12 ± 0,15	3,99 ± 0,15	5,11 ± 0,15
14 доба	3,67 ± 0,09	3,67 ± 0,11	3,87 ± 0,11
28 доба	2,45 ± 0,13	2,56 ± 0,10	3,57 ± 0,10

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після класичного лікування встановлено її зменшення тільки на 1,57 % на 7 добу, на 17,42 % на 14 добу та на 35,03 % через 28 днів. У підгрупі пацієнтів із

варикозною хворобою після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 9,55 % на 7 добу, на 18,92 % на 14 добу, на 36,63 % через 28 діб.

Таблиця 5.3 – Динаміка зміни площі рани у хворих після ультразвукового дебрідменту+PRF/PRP

Термін лікування	Площа рани (см ²)		
	ПТФС (n=10)	ВХ (n=16)	ДА (n=7)
До лікування	5,45 ± 0,15	5,98 ± 0,15	6,02 ± 0,15
7 доба	4,16 ± 0,15	3,34 ± 0,15	5,07 ± 0,15
14 доба	3,23 ± 0,11	3,12 ± 0,11	3,76 ± 0,11
28 доба	2,11 ± 0,10	2,03 ± 0,10	2,84 ± 0,10

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 21,22 % на 7 добу, на 29,83 % на 14 добу, на 53,15 % через 28 діб. У підгрупі пацієнтів із варикозною хворобою після ультразвукового дебрідменту встановлено її зменшення на 30,73 % на 7 добу, на 36,28 % на 14 добу та на 55,56 % через 28 діб.

Найгірші показники зменшення площі за відповідні терміни спостереження відмічено у підгрупі пацієнтів з діабетичною ангіопатією. Так після класичного лікування на 7 добу було зменшення площі рани на 9,47 %, на 14 добу – на 20,22 %, на 28 добу – 34,03 %. У підгрупі пацієнтів після ультразвукового дебрідменту на 19,02 %, 38,67 %, 43,42 %, відповідно. Дещо кращі результати відмічено лише після комбінації ультразвукового дебрідменту + Platelet-rich plasma injections (PRPI) – 15,78 %, 37,54 % та 52,82 % відносно.

В процесі лікування нами було досліджено швидкість епітелізації, дані зміни показника наведено в таблицях 5.4, 5.5, 5.6.

Таблиця 5.4 – Швидкість епителізації рани у хворих за класичною методикою

Термін лікування	ΔS (%)		
	ПТФС (n=9)	ВХ (n=15)	ДА (n=7)
До лікування	$5,70 \pm 0,11$	$5,36 \pm 0,16$	$6,74 \pm 0,14$
7 доба	$5,45 \pm 0,04$	$4,79 \pm 0,12$	$6,68 \pm 0,06$
14 доба	$5,17 \pm 0,09$	$4,28 \pm 0,17$	$6,52 \pm 0,09$
28 доба	$4,90 \pm 0,12$	$3,78 \pm 0,13$	$6,27 \pm 0,04$

Таблиця 5.5 – Швидкість епителізації рани у хворих після ультразвукового дебрідменту

Термін лікування	ΔS (%)		
	ПТФС (n=10)	ВХ (n=20)	ДА (n=4)
До лікування	$5,87 \pm 0,14$	$5,54 \pm 0,19$	$6,54 \pm 0,16$
7 доба	$4,12 \pm 0,12$	$3,89 \pm 0,08$	$6,06 \pm 0,13$
14 доба	$4,27 \pm 0,18$	$3,34 \pm 0,14$	$5,81 \pm 0,15$
28 доба	$3,45 \pm 0,11$	$3,06 \pm 0,17$	$5,37 \pm 0,12$

Таблиця 5.6 – Швидкість епителізації рани у хворих після ультразвукового дебрідменту+PRF/PRP

Термін лікування	ΔS (%)		
	ПТФС (n=10)	ВХ (n=16)	ДА (n=7)
До лікування	$5,57 \pm 0,11$	$5,63 \pm 0,12$	$6,34 \pm 0,12$
7 доба	$5,26 \pm 0,16$	$3,84 \pm 0,04$	$6,09 \pm 0,13$
14 доба	$4,89 \pm 0,12$	$3,26 \pm 0,11$	$5,47 \pm 0,10$
28 доба	$3,42 \pm 0,14$	$2,38 \pm 0,14$	$4,86 \pm 0,14$

Невеликі за розміром ранові дефекти (малих розмірів $\leq 10 \text{ см}^2$) на фоні проведеного УД+PRP/PRF поступово повністю епітелізувалися. Рани середніх та великих розмірів (від 11 см^2 до 30 см^2) на фоні даного способу місцевого лікування повністю заповнювалися грануляційною тканиною та були готові до аутодермопластики (рис. 5.1, 5.2).



Рисунок 5.1– Пацієнт О., 50 р. Діабетична ангіопатія. Історія хвороби № 01500. Тривалонезаживаюча рана підовшової поверхні правої стопи



Рисунок 5.2 – Пацієнт К., 69 р. ПТФС. Історія хвороби № 08530. Тривалонезаживаюча рана передньої поверхні гомілки

За результатом аналізу застосування УД+PRP/PRF встановлено, що швидкість на 28-ту добу лікування площа рани у 2,25 раза менша від площі рани в пацієнтів без використання PRP мембрани, а швидкість загоєння рани вища в 1,45 рази.

Використання ультразвукового дебрідменту та збагаченої тромбоцитами та факторами росту плазми у місцевому лікуванні ранового дефекту дало можливість досягти загоєння й поліпшило результати лікування за рахунок прискорення термінів епітелізації порівняно із традиційною терапією. Так серед пацієнтів із ПТФС у 20,68 % спостерігалось повне загоєння рани до 28 днів, у 62,07 % осіб за даний період площа рани значно зменшилася (більше як на 50 %), а у 17,25 % було відмічено рецидив.

Серед пацієнтів із варикозною хворобою у 27,45 % в період до 28 доби відмічено повне загоєння рани, у 70,59 % пацієнтів в період до 2-х місяців, та лише у 1,96 % осіб відмічено рецидив. Серед 18 пацієнтів із діабетичною ангіопатією у 16,67 % осіб відмічено повне заживлення до 4 тижнів, у 55,56 % пацієнтів зменшення площі рани, проте рецидив спостерігався у 27,78 % осіб.

Зрозуміло, що супутня патологія в будь-якому разі ускладнює перебіг гнійно-некротичного процесу на всіх його етапах. І чим більше вона виражена (субкомпенсація) та чим вищий індекс коморбідності (більше сумарне число супутніх захворювань в поєднанні з віком пацієнтів) тим більш затяжний період лікування.

Аналізуючи рецидив трофічної рани нами відмічено дані, що наведені у таблиці 5.7.

В цілому рецидив виявлено у 10 хворих з трофічними ранами різної етіології.

Терміни перебування пацієнтів у стаціонарі наведено у таблиці 5.8.

У більшості випадків пацієнти групи УД та УД+PRF/PRP були виписані до 14 доби перебування в стаціонарі. В групі пацієнтів із класичним

лікуванням терміни стаціонарного перебування значно більшими (в середньому $(14,72 \pm 0,45)$ дні).

Таблиця 5.7 – Частота рецидиву трофічної рани після різних типів лікування в терміни до одного року

Методи лікування	Патології		
	ПТФС	ВХ	ДА
КЛ (n=6)	3 (50, %)	1 (16,67 %)	2 (33,34 %)
УД (n=3)	2 (66,67 %)	-	1 (33,37 %)
УД+PRP/PRF (n=1)	-	-	1 (100,0 %)

Таблиця 5.8 – Терміни госпіталізації пацієнтів

	Методи лікування			
	КЛ (n=31)	УД (n=34)	УД+PRP/PRF (n=33)	p
Термін лікування, доба	$14,72 \pm 1,76$	$10,5 \pm 1,82$	$9,21 \pm 2,01$	$p < 0,05$

5.2 Гістологічні особливості хронічних ран нижніх кінцівок різної етіології

У процесі роботи нами проведено морфологічне дослідження 71-ї хронічної рани нижніх кінцівок. Для дослідження відбирався вміст з глибоких і поверхневих відділів краю ранового дефекту з захопленням епітелію. Серед пацієнтів було 33 (46,4 %), у яких встановлено судинну етіологію виразки, зазвичай поєднання як венозної так і компенсованою артеріальною патологією і 38 (53,6 %) осіб були із діабетичною етіологією ранового дефекту. Вік пацієнтів коливався від 42 до 69 років. Серед пацієнтів було 53 (74,6 %) чоловіки та 18 (25,4 %) жінок.

Пацієнтів було розділено на групу контролю, куди увійшли 34 пацієнти, яким проводили хірургічну обробку рани загальноприйнятою методикою, з них у 20 пацієнтів виконана аутодермопластика за Тіршем. У основну групу увійшли 37 пацієнтів, де використовували ультразвуковий дебрідмент рани з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами. Головний акцент ставився на вивченні особливостей хронічної рани до лікування, також у деяких пацієнтів а саме у 15 з контрольної групи та 16 із основної групи проведено забір матеріалу на 14 добу лікування, для вивчення впливу різних методів на рановий процес. В подальші терміни не проводилось забір матеріалу у зв'язку із зменшенням площі рани тобто візуально відмічена епітелізація, а коли б проводили забір матеріалу, то б збільшували рановий дефект у площі, щоб приводило до непорозуміння із колегами та пацієнтами. Нами вирішено приєднати до даного дослідження експериментальну частину, де більш докладно вивчено зміни гістологічної картини на протязі термінів впливу на рановий процес. Слід відмітити, що в процесі дослідження не відмічалось змін, які б були властиві тільки ранам судинної етіології чи діабетичного генезу. У всіх пацієнтів гістологічна картина при першій хірургічній обробці рани була подібна між собою.

При інтерпретації результатів за допомогою світлового мікроскопу, виявлено ендотеліальні клітини з проліферативними змінами, розширення капілярів у грануляційній тканині, яка розташована на дні ранового дефекту при судинній етіології. На протязі дослідження, нами підтверджувалися літературні дані про морфологічні особливості ураження тканини діабетичної чи судинної патології. На межі некротично змінених тканин відмічався шар повнокровних, розширених, неправильної форми, капілярів синусоїдального типу. Поряд з цим відмічалась порушена архітектоніка судинної сітки грануляційної тканини, купчасте розміщення капілярів із тенденцією до склерозування. Виявлялось формування місць ангіоматозу, представлених поліморфними розширеними капілярами. Описані клітинні муфти з плазматичних клі-

тин і лімфоцитів, навколо, яких розташувались елементи рихлої сполучної тканини зустрічалися у всіх хворих не залежно від етіології рани. Фібропластична реакція характеризувалась своєю неоднорідністю та неспецифічністю, що відображалось у тому, що щільної структури фіброз розміщувався осередками на фоні пухких ділянок неоднорідності. Були препарати у яких зона індурації різко обривалась і граничила з інтактною жировою клітковиною.

Щодо епідермісу то зміни характеризувались стоншенням епітеліального шару, акантозом, а при вираженій запальній інфільтрації спостерігалась гіперплазія псевдоепітеліоматозного характеру. Слід зазначити в даному випадку були відсутні специфічні критерії зміни епітеліального шару. При цьому морфологічно були відсутні специфічні критерії і зміни епітеліального шару, щоб підтверджували причинно-наслідковий фактор захворювання. Гіпоплазія зустрічалась у одиничних випадках, що підтверджувало не постійність даного показника.

У всіх препаратах взятих в процесі першої хірургічної обробки ранового дефекту постійною гістологічною ознакою був некроз. У більшості випадків у поверхневому шарі рани відмічався фібрин, а також тканинний та клітинний детрит, які були просочені нейтрофільними поліморфноядерними лейкоцитами і еритроцитами порушеної будови (рис. 5.3).

Дана картина виглядала як поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар або так звана смуга первинного некрозу, яка виникає в процесі утворення ранового дефекту різної етіології і мікробних токсинів в зоні дефекту епідермісу. Що ж до товщини цієї смуги, то показник варіював в досить варіабельних межах, також різний показник спостерігався у різних зонах окремого спостереження. Некротично змінений шар, як правило, був гомогенним і слабо базофільним. В деяких випадках ближче до поверхневого шару чітко визначалися петлі утворені артеріальними судинами в стані фібриноїдного некрозу (рис. 5.4, 5.5). Клітинні елементи в некротично змінених тканинах в 83 % спостережень не виявлялися, окрім лише в деяких

випадках була відзначена інфільтрація нейтрофілами і гнійне розплавлення шару некрозу (рис. 5.6).

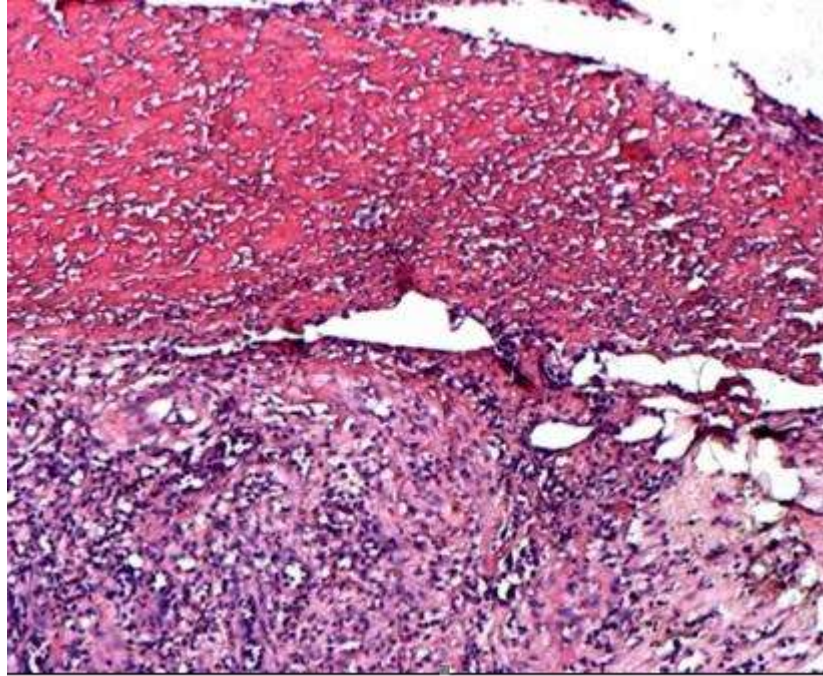


Рисунок 5.3 – Рановий дефект тильної поверхні стопи, лейкоцитарно-некротичний шар. Фарбування гематоксиліном й еозином. х 60

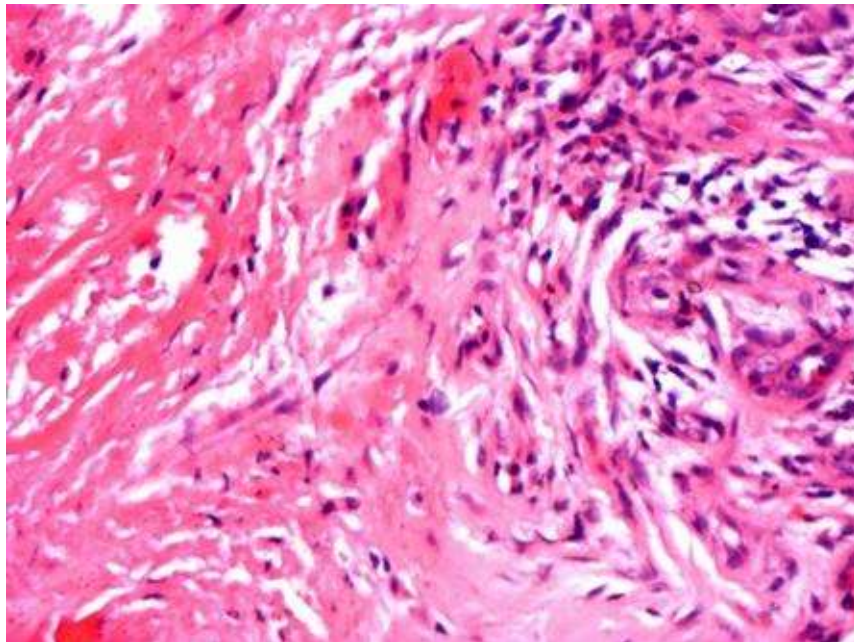


Рисунок 5.4 – Рановий дефект латеральної поверхні гомілки, відмічаються петлі утворені артеріальними судинами в стані фібриноїдного некрозу в поверхневій зоні рани. Фарбування гематоксиліном й еозином. х 150

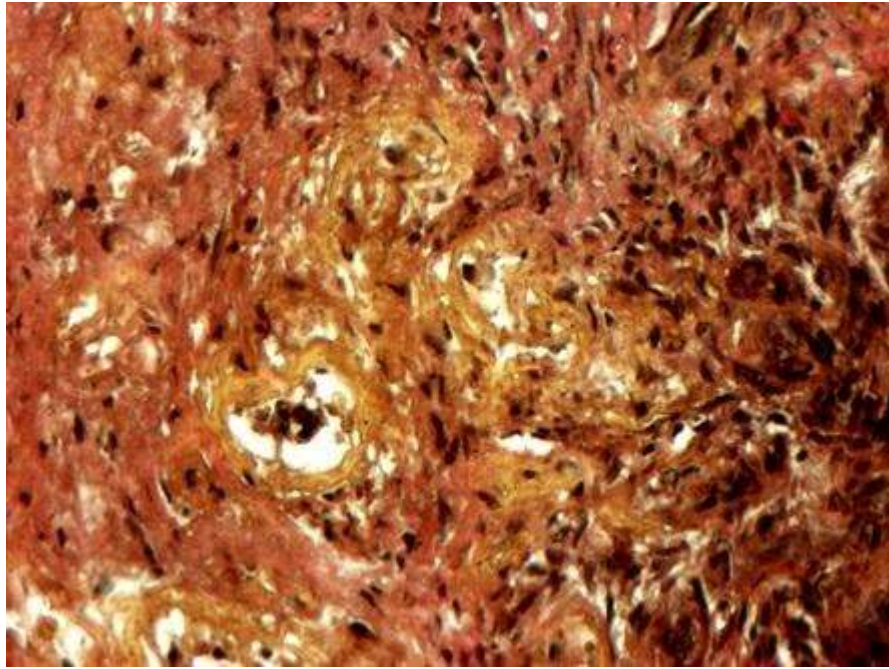


Рисунок 5.5 – Рановий дефект латеральної поверхні гомілки, артеріальні судинні петлі в стані фібриноїдного некрозу в поверхневих шарах рани. Фарбування за Ван Гізоном. x 150

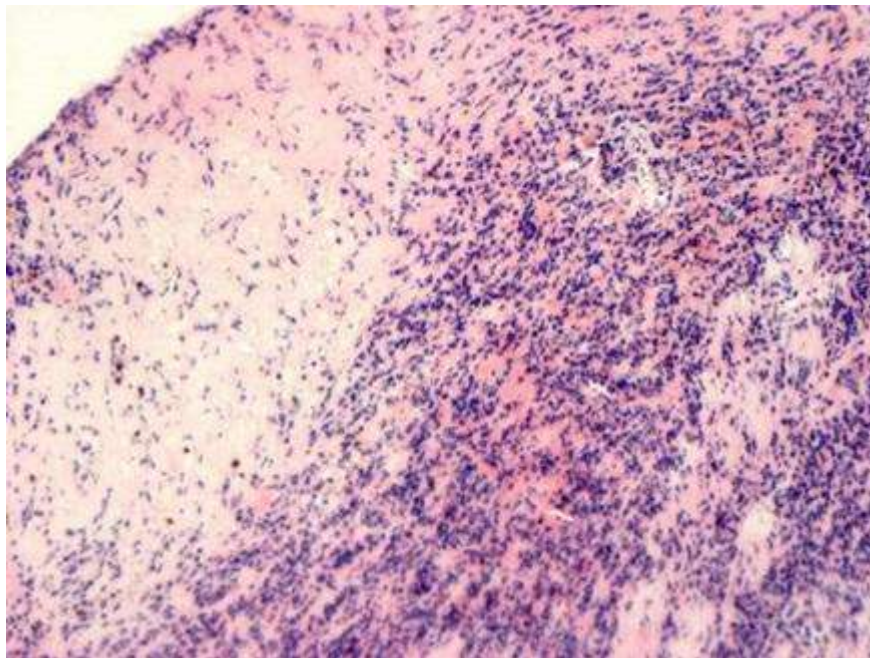


Рисунок 5.6 – Рановий дефект латеральної поверхні гомілки, зона нейтрофільної інфільтрації. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 75

В окремих спостереженнях, а саме у тих, де некротичний шар сформувався не тільки у поверхневих шарах, а й у підлягаючих шарах грануляційної і фіброзної тканини. Зони, де відмічено зони вторинного некрозу, які розміщувались у вигляді тяжів, що проникали в товщу інфільтрату, якого оточували склерозовані судини малого та дрібного калібру. Довжина цих тяжів корельвала із гнійним процесом в рані, чим більш виражений гнійне розплавлення тим більша довжина вторинного некрозу відмічалась в окулярі. В результаті мікробного обсіменіння рани, такі місцеві порушення, як розлад мікроциркуляції, порушення обмінних процесів, гіпоксії тканин рани приводять до збільшення осмотичного тиску тканин, збільшенням гідратації тканин, що веде до гибелі клітин, тобто поширення некрозу. Слід відмітити, що спостерігався некроз адипоцитів, мікроабсцеси, тромбоз судин гемоциркуляторного русла, скупчення крові яка вийшла із судини а також стаз (рис. 5.7).

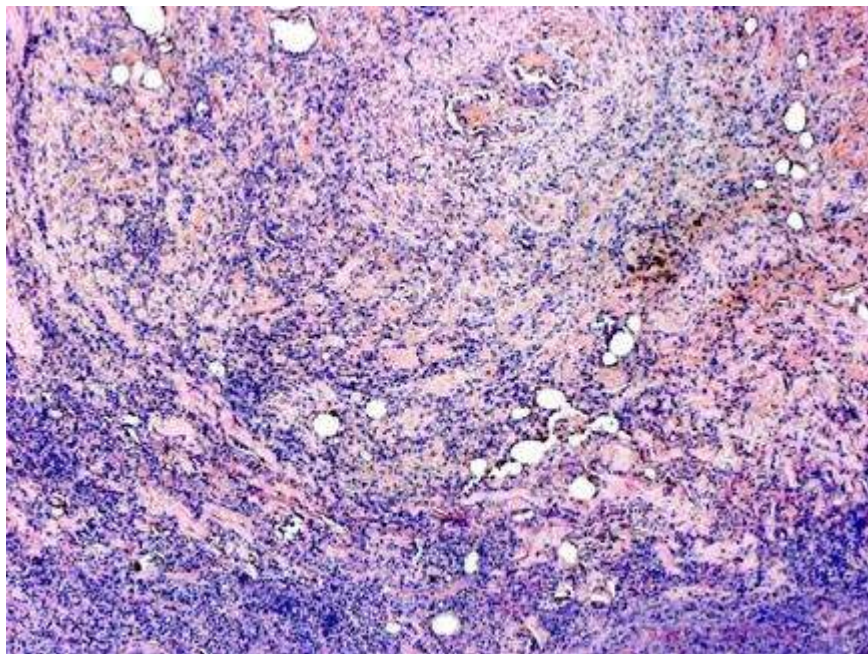


Рисунок 5.7 – Рановий дефект медіальної поверхні гомілки, некроз фіброзної і грануляційної тканини, лейкоцитарна інфільтрація, стаз, тромби в просвіті дрібних судин. Фарбування гематоксиліном й еозином. х 30

При оцінці якісного клітинного складу інфільтрату виявлено, що на межі поверхневого лейкоцитарно-некротичного шару, мали перевагу нейтрофільні поліморфоядерні лейкоцити. Відмічались місця, де вони утворювали мікроабсцеси, а на ділянках, де не було абсцесів, вони розміщувались дифузно по типу флегмони. На периферії цих ділянок у просвіті судин з'являлись тромби, які повністю перекривали просвіт судини що, сприяє формуванню мікронекрозів і поширені площі запального процесу (рис. 5.8).

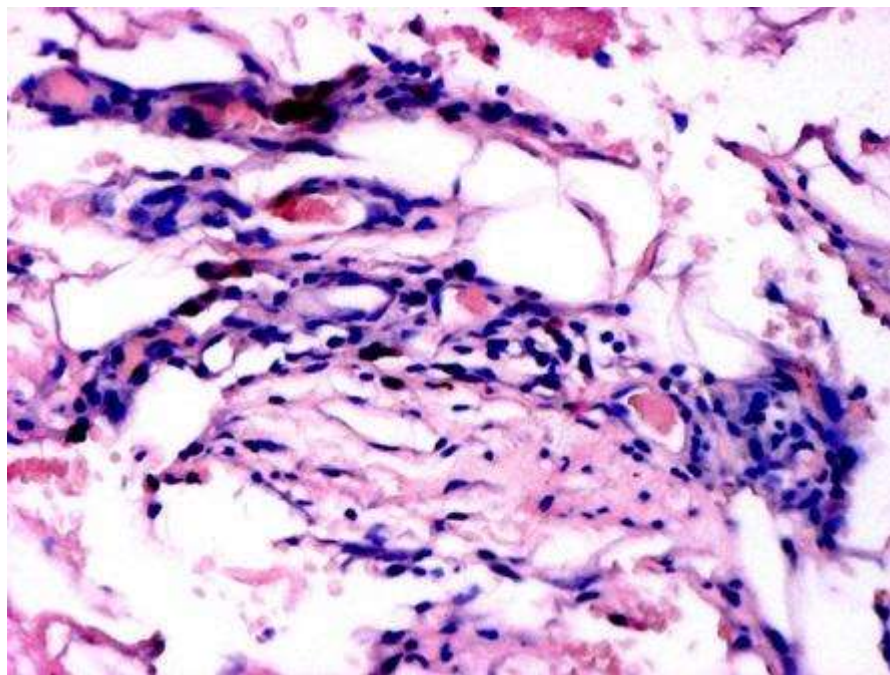


Рисунок 5.8 – Рановий дефект латеральної поверхні гомілки, obtуровані судин тромбом у поверхневих зонах рани, лімфоцитарна інфільтрація.

Фарбування гематоксиліном й еозином. х 150

На мікропрепаратах під лейкоцитарно-некротичним шаром виявлялась грануляційна тканина в різних стадіях дозрівання. Щодо різноманіття судинних реакцій у поверхневих ділянках ран слід відмітити, що архітектоніка капілярної мережі грануляційної тканини мала неправильну будову і розташовувалась під некротичною зоною, спостерігалась тенденція до групування капілярів (рис. 5.9).

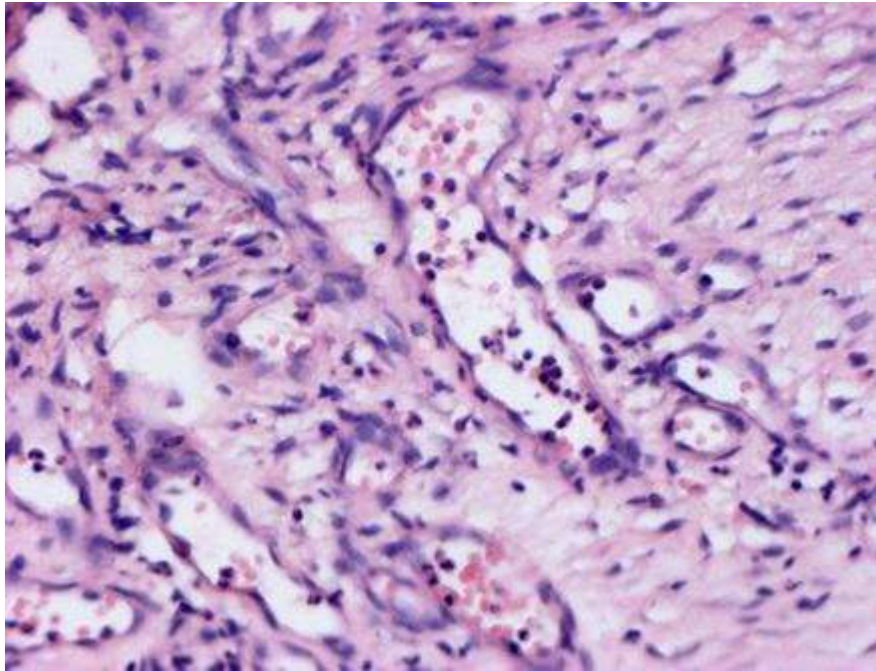


Рисунок 5.9 – Рановий дефект поверхні гомілки, в грануляційній тканині спостерігається групування судин різноманітного калібру. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 150

У даній грануляційній тканині відмічалась осередкова лімфоїдна інфільтрація з домішкою плазматичних клітин. Стінках артеріол і венул були із мукоїдним набряканням і фібриноїдними змінами, аж до фібриноїдного некрозу в деяких судинах, інколи спостерігався виражений периваскулярний набряк. (рис. 5.10). Дані зміни призводять до підвищення проникності судин та лімфостазу, що веде до порушення транскапілярного обміну. Вище описане супроводжується агрегацією й аглютинацією еритроцитів з формуванням тромбів, що відповідає явищам деструктивного тромбоваскуліту (рис. 5.11).

Описані вище зміни судинної системи у верхніх шарах ранового дефекту поєднувались із явищами застійної гіперемії та наявністю багатьох діapedезних крововиливів, скупчень сидерофагів і відкладень гемосидерину (рис. 5.12-5.14).

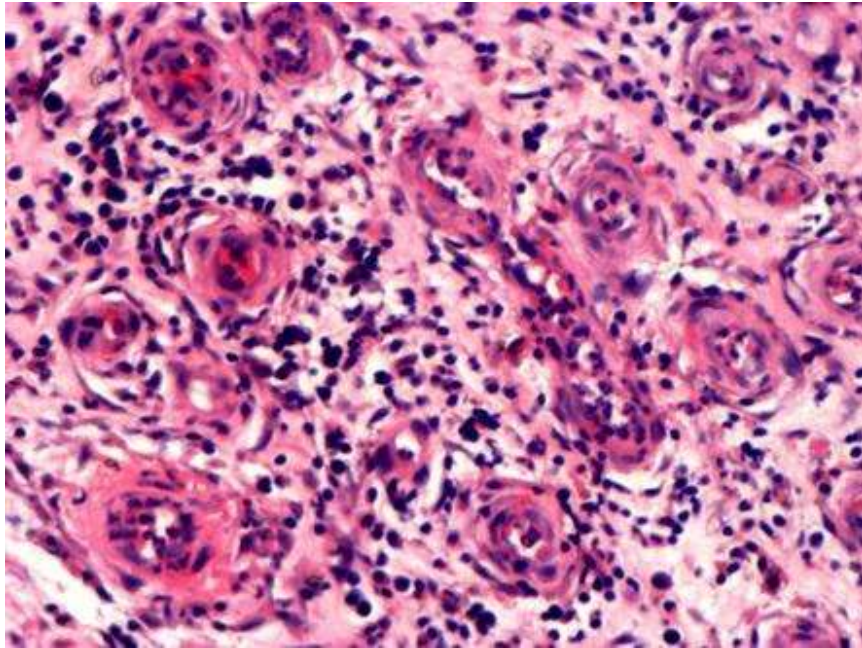


Рисунок 5.10 – Рановий дефект медіальної поверхні гомілки, дистрофічні зміни стінки судин у грануляційній тканині з фібриноїдним некрозом, явища запальної інфільтрації лімфоїдними елементами. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 150

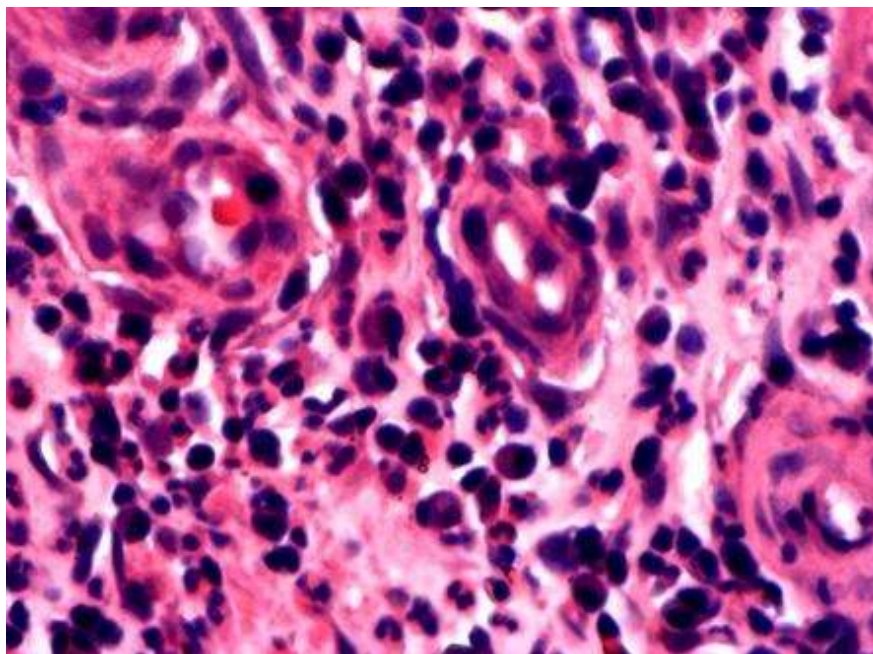


Рисунок 5.11 – Рановий дефект медіальної поверхні гомілки, вміст значної кількості еозинофілів і плазмоцитів в запальному інфільтраті. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 300.

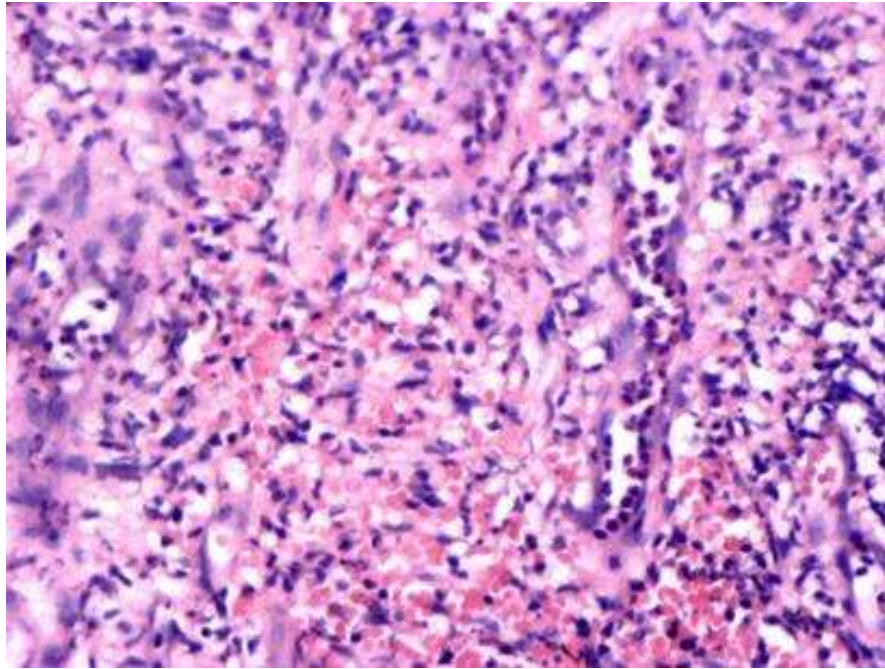


Рисунок 5.12 – Рановий дефект гомілки, спостерігаються діapedезні крововиливи в поверхневих відділах рани. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 150

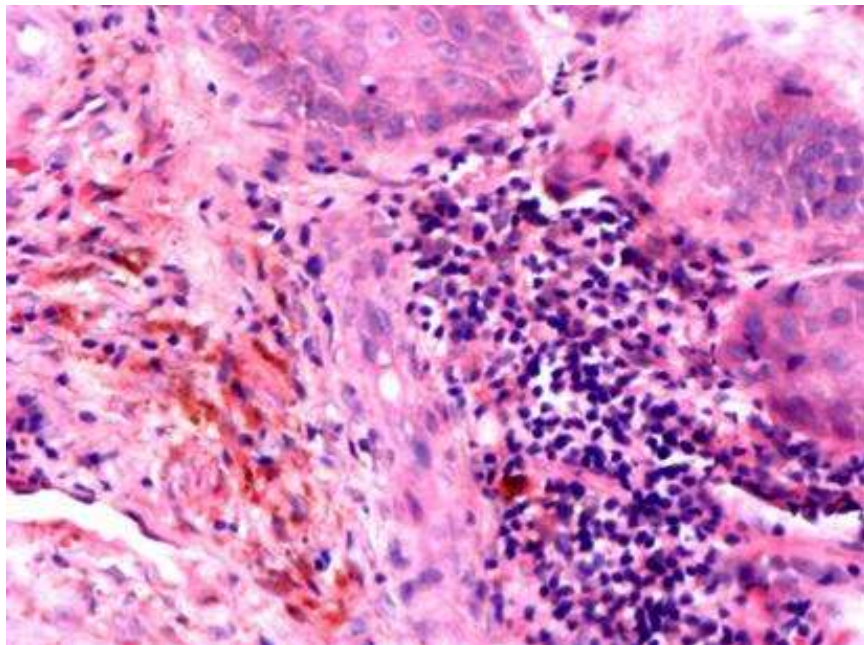


Рисунок 5.13 – Рановий дефект гомілки, спостерігаються лімфоїдні скупчення і гемосидерин на краях рани. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 150

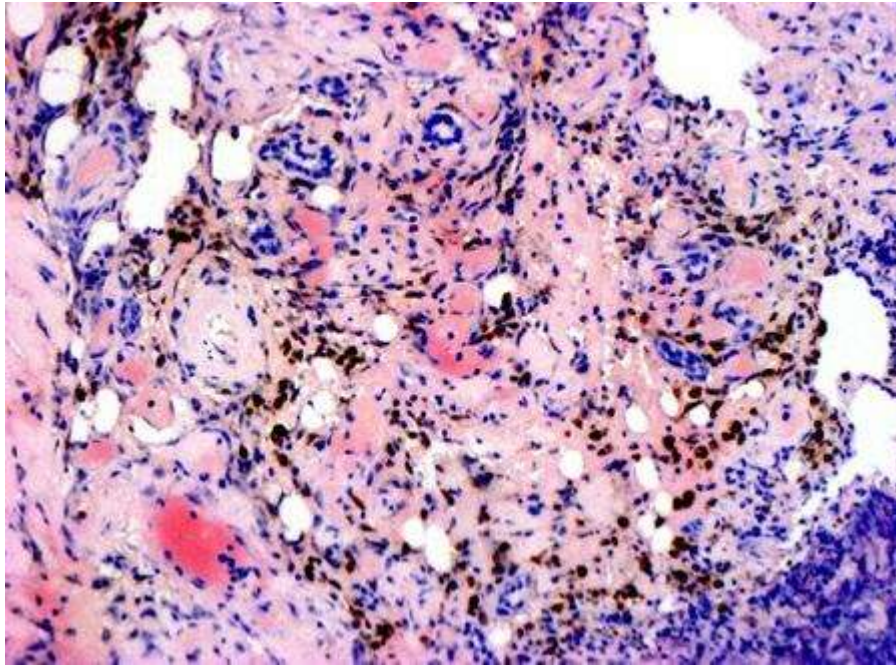


Рисунок 5.14 – Рановий дефект гомілки, на краях рани спостерігається відкладення гемосидерину. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 75

На периферійних ділянках тривалонезаживаючих ранах у більшості випадків різко виражені проліферативні зміни епітеліальних елементів. Внаслідок проліферації життєздатних тканин на краях рани утворюються багат шарові епітеліальні тяжі, що поширюються до відкритої поверхні і утворюють глибокі акантотичні вирости (рис. 5.15). Ядра клітин епітеліального шару на краях рани формують округлу чи злегка оавльну форму, деякі з них пікнотизовані, цитоплазмі притаманний легкий базофільний відтінок. Клітини утворюють до 10 і більш шарів.

При оцінці гістологічних даних у деяких випадках на краях рани спостерігалось формування комірчастих структур, представлених епітеліальними тяжами, між якими знаходилась грануляційна тканина і розширені капіляри, клітковина була набрякла і містила клітини запального інфільтрату (рис. 5.16). У прилягаючих відділах виражені проліферативні зміни тканинних елементів. Спостерігались хаотично орієнтовані пучки грубих фіброзних волокон, що розташовувались на фоні більш пухких

ділянок, а в деяких випадках занурюються безпосередньо в жирову клітковину.

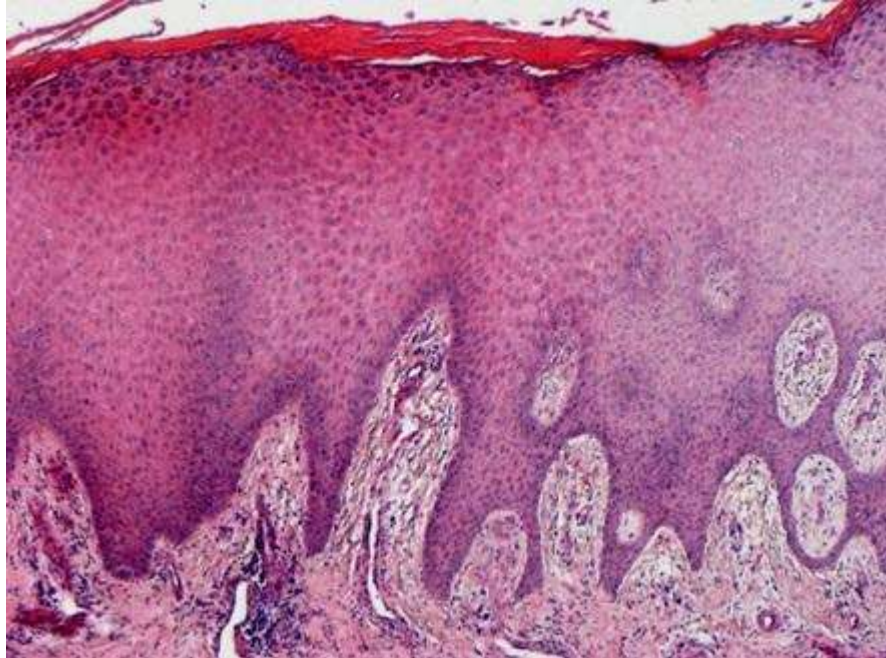


Рисунок 5.15 – Рановий дефект тильної поверхні стопи, формування багат шарових епітеліальних акантотичних тяжів на краях рани. Фарбування гематоксиліном й еозином. х 30



Рисунок 5.16 – Рановий дефект гомілки, спостерігається виражений акантоз багат шарового плоского епітелію на краях рани з формування комірчастих структур. Фарбування гематоксиліном й еозином. х 30

Однією із умов успішного лікування хронічних ран є їх якнайшвидше закриття. Для цього згідно літературних даних інколи використовують вторинні шви. Враховуючи клінічну анатомію нижньої кінцівки, є ділянки, де розташовуються велика кількість сухожилків, судин особливо це стосується тильної поверхні стопи. Окрім цього, у пацієнтів наявний набряк, найчастіше зумовлений діабетичною патологією або варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок. Все вище сказане зумовлює неправильну тактику у випадку використання вторинних швів у даній категорії громадян, так як при спробі звести краї рани, під швами майже завжди, така маніпуляція супроводжується ішемією країв, яка помітна без інструментальної діагностики, що в подальшому призводить до некрозу життєздатних тканин.

Більшість авторів для закриття ран у хворих використовують різні види шкірної пластики. Основним недоліком автодермопластики є ризик розвитку некрозу шкірного клаптя з подальшим його відторгненням, що веде до збільшення тривалості загоєння рани. В останні роки популярним стає вивчення впливу плазми, збагаченої тромбоцитами, в комплексному лікуванні різноманітної патології людського організму.

Наукових праць, в основу яких покладено вивчення ефективності місцевого застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з хронічними ранами різної етіології не так вже і багато.

При гістологічному дослідженні біоматеріалу ранового дефекту у хворих на 14-ту добу після впливу на рановий процес класичною методикою у групі контролю незалежно від етіології спостерігалися однотипні зміни: грануляційна тканина мала осередкове розташування, а її формування починалось від країв дефекту до центру рани і відрізнялася поліморфізмом клітинних елементів, серед яких траплялися нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та гістіоцити. Основу грануляційної тканини становили вертикально розташовані капіляри, стінка яких складалася з одного ряду

ендотеліальних клітин. Траплялися поодинокі фібробласти, які в глибоких шарах рани розміщувалися перпендикулярно до судин. Малодиференційовані фібробласти мали типову будову, веретеноподібну форму та велике ядро з невеликим об'ємом цитоплазми.

Орієнтація їх у грануляційній тканині хаотична, клітини не утворюють скупчень. У тканині виявляються хаотично розташовані дрібні депозити колагену 3-го типу зі слабким ступенем експресії маркера. Колагени 1-го та 4-го типів не виявлені. Сама тканина виглядає набряклою, чітко виражена лейкоцитарна інфільтрація не тільки в поверхневих шарах, а й у ділянці дна (рис. 5.17).

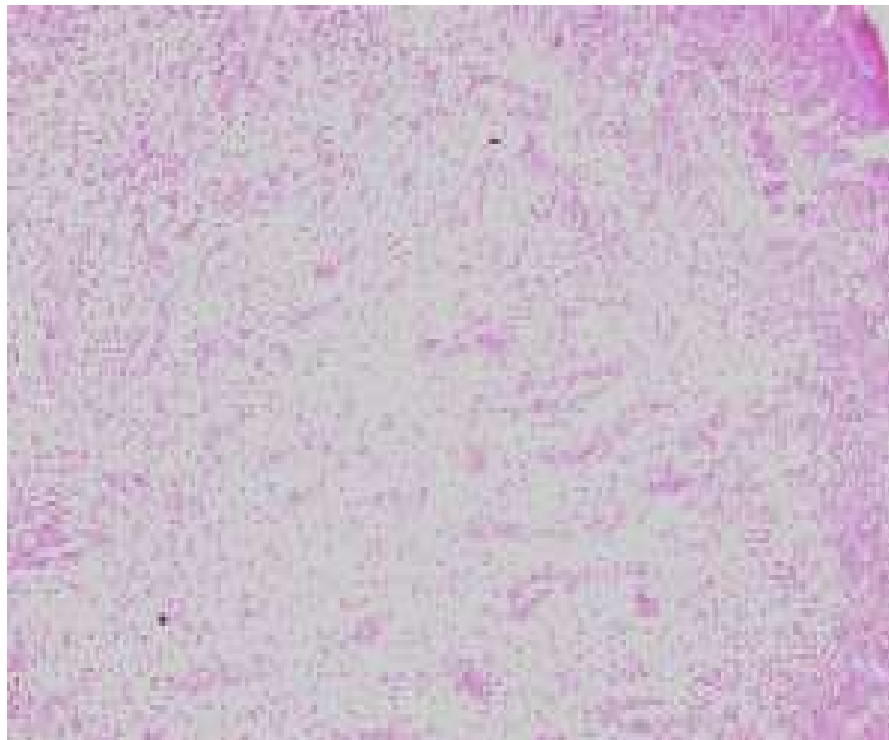


Рисунок 5.17 – Рановий дефект медіальної поверхні гомілки на 14-ту добу (група контролю), молода грануляційна тканина з вертикальною орієнтацією судин, набряком, рясною лейкоцитарною інфільтрацією. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 100

Одночасно з формуванням новоутвореної тканини починається епітелізація рани, яка характеризується міграцією клітин, їх проліферацією та подальшим диференціюванням. У цій групі епітелій представлений осередками проліферуючого плоского епітелію, безладно розташованого в товщі грануляційної тканини, місцями по поверхні з формуванням уривчастого пласта, завтовшки 2–5 клітин. Щільність судин у грануляційній тканині пацієнтів цієї групи становила $(41,0 \pm 10,8)$ од., а площа судин становить $(201 \pm 36,7)$ мкм².

У всіх пацієнтів основної групи на 14-ту добу під впливом плазми, збагаченої тромбоцитами, у ранових дефектах візуально спостерігали яскраві грануляції з вираженою крайовою епітелізацією. Тканини навколо з помірною набряклістю, що можна пояснити наявністю нейропатичного компонента.

При гістологічному дослідженні ран у ці терміни встановлено, що має місце більше за площею закриття ранового дефекту грануляційною тканиною порівняно з групою контролю, в якій серед клітинного масиву переважають фібробласти. З елементів сполучної тканини виявлено лімфоцити, гістіоцити та невелику кількість нейтрофілів. Крім того, виявлено окремі осередки грубих, хаотично орієнтованих колагенових волокон. Вони складаються переважно з колагену 3-го типу, місцями визначаються ніжніші фібрилярні структури колагену 1-го типу. Таким чином, у клітинній структурі грануляційної тканини під впливом тромбоцитів з'являються волокнисті структури, чого не спостерігається у ці ж терміни у групі контролю. Цей факт свідчить про найкраще дозрівання грануляційної тканини під впливом плазми, збагаченої тромбоцитами. Ці дані підтверджуються результатами підрахунку щільності судин та їх діаметра. Кількісний показник щільності судин становить $(45,3 \pm 9,3)$ од., що на 9,5 % більше, ніж у контрольній групі. Площа судин складає $(246,75 \pm 77,20)$ мкм² на 18,3 % більше за порівняльну групу (рис. 5.18).

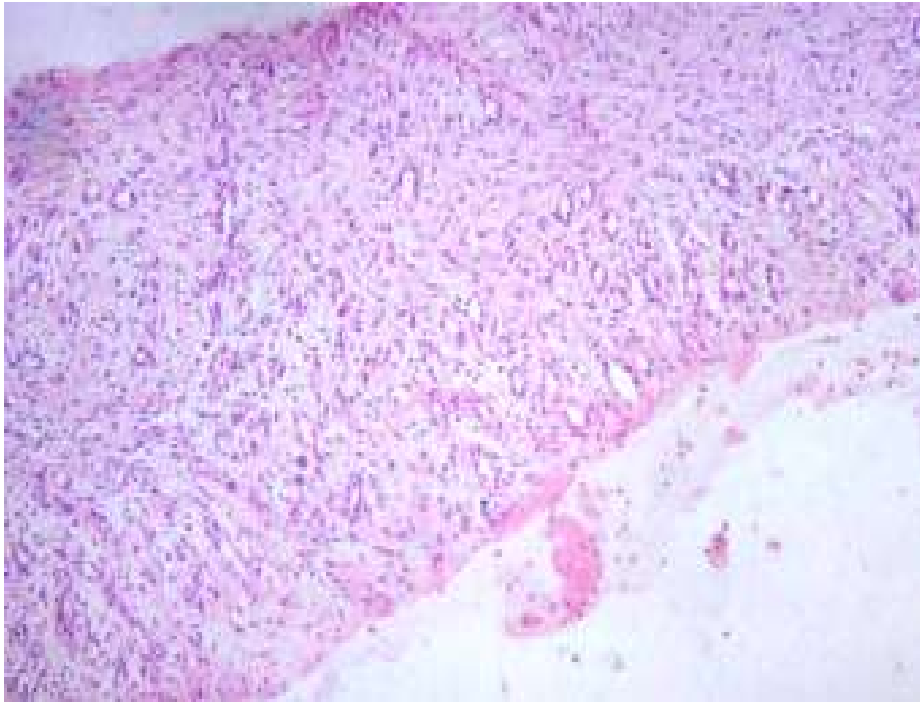


Рисунок 5.18 – Рановий дефект тильної поверхні стопи (основна група), серед хаотично розташованих волокнистих структур безліч дрібних та середніх кровоносних судин, запальна інфільтрація слабо виражена. Фарбування гематоксиліном й еозином. x 100

Отже, підсумовуючи результати викладені вище по тексту, при аналізі гістологічних препаратів отриманих під час першої хірургічної обробки рани, якихось морфологічних особливостей властивих лише діабетичній патології чи патології судин нижніх кінцівок виявлено не було. Шар повнокровних, розширених, неправильної форми, капілярів синусоїдального типу прослідковувався на межі некротично змінених тканин, внаслідок цього виявлялась порушена архітектоніка судинної сітки грануляційної тканини, купчасте розміщення капілярів із тенденцією до склерозування. При оцінці епідермісу відмічено стоншення епітеліального шару, акантоз, спостерігалась гіперплазія псевдоепітеліоматозного характеру.

Постійною гістологічною ознакою був некроз, у поверхневому шарі рани відмічався фібрин, а також тканинний та клітинний детрит, які були просочені нейтрофільними поліморфноядерними лейкоцитами і

еритроцитами порушеної будови. У 83 % спостережень клітинних елементів в некротично змінених тканинах не виявлено, окрім лише в деяких випадках була відзначена інфільтрація нейтрофілами і гнійне розплавлення шару некрозу, де некротичний шар сформувався не тільки у поверхневих шарах, а й у підлягаючих шарах грануляційної і фіброзної тканини відмічено зони вторинного некрозу, які розміщувались у вигляді тяжів, що проникали в товщу інфільтрату, якого оточували склерозовані судини малого та дрібного калібру. Спостерігався некроз адипоцитів, мікроабсцеси, тромбоз судин гемоциркуляторного русла, скупчення крові яка вийшла із судини а також стаз. Під лейкоцитарно-некротичним шаром інколи виявлялась грануляційна тканина на різних стадіях дозрівання. Щодо різноманіття судинних реакцій у поверхневих ділянках ран слід відмітити, що архітектоніка капілярної мережі грануляційної тканини мала неправильну будову і розташовувалась під некротичною зоною, спостерігалась тенденція до групування капілярів. Описані вище зміни судинної системи у шарах ранового дефекту поєднувались із явищами застійної гіперемії та наявністю багатьох діapedезних крововиливів, скупчень сидерофагів і відкладень гемосидерину

Внаслідок проліферації життєздатних тканин на краях рани утворюються багат шарові епітеліальні тяжі, що поширюються до відкритої поверхні і утворюють глибокі акантотичні вирости.

Через 2 тижні після використання класичної методики незалежно від етіології спостерігалися однотипні зміни: грануляційна тканина мала осередкове розташування, формування починалось від країв дефекту до центру рани і відрізнялася поліморфізмом клітинних елементів, серед яких траплялися нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та гістіоцити. Основу грануляційної тканини становили вертикально розташовані капіляри, стінка яких складалася з одного ряду ендотеліальних клітин. Орієнтація фібробластів у грануляційній тканині хаотична, клітини не утворювали скупчень. У тканині виявлялись хаотично розташовані дрібні вclusions

колагену 3-го типу зі слабким ступенем експресії маркера. Колагени 1-го та 4-го типів не виявлені. Сама тканина виглядає набряклою, чітко виражена лейкоцитарна інфільтрація не тільки в поверхневих шарах, а й у ділянці дна. Епітелій представлений осередками проліферуючого плоского епітелію, безладно розташованого в товщі грануляційної тканини, місцями по поверхні з формуванням уривчастого пласта, завтовшки 2–5 клітин. Щільність судин у грануляційній тканині пацієнтів цієї групи становила $(41,0 \pm 10,8)$ од., а площа судин становить $(201 \pm 36,7)$ мкм².

В основній групі у ці ж терміни, під впливом ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами, у ранових дефектах візуально спостерігали яскраві грануляції з вираженою крайовою епітелізацією. Помірна набряклість навколо рани, що можна пояснити наявністю нейропатичного компонента. У грануляційній тканині серед клітинного масиву переважають фібробласти, що не прослідковувалось у групі контролю. Таким чином, у клітинній структурі грануляційної тканини під впливом тромбоцитів з'являються волокнисті структури, чого не спостерігається у групі контролю. Цей факт свідчить про найкраще дозрівання грануляційної тканини під впливом плазми, збагаченої тромбоцитами. Ці дані підтверджуються результатами підрахунку щільності судин та їх діаметра. Кількісний показник щільності судин становить $(45,3 \pm 9,3)$ од., що на 9,5 % більше, ніж у контрольній групі. Площа судин складає $(246,75 \pm 77,20)$ мкм² на 18,3 % більше за групу контролю.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [193, 194, 195, 196, 197].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота є дослідженням, що включало обстеження та хірургічне лікування пацієнтів з трофічними ранами нижніх кінцівок різної етіології. З цією метою оцінено результати лікування 98 пацієнтів, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» за період 2020-2023 роки. Усім пацієнтам проведено клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження, статистична обробка отриманих результатів.

Пацієнти за використаним методом лікування були розділені на три дослідні групи: перша (1 група) – класичні методи лікування трофічних ран – 31 (31,63 %), друга (2 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент (УД) – 34 (34,69 %), третя (3 група) – пацієнти, яким застосовували ультразвуковий дебрідмент + метод PRP+PRF – 33 (33,67 %) пацієнтів.

За результатами аналізу етіологічних чинників (нозології), які сприяли утворенню тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок у пацієнтів дослідних груп варикозна хвороба склала понад 50,0 %.

Серед пацієнтів першої групи було 14 (45,16 %) чоловіків та 17 (54,83 %) жінок віком від 36 до 71 року (в середньому $(58,4 \pm 3,9)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склала $(1,12 \pm 0,89)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в діапазоні від $23,5 \text{ кг/м}^2$ до $34,6 \text{ кг/м}^2$ і перевищував 30 кг/м^2 у 25,81 % осіб.

Серед пацієнтів другої групи було 11 (32,35 %) чоловіків та 23 (67,65 %) жінок віком від 39 до 75 років (в середньому $(61,7 \pm 5,3)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склала $(1,08 \pm 0,65)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в межах від $22,9 \text{ кг/м}^2$ до $32,4 \text{ кг/м}^2$ і перевищував 30 кг/м^2 у 20,59 % осіб.

Серед пацієнтів третьої групи було 14 (42,42 %) чоловіків та 19 (57,58 %) жінок віком від 41 до 69 років (в середньому $(57,7 \pm 5,3)$ роки). Тривалість рани в даній групі в середньому склала $(1,21 \pm 0,72)$ роки. Індекс маси тіла знаходився в межах від $22,9 \text{ кг/м}^2$ до $32,4 \text{ кг/м}^2$ і перевищував 30 кг/м^2 у 27,28 % осіб.

Дослідні групи були репрезентативні за віком ($t=0,2$; $p=0,833$), статтю ($\chi^2=0,008$; $p=0,995$), досліджуваною та супутньою патологією, факторами ризику ($\chi^2=0,004$; $p=0,997$), тривалістю рани ($t=0,14$; $p=0,881$), а також умовами хірургічного лікування (проводилося в одному стаціонарі).

Найчастіше тривалонезаживаючі трофічні виразки локалізувались у нижній третині гомілки, найменше – виразки на стопі. Локалізація трофічної виразки зліва спостерігалася частіше майже у три рази, ніж справа у чоловіків, а у жінок в два рази. Трофічні виразки локалізувались у середній третині гомілки у 26,53 %, у нижній третині гомілки у 61,22%, на рівні стопи – у 12,25%. Розглядаючи топічну локалізацію трофічних ран у 63,20 % пацієнтів дослідних груп переважало ураження медіальної поверхні гомілки.

Найчастішою локалізацією була медіальна поверхня гомілки – у 63,20 %, рідше тривалонезаживаючі трофічні рани локалізувались на стопі (тильна та підошвова поверхні) – у 4.8 % пацієнтів.

Статистичних відмінностей між двома групами за тривалістю існування трофічних виразок ($t=0,22$; $p=0,826$) та їх планіметричними параметрами ($t=0,17$; $p=0,865$) не було. В більшій половини пацієнтів (69,39 %) було діагностовано малі за площею трофічні виразки. І лише у третини були рани розміром до 30 см^2 . Гігантських ран площею $> 30 \text{ см}^2$ в даному дослідженні не було.

Теоретичним підґрунтям до застосування комбінації ультразвукового дебрідменту та PRP стало експериментальне дослідження особливостей морфологічних змін ранового дефекта в динаміці у щурів із моделюванням венозної гіпертензії та цукрового діабету.

Експериментальну частину роботи виконано на 112 здорових білих щурів репродуктивного періоду (5-6 місяців) масою ($200,0 \pm 18,0$) грам. Тварини до дослідження перебували на стандартному харчовому раціоні та питному режимі, згідно з правилами утримання експериментальних тварин.

Всі задіяні в дослідженнях тварини (112 білих щурів) розподілено на 12 груп, які відрізнялись за методом впливу на рановий процес, етіологічною основою ранового процесу та терміном забору матеріалу для морфологічного дослідження. У групах з першої по шосту проводили моделювання цукрового діабету 1 типу шляхом введення у хвостову вену алоксану (15 мг/кг). Розвиток інсулярної недостатності підтверджували через 14 діб шляхом оцінки глікемії (більше 12 ммоль/л). У групах з сьомої по дванадцятку проводили моделювання венозної гіпертензії шляхом перев'язки стегнової вени нижче пахової зв'язки.

Гістологічний аналіз тканин експериментальної рани у щурів із венозною гіпертензією і цукровим діабетом дозволив встановити, що перебіг ранового процесу у тварин обох груп характеризується пролонгацією ексудативної фази і затримкою регенераторного процесу. Встановлено, що у щурів із цукровим діабетом динаміка заживлення ран сповільнена також і по відношенню до тварин із венозною гіпертензією. Застосування усіх зазначених методів впливу сприяє послідовному і прогресивному регенераторному процесу. Однак гістологічно встановлено, що при застосуванні класичної методики лікування процеси репарації виражені мінімально.

Застосування ультразвукового дебрідмента у поєднанні з методом Platelet-rich plasma injections (PRPI) показали найкращий результат. При цьому у щурів із венозною гіпертензією морфологічна картина заживлення максимально відповідає динаміці ранового процесу в нормі.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) відбувається в незалежно від етіології ранового дефекту. Даний процес є основною причиною ушкодження

мембран клітин. Рановий процес завжди супроводжується наявністю мікроорганізмів, внаслідок цього активуються вільнорадикальні процеси, що веде до зміни фізіолого-біохімічних властивостей мембран, що веде до порушення їхньої структури. У процесі ПОЛ утворюються активні форми кисню, які виявляють цитотоксичну дію та впливають на регуляцію процесу поділу клітин та на ліпідні компоненти біомембран. Основні продукти ПОЛ поділяють на первинні та вторинні. Первинні продукти ПОЛ, до яких належать дієнові кон'югати (ДК), утворюються у результаті окиснення поліненасичених вищих жирних кислот на стадії утворення вільних радикалів. Наявність ДК супроводжується утворення вільних радикалів, що свідчить про вільнорадикальний механізм окиснення поліненасичених жирних кислот. Вторинні продукти вільнорадикального окиснення ліпідів утворюються у результаті деструкції гідроперексидів поліненасичених жирних кислот.

Проводять визначення вмісту ДК та активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у гомогенаті тканин дна рани, щоб оцінити процеси ПОЛ. Метод визначення ДК ґрунтується на здатності до інтенсивного ультрафіолетового поглинання у діапазоні 232-234 нм. Вміст гідропероксидів ліпідів визначали за методом принцип якого полягає в тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі $\lambda = 232$ нм. Визначення вмісту ТБК-АП проводили враховуючи їх здатність взаємодіяти в кислому середовищі з кислотою тіобарбітуровою. Дані показники визначали через 7 та 14 діб після моделювання рани та порівнювали різні методи впливу на рановий процес.

У відповідних групах тварин були змодельовані окремо діабетичні та венозні ранові процеси. Хронічні рани венозної етіології є наслідком останньої стадії варикозного розширення вен або перенесеного тромбофлебіту глибоких вен, тобто при порушенні відтоку крові з нижніх

кінцівок. Найчастіше з'являються на внутрішній поверхні гомілки та супроводжуються набряком, а також тяжкістю і сильним болем нижньої третини гомілки. Інший вид рани трапляються у людей, які хворіють цукровим діабетом. Причиною виникнення ранового процесу в першу чергу є порушення з боку артеріальної системи, але в процесі лікування потрібно враховувати, що діабет це системне захворювання, яке уражає всі системи організму.

В процесі аналізу результатів ліпідної пероксидації ліпідів у експерименті, то показники збільшувались у всіх групах, проте прослідковувалось менше вираження у особин із венозною раною. Показники також відрізнялись від методу впливу на рановий процес, кращі результати прослідковувались у групах де використовувались ультразвуковий дебрідмент разом із ін'єкціями плазми збагаченої тромбоцитами. Показники антиоксидантної системи, як протидія продуктам ПОЛ, зменшувались у всіх групах, більшою мірою при цукровому діабеті. Внаслідок запуску ПОЛ та збою в системі антиоксиданти – прооксиданти змінювались рівні ОМП та МСМ. При вивченні показників клітинного та гуморального імунітету відмічалась імунна відповідь організму на рану більш виражена при наявності венозній рані. При ЦД імунна відповідь знижена внаслідок системного впливу захворювання на всі органи та системи. При узагальненні результатів дослідження можна зробити висновок, що запропонована схема впливу на рановий процес має кращі результати порівняно з класичною методикою хірургічної обробки рани та застосування лише дебрідменту.

Оскільки всі пацієнти із дослідними патологіями були в стадії компенсації, пацієнтам двох груп (УД та УД+PRF/PRP) проводилася активна тактика хірургічної обробки тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок. За допомогою ультразвукового апарату Woodpecker Surgic Touch 3rd Generation Piezo Surgery в 2 групах (УД та УД+ PRF/PRP) проводили дебрідмент.

Для очищення гнійно-некротичних ран використовували контактний режим роботи з резонансною частотою 24-26 кГц і потужністю 50 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см².

Для фази регенерації (після 10 доби) використовували безконтактний режим роботи з резонансною частотою 36 кГц і потужністю 0,25-0,75 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см². При цьому об'єм антисептичного середника за хвилину подачі був максимальний.

У третій групі було використано стимулюючий фактор плазми, збагаченої тромбоцитами. Такий матеріал, що містить значну додаткову кількість факторів росту та регенерації, які можна формувати у вигляді згустків для аплікацій та розчину для ін'єкцій. Відомо, що трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), фактор росту, отриманий з тромбоцитів АВ (PDGF-AB), фактор росту ендотелію судин (VEGF) стимулюють поділ та ріст клітин. Автогенна плазма, збагачена чинниками росту, сприяє збільшенню та прискоренню регенерації кісткової тканини та покращує загоєння м'яких тканин.

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після класичного лікування встановлено її зменшення тільки на 1,57 % на 7 добу, на 17,42 % на 14 добу та на 35,03 % через 28 днів. У підгрупі пацієнтів із варикозною хворобою після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 9,55 % на 7 добу, на 18,92 % на 14 добу, на 36,63 % через 28 діб.

Порівнюючи площу загоєння ран у підгрупі пацієнтів із ПТФС після даного типу лікування встановлено зменшення площі на 21,22 % на 7 добу, на 29,83 % на 14 добу, на 53,15 % через 28 діб. У підгрупі пацієнтів із варикозною хворобою після ультразвукового дебрідменту встановлено її

зменшення на 30,73 % на 7 добу, на 36,28 % на 14 добу та на 55,56 % через 28 днів.

Найгірші показники зменшення площі за відповідні терміни спостереження відмічено у підгрупі пацієнтів зі діабетичною ангіопатією. Так після класичного лікування на 7 добу було зменшення площі рани на 9,47 %, на 14 добу – на 20,22 %, на 28 добу – 34,03 %. У підгрупі пацієнтів після ультразвукового дебрідменту на 19,02 %, 38,67 %, 43,42 %, відповідно. Дещо кращі результати відмічено лише після комбінації ультразвукового дебрідменту + Platelet-rich plasma injections (PRPI) – 15,78 %, 37,54 % та 52,82 % відновідно.

Невеликі за розміром ранові дефекти (малих розмірів $\leq 10 \text{ см}^2$) на фоні проведеного УД+PRP/PRF поступово повністю епітелізувалися. Рани середніх та великих розмірів (від 11 до 30 см^2) на фоні даного способу місцевого лікування повністю заповнювалися грануляційною тканиною та були готові до аутодермопластики.

За результатом аналізу застосування УД+PRP/PRF встановлено, що швидкість на 28-ту добу лікування площа рани у 2,25 раза менша від площі рани в пацієнтів без використання PRP мембрани, а швидкість загоєння рани вища в 1,45 рази.

Використання ультразвукового дебрідменту та збагаченої тромбоцитами та факторами росту плазми у місцевому лікуванні ранового дефекту дало можливість досягти загоєння у й поліпшило результати лікування за рахунок прискорення термінів епітелізації порівняно із традиційною терапією. Так серед пацієнтів із ПТФС у 20,68 % спостерігалось повне загоєння рани до 28 днів, у 62,07 % осіб за даний період площа рани значно зменшилася (більше як на 50 %), а у 17,25 % було відмічено рецидив.

Серед пацієнтів із варикозною хворобою у 27,45 % в період до 28 доби відмічено повне загоєння рани, у 70,59 % пацієнтів в період до 2-х місяців, та лише у 1,96 % осіб відмічено рецидив. Серед 18 пацієнтів із діабетичною

ангіопатією у 16,67 % осіб відмічено повне за живлення до 4 тижнів, у 55,56 % пацієнтів зменшення площі рани, проте рецидив спостерігався у 27,78 % осіб.

Зрозуміло, що супутня патологія в будь-якому разі ускладню перебіг гнійно-некротичного процесу на всіх його етапах. І чим більше вона виражена (субкомпенсація) та чим вищий індекс коморбідності (більше сумарне число супутніх захворювань в поєднанні з віком пацієнтів) тим більш затяжний період лікування.

В більшості випадків пацієнти групи УД та УД+PRF/PRP були виписані до 14 доби перебування в стаціонарі. В групі пацієнтів із класичним лікуванням терміни стаціонарного перебування значно більшими (в середньому $(14,72 \pm 0,45)$ дні).

Упродовж використання класичної методики через 2 тижні в незалежності від етіологічного фактора спостерігалися однотипні зміни, що характеризувались осередковим розташуванням грануляційної тканини, формування островків грануляції починалось від країв рани і відрізнялось поліморфізмом клітинних елементів, таких як нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та гістіоцити. Основу грануляційної тканини становили вертикально розташовані капіляри, які складались з одного ряду ендотеліальних клітин. Фібробласти своїм хаотичним розташуванням не утворювали скупчень у грануляційній тканині. Також у тканині виявлялись дрібні включення колагену 3-го типу, які хаотично розташовувались. На рахунок колагенів 1-го та 4-го типів то їх не було виявлено. Тканини виглядали набряклими, лейкоцитарна інфільтрація була чітко виражена не тільки в поверхневих шарах по краю рани, але і у ділянці дна. Епітелій представлений осередками проліферуючого плоского епітелію, який безладно розташовувався в товщі грануляційної тканини, місцями по поверхні з формуванням уривчастого пласта, завтовшки 2–5 клітин. Показник щільності судин у грануляційній тканині особин у групі де

використовувалась класична методика впливу на рановий процес становив $(41,0 \pm 10,8)$ од., а площа судин становила $(201 \pm 36,7)$ мкм².

У групі, де використовувалась методика ультразвукового дебрідменту із ін'єкціями плазми, у ці ж терміни у ранових дефектах візуально спостерігали яскраві грануляції з вираженою крайовою епітелізацією. Незначна набряклість навколо рани, що можна пояснити наявністю нейропатичного компонента. У грануляційній тканині серед клітинного масиву переважають фібробласти, що не прослідковувалось у попередній групі. Таким чином, у клітинній структурі грануляційної тканини під впливом тромбоцитів з'являються волокнисті структури, чого не спостерігається у інших групах. Цей факт свідчить про те, що дозрівання грануляційної тканини під впливом плазми, збагаченої тромбоцитами відбувається швидше. Наявні дані підкріплюються результатами підрахунку щільності судин та їх діаметра. Кількісний показник щільності судин становив $(45,3 \pm 9,3)$ од., що на 9,5 % більше, ніж у попередній групі. Площа судин складає $(246,75 \pm 77,20)$ мкм², що на 18,3 % більше за групу порівняння.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення і наукове обґрунтування вибору інноваційної технології ультразвукового дебрідменту у поєднанні із локальною PRP-терапією (плазмою, збагаченою тромбоцитами) у хворих з тривалонезаживаючими ранами нижніх кінцівок різної етіології

1. Мікроскопічний (морфологічний, гістологічний) аналіз тканин експериментальної рани у щурів із венозною гіпертензією і цукровим діабетом показав, що перебіг ранового процесу у тварин обох груп характеризується пролонгацією ексудативної фази і затримкою регенераторного процесу. Однак, у щурів із цукровим діабетом динаміка заживлення ран сповільнена також і по відношенню до тварин із венозною гіпертензією.

2. При застосуванні ультразвукового дебрідмента у поєднанні з методом Platelet-rich plasma injections (PRPI) в експерименті доведено, що у щурів із венозною гіпертензією морфологічна картина загоєння максимально відповідає динаміці ранового процесу в нормі: на межі ранового дефекту відбувається формування епітеліального валу і ознаки початкової епітелізації. Грануляційна тканина відмежована від інтактної дерми, з відсутністю ексудативної реакції і присутністю ознак її ремоделювання у фіброзну. Нейтрофіли, плазмоцити та макрофаги зменшувалися в кількості, але наростала кількість фібробластів. Відповідно зростала частка колагенових фібрил.

3. Аналіз динаміки змін площі рани у щурів за умов ранового дефекту при цукровому діабеті окремо та при венозній патології окремо, вказують на те, що швидке загоєння експериментальних ран при застосуванні ультразвукового дебрідменту рани зумовлене інтенсивним впливом на першу фазу загоєння рани, при цьому зменшується прояв посттравматичного

запального процесу. На 7–14-ту доби спостерігаються найбільші темпи загоєння рани при застосуванні цієї методики у поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, що пояснюється впливом факторів росту, які містять тромбоцити, на другу фазу ранового процесу, що сприяє розвитку грануляційної тканини

4. Змодельована рана задньої кінцівки призводить до значного ремоделювання її венозного русла, яке характеризувалося вираженим розширенням та повнокров'ям венозних судин, порушенням їх венозної дренажної функції, дистрофічними, некробіотичними, інфільтративними та склеротичними процесами у досліджуваній кінцівці і залежало від його тривалості моделювання, які домінували на 14 добу експерименту.

5. Для очищення гнійно-некротичних ран використовували контактний режим роботи з резонансною частотою 24-26 кГц і потужністю 50 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см². Для фази регенерації використовували безконтактний режим роботи з резонансною частотою 36 кГц і потужністю 0,25-0,75 Вт/см² при амплітуді коливань хвилеводу 0,05 мм і силі струму 10-12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні та у середньому становила 1 хв/1 см². Коли рани були чистими та свіжими, на рани наносили аутологічний PRP у поєднанні з PRF. Залежно від розміру та об'єму рани, 2–4 мл PRP вводили в ранові ложа та підшкірну клітковину навколо ран.

6. У порівнянні з контрольною групою пацієнтів при аналізі гістологічних препаратів встановлено, що в основній групі під впливом ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами, у ранових дефектах візуально спостерігали яскраві грануляції з вираженою крайовою епітелізацією. У клітинній структурі грануляційної тканини під впливом тромбоцитів з'являлися волокнисті структури, чого не спостерігали у групі контролю. Ці дані підтверджено результатами підрахунку щільності судин та їх діаметра.

Кількісний показник щільності судин становив $(45,3 \pm 9,3)$ од., що на 9,5 % більше, ніж у контрольній групі. Площа судин складала $(246,75 \pm 77,20)$ мкм², що на 18,3 % більше за групу контролю.

7. Використання ультразвукового дебрідменту та збагаченої тромбоцитами та факторами росту плазми у місцевому лікуванні ранового дефекту дало можливість досягти загоєння й поліпшити результати лікування за рахунок прискорення термінів епітелізації порівняно із традиційною терапією. Так, серед пацієнтів із ПТФС у 20,68 % спостерігалось повне загоєння рани до 28 днів, у 62,07 % осіб за даний період площа рани значно зменшилася (більше як на 50 %), а у 17,25 % було відмічено рецидив.

Серед пацієнтів із варикозною хворобою у 27,45 % в період до 28 доби відмічено повне загоєння рани, у 70,59 % пацієнтів в період до 2-х місяців та лише у 1,96 % осіб відмічено рецидив. Серед 18 пацієнтів із діабетичною ангіопатією у 16,67 % осіб відмічено повне загоєння рани до 4 тижнів, у 55,56 % пацієнтів – зменшення площі рани, проте рецидив спостерігався у 27,78 % осіб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kapp, S., Miller, C., & Santamaria, N. (2018). The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat. *Journal of Clinical Nursing*, 27(1-2), 182-192.
2. Olsson, M., Järbrink, K., Divakar, U., Bajpai, R., Upton, Z., Schmidtchen, A., & Car, J. (2019). The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*, 27(1), 114-125.
3. Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., Kapp, S., ... & Harding, K. (2022). Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 50
4. Crone, S., Garde, C., Bjarnsholt, T., & Alhede, M. (2015). A novel in vitro wound biofilm model used to evaluate low-frequency ultrasonic-assisted wound debridement. *Journal of wound care*, 24(2), 64-72.
5. LuTheryn, G., Glynne-Jones, P., Webb, J. S., & Carugo, D. (2020). Ultrasound-mediated therapies for the treatment of biofilms in chronic wounds: a review of present knowledge. *Microbial Biotechnology*, 13(3), 613-628.
6. Kotronis, G., & Vas, P. R. (2020). Ultrasound devices to treat chronic wounds: the current level of evidence. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 19(4), 341-349.
7. Fernández-Guarino, M., Bacci, S., Pérez González, L. A., Bermejo-Martínez, M., Cecilia-Matilla, A., & Hernández-Bule, M. L. (2023). The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7487
8. Sapeda, P. M., Paskhalova, Y. S., Mitish, V. A., Chekmareva, I. A., Blatun, L. A., Cosme, E. R., ... & Sokov, R. S. (2020). Ultrasonic cavitation in the treatment of purulent wound occurring against the

- background of juvenile diabetes mellitus and massive immunosuppressive therapy. Clinical case. *Wounds and wound infections. The prof. BM Kostyuchenok journal*, 5(4), 28-33.
9. Chen, H., Yu, Z., Liu, N., Huang, J., Liang, X., Liang, X., ... & Ni, J. (2023). The efficacy of low-frequency ultrasound as an added treatment for chronic wounds: A meta-analysis. *International Wound Journal*, 20(2), 448-457.
 10. Patel, M., & Lantis II, J. C. (2019). Fish skin acellular dermal matrix: potential in the treatment of chronic wounds. *Chronic Wound Care Management and Research*, 59-70.
 11. Browder, S. E., Yohann, A., Filipowicz, T. R., Freeman, N. L., Marston, W. A., Heisler, S., ... & McGinagle, K. L. (2023). Differential impact of missed initial wound clinic visit on 6-month wound healing by race/ethnicity among patients with chronic limb-threatening ischemia. *Wound Repair and Regeneration*, 31(5), 647-654.
 12. Oyebode, O. A., Jere, S. W., & Houreld, N. N. (2023). Current Therapeutic Modalities for the Management of Chronic Diabetic Wounds of the Foot. *Journal of diabetes research*, 1359537. <https://doi.org/10.1155/2023/1359537>
 13. O'Donnell, T. F., Passman, M. A., Marston, W. A., Ennis, W. J., Dalsing, M., Kistner, R. L., ... & Gloviczki, P. (2014). Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*, 60(2), 3S-59S.
 14. Picard, F., Hersant, B., Bosc, R., & Meningaud, J. P. (2015). 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 and Regeneration*, 23(5), 638-643.

15. Cancela, A. M., Lana, J. F., Annichino-Bizzachi, J. M., Belangero, W. D., & Luzo, Â. C. (2014). Use of platelet-rich plasma (PRP) in treating chronic wounds. *Platelet-Rich Plasma: Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries*, 281-288.
16. Liao, X., Liang, J. X., Li, S. H., Huang, S., Yan, J. X., Xiao, L. L., ... & Liu, H. W. (2020). Allogeneic platelet-rich plasma therapy as an effective and safe adjuvant method for chronic wounds. *Journal of Surgical Research*, 246, 284-291.
17. Rainys, D., Samulėnas, G., Kievišas, M., Samulėnienė, E., Pilipaitytė, L., & Rimdeika, R. (2017). Platelet biology and the rationale of PRP therapy in chronic wounds. *European Journal of Plastic Surgery*, 40, 87-96.
18. Tsai, H. C., Lehman, C. W., & Chen, C. M. (2019). Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *Journal of Wound Care*, 28(1), 15-21
19. Qu, W., Wang, Z., Hunt, C., Morrow, A. S., Urtecho, M., Amin, M., ... & Murad, M. H. (2021). The effectiveness and safety of platelet-rich plasma for chronic wounds: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(9), 2407-2417.
20. Iqbal, A., Jan, A., Wajid, M. A., & Tariq, S. (2017). Management of Chronic Non-healing Wounds by Hirudotherapy. *World journal of plastic surgery*, 6(1), 9–17.
21. Frykberg, R. G., & Banks, J. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care*, 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
22. Wang, Z., Wang, Y., Bradbury, N. *et al.* Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep* 10, 21732 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78244-y>

23. Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
24. Torre, J., & Molnar, J. (2021). Chronic Wounds: Overview, The Biology of Wound Healing, Common Chronic Wounds. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/1298452-overview#showall>
25. Bhattacharya, S., & Mishra, R. K. (2015). Pressure ulcers: Current understanding and newer modalities of treatment. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 48(1), 4–16. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.155260>
26. Dormer, K. J., & Gkotsoulas, E. (2022). The Role of Hemodynamic Shear Stress in Healing Chronic Wounds. *Wounds*, 34(11), 254–262. <https://doi.org/10.25270/wnds/21101>
27. Gottrup, F., Dissemond, J., Baines, C., Frykberg, R., Jensen, P. Ø., Kot, J., ... Longobardi, P. (2017). Use of oxygen therapies in wound healing. *Journal of Wound Care*, 26, S1–S42. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.sup5.s1>
28. Beyene, R. T., Derryberry, S. L., & Barbul, A. (2020). The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.002>
29. Childs, D. R., & Murthy, A. S. (2017). Overview of Wound Healing and Management. *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.08.013>
30. Oake, A., Gupta, S., & Pathak, Y. V. (2022). Role of macrophages and immunotherapy in wound healing. *Macrophage Targeted Delivery Systems: Basic Concepts and Therapeutic Applications*, 489–501. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84164-5_22
31. Smit, H. J. (2018). A five-level model for wound analysis and treatment. Wounds UK. OmniaMed Communications Ltd.

32. Lazaro, J. L., Izzo, V., Meaume, S., Davies, A. H., Lobmann, R., & Uccioli, L. (2016). Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *Journal of wound care*, 25(5), 277–287. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.5.277>
33. Brölmann, F. E., Ubbink, D. T., Nelson, E. A., Munte, K., van der Horst, C. M., & Vermeulen, H. (2012). Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *The British journal of surgery*, 99(9), 1172–1183. <https://doi.org/10.1002/bjs.8810>
34. Romeyn, R. L., Jennings, J., & Davies, G. J. (2008). Surgical treatment and rehabilitation of combined complex ligament injuries. *North American journal of sports physical therapy : NAJSPT*, 3(4), 212–225.
35. Lovisari, F., Favarato, M., Giovannini, I., Giudici, R., & Fumagalli, R. (2020). Chest wall pain management after chest wall trauma. *Journal of Visualized Surgery*, 6, 18–18. <https://doi.org/10.21037/jovs.2019.11.01>
36. Patel, R., Urits, I., Wolf, J., Murthy, A., Cornett, E. M., Jones, M. R., Ngo, A. L., Manchikanti, L., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). A Comprehensive Update of Adhesive Capsulitis and Minimally Invasive Treatment Options. *Psychopharmacology bulletin*, 50(4 Suppl 1), 91–107.
37. Nube, V. L., Alison, J. A., & Twigg, S. M. (2023). Diabetic foot ulcers: weekly versus second-weekly conservative sharp wound debridement. *Journal of Wound Care*, 32(6), 383–390. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.6.383>
38. Ziegler, B., Fischer, S., Pieper, D., Mathes, T., Kneser, U., & Hirche, C. (2020). Evidence and Trends in Burn Wound Debridement: An Evidence Map. *Plastic Surgery*. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2292550320928553>
39. Kim, H., Shin, S., & Han, D. (2022). Review of History of Basic Principles of Burn Wound Management. *Medicina (Lithuania)*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina58030400>

40. Skórkowska-Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A., & Szopa, J. (2013). The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.028>
41. Thomas, D. C., Tsu, C. L., Nain, R. A., Arsat, N., Fun, S. S., & Sahid Nik Lah, N. A. (2021). The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102876>
42. Chen, H., Xiao, T., Zhang, L., Liu, N., Liang, X., Li, T., ... Xu, J. (2023). Effect of ultrasound-supported wound debridement in subjects with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *International Wound Journal*, 20(7), 2618–2625. <https://doi.org/10.1111/iwj.14133>
43. Bazaliński, D., Kózka, M., Karnas, M., & Więch, P. (2019). Effectiveness of chronic wound debridement with the use of larvae of *lucilia sericata*. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm8111845>
44. Dhivya, R., Sherin Rashma, R., Vinothini, B., & Pavithra, R. (2018). Extraction and Purification of Papain Enzyme From *Carica Papaya* for Wound Debridement. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 119(15), 1265–1274. Retrieved from <http://www.acadpubl.eu/hub/>
45. Puri, P., Kaur, P., Bhullar, S., & Baliga, S. (2022). Trends in Medicare utilization and reimbursement for wound debridement procedures 2012–2017. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(2), 1136–1139. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1800581>
46. Lázaro-Martínez, J. L., Álvaro-Afonso, F. J., Sevillano-Fernández, D., García-álvarez, Y., Sanz-Corbalan, I., & García-Morales, E. (2020). Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound-assisted wound debridement (UAW) versus standard wound

- treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): An open-label randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/jcm9124032>
47. Sippel, S., Muruganandan, K., Levine, A., & Shah, S. (2011). Review article: Use of ultrasound in the developing world. *International journal of emergency medicine*, 4, 72. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-72>
 48. Duvall, W. L., Croft, L. B., & Goldman, M. E. (2003). Can hand-carried ultrasound devices be extended for use by the noncardiology medical community?. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 20(5), 471–476. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8175.2003.03070.x>
 49. O'Brien, W. D. (2007). Ultrasound-biophysics mechanisms. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.010>
 50. Bovenzi, M., Schust, M., & Mauro, M. (2017). An overview of low back pain and occupational exposures to whole-body vibration and mechanical shocks. *Medicina Del Lavoro*, 108(6), 419–433. <https://doi.org/10.23749/mdl.v108i6.6639>
 51. Ramundo, J., & Gray, M. (2008). Is ultrasonic mist therapy effective for debriding chronic wounds?. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, 35(6), 579–583. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000341470.41191.51>
 52. AIUM Curriculum for Fundamentals of Ultrasound Physics and Instrumentation. (2019). *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(8), 1933–1935. <https://doi.org/10.1002/jum.15088>
 53. Bucur, M. P., Radulescu, M. C., Radu, G. L., & Bucur, B. (2023, June 1). Cavitation-Effect-Based Treatments and Extractions for Superior Fruit and Milk Valorisation. *Molecules*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28124677>

54. Reuter, F., Deiter, C., & Ohl, C. D. (2022). Cavitation erosion by shockwave self-focusing of a single bubble. *Ultrasonics sonochemistry*, *90*, 106131. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106131>
55. Zou, L., Luo, J., Xu, W., Zhai, Y., Li, J., Qu, T., & Fu, G. (2023). Experimental study on influence of particle shape on shockwave from collapse of cavitation bubble. *Ultrasonics sonochemistry*, *101*, 106693. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106693>
56. Alvarez, O. M., Wendelken, M. E., & Granick, M. S. (2019). Debridement of Venous Leg Ulcers With Direct-Contact, Low-Frequency Ultrasound: Results of a Randomized, Prospective, Controlled, Clinical Trial. *Eplasty*, *19*, pb2.
57. Xiaolan, X., Wujie, G., Xiaoyan, T., & Wenlai, C. (2019). A combination of ultrasonic debridement and Shenghong wet dressing in patients with chronic ulcers of the lower limbs. *Journal of International Medical Research*, *47*(10), 4656–4663. <https://doi.org/10.1177/0300060519858033>
58. Gao, H., Chen, J., Zhao, Z., & Wang, G. (2022). A combination of ultrasonic debridement and topical cortex phellodendri compound fluid in patients with diabetic foot ulcers. *Medicine (United States)*, *101*(32). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029604>
59. Kamineni, S., Ruggles, A., & Ashfaq, H. (2019). Ultrasonic debridement with stem cell therapy of suspensory branch desmitis in an equine patient. *Open Veterinary Journal*, *9*(1), 54–57. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i1.10>
60. Kataoka, Y., Kunimitsu, M., Nakagami, G., Koudounas, S., Weller, C. D., & Sanada, H. (2021). Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *International wound journal*, *18*(2), 176–186. <https://doi.org/10.1111/iwj.13509>

61. Gupta, S., Andersen, C., Black, J., de Leon, J., Fife, C., Lantis, J. C., ... Silverman, R. P. (2017). Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 29(9), S19–S36.
62. Kim, Y. S., Rhim, H., Choi, M. J., Lim, H. K., & Choi, D. (2008). High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists. *Korean journal of radiology*, 9(4), 291–302. <https://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.4.291>
63. Chen, H., Yu, Z., Liu, N., Huang, J., Liang, X., Liang, X., Liang, M., Li, M., & Ni, J. (2023). The efficacy of low-frequency ultrasound as an added treatment for chronic wounds: A meta-analysis. *International wound journal*, 20(2), 448–457. <https://doi.org/10.1111/iwj.13893>
64. Bazaliński, D., Kózka, M., Karnas, M., & Więch, P. (2019). Effectiveness of chronic wound debridement with the use of larvae of *lucilia sericata*. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm8111845>
65. Beheshti, A., Shafigh, Y., Parsa, H., & Zangivand, A. A. (2014). Comparison of high-frequency and MIST ultrasound therapy for the healing of venous leg ulcers. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23(6), 969–975. <https://doi.org/10.17219/acem/37353>
66. Amable, P. R., Carias, R. B., Teixeira, M. V., da Cruz Pacheco, I., Corrêa do Amaral, R. J., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*, 4(3), 67. <https://doi.org/10.1186/scri218>
67. Menchisheva, Y., Mirzakulova, U., & Yui, R. (2019). Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing. *International wound journal*, 16(2), 343–353. <https://doi.org/10.1111/iwj.13034>

68. Дживак В. Г. & Кліщ, І. М. (2020). Ефективність збагаченої тромбоцитами плазми крові в індукції загоєння м'язової тканини в експериментальному дослідженні. *Шпитальна Хірургія. Журнал Імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 36–43. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11461>
69. Khalid, K. A., Nawi, A. F. M., Zulkifli, N., Barkat, M. A., & Hadi, H. (2022). Aging and Wound Healing of the Skin: A Review of Clinical and Pathophysiological Hallmarks. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(12), 2142. <https://doi.org/10.3390/life12122142>
70. Xu, J., Gou, L., Zhang, P., Li, H., & Qiu, S. (2020). Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian dental journal*, 65(2), 131–142. <https://doi.org/10.1111/adj.12754>
71. Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in Chronic Wounds. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
72. Frykberg, R. G., & Banks, J. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care*, 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
73. Seeger, M. A., & Paller, A. S. (2015). The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration. *Advances in wound care*, 4(4), 213–224. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0540>
74. Park, J. W., Hwang, S. R., & Yoon, I. S. (2017). Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(8), 1259. <https://doi.org/10.3390/molecules22081259>
75. Conde-Montero, E., de la Cueva Dobao, P., & Martínez González, J. M. (2017). Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date. *Chronic Wound Care Management and Research, Volume 4*, 107–120. <https://doi.org/10.2147/cwcmr.s118655>

76. Meznerics, F. A., Fehérvári, P., Dembrovszky, F., Kovács, K. D., Kemény, L. V., Csupor, D., ... Bánvölgyi, A. (2022). Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11247532>
77. Patel, H., Pundkar, A., Shrivastava, S., Chandanwale, R., & Jaiswal, A. M. (2023). A Comprehensive Review on Platelet-Rich Plasma Activation: A Key Player in Accelerating Skin Wound Healing. *Cureus*, *15*(11), e48943. <https://doi.org/10.7759/cureus.48943>
78. Wallace, H. A., Basehore, B. M., & Zito, P. M. (2022). Wound Healing Phases. *StatPearls*, 0–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262065>
79. Дживак, В. Г., & Кліщ, І. М. (2020). Вплив збагаченої тромбоцитами плазми крові на стан системи протеїнази/інгібітори протеїназ при травматичному ураженні м'язів. *Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини*, (3), 72–79. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11585>
80. Aleksandrowicz, H., Owczarczyk-Saczonek, A., & Placek, W. (2021). Venous Leg Ulcers: Advanced Therapies and New Technologies. *Biomedicines*, *9*(11), 1569. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111569>
81. Abbade, L. P. F., Frade, M. A. C., Pegas, J. R. P., Dadalti-Granja, P., Garcia, L. C., Bueno Filho, R., & Parenti, C. E. F. (2020). Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers – Brazilian Society of Dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*, *95 Suppl 1*(Suppl 1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.06.002>
82. Mansour, M., & Alavi, A. (2019). Martorell ulcer: chronic wound management and rehabilitation. *Chronic Wound Care Management and Research*, *Volume 6*, 83–88. <https://doi.org/10.2147/cwcmr.s172427>

83. Comen, E. A., Bowman, R. L., & Kleppe, M. (2018). Underlying Causes and Therapeutic Targeting of the Inflammatory Tumor Microenvironment. *Frontiers in cell and developmental biology*, 6, 56. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00056>
84. Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(7), 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>
85. Ayuk, S. M., Abrahamse, H., & Houreld, N. N. (2016). The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. *Journal of diabetes research*, 2016, 2897656. <https://doi.org/10.1155/2016/2897656>
86. Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(20), 3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
87. Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
88. Opneja, A., Kapoor, S., & Stavrou, E. X. (2019). Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thrombosis research*, 179, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.001>
89. Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
90. Dzhyvak, V., Khlibovska, O., Datsko, T., & Klishch, I. (2020). Influence of PRP on morphological changes in muscle in the early period after

- traumatic muscle injury in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(6), 171–178. <https://doi.org/10.12775/jehs.2020.10.06.019>
91. Sharda, A., & Flaumenhaft, R. (2018). The life cycle of platelet granules. *F1000Research*, 7, 236. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13283.1>
 92. Blair, P., & Flaumenhaft, R. (2009). Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood reviews*, 23(4), 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>
 93. Lafleur, M. A., Xu, D., & Hemler, M. E. (2009). Tetraspanin proteins regulate membrane type-1 matrix metalloproteinase-dependent pericellular proteolysis. *Molecular biology of the cell*, 20(7), 2030–2040. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-11-1149>
 94. Gross, S. M., & Rotwein, P. (2017). Quantification of growth factor signaling and pathway cross talk by live-cell imaging. *American journal of physiology. Cell physiology*, 312(3), C328–C340. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00312.2016>
 95. Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>
 96. Heldin, C. H., Lu, B., Evans, R., & Gutkind, J. S. (2016). Signals and Receptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(4), a005900. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005900>
 97. Demidova-Rice, T. N., Hamblin, M. R., & Herman, I. M. (2012). Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Advances in skin & wound care*, 25(8), 349–370. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000418541.31366.a3>

98. Scopelliti, F., Cattani, C., Dimartino, V., Mirisola, C., & Cavani, A. (2022). Platelet Derivatives and the Immunomodulation of Wound Healing. *International journal of molecular sciences*, *23*(15), 8370. <https://doi.org/10.3390/ijms23158370>
99. Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin appendage disorders*, *4*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1159/000477353>
100. Lacci, K. M., & Dardik, A. (2010). Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *The Yale journal of biology and medicine*, *83*(1), 1–9.
101. Akingboye, A. A., Giddins, S., Gamston, P., Tucker, A., Navsaria, H., & Kyriakides, C. (2010). Application of autologous derived-platelet rich plasma gel in the treatment of chronic wound ulcer: diabetic foot ulcer. *The journal of extra-corporeal technology*, *42*(1), 20–29.
102. Margolis, D. J., Bartus, C., Hoffstad, O., Malay, S., & Berlin, J. A. (2005). Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, *13*(6), 531–536. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2005.00074.x>
103. Mościcka, P., & Przyłipiak, A. (2021). History of autologous platelet-rich plasma: A short review. *Journal of cosmetic dermatology*, *20*(9), 2712–2714. <https://doi.org/10.1111/jocd.14326>
104. Mota, M. L., Barreto, R. B., Leite, B. R., & Cavalcante, B. C. C. D. (2021). Development of a Device to Obtain Platelet-Rich Plasma (PRP). *Revista brasileira de ortopedia*, *57*(2), 289–294. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721835>
105. Martinez-Zapata, M. J., Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., Expósito, J. A., Bolívar, I., Rodríguez, L., Garcia, J., & Zaror, C. (2016). Autologous

- platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD006899. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3>
106. Basu, D., & Kulkarni, R. (2014). Overview of blood components and their preparation. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 529–537. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144647>
107. Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 16(1), 446–454. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0259>
108. Everts, P. A., Knape, J. T., Weibrich, G., Schönberger, J. P., Hoffmann, J., Overdevest, E. P., Box, H. A., & van Zundert, A. (2006). Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The journal of extra-corporeal technology*, 38(2), 174–187.
109. da Fonseca, L., Santos, G. S., Huber, S. C., Setti, T. M., Setti, T., & Lana, J. F. (2021). Human platelet lysate – A potent (and overlooked) orthobiologic. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 21, 101534. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101534>
110. Bernardi, M., Albiero, E., Alghisi, A., Chierigato, K., Lievore, C., Madeo, D., Rodeghiero, F., & Astori, G. (2013). Production of human platelet lysate by use of ultrasound for ex vivo expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 15(8), 920–929. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.01.219>
111. Przystupski, D., & Ussowicz, M. (2022). Landscape of Cellular Bioeffects Triggered by Ultrasound-Induced Sonoporation. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11222. <https://doi.org/10.3390/ijms231911222>
112. Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2014). Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease

- pathogenesis. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 781857.
<https://doi.org/10.1155/2014/781857>
113. Lian, L., Wang, Y., Draznin, J., Eslin, D., Bennett, J. S., Poncz, M., Wu, D., & Abrams, C. S. (2005). The relative role of PLCbeta and PI3Kgamma in platelet activation. *Blood*, 106(1), 110–117.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-2005>
114. Eymard, F., Ornetti, P., Maillet, J., Noel, É., Adam, P., Legré-Boyer, V., Boyer, T., Allali, F., Gremeaux, V., Kaux, J. F., Louati, K., Lamontagne, M., Michel, F., Richette, P., Bard, H., & GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP, PRP Injection Research Group) (2021). Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 29(10), 3195–3210. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06102-5>
115. Bhan, K., & Singh, B. (2022). Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection in the Management of Rotator Cuff Tendinopathy: A Review of the Current Literature. *Cureus*, 14(6), e26103.
<https://doi.org/10.7759/cureus.26103>
116. Karolczak, K., Soltysik, B., Kostka, T., Witas, P. J., & Watala, C. (2019). Platelet and Red Blood Cell Counts, as well as the Concentrations of Uric Acid, but Not Homocysteinaemia or Oxidative Stress, Contribute Mostly to Platelet Reactivity in Older Adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 9467562. <https://doi.org/10.1155/2019/9467562>
117. Arora, S., & Agnihotri, N. (2017). Platelet Derived Biomaterials for Therapeutic Use: Review of Technical Aspects. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 33(2), 159–167.
<https://doi.org/10.1007/s12288-016-0669-8>

118. Chesnutt, J. K., & Han, H. C. (2013). Effect of Red Blood Cells on Platelet Activation and Thrombus Formation in Tortuous Arterioles. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *1*, 18. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2013.00018>
119. Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J. F., & Mautner, K. (2020). Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, *21*(20), 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
120. Gkini, M. A., Kouskoukis, A. E., Tripsianis, G., Rigopoulos, D., & Kouskoukis, K. (2014). Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, *7*(4), 213–219. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150743>
121. Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, *58*(5), 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>
122. Tomaiuolo, M., Brass, L. F., & Stalker, T. J. (2017). Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interventional cardiology clinics*, *6*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.08.001>
123. Wang, H., & Yang, L. (2023). Applications of injectable hemostatic materials in wound healing: principles, strategies, performance requirements, and future perspectives. *Theranostics*, *13*(13), 4615–4635. <https://doi.org/10.7150/thno.86930>
124. Dhurat, R., & Sukesh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, *7*(4), 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>

125. Neculaes, B., Frelinger, A. L., 3rd, Gerrits, A. J., Gremmel, T., Forde, E. E., Klopman, S., Carmichael, S. L., & Michelson, A. D. (2021). Activation of platelet-rich plasma by pulse electric fields: Voltage, pulse width and calcium concentration can be used to control and tune the release of growth factors, serotonin and hemoglobin. *PloS one*, *16*(4), e0249209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249209>
126. Atashi, F., André-Lévigne, D., Colin, D. J., Germain, S., Pittet-Cuénod, B., & Modarressi, A. (2019). Does non-activated platelet-rich plasma (PRP) enhance fat graft outcome? An assessment with 3D CT-scan in mice. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, *72*(4), 669–675. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.12.039>
127. Yaman, R., & Kinard, T. N. (2022). Platelet rich plasma: hope or hype? *Annals of Blood*. AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/AOB-21-57>
128. Lang, S., Loibl, M., & Herrmann, M. (2018). Platelet-rich plasma in tissue engineering: Hype and hope. *European Surgical Research*. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000492415>
129. Harmon, K. G., & Rao, A. L. (2013). The use of platelet-rich plasma in the nonsurgical management of sports injuries: hype or hope? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.620>
130. Zhou, B., Ren, J., Ding, C., Wu, Y., Hu, D., Gu, G., & Li, J. (2013). Rapidly in situ forming platelet-rich plasma gel enhances angiogenic responses and augments early wound healing after open abdomen. *Gastroenterology research and practice*, *2013*, 926764. <https://doi.org/10.1155/2013/926764>
131. Huang, Q., Wu, T., Guo, Y., Wang, L., Yu, X., Zhu, B., ... Yu, H. (2023). Platelet-rich plasma-loaded bioactive chitosan@sodium alginate@gelatin

- shell-core fibrous hydrogels with enhanced sustained release of growth factors for diabetic foot ulcer healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 234. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123722>
132. Conde Montero, E., Fernández Santos, M. E., & Suárez Fernández, R. (2015). Platelet-rich plasma: Applications in dermatology. *Actas Dermosifiliograficas*. Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021>
133. Sasikumar, P., AlOuda, K. S., Kaiser, W. J., Holbrook, L. M., Kriek, N., Unsworth, A. J., Bye, A. P., Sage, T., Ushioda, R., Nagata, K., Farndale, R. W., & Gibbins, J. M. (2018). The chaperone protein HSP47: a platelet collagen binding protein that contributes to thrombosis and hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 16(5), 946–959. <https://doi.org/10.1111/jth.13998>
134. Tey, R. V., Haldankar, P., Joshi, V. R., Raj, R., & Maradi, R. (2022). Variability in Platelet-Rich Plasma Preparations Used in Regenerative Medicine: A Comparative Analysis. *Stem cells international*, 2022, 3852898. <https://doi.org/10.1155/2022/3852898>
135. Mariani, E., & Pulsatelli, L. (2020). Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms21041328>
136. Sharma, A., Chouhan, K., Bhatia, S., & Dashore, S. (2021). Platelet-Rich Plasma in Androgenetic Alopecia. *Indian dermatology online journal*, 12(Suppl 1), S31–S40. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_328_21
137. Yilmaz, S., Aksoy, E., Doganci, S., Yalcinkaya, A., Diken, A. I., & Cagli, K. (2015). Autologous platelet-rich plasma in treatment of chronic venous leg ulcers: A prospective case series. *Vascular*, 23(6), 580–585. <https://doi.org/10.1177/1708538114563824>
138. Mohammadi, M. H., Molavi, B., Mohammadi, S., Nikbakht, M., Mohammadi, A. M., Mostafaei, S., ... Ghavamzadeh, A. (2017). Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich

- plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfusion and Apheresis Science*, 56(2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.10.020>
139. Suthar, M., Gupta, S., Bukhari, S., & Ponemone, V. (2017). Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *Journal of Biomedical Science*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1>
140. Driver, V. R., Hanft, J., Fylling, C. P., & Beriou, J. M. (2006). A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Management*, 52(6), 68–87.
141. Huber, S. C., de Moraes Martinelli, B., Quintero, M., de Paula, L. Í. S., Cataldo, J. L., de Lima Montalvão, S. A., & Annichino-Bizzacchi, J. M. (2021). A case series of platelet rich plasma in chronic venous ulcers. *Regenerative therapy*, 18, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.03.005>
142. Ullah, A., Jawaid, S. I., Qureshi, P. N. A. A., Siddiqui, T., Nasim, K., Kumar, K., Ullah, S., Sajjad Cheema, M., Kumari, N., & Elias, H. A. (2022). Effectiveness of Injected Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer Disease. *Cureus*, 14(8), e28292. <https://doi.org/10.7759/cureus.28292>
143. Marck, R. E., Middelkoop, E., & Breederveld, R. S. (2014). Considerations on the use of platelet-rich plasma, specifically for burn treatment. *Journal of Burn Care and Research*, 35(3), 219–227. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31829b334e>
144. Schilreff, P., & Alexiev, U. (2022). Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23094928>

145. Jakovija, A., & Chtanova, T. (2023). Skin immunity in wound healing and cancer. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1060258>
146. Piipponen, M., Li, D., & Landén, N. X. (2020). The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21228790>
147. Wang, Z., Qi, F., Luo, H., Xu, G., & Wang, D. (2022). Inflammatory Microenvironment of Skin Wounds. *Frontiers in immunology*, *13*, 789274. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.789274>
148. Tsachiridi, M., Galyfos, G., Andreou, A., Sianou, A., Sigala, F., Zografos, G., & Filis, K. (2019). Autologous Platelet-Rich Plasma for Nonhealing Ulcers: A Comparative Study. *Vascular specialist international*, *35*(1), 22–27. <https://doi.org/10.5758/vsi.2019.35.1.22>
149. Uçar, Ö., & Çelik, S. (2020). Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *International wound journal*, *17*(3), 831–841. <https://doi.org/10.1111/iwj.13344>
150. Nwagwu, V. C., Suh, T., & Okudo, J. (2021). Review on use of platelet-rich plasma for wound care in medicare population. *Wounds International*, *12*(4), 10–13. Retrieved from <https://www.edb.twc.edu.hk/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=154205012&site=ehost-live&scope=site>
151. Lower leg ulcer diagnosis and principles of treatment. (2023). *Journal of Wound Management. Official Journal of the European Wound Management Association*, (July 2023). <https://doi.org/10.35279/jowm2023.24.02.sup01>
152. Shen, Z., Zheng, S., Chen, G., Li, D., Jiang, Z., Li, Y., & Huang, F. (2019). Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of*

- Cosmetic Dermatology*, 18(2), 495–507.
<https://doi.org/10.1111/jocd.12853>
153. Carter, M. J., Fylling, C. P., & Parnell, L. K. (2011). Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty*, 11, e38.
154. Wang, Z., Feng, C., Chang, G., Liu, H., & Li, S. (2023). The use of platelet-rich plasma in wound healing and vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 29(9), e13444.
<https://doi.org/10.1111/srt.13444>
155. OuYang, H., Tang, Y., Yang, F., Ren, X., Yang, J., Cao, H., & Yin, Y. (2023). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1256081.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256081>
156. Hu, Z., Qu, S., Zhang, J., Cao, X., Wang, P., Huang, S., Shi, F., Dong, Y., Wu, J., Tang, B., & Zhu, J. (2019). Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Patients with Diabetic Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in wound care*, 8(7), 298–308.
<https://doi.org/10.1089/wound.2018.0842>
157. Qu, W., Wang, Z., Hunt, C., Morrow, A. S., Urtecho, M., Amin, M., ... Murad, M. H. (2021). The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(9), 2407–2417.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.030>
158. Tatsis, D., Vasalou, V., Kotidis, E., Anestiadou, E., Grivas, I., Cheva, A., Koliakos, G., Venetis, G., Pramateftakis, M. G., Ouzounidis, N., & Angelopoulos, S. (2021). The Combined Use of Platelet-Rich Plasma and

- Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes Healing. A Review of Experimental Models and Future Perspectives. *Biomolecules*, *11*(10), 1403. <https://doi.org/10.3390/biom11101403>
159. Ramaswamy Reddy, S. H., Reddy, R., Babu, N. C., & Ashok, G. N. (2018). Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, *22*(3), 367–374. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_93_18
160. Ni, X., Shan, X., Xu, L., Yu, W., Zhang, M., Lei, C., ... Wang, B. (2021). Adipose-derived stem cells combined with platelet-rich plasma enhance wound healing in a rat model of full-thickness skin defects. *Stem Cell Research and Therapy*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02257-1>
161. Wang, Z., Xing, H., Hu, H., Dai, T., Wang, Y., Li, Z., ... Liu, B. (2018). Intraglandular transplantation of adipose-derived stem cells combined with platelet-rich fibrin extract for the treatment of irradiation-induced salivary gland damage. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *15*(1), 795–805. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5497>
162. Raposio, E., Bertozzi, N., Bonomini, S., Bernuzzi, G., Formentini, A., Grignaffini, E., & Pio Grieco, M. (2016). Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, *28*(4), 126–131.
163. Burgos-Alonso, N., Lobato, I., Hernández, I., Sebastian, K. S., Rodríguez, B., Grandes, G., & Andia, I. (2017). Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers. *International journal of molecular sciences*, *18*(12), 2561. <https://doi.org/10.3390/ijms18122561>
164. Chen, J., Wan, Y., Lin, Y., & Jiang, H. (2020). The application of platelet-rich plasma for skin graft enrichment: A meta-analysis. *International Wound Journal*, *17*(6), 1650–1658. <https://doi.org/10.1111/iwj.13445>

165. Abbade, L. P. F., Ferreira, R. S., Jr, Dos Santos, L. D., & Barraviera, B. (2020). Chronic venous ulcers: a review on treatment with fibrin sealant and prognostic advances using proteomic strategies. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 26, e20190101. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0101>
166. Burhan, A., Khusein, N. B. A., & Sebayang, S. M. (2022). Effectiveness of negative pressure wound therapy on chronic wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Belitung nursing journal*, 8(6), 470–480. <https://doi.org/10.33546/bnj.2220>
167. Lin, D. Z., Kao, Y. C., Chen, C., Wang, H. J., & Chiu, W. K. (2021). Negative pressure wound therapy for burn patients: A meta-analysis and systematic review. *International wound journal*, 18(1), 112–123. <https://doi.org/10.1111/iwj.13500>
168. Al-Masawa, M. E., Alshawsh, M. A., Ng, C. Y., Ng, A. M. H., Foo, J. B., Vijakumaran, U., ... Law, J. X. (2022). Efficacy and safety of small extracellular vesicle interventions in wound healing and skin regeneration: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Theranostics*, 12(15), 6455–6508. <https://doi.org/10.7150/thno.73436>
169. He, M., Chen, T., Lv, Y., Song, P., Deng, B., Guo, X., Rui, S., Boey, J., Armstrong, D. G., Ma, Y., & Deng, W. (2022). The role of allogeneic platelet-rich plasma in patients with diabetic foot ulcer: Current perspectives and future challenges. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 993436. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.993436>
170. Naves C. C. (2016). The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment. *Advances in wound care*, 5(5), 191–197. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0518>
171. Fleur, P. la, & Argáez, C. (2017). Platelet-Rich Plasma Injections for Wound Healing and Tissue Rejuvenation: A Review of Clinical

- Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines. *Platelet-Rich Plasma Injections for Wound Healing and Tissue Rejuvenation: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines*.
172. Wu, S. C., Driver, V. R., Wrobel, J. S., & Armstrong, D. G. (2007). Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular health and risk management*, 3(1), 65–76.
 173. Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. J., Martinez-Blanco, M. D. R., Mollinedo-Montaña, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R., & Garza-Veloz, I. (2019). Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(11), 714. <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
 174. Boyko, T. V., Longaker, M. T., & Yang, G. P. (2018). Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Advances in wound care*, 7(2), 57–67. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0697>
 175. Ji, S., Liu, X., Huang, J., Bao, J., Chen, Z., Han, C., Hao, D., Hong, J., Hu, D., Jiang, Y., Ju, S., Li, H., Li, Z., Liang, G., Liu, Y., Luo, G., Lv, G., Ran, X., Shi, Z., Tang, J., ... Xia, Z. (2021). Consensus on the application of negative pressure wound therapy of diabetic foot wounds. *Burns & trauma*, 9, tkab018. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab018>
 176. Gould, L., Stuntz, M., Giovannelli, M., Ahmad, A., Aslam, R., Mullen-Fortino, M., ... Gordillo, G. M. (2016). Wound healing society 2015 update on guidelines for pressure ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 24(1), 145–162. <https://doi.org/10.1111/wrr.12396>
 177. Burian, E. A., Sabah, L., Karlsmark, T., Kirketerp-Møller, K., Moffatt, C. J., Thyssen, J. P., & Ågren, M. S. (2022). Cytokines and Venous Leg Ulcer Healing-A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6526. <https://doi.org/10.3390/ijms23126526>

178. Khan, M. N., & Davies, C. G. (2006). Advances in the management of leg ulcers – the potential role of growth factors. *International wound journal*, 3(2), 113–120. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2006.00211.x>
179. Russo, S., Landi, S., & Courric, S. (2022). Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, 14, 1–10. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S327191>
180. Samuelson, E. M., Ebel, J. A., Reynolds, S. B., Arnold, R. M., & Brown, D. E. (2020). The Cost-Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Compared With Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 36(12), 3072–3078. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.07.027>
181. Monika, P., Chandraprabha, M. N., Rangarajan, A., Waiker, P. V., & Chidambara Murthy, K. N. (2022). Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. *Frontiers in nutrition*, 8, 791899. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.791899>
182. Xu, P., Wu, Y., Zhou, L., Yang, Z., Zhang, X., Hu, X., Yang, J., Wang, M., Wang, B., Luo, G., He, W., & Cheng, B. (2020). Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns & trauma*, 8, tkaa028. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa028>
183. De Angelis, B., D’Autilio, M. F. L. M., Orlandi, F., Pepe, G., Garcovich, S., Scioli, M. G., Orlandi, A., Cervelli, V., & Gentile, P. (2019). Wound Healing: In Vitro and In Vivo Evaluation of a Bio-Functionalized Scaffold Based on Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma in Chronic Ulcers. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1486. <https://doi.org/10.3390/jcm8091486>

184. Chicharro-Alcántara, D., Rubio-Zaragoza, M., Damiá-Giménez, E., Carrillo-Poveda, J. M., Cuervo-Serrato, B., Peláez-Gorrea, P., & Sopena-Juncosa, J. J. (2018). Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *Journal of functional biomaterials*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.3390/jfb9010010>
185. Sell, S. A., Ericksen, J. J., Reis, T. W., Droste, L. R., Bhuiyan, M. B., & Gater, D. R. (2011). A case report on the use of sustained release platelet-rich plasma for the treatment of chronic pressure ulcers. *The journal of spinal cord medicine*, 34(1), 122–127. <https://doi.org/10.1179/107902610X12923394765616>
186. Gurtner, G. C., & Chapman, M. A. (2016). Regenerative Medicine: Charting a New Course in Wound Healing. *Advances in wound care*, 5(7), 314–328. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0663>
187. Pang, C., Ibrahim, A., Bulstrode, N. W., & Ferretti, P. (2017). An overview of the therapeutic potential of regenerative medicine in cutaneous wound healing. *International wound journal*, 14(3), 450–459. <https://doi.org/10.1111/iwj.12735>
188. Kolimi, P., Narala, S., Nyavanandi, D., Youssef, A. A. A., & Dudhipala, N. (2022). Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*, 11(15), 2439. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>
189. Liu, T. J., Zhou, J. N., & Guo, L. H. (2021). Impact of different regenerative techniques and materials on the healing outcome of endodontic surgery: a systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal*, 54(4), 536–555. <https://doi.org/10.1111/iej.13440>
190. Кріцак, М. Ю., Аль Джахані, Н. А., Дзюбановський, І. Я., & Футуйма, Ю. М. (2023). Аналіз показників планіметрії рани при використанні різних методів впливу на рановий процес в

- експерименті. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука (2), 43-48.
191. Гнатюк, М. С., Кріцак, М. Ю., & Аль Джехані Н. А. (2023). Кількісний морфологічний аналіз особливостей ремоделювання венозного русла нижньої кінцівки при експериментальних ранах. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. (1), 78-82.
192. Кріцак, М. Ю., Футуйма, Ю. М., Аль Джехані, Н. А., & Ониськів, М. О. (2023). Вплив ультразвукового дебрідменту в поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука, (1), 38-44.
193. Антонюк-Кисіль, В. М., Дзюбановський, І. Я., Кучерук, Є. Ф., Невмержицький, С. А., Продан, А. М., & Джехані, Н. А. (2021) Відкрита "офісна флебологія" первинного хронічного захворювання вен нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (3), 90-94.
194. Дзюбановський, І. Я., Антонюк-Кисіль, В. М., Кучерук, Є. Ф., Левчук, Р. Д., Аль Джехані, Н. А., & Продан, А. М. (2021). Порівняльна оцінка ендовенозних та гемодинамічних методів корекції хронічної венозної недостатності. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (4), 10–15.
195. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2024). Особливості морфології хронічних ран за умови викопрістання різних методик впливу на рановий процес. Журнал «Перспекиви та інновації науки» Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина». 2(36), 953-963.
196. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Ультразвуковий дебрідмент в комбінації із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології.

Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.). с. 252.

197. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Оцінка ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в поєднанні з ультразвуковим дебрідментом в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. Матеріали LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). с. 159.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Антонюк-Кисіль, В. М., Дзюбановський, І. Я., Кучерук, Є. Ф., Невмержицький, С. А., Продан, А. М., & Джахані, Н. А. (2021). Відкрита "офісна флебологія" первинного хронічного захворювання вен нижніх кінцівок. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 90-94. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.3.12545>
2. Дзюбановський, І. Я., Антонюк-Кисіль, В. М., Кучерук, Є. Ф., Левчук, Р. Д., Аль Джахані, Н. А., & Продан, А. М. (2021). Порівняльна оцінка ендовенозних та гемодинамічних методів корекції хронічної венозної недостатності. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 10–15. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12710>
3. Кріцак, М. Ю., Футуйма, Ю. М., Аль Джахані, Н. А., & Ониськів, М. О. (2023). Вплив ультразвукового дебрідменту в поєднанні з ін'єкціями плазми, збагаченої тромбоцитами, на рановий процес в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (1), 38-44. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.1.13810>
4. Кріцак, М. Ю., Аль Джахані, Н. А., Дзюбановський, І. Я., & Футуйма, Ю. М. (2023). Аналіз показників планіметрії рани при використанні різних методів впливу на рановий процес в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука* (2), 43-48. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.2.13992>
5. Гнатюк, М. С., Кріцак, М. Ю., & Аль Джахані Н. А. (2023). Кількісний морфологічний аналіз особливостей ремоделювання венозного русла нижньої кінцівки при експериментальних ранах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. (1), 78-82. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13722>

6. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2024). Особливості морфології хронічних ран за умови викопристання різних методик впливу на рановий процес. Перспективи та інновації науки. 2(36), 953-963. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-953-962](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-953-962)
7. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Ультразвуковий дебрідмент в комбінації із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.). с. 252.
8. Аль Джехані Наїф Абдулела М. (2023). Оцінка ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в поєднанні з ультразвуковим дебрідментом в лікуванні тривало незаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології. Матеріали LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). с. 159.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *публікація*;
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *публікація*.

ДОДАТОК В.1


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачовського МОЗ України
 проф. Кліщ І.М.
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1- **Назва впровадження:** застосування ультразвукового дебрідменту в комбінації з PRP в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології
- 2- **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії ФПО, вул. Капчинського 14.
Аль Джехані Наїф Абдулела М
Дзюбановський Ігор Якович.
- 3- **Джерела інформації:** Дзюбановський, І. Я., Антонюк-Кисіль, В. М., Кучерук, Є. Ф., Левчук, Р. Д., Аль Джехані, Н. А., Продан, Р. Д. Порівняльна оцінка ендovenозних та гемодинамічних методів корекції хронічної венотної недостатності. //Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.-2022.- №4.- С. 10–15.
- 4- **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5- **Термін впровадження:** 2023 навчальний рік.
- 6- **Ефективність впровадження:** 95%
- 7- **Зауваження та пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження:
 доцент кафедри хірургії ФПО
 Тернопільського національного медичного університету
 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
 кандидат медичних наук.


 Продан А.М

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р.Д.
 2023 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1- **Назва впровадження:** застосування ультразвукового дебрідменту в комбінації з PRP в лікуванні тривалонезаживаючих ран нижніх кінцівок різної етіології
- 2- **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії ФПО, вул. Капчинського 14.
Аль Джехані Наїф Абдулела М
Дзюбановський Ігор Якович.
- 3- **Джерела інформації:** Дзюбановський, І. Я., Антонюк-Кисіль, В. М., Кучерук, Є. Ф., Левчук, Р. Д., Аль Джехані, Н. А., Продан, Р. Д. Порівняльна оцінка ендовенозних та гемодинамічних методів корекції хронічної венозної недостатності. //Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.-2022.-№4.- С. 10–15.
- 4- **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** під час лікувального процесу у хірургічному відділенні КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
- 5- **Термін впровадження:** 2023 навчальний рік.
- 6- **Ефективність впровадження:** 95%
- 7- **Зауваження та пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження:

завідувач хірургічного відділення



Паничев В.В