

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени  
С.Д.Асфендиярова»

УДК: 616.5-089

На правах рукописи

**Менчишева Юлия Александровна**

**Применение PRP-терапии для оптимизации процесса заживления  
послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:  
доктор медицинских наук, доцент  
Мирзакулова У.Р.;  
DDM, MPH, PhD, professor Katrova L.

Республика Казахстан  
Алматы, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	5
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	6
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	7
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1 Заживление ран челюстно-лицевой области.....	15
1.1.1 Раны. Определение. Классификация ран.....	15
1.1.2 Стадии раневого процесса.....	15
1.1.3 Рубцы. Классификация рубцов.....	17
1.1.4 Морфологические и патофизиологические особенности раневого процесса в коже.....	18
1.1.5 Распространенность операций на коже и частота осложнений после реконструктивно-пластических и эстетических операции.....	22
1.1.6 Факторы, влияющие на заживление ран и формирование патологических рубцов.....	23
1.1.7 Методы оценки и прогнозирования течения раневого процесса и заживления послеоперационных ран .....	27
1.1.8 Методы оптимизации заживления ран .....	31
1.2 Аутологичная богатая тромбоцитами плазма.....	34
1.2.1 Определение PRP-терапии. История и области применения.....	34
1.2.2 Состав PRP. Влияние PRP на регенерацию.....	35
1.2.3 Методы получения PRP.....	39
1.2.4 Эффективность применения PRP для заживления послеоперационных ран мягких тканей (систематический обзор).....	42
1.2.5 Влияние PRP на формирование и качество рубцов.....	49
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	51
2.1 Дизайн исследования.....	51
2.2 Материалы исследования.....	51
2.3 Методы исследования.....	58
2.4 Метод прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде.....	64
2.5 Метод получения и применения PRP.....	64
2.6 Статистический метод обработки данных.....	66
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	67
3.1 Результаты ретроспективного анализа частоты и структуры осложнений в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области.....	67
3.2 Результаты дискриминантного и регрессионного анализов данных клинико-лабораторных исследований у пациентов после реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях в челюстно-лицевой области .....	69

3.3 Анализ результатов клинической эффективности применения PRP....	73
3.4 Анализ результатов планиметрического исследования послеоперационных ран и рубцов в динамике заживления.....	78
3.5 Анализ результатов цитологического исследования мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления.....	86
3.6 Анализ результатов иммуноферментного анализа цитокинов в экссудате послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.....	92
3.7 Анализ результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей вокруг послеоперационных ран и послеоперационных рубцов в динамике заживления.....	96
3.8 Анализ результатов оценки состояния рубцов по шкале POSAS у пациентов после операции.....	106
3.8.1 Результаты оценки состояния рубца по шкале POSAS со стороны врача через 1 месяц после операции.....	106
3.8.2 Результаты оценки состояния рубца по шкале POSAS со стороны врача через 3 месяца после операции.....	109
3.8.3 Результаты оценки состояния рубца по шкале POSAS со стороны пациента .....	115
3.9 Результаты определения дерматологического индекса качества жизни (DLQI) среди пациентов после операции.....	118
<b>4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....</b>	<b>125</b>
4.1 Сравнительная оценка частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций .....	127
4.2 Сравнительная оценка факторов, влияющих на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций .....	128
4.3 Сравнительный анализ результатов оценки влияния PRP-терапии на состояние послеоперационных ран и рубцов в динамике заживления .....	130
4.4 Сравнительная оценка цитологического исследования мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления.....	134
4.5 Сравнительная оценка результатов иммуноферментного анализа цитокинов в экссудате послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.....	136
4.6 Сравнительная оценка результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей вокруг послеоперационных ран и послеоперационных рубцов в динамике заживления.....	139
4.7 Сравнительная оценка результатов определения дерматологического индекса качества жизни среди пациентов после оперативного вмешательства.....	141

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	143
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	147
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	149
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	150
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	177

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Протокол №9 «Последствия термических и химических ожогов, отморожений, ран» от 12 декабря 2014 года.

Протоколы заседаний Экспертного совета РЦРЗ МЗСР РК, 2015:

Протокол №9 «Открытые раны челюстно-лицевой области» от 15 сентября 2015 года;

Протокол №15 «Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования мягких тканей челюстно-лицевой области» от 6 ноября 2015 года;

Протокол №9 «Аномалии челюстно-лицевой области» от 15 сентября 2015 года.

Приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов».

Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации были применены следующие термины с соответствующими определениями:

**Рана** – это повреждение или нарушение нормальной анатомической структуры и функции.

**Операционная рана** – это рана, нанесённая врачом в процессе хирургической операции.

**Заживление раны** – процесс, при котором кожа или другие ткани восстанавливаются после повреждений.

**Регенерация** – биологическая особенность, присущая всем живым организмам и заключающаяся в обновлении, росте или восстановлении клеток и тканей.

**Рубец** – это соединительнотканная структура, возникающая в месте повреждения кожи.

**PRP-терапия** – процедура, в результате которой проводится лечение пациента собственной плазмой крови, обогащенной тромбоцитами

**PRP (Platelet-rich plasma)** – это обогащенная или богатая тромбоцитами плазма.

**Богатая тромбоцитами плазма** – это плазма с высокой концентрацией аутологичных тромбоцитов в малом объеме плазмы, полученной после центрифугирования.

**Факторы роста** — это естественные соединения, способные стимулировать рост, пролиферацию и/или дифференцировку живых клеток.

**Реконструктивно-пластические операции** – оперативные вмешательства, выполняемые с целью устранения деформаций и дефектов какого-либо органа, ткани или поверхности человеческого тела.

**Эстетические операции** – это применение методов пластической хирургии с целью улучшения внешнего вида пациентов.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

PRP – богатая тромбоцитами плазма  
PRF – богатый тромбоцитами фибрин  
ФР – фактор роста  
TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  
FGF – фибробластный фактор роста  
PDGF – тромбоцитарный фактор роста  
IGF-1 и 2 – инсулиноподобный фактор роста  
PDEGF – тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток  
PF-4 – тромбоцитарный фактор  
EGF – эпидермальный фактор роста  
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов  
CTGF – фактор роста соединительной ткани  
KGF – фактор роста кератиноцитов  
HGF – фактор роста гепатоцитов  
MSC – мезенхимальные стволовые клетки  
IL – интерлейкин  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ACD-A – цитрат декстрозы  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением  
PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты  
PRR – паттерн-распознающие рецепторы  
ECM – внеклеточный матрикс  
CCL5 – хемокинлиганд 5  
СОД – супероксиддисмутаза  
ДМСО – диметилсульфоксид  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
БХАК – биохимический анализ крови  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭОС – электрическая ось сердца  
PSV – пиковая систолическая скорость  
EDV – конечная диастолическая скорость  
PI – систолодиастолический индекс, индекс Стюарта  
RI – индекс резистентности, индекс Геслинга  
POSAS – Patient and Observer Scar Assessment Scale, шкала оценки рубцов со стороны врача и пациента  
DLQI (ДИКЖ) – дерматологический индекс качества жизни

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

По статистическим данным Республиканского центра развития здравоохранения ежегодно в Республике Казахстан в среднем проводится 47 438 операций на коже и подкожно-жировой клетчатке. Широкое распространение получают реконструктивно-пластические и эстетические операции в челюстно-лицевой области [1–4]. Некоторые заболевания челюстно-лицевой области требуют проведения нескольких операций. Хирургическое вмешательство не может не влиять на состояние организма пациента и исходы лечения [5, 6]. По данным различных авторов осложнения после реконструктивных операций составляют от 8 до 32% [7, 8]. Даже современные хирургические технологии не позволяют избежать гнойно-некротических осложнений в послеоперационном периоде, частота которых может достигать 50% [9].

Особое значение приобретает проблема формирования «идеального» рубца после проведения оперативного лечения [4, 10]. Качество послеоперационного рубца зависит от общего состояния организма, характера заболевания, опыта хирурга, вида шовного материала и множества других факторов [5, 11–13].

Перед операцией хирурги стремятся определить прогноз для заживления раны на основании исходных данных общего состояния организма и местного состояния тканей [14]. Прогноз в раннем послеоперационном периоде определяет вероятность первичного заживления раны и опасность развития инфекционных осложнений, а отдаленный прогноз предусматривает оценку качества будущего рубца и его значение для конкретного пациента [15]. Для определения прогноза заживления ран врач-хирург обращает внимание на натяжение тканей на линии швов, на соответствие направления раны линиям Лангера или естественным складкам, на кровообращение в тканях, окружающую рану [16].

Изменения, происходящие в послеоперационном периоде, направлены на ликвидацию последствий хирургического вмешательства и стабилизацию состояния организма. При наличии сопутствующей патологии, при присоединении инфекционного фактора функциональные процессы, необходимые для заживления послеоперационных ран, могут отклоняться от детерминированных алгоритмов [17].

По мнению ряда авторов, сосудистая сеть кожи челюстно-лицевой области развита очень хорошо, в связи с чем раны данной области заживают быстрее по сравнению с другими анатомическими областями [18, 19]. Любое оперативное вмешательство вызывает нарушение микроциркуляции в операционной зоне и сопровождается воспалительной реакцией. При недостаточном кровоснабжении тканей вокруг раны возникает опасность развития осложнений [20]. Даже при первичном заживлении раны,



сопровождающемся снижением кровоснабжения, рубец формируется и созревает медленнее, а качество его хуже [21].

Ежегодно разрабатываются способы оптимизации процесса заживления послеоперационных ран различных областей и предлагаются методы, позволяющие сократить число осложнений в послеоперационном периоде. Учитывая медико-социальную значимость проблемы заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области и влияние результатов оперативного лечения на психо-эмоциональное состояние пациентов и их профессиональную деятельность, разработка методов, направленных на оптимизацию процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, уменьшение количества осложнений и улучшение внешнего вида рубцов, остается актуальной проблемой.

Одним из способов оптимизации процесса регенерации является PRP-терапия. PRP-терапия – это название метода, основанного на использовании аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (Platelet-rich plasma – PRP) для лечения различных заболеваний, в том числе ран кожи – острых, хронических и послеоперационных, особенно при замедленной регенерации [22]. PRP содержит цитокины, факторы роста, хемокины и фибрин, полученные из крови пациента, механизм действия которых заключается в молекулярной и клеточной индукции нормального процесса ранозаживления [23]. Согласно литературным данным при использовании аутологичной богатой тромбоцитами плазмы достоверно быстрее наступает полная эпителизация раны, чем при использовании традиционных методов лечения [24–26]. PRP-терапия широко применяется в различных областях медицины: в общей хирургии, травматологии, гинекологии, дерматологии, офтальмологии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. По мнению ряда авторов, применение PRP-терапии является экономически эффективным методом лечения и приводит к уменьшению осложнений и затрат на лечение, положительно влияя на качество жизни пациентов [27–29].

В Республике Казахстан проведены научные исследования, посвященные применению богатой тромбоцитами плазмы в дентальной имплантации в геронтостоматологии, в пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии для оптимизации процесса репаративной регенерации при оперативном лечении костных дефектов, переломов челюстей, заполнении полостей после удаления кист, ретинированных зубов. Ботабаев Б.К. в работе по комплексной реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии в послеоперационном периоде применял обогащенную тромбоцитами плазму в сочетании с аутокостным материалом с целью улучшения репаративной регенерации костной раны при дентальной имплантации [30]. Разработке и изучению ранозаживляющих свойств новых раневых покрытий на основе амниотической мембраны и богатой тромбоцитами аутологичной плазмы посвящена работа Умбаева Б.А. [31].

По данным зарубежной литературы применение PRP-терапии ускоряет наступление полной эпителизации раны, способствует профилактике осложнений, способствует уменьшению болей и сокращению сроков реабилитации, уменьшает рубцевание [25, 26, 28]. В то же время, контролируемых исследований, посвященных регенерации мягких тканей после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области, особенно у пациентов с риском развития осложнений на фоне сопутствующих заболеваний, а также работ, посвященных оценке отдалённых результатов оперативного лечения и удовлетворенности пациента внешним видом рубца на лице, на наш взгляд, по-прежнему недостаточно.

Способы получения PRP, по литературным данным, во многом различаются по рекомендуемым кратности, скорости и времени центрифугирования, что объясняет отсутствие стандартизированных способов получения и методов применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы [32, 33].

**Цель:** оценка эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.

**Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективный анализ случаев послеоперационных осложнений после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы.

2. С помощью дискриминантного анализа факторов риска и логистической регрессии вывести формулу, позволяющую проводить прогноз возможных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение реконструктивно-пластических и эстетических операций.

3. Изучить и проанализировать влияние PRP-терапии на заживление послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области с использованием современных методов диагностики: измерения ширины рубцов в динамике с помощью микрометра и программы ImageJ, цитологического и иммуноферментного анализа раневого отделяемого, ультразвукового исследования.

4. Определить качество жизни и удовлетворенность пациентов результатами лечения с применением PRP терапии.

**Научная новизна**

1. На основании ретроспективного анализа послеоперационных осложнений после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 ГKB №5 выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на заживление послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.

2. Впервые с помощью дискриминантного анализа и логистической регрессии разработана формула расчета повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области.

3. Впервые проведена планиметрия послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области в динамике заживления с помощью компьютерной программы ImageJ.

4. Обоснована и доказана эффективность применения PRP для оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, которая проявлялась: по результатам цитологического анализа в оптимизации всех стадий процесса заживления послеоперационных ран; по результатам иммуноферментного анализа в противовоспалительном действии PRP и в повышении активности клеток-фибробластов в фазе пролиферации; по данным ультразвукового исследования – в уменьшении инфильтрации и лимфостаза мягких тканей вокруг послеоперационной раны.

5. Применение PRP-терапии по результатам определения DLQI (дерматологического индекса качества жизни) способствовало повышению качества жизни пациентов после оперативного лечения, позволило улучшить эстетический вид рубцов по данным оценки состояния рубцов в челюстно-лицевой области пациентами и врачами по шкале POSAS через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства.

#### **Практическая значимость**

1. Разработанная нами формула прогноза развития осложнений в раннем послеоперационном периоде позволила выявить пациентов с повышенной вероятностью развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

2. Предлагаемый метод оптимизации заживления послеоперационных ран с применением PRP-терапии позволил снизить долю осложнений в раннем послеоперационном периоде в 1,6 раз – с 10% в группе сравнения до 6% в основной группе и сократить время пребывания пациентов в стационаре после операции на 2,6 дня: в группе сравнения  $9,8 \pm 0,4$  дней, в основной группе  $7,2 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,05$ ).

3. Изучена диагностическая значимость компьютерной планиметрии, цитологического, иммуноферментного анализов, ультразвукового исследования, оценки по шкале POSAS и определения индекса качества жизни пациентов (DLQI), что расширило возможности использования их для оценки эффективности лечения.

4. В результате применения PRP-терапии для оптимизации процесса заживления послеоперационных ран челюстно-лицевой области на основании предложенных методов исследования было выявлено влияние PRP-терапии: на сроки эпителизации раны, которые у пациентов основной группы составили

12,25±0,5 суток, тогда как у пациентов группы сравнения – 16,04±0,6 суток по данным цитологического анализа; на активность клеток-фибробластов в фазе пролиферации по данным иммуноферментного анализа; на выраженность отека, инфильтрации и лимфостаза вокруг раны по данным ультразвукового исследования

5. За счет профилактики осложнений и улучшения тем самым качества послеоперационного рубца, применение PRP позволило повысить качество жизни пациентов.

6. Используемый способ получения PRP, заключающийся в однократном центрифугировании крови пациентов со скоростью вращения 3000 оборотов в минуту в течение 5 минут экономически доступен, не требует закупа дополнительного оборудования, и легко применим в практическом здравоохранении.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Метод прогнозирования риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском развития осложнений после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области.

2. PRP-терапия является эффективным методом оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, на что указывают положительные результаты цитологического, иммуноферментного анализов и ультразвукового исследования, уменьшение осложнений в раннем послеоперационном периоде.

3. Применение PRP-терапии для оптимизации заживления послеоперационных ран челюстно-лицевой области у пациентов с повышенным риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде по результатам планиметрии и оценки послеоперационных рубцов через 1 и 3 месяца по шкале POSAS позволяет добиться формирования менее заметного рубца и положительных эстетических результатов.

4. Применение PRP-терапии способствует повышению качества жизни пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области по результатам определения дерматологического индекса качества жизни DLQI.

#### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертационной работы доложены на:

1. Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». Ыссык-Кульская область, Сары-Ой, Кыргызская Республика, 2–3 июня 2017 г.

2. V-й научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии от теории к практике». Алматы, 14 декабря 2016 г.

3. Международном конгрессе 2nd International Biomedical Congress. Болгария, Sofia, 17–19 ноября 2017 г.

4. Научно-практической конференции городской клинической больницы №5. Алматы, 30 марта 2018 г.

5. I-ом Евразийском конгрессе «Челюстно-лицевая хирургия и стоматология XXI века». Казань, 27–28 сентября 2018 г.

6. Международной конференции «Fundamental research carried out by young researchers and doctoral students», АО «НМУ». Almaty, November 20–21, 2018.

7. На II-ом туре конкурса научно – исследовательских работ молодых ученых школы стоматологии. Алматы, 29 ноября 2018 г.

8. Международной научно-образовательной конференции «Мультидисциплинарные подходы в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии». Туркестан, 29–30 апреля 2019 г.

9. Международной научно-практической конференции студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения: роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами». Алматы, 24–25 апреля 2019 г.

10. VI-ом международном конгрессе стоматологов Казахстана «Образование, наука и практика стоматологии XXI века», посвященного 60-летию стоматологического факультета. Алматы, 29–30 мая 2019 г.

11. Расширенном заседании кафедры хирургической стоматологии НАО «НМУ».

12. VIII Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Абдуллина К.А. Алматы, 22 ноября 2019 г.

### **Сведения о внедрении**

Метод оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области у пациентов с риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде внедрен в практику отделения «Черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1» городской клинической больницы №5 г. Алматы (акт внедрения №19-2 от 22.05.2019 г.).

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 15 научных работ: 6 – в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК; 1 – в журнале, входящем в международную базу данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) и Scopus; 5 – в материалах международных конференций, 3 из которых зарубежные; 3 – в других научных изданиях.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 183 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав: обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования; обсуждения; заключения; выводов; списка литературы из 350 источников. Работа иллюстрирована 64 рисунками и 23 таблицами.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Заживление ран челюстно-лицевой области

### 1.1.1 Раны. Определение. Классификация ран

Рана – это повреждение или нарушение нормальной анатомической структуры и функции [34]. Повреждение может быть поверхностным, с нарушением целостности эпителия кожи, или более глубоким, проникающим в подкожно-жировую клетчатку с повреждением других структур, таких как сухожилий, мышц, сосудов, нервов, паренхиматозных органов и даже костей [35].

Раны делятся на острые и хронические в зависимости от временных рамок заживления. Острые раны – это раны, которые для функционального и анатомического восстановления проходят упорядоченный путь продолжительностью в среднем от 5 до 30 дней. Острые раны являются результатом травмы или хирургического вмешательства [36]. Хронические раны – это раны, при которых процесс заживления является неполным из-за воздействия различных факторов, которые продлевают один или несколько этапов на стадиях гемостаза, воспаления, пролиферации или ремоделирования [37]. Эти факторы могут быть представлены инфекцией, тканевой гипоксией, экссудацией и избыточным уровнем воспалительных цитокинов [38]. Хронические раны могут возникать на фоне сопутствующих заболеваний по различным причинам, включая артериальную и венозную недостаточность, сахарный диабет, васкулиты [39].

Осложненная рана является особым видом ран, возникших в результате комбинации инфекции и дефекта ткани. По данным Hart J. и соавт., каждая рана загрязнена независимо от причины, размера и местоположения. Развитие инфекции зависит от вирулентности, количества и типа микроорганизмов в ране, а также от местного кровоснабжения [40].

По этиологии раны классифицируют на ссадины, рваные раны, резаные, колотые раны, размозженные, укушенные раны, ожоги [41].

По степени загрязнения раны подразделяются на:

- 1) асептические раны (после чистых операций);
- 2) загрязненные раны (резаные, колотые, рваные, укушенные; после операций на брюшной полости и легких);
- 3) септические раны (после вскрытия абсцессов, флегмон, операции на кишечнике) [42].

### 1.1.2 Стадии раневого процесса

Заживление ран – это сложный процесс, включающий последовательно кровотечение, коагуляцию, иницирование острого воспалительного ответа на повреждение, миграцию и пролиферацию клеток соединительной ткани, а также синтез белков внеклеточного матрикса, ремоделирование соединительной ткани и отложение коллагена [43–45].

Механизмы, лежащие в основе заживления ран, включают:

взаимодействие воспалительных медиаторов и факторов роста, клеток и внеклеточного матрикса, которые регулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток; процессы, связанные с эпителизацией, образованием соединительной ткани и ангиогенезом; сокращение раны; ремоделирование [46]. Рана считается полностью зажившей в случае восстановления нормальной анатомической структуры, функции и внешнего вида тканей [47].

Согласно литературным данным заживление ран происходит во всех тканях и органах. Многие из этих процессов восстановления являются общими для различного вида тканей [48]. Процесс заживления ран представляет собой каскад регулируемых событий, которые коррелируют с появлением различных типов клеток в ране в течение всех фаз раневого процесса [49]. Разные участки раны могут находиться на разных стадиях заживления. Сроки и взаимодействие между компонентами, участвующими в процессе заживления ран, различны для острых и хронических ран [50].

По классификации Komarcevic A. механизм заживления ран состоит из 3 стадий: воспаления (стадия экссудации), пролиферации (стадия образования грануляционной ткани), реконструкции (стадия образования и организации рубца) [51]. Gurtner G., Eming S. и соавт. выделяют 3 стадии, последовательно перекрывающих друг друга: воспаления, образования новых тканей и ремоделирования [52, 53].

Согласно классификации Diegelmann R. и соавт., Strbo N. и соавт., процессы восстановления тканей включают четыре фазы: коагуляции и гемостаза; воспаления; пролиферации; ремоделирования раны и образования рубцовой ткани [44, 54].

Lawrence W. рассматривал заживление ран как совокупность пяти этапов, включающих: гемостаз, воспаление, миграцию клеток и пролиферацию, синтез белка и контракцию раны, ремоделирование [55].

Учитывая цитологическую картину, Маянский Д.Н. выделил три фазы заживления ран: лейкоцитарную, макрофагальную и фибробластическую [56].

Абаев Ю.К. различал семь этапов раневого процесса: гемостаз и генерация стимула к воспалению; воспаление (вазодилатация, возрастание сосудистой проницаемости, миграция лейкоцитов, фагоцитоз, продукция макрофагами цитокинов, стимулирующих пролиферацию клеток и протеиновый синтез); клеточная пролиферация и миграция фибробластов, ангиогенез, пролиферация эпителия; молекулярный синтез коллагена и протеогликанов; полимеризация коллагена и формирование поперечных связей (нарастание прочности); ремоделирование (коллагенолизис, механические изменения, сосудистое ремоделирование); контракция [57].

Белоусов А.Е. разработал клинко-морфологическую классификацию неосложнённого заживления ушитой хирургической раны, состоящую из четырёх стадий:

1) стадия послеоперационного воспаления и эпителизации раны, которая длится 7–10 суток (в этой стадии края раны соединены непрочной



грануляционной тканью);

2) стадия активного фибриллогенеза и образования непрочного рубца (10–30-е сутки после операции). В этот период происходит интенсивный синтез коллагеновых и эластических волокон, который заканчивается образованием рубца, который остается еще растяжимым и заметным для окружающих;

3) стадия образования прочного рубца (30–90-е сутки после операции). В данный период происходит стабилизация коллагеновых волокон, количество клеточных элементов и сосудов уменьшается и рубец становится менее ярким и менее заметным;

4) стадия окончательной трансформации рубца (4–12-й месяц после операции). В этот период происходит дальнейшее упорядочивание волокнистых структур в соответствии с действующими на рубец нагрузками. Происходит изменение цвета рубца, он становится бледным и малозаметным для окружающих [58].

### **1.1.3 Рубцы. Классификация рубцов**

Раневой процесс заканчивается развитием рубцовой ткани. Рубец – это соединительнотканная структура, возникающая в месте повреждения кожи [59]. Отклонения в стадиях раневого процесса могут приводить к формированию патологических рубцов [60].

Формирование рубцовой ткани при заживлении ран претерпевает три стадии:

1) фибробластическую (до 30 суток), которая характеризуется эпителизацией раневого дефекта, обилием сосудов и пролиферацией юных фибробластов, образованием большого количества аморфного вещества и продукцией ретикулярных волокон;

2) волокнистую (30–40 суток), которая характеризуется скоплением зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна;

3) гиалиновую, в которой происходит гиалиноз коллагеновых волокон рубцовой ткани, уменьшение количества фибробластов и сосудов [61].

Формирование рубца в среднем длится 12 месяцев. Некоторые авторы склонны считать, что развитие рубцовой ткани продолжается в среднем 1–3 года после эпителизации раны [62].

Наиболее часто в клинической практике используют классификацию рубцов на основании соотношения высоты их поверхности к уровню окружающей кожи. Белоусов А.Е. выделял рубцы нормотрофические, атрофические, гипертрофические и келоидные [58].

Согласно клинко-морфологической классификации Гуллер А. Е. и соавт., разграничивали понятия «клинический тип рубца» (атрофический, нормотрофический, гипертрофический) и «вид рубцовой ткани». Авторы выделили такие понятия как: фиброзно-измененная дерма; нормотрофическая, гипертрофическая (типичная и узловая) и келоидная рубцовые ткани [63].

#### **1.1.4 Морфологические и патофизиологические особенности раневого процесса в коже**

Изучение морфологических, патофизиологических, биохимических изменений имеет большое значение для клинической оценки заживления ран [64]. Заживление ран кожи является сложным процессом, который зависит от многих типов клеток и медиаторов. Для осуществления данной функции необходимо чёткое взаимодействие множества клеток и медиаторов с самого начала процесса заживления. Удлинение фаз заживления раны или чрезмерная ответная реакция организма на повреждение может препятствовать нормальному заживлению [65]. Каждая стадия раневого процесса – стадия гемостаза, воспаления, пролиферации, эпителизации и реорганизации рубца – характеризуется наличием морфологических и патофизиологических особенностей.

Так, в стадии гемостаза, непосредственно после травмы, результатом которой является повреждение сосудов и кровотечение из раны, происходит сужение сосудов и образование кровяного сгустка. Запуск гемостаза обусловлен воздействием компонентов крови на субэндотелиальный слой стенок сосудов [66]. На коллагеновых волокнах, обнажившихся в результате повреждения стенок сосудов, происходит адгезия, активация и агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) [67]. Адгезия тромбоцитов обусловлена активацией рецепторов интегрина на их поверхности. Из тромбоцитов, участвующих в образовании сгустка, выделяется большое количество активных веществ, которые являются стимуляторами восстановления тканей. За счет тканевых факторов, выделяющихся из окружающих повреждённые сосуды тканей, происходит запуск коагуляционного гемостаза, регулируемого многочисленными факторами свертывания крови. Это приводит к активации протромбина с образованием тромбина, который затем превращает фибриноген в волокна фибрина. Образовавшийся в ходе гемостаза сгусток крови состоит из сшитого фибрина, эритроцитов, тромбоцитов, а также белков внеклеточного матрикса (extracellular matrix – ECM), таких как фибронектин, витронектин и тромбоспондин [68]. Образовавшийся в ходе гемостаза сгусток крови служит защитой от микробной инвазии и матрицей для прикрепления клеток. Тромбоциты в сгустке крови подвергаются дегрануляции, в ходе которой высвобождаются: хемоаттрактанты для клеток, участвующих в воспалении; факторы активации для фибробластов и эндотелиальных клеток; сосудосуживающие вещества, такие как хемокинлиганд 5 (CCL5); факторы роста – трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [69]. В тромбоцитопенических условиях макрофаги и Т-клетки в ране компенсируют отсутствие PDGF [70]. Деградация фибрина и последующая активация системы комплемента играют решающую роль в запуске воспалительного процесса, ангиогенезе в ране и пролиферации клеток [71].

Стадия воспаления начинается сразу после ранения и в отсутствии

осложнений продолжается в среднем 4-5 суток [72]. После повреждения клетки кожи подвергаются воздействию сигналов острой фазы – молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением – Damage-associated molecular patterns (DAMPs, то есть связанных с повреждением молекулярных структур) или патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов – Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), которые распознаются паттерн-распознающими рецепторами Pattern-recognition receptors (PRR), инициирующими воспаление [73].

После стадии гемостаза сосуды вторично расширяются. Брадикинин и анафилатоксины C3a и C5a повышают проницаемость кровеносных сосудов и привлекают нейтрофилы и моноциты в рану. Анафилатоксины C3a и C5a также стимулируют высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток. Эндотелиальные клетки, таким образом, теряют контакт между собой, что приводит к повышению проницаемости сосудов, и выходу клеток из кровеносного русла [74].

Первоначальная популяция лейкоцитов в ране состоит из нейтрофилов, которые устремляются к месту повреждения. Нейтрофилы выделяют провоспалительные цитокины и тем самым усиливают воспалительный ответ [75, 76]. Влияние цитокинов и хемокинов на восстановление раны было широко рассмотрено в ряде научных работ [77, 78]. В отсутствие воспалительных медиаторов нейтрофилы подвергаются спонтанному апоптозу. Хотя нейтрофилы играют важную роль в развитии воспаления, уменьшение их количества или их отсутствие не приводит к ускорению заживления ран. Длительное присутствие нейтрофилов в ране может быть фактором конверсии острых ран в хронические [75, 79].

Циркулирующие моноциты и тучные клетки, мигрируя в место повреждения, дифференцируются в макрофаги [80]. Макрофаги, в свою очередь, удаляют апоптотные нейтрофилы и другие мёртвые клетки, функционируют как антигенпредставляющие клетки, а также секретируют цитокины и факторы роста [81]. Фагоцитоз апоптотных нейтрофилов макрофагами приводит к удалению хемокинов из области воспаления, предотвращению дальнейшего притока лейкоцитов. Цитокины и факторы роста, секретируемые макрофагами, такие как: TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , bFGF, VEGF и PDGF, активируют и привлекают эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты, вызывая клеточную пролиферацию, синтез ЕСМ и запуск ангиогенеза [82, 83]. Макрофаги кожи, как и макрофаги, дифференцированные из моноцитов, активируются патоген-ассоциированными молекулярными фрагментами (PAMPs) и молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждением (DAMPs) [84]. На ранних стадиях восстановления раны это приводит к дифференцировке макрофагов в подмножество M1-макрофагов. M1-макрофаги связаны с фагоцитарной активностью, продуцированием, а также с образованием провоспалительных медиаторов [85, 86]. Позднее M1-макрофаги трансформируются в подмножество M2-макрофагов, являющихся репаративным фенотипом. M2-макрофаги участвуют в синтезе

противовоспалительных медиаторов, продуцировании внеклеточного матрикса (extracellular matrix – ESM) и в иницировании пролиферации фибробластов. M2-макрофаги фагоцитируют нейтрофилы, бактерии и клеточные фрагменты, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение в области раны на более поздних стадиях заживления [87]. Отсутствие перехода M1-макрофагов в M2-макрофаги может стать результатом возникновения незаживающих или хронических ран [88, 89]. Таким образом, одним из ключевых факторов перехода стадии воспаления в стадию пролиферации является правильное функционирование макрофагов [85]. Нарушение функции макрофагов в ране приводит к отсутствию разрешения фазы воспаления. Так, постоянное воспаление в хронических ранах вызвано нарушением способности макрофагов фагоцитировать погибшие клетки. Последние научные исследования показали, что отсутствие макрофагов в воспалительной или пролиферативной фазе заживления приводит к уменьшению образования грануляционной ткани в ране и невозможности перехода к следующей фазе заживления [90].

Лимфоциты последними мигрируют в область повреждения. В-лимфоциты посредством синтеза антител и Т-лимфоциты путем продуцирования цитокинов и стимуляции цитолитической активности оказывают специфический ответ на микроорганизмы и посторонние вещества в ране. Индуцируемое лимфоцитами воспаление разрешается апоптозом посредством интерферона (IFN) и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Регуляторные Т-клетки способны регулировать воспаление тканей за счет ослабления продуцирования интерферона [80].

Стадия пролиферации в среднем продолжается 2–4 недели. Процесс регенерации начинается с третьих суток после ранения, и его продолжительность зависит от величины раневого дефекта. Стадия пролиферации «наслаивается» на стадию воспаления, а не сменяет ее. Данная стадия начинается с деградации фибрин-тромбоцитов в исходной матрице и инвазии фибробластов и эндотелиальных клеток [91]. Для стадии пролиферации характерны приток фибробластов, осаждение ESM, образование новых кровеносных сосудов и эпителизация. Фибробласты являются ключевыми клетками на этой стадии заживления и становятся преобладающим типом клеток через 3–5 дней после травмы. Макрофаги и тучные клетки высвобождают факторы роста, включая PDGF и TGF- $\beta$ , которые стимулируют активацию фибробластов [80]. Фибробласты, в свою очередь, синтезируют фибронектин, гиалуроновую кислоту, коллаген и протеогликаны, которые создают новый ESM для миграции кератиноцитов [66].

Грануляционная ткань представляет собой плотную конгломерацию кровеносных сосудов, макрофагов и фибробластов, встроенных в рыхлую матрицу фибронектина, гиалуроновой кислоты и коллагена. Грануляционная ткань начинает появляться в ранах примерно через четыре дня после травмы. Во время образования грануляционной ткани новые кровеносные сосуды

развиваются из существующих сосудов (ангиогенез). Ангиогенные факторы секретируются фибробластами и макрофагами (VEGF, основной FGF, ангиопоэтин-1 и тромбоспондин), кератиноцитами (CXCL8 и VEGF) и самими эндотелиальными клетками (CXCL8 и VEGF) [92–94]. Затем матрица из фибрина заменяется коллагеном III типа, который, в свою очередь, заменяется коллагеном I типа во время фазы ремоделирования [95]. Большинство типов коллагена в ЕСМ синтезируются фибробластами; однако некоторые типы синтезируются кератиноцитами [96, 97]. TGF- $\beta$  и CXCL8 способствуют дифференциации фибробластов в грануляционную ткань в миофибробласты. Миофибробласты за счет сократительных сил связывают внутриклеточный цитоскелет с ЕСМ [98, 99].

Стадия эпителизации и реорганизации рубца продолжается от нескольких недель до года. Эпителизация начинается одновременно с образованием грануляционной ткани. Сразу после формирования рубца начинается его перестройка, что проявляется образованием эластических волокон и развитием новой фиброзной сети [100].

Эпителизация раневой поверхности представляет собой ряд последовательных событий, включающих мобилизацию, миграцию, митоз и клеточную дифференциацию эпителиальных клеток. Тромбоциты на раннем этапе высвобождают эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), которые стимулируют кератиноциты, находящиеся на краю раны. Цитокины PDGF, TNF- $\alpha$ , FGF, KGF и CXCL8, продуцируемые нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами, поддерживают пролиферацию и миграцию кератиноцитов, что, в свою очередь, индуцирует эпителизацию раны [101, 102].

Кожные раны заживают путем первичного или вторичного натяжения. В зависимости от вида раны один или другой процесс доминирует в процессе регенерации раны. Неглубокие раны, при которых поврежден эпидермис и частично дерма, заживают первичным натяжением. Раны, в которых повреждены эпидермис и дерма, заживают вторичным натяжением. Нагноение ран также приводит к заживлению вторичным натяжением [56, 103].

Регенерация эпидермиса осуществляется с помощью пилосебационных единиц (pilosebaceous unit), которые состоят из волосяного фолликула, сальной железы, мышцы, поднимающей волос, эккриновых потовых желез и наружной оболочки волосяного фолликула [104]. Восстановление клеточного дефекта достигается с помощью стволовых клеток, происходящих из волосяного фолликула пилосебационных единиц, которые начинают заменять отсутствующие клетки [105]. Нарушение функции эпидермальных стволовых клеток было обнаружено в хронических незаживающих ранах, где пул клеток был ограничен из-за непрерывного воспаления, связанного с инфекцией, гипоксией и ишемией [106].

В процессе эпителизации эпителиальные клетки, непосредственно

прилежащие к ране, получают стимул к началу миграции. В результате их рост идет в направлении от прилежащих интактных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки, находящиеся на краю раны, начинают увеличивать скорость митозов и продолжают покрывать раневую поверхность до встречи с эпителиальными клетками противоположного края раны. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается благодаря феномену контактного ингибирования [107]. Эпителизация раны мигрирующими кератиноцитами первоначально описывалась термином «проскальзывания» клеток, которые постепенно «наслаивались» друг на друга и на раневую поверхность [108]. Другие авторы объясняли данный процесс существованием «лидирующих клеток», которые «тащат» другие клетки за собой и таким образом «ползут» по ране [109]. Приблизившись к центру раны, контактное торможение клеток прекращает перемещение кератиноцитов и процесс эпителизации заканчивается [110]. Прочные связи между клетками восстанавливаются, и кератиноциты приобретают свой первоначальный вид – фенотип «покоя», представляющий вид «бульжной мостовой». Необходимым условием эффективной эпителизации является наличие соответствующего внеклеточного матрикса, который облегчает миграцию кератиноцитов [111].

В отличие от острых ран уникальной особенностью заживления хронических ран является феномен раневой контракции, которая способствует уменьшению размеров раны. Фибробласты кожи, получая стимул от тромбоцитарного фактора роста (PDGF), превращаются в протомиофибробласты, которые через 4 дня после ранения дифференцируются в миофибробласты под действием TGF- $\beta$ . Миофибробласты содержат  $\alpha$ -гладкомышечный актин и способны к прочной фиксации посредством десмосом и прилипания [112, 113]. Хронические раны отличаются от острых количеством и качеством грануляционной ткани, которая состоит из многочисленных капилляров и матрикса, богатого фибробластами, эндотелиальными клетками, перицитами и миофибробластами [114, 115].

### **1.1.5 Распространенность операций на коже и частота осложнений после реконструктивно-пластических и эстетических операции**

По данным электронного реестра стационарных больных ежегодно в городе Алматы регистрируются в среднем 42 (3%) случая рубцовых изменений кожи лица и шеи, и последствий травм, 25 (1,7%) случаев состояний после хейло- и хейлоуранопластики среди взрослых, требующих повторных операций, 14 (0,9%) случаев пороков и аномалий развития среди взрослых, требующих первичных или повторных операций, 224 (15,5%) случая доброкачественных образований кожи, соединительной и жировой тканей челюстно-лицевой области, часть из которых после удаления образования нуждается в проведении операции по закрытию дефекта [116].

По статистическим данным Республиканского центра развития здравоохранения в среднем в период с 2013 по 2017 годы ежегодно в

Республике Казахстан в среднем проводится 47 438 операций на коже и подкожной клетчатке, при этом количество осложнений в динамике не уменьшается. Так в 2013 году официально был зарегистрирован 51 (0,1%) случай осложнений в послеоперационном периоде, в 2014 году – 48 (0,1%) случаев, в 2015 году – 45 (0,1%) случаев, в 2016 году – 46 (0,2%) случаев, в 2017 году – 47 (0,1%) случаев [117].

В 2017 году были опубликованы статистические данные о количестве проведенных в 2016 году в Республике Казахстан пластических операций, согласно которым в стране было сделано 3329 пластических операций, из них 1702 операции блефаропластики, 293 операции отопластики, 166 операций ринопластики, 216 операций липофилинга [118].

Около 93 пациентов ежегодно находятся на стационарном лечении в городской клинической больнице №5 города Алматы по поводу острых открытых ран челюстно-лицевой области, часть из которых затем нуждается в проведении операции или дополнительном терапевтическом лечении, направленном на улучшение эстетического вида рубцовой ткани [116].

По данным различных авторов осложнения после проведения реконструктивных операций составляют от 8 до 32% [11, 12]. Проблема формирования «идеального» рубца, на качество которого влияет множество факторов, приобретает особое значение [4, 5].

### **1.1.6 Факторы, влияющие на заживление ран и формирование патологических рубцов**

Заживление послеоперационной раны зависит от биологических свойств кожи (плотности, эластичности), состояния основных систем гомеостаза (свертывания крови, иммунитета, эндокринной системы, процессов свободнорадикального окисления), хирургической техники, профессионализма хирурга, оснащенности лечебного учреждения [119–121]. Все факторы, влияющие на заживление послеоперационных ран, можно разделить на общие и местные.

К общим факторам относятся наследственность, возраст пациента, состояние иммунной системы, наличие сопутствующей патологии [122, 123]. В исследованиях Gosain A. и соавт., Keylock K. и соавт. доказано, что возраст пациента влияет на заживление ран. У здоровых пожилых людей (60 лет и более) исследователи наблюдали задержку заживления раны, но качество заживления при этом не менялось [124, 125]. Задержка заживления ран у пожилых людей, по данным Swift M. и соавт., была связана с изменениями в стадии воспаления, такими как отсроченная инфильтрация Т-клеток в области повреждения, изменениями в продукции хемокинов и снижением функции макрофагов. Каждая фаза заживления в пожилом возрасте претерпевает характерные изменения, включая усиленную агрегацию тромбоцитов, повышенную секрецию медиаторов воспаления, нарушение функции макрофагов и лимфоцитов, снижение высвобождения факторов роста, отсроченную реэпителизацию, ангиогенез и отложение коллагена [126].

При наличии сопутствующей патологии функциональные процессы отклоняются от нормальных алгоритмов заживления. Одним из заболеваний, усугубляющим течение раневого процесса, является сахарный диабет. В ряде исследований доказано, что наличие сахарного диабета у пациентов способствует нарушению заживления острых ран. Кроме того, данные пациенты склонны к развитию хронических незаживающих диабетических язв [127]. Нарушение заживления острых кожных ран у людей с диабетом включает в себя множество сложных патофизиологических механизмов, включающих гипоксию, дисфункцию фибробластов и эпидермальных клеток, нарушение ангиогенеза и неоваскуляризации, высокий уровень металлопротеаз, снижение иммунной резистентности пациента и нейропатию. Согласно Tandara A. и соавт., длительная гипоксия, вызванная недостаточной перфузией и недостаточным ангиогенезом, является главным фактором, ведущим к нарушению заживления ран [128]. Гипоксия усиливает воспалительный ответ за счет повышения уровня кислородных радикалов [129]. Гипергликемия усугубляет окислительный стресс [130]. Высокие уровни и повышенная активность металлопротеаз поддерживает разрушение ткани и ингибирует нормальные процессы восстановления [131]. В ряде исследований были изучены механизмы нарушения ангиогенеза, при которых выявлено снижение уровня ростового фактора эндотелия сосудов (VEGF) при диабете [132, 133].

Известно, что ожирение повышает риск возникновения многих заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, диабет 2 типа, гипертонию. Люди, страдающие ожирением, чаще сталкиваются с раневыми осложнениями, включая инфицирование, расхождение ран, образование гематом и сером [134]. У пациентов с ожирением наблюдается более высокий уровень осложнений, связанных с инфицированием в месте хирургического вмешательства, которые являются результатом гипоперфузии и ишемии, которая возникает в подкожной жировой ткани. В послеоперационных ранах повышенное напряжение на краях раны, которое часто наблюдается у пациентов с ожирением, способствует расхождению краев ран в послеоперационном периоде [135]. По данным мировой литературы жировая ткань секретирует большое количество биологически активных веществ, которые в совокупности называются адипокинами. Адипоциты и макрофаги жировой ткани продуцируют цитокины, хемокины и гормоноподобные факторы, такие как лептин, адипонектин и резистин. Адипокины оказывают глубокое влияние на иммунный и воспалительный ответ [136–138]. Ряд исследований выявил снижение пролиферации лимфоцитов и изменение уровня периферических цитокинов у пациентов с ожирением [139, 140].

Нарушения, связанные с системой свертывания крови, также влияют на процессы заживления ран, приводя к дефектам уже на первой стадии заживления. Непосредственное появление тромбоцитов в ранах и способность тромбоцитов высвобождать факторы роста позволяют предположить, что тромбоциты являются важным триггером процесса восстановления тканей. В



экспериментальном исследовании на животных Szpaderska A. и соавт., в группе мышей с тромбоцитопенией значительно была нарушена фаза воспаления [70].

Для заживления послеоперационных ран необходим приток крови к месту повреждения. При ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) в рану поступает недостаточно крови, обогащенной кислородом и питательными веществами, что приводит к задержке заживления [141].

Местные факторы, влияющие на заживление ран, делятся на независимые от хирурга (локализация раны, характер и масштабы повреждения, кровообращение в стенках раны) и определяемые хирургом (отношение разреза к силовым линиям кожи, способ закрытия, способ и качество дренирования) [142]. Масштабы повреждения тканей определяются длиной, поперечными размерами и глубиной раны, с учетом которых хирург создает условия для благоприятного заживления раны. В каждой анатомической области кожа имеет свои особенности строения, кровоснабжения, отличается по толщине и архитектонике подкожно-жирового слоя и т.д. Заживление ран на лице отличается рядом особенностей за счет поверхностного расположения сосудов, наличия мимических мышц, движение которых затрудняет создание «покоя» в области послеоперационных ран. Однако заживление ран в челюстно-лицевой области имеет высокий потенциал регенерации благодаря усиленному кровоснабжению и хорошей иннервации. В 1862 г. Лангер К. описал линии кожи и доказал, что качество будущего рубца зависит от направления оси раны по отношению к ним [16].

Одним из факторов, влияющих на заживление ран, является клеточное взаимодействие и адекватная работа клеток и цитокинов. Для заживления ран мягких тканей необходимы условия для свободного передвижения клеток, одним из них является наличие в ране опорного матрикса, состоящего из гиалуроновой кислоты, ламинина, коллагена, фибронектина [143]. Процесс регенерации не начнется без получения сигнала от цитокинов, главными из которых являются факторы роста [144]. Клеточное взаимодействие играет важную роль на всех стадиях раневого процесса. Синтез коллагена в фибробластах регулируется цитокинами, которые выделяют кератиноциты. Если фибробласты не получают информации от кератиноцитов, в ране наблюдается избыточная продукция коллагена [143]. Таким образом, регенерация мягких тканей зависит от адекватной клеточной кооперации.

Другим фактором, влияющим на заживление ран, является сосудистый фактор. Чем лучше кровоснабжение тканей вокруг раны, тем активнее идет её заживление. При недостаточном кровоснабжении тканей вокруг раны возникает опасность развития очагов некроза и гнойного воспаления [145]. Согласно Пинелис И.С. и соавт., при первичном заживлении раны, сопровождающимся снижением кровоснабжения, рубец формируется и созревает медленнее [146]. При полном или частичном отсутствии кровотока возникает гипоксия клетки, и она переходит на анаэробный метаболизм. В

этих условиях клетка остается жизнеспособной непродолжительный период времени. При длительной ишемии нарушается работа калий-натриевого насоса, что сопровождается увеличением поступления через клеточную мембрану натрия и кальция, повышением внутриклеточного осмотического давления, индуцирующим отек. Образующиеся при реперфузии тканей свободные кислородные радикалы способны воздействовать на все биологические субстанции, способствуя деградации эндотелиального коллагенового слоя и базальной мембраны. Это ведет к микротромбозам и увеличению проницаемости сосудистой стенки, что является причиной развития интерстициального отека [147].

Подход хирурга для оценки и устранения неблагоприятных факторов, влияющих на заживление раны и формирование «идеального» рубца, реализуется в каждом конкретном случае путем соответствующего выбора техники и объёма операции, учёта толщины подкожно-жирового слоя, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии и других причин, влияющих на исход оперативного лечения [142].

Келоидные и гипертрофические рубцы объединены в группу патологических рубцов, однако многие вопросы патогенеза остаются недостаточно изученными [148]. Факторы, влияющие на формирование патологических рубцов, могут быть общими и местными. К местным факторам относятся: ишемия вследствие нарушения кровоснабжения, присоединение вторичной инфекции, развитие гематомы, отека, механическое повреждение рубцовой ткани, техника наложения шва, выбор шовного материала, тактика послеоперационного ведения раны, глубина и обширность повреждения, наличие натяжения, расположение в функционально активных зонах [149, 150]. На качество процесса рубцевания оказывает воздействие направление линии разреза, тщательность сопоставления краев раны, натяжение поверхностного слоя тканей на краях раны [150, 151]. На основании литературных данных наиболее важными факторами, которые увеличивают риск развития рубцовых гипертрофий, являются длительный воспалительный процесс в ране, снижение микроциркуляции и тканевая гипоксия. Четкое сопоставление краев раны минимизирует рубцевание. Чтобы свести к минимуму видимый кожный рубец, разрезы должны быть расположены параллельно естественным линиям напряжения кожи (линии Лангера). Инфицирование и расхождение краев раны с последующим вторичным заживлением также приводит к образованию более выраженных рубцов [150, 152].

К общим факторам, влияющим на формирование патологических рубцов, относятся: наследственная предрасположенность, ожирение, анемия, дефицит питания, гормональные нарушения, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, системное применение кортикостероидов, цитостатиков, антикоагулянтов [149].

Ткань келоидных и гипертрофических рубцов обеднена кислородом, и в ней преобладают явления гипоксии [152]. Важным звеном развития

патологических рубцов является дисбаланс между синтезом и распадом коллагена. В гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы (специфического фермента, разрушающего коллаген), вследствие чего развивается фиброз [153]. В исследовании Meenakshi J. и соавт. было отмечено, что фибробласты келоидных и гипертрофических рубцов более активны, чем фибробласты нормальной кожи [154].

Важную роль в развитии рубцов играют факторы роста. Факторы роста представляют собой полипептиды, которые выделяют различные активированные клетки в месте повреждения. Они стимулируют клеточную пролиферацию и хемоаттракцию новых клеток. В настоящее время установлено нарушение взаимодействия фибробластов рубцовой ткани с факторами роста TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор) и EGF (эпидермальный фактор роста) [155].

В процессе заживления ран особое значение имеют «стоп-сигналы», которые останавливают процесс восстановления в том случае, когда дефект кожи устранен и завершена эпителизация. Когда эти сигналы отсутствуют или неэффективны, процесс регенерации продолжается и вызывает образование гипертрофического рубца [156]. При патологическом рубцевании отсутствует запрограммированная гибель клеток, т.е. апоптоз, активированные фибробласты продолжают присутствовать в ране и секретируют компоненты ECM [157].

### **1.1.7 Методы оценки и прогнозирования течения раневого процесса и заживления послеоперационных ран**

Оценка течения раневого процесса является одной из актуальных задач современной хирургии. Исследование заживления послеоперационных ран требует качественного и количественного анализа. Количественные методы, которые позволяют оценить скорость заживления ран, имеют важное значение для оценки лечения. Согласно литературным данным в медицине доступно множество методов, начиная от планиметрии ран с использованием линеек, циркулей, микрометров до методов, требующих использования камер, видеотехники и компьютеров. Параметры, наиболее часто используемые для измерения раны – это: длина главных осей (длина и ширина раны), площадь проектируемой поверхности и периметр (чаще для ран, заживающих вторичным натяжением) [158].

Исторически первыми используемыми параметрами были внешние размеры раны: длина (вдоль самой длинной оси) и ширина (ось, перпендикулярная длине). Эти параметры измеряются с помощью градуированного инструмента. Использование кальки или другого прозрачного материала с нанесением на него периметра широко используют в комбустиологии и в оценке заживления хронических ран. Современным методом исследования в настоящее время является компьютерная планиметрия [158–160].

Интерес к проблеме заживления послеоперационных ран объясняется тем, что ведущую роль в течении любого раневого процесса играет воспаление, которое определяет путь, по которому пойдет заживление раны [161]. Существует множество методов оценки течения фаз раневого процесса, применяемых в клинике: метод раневых отпечатков, определение рН раневого отделяемого, количества белка в нем, качественный и количественный бактериологический контроль [162]. Из цитологических методов исследования ран используется метод «поверхностной биопсии ран». Сущность метода заключается в заборе посредством соскоба материала с поверхностного слоя раны плоским инструментом, который затем переносится на предметное стекло, фиксируется и окрашивается [163]. Определение количества белка в раневом отделяемом по методике Мазурина М.Ф. заключается в заборе пипеткой 0,1 мл отделяемого из раны и определении оптической плотности раневого отделяемого на фотоэлектрокалориметре после чего рассчитывается прогностический коэффициент течения раневого процесса, который в норме равен 1,2–1,3 [164].

Для оценки заживления ран определяют реакцию (рН) раневого отделяемого индикаторной бумагой, прикладываемой к ране. рН ран образуется за счет взаимодействия кислотности кожи и нижележащих тканей при повреждении. В норме величина рН кожи здорового человека варьируется в пределах от 4 до 6 и является важным фактором барьерной функции, в то время как рН глубжележащих тканей находится ближе к нейтральной среде – от 7 до 9. Данный метод оценки заживления ран основан на факте, что местная гипоксия резко замедляет процессы заживления ран, так как снижение рО<sub>2</sub> в тканях до 1,3–2,7 кПа ведет к нарушению тканевого дыхания и изменению рН в ране [165]. Ряд авторов отмечали изменение значений рН в ране в процессе ее заживления. В I фазу величина водородного показателя смещалась в кислую сторону (рН = 5,4–6,9). Во II фазе раневого процесса рН становилась нейтральной или щелочной (рН = 6,9–9,0). В III фазе величина рН приобретала значения здоровой кожи [166–169].

Известен метод электротермометрии, основанный на измерении разницы температур нормальных и поврежденных тканей и определении степени нарушения кровообращения и интенсивности воспаления. Исследование производится с помощью медицинского электротермометра. Градиент между зоной гнойной раны и симметричной ей областью достигает 2–3°C, а при заживлении раны первичным натяжением – 1–1,5°C. Термография дает возможность судить о совокупности метаболических сдвигов на любом этапе заживления ран [170].

В медицинской практике используют различные тепловизоры. При нагноении ран отмечается резкое увеличение яркости свечения всей пораженной области, зоны некроза при этом определяются в виде темных участков [171].

Исследование электропотенциалов в области раны производят с помощью системы, состоящей из специальных электродов и малогабаритного

милливольтметра с автономным питанием. При неосложненном течении раневого процесса отмечается достоверное снижение величины раневого электропотенциала. Локальное повышение его свидетельствует о наличии в этой области воспалительных изменений и угрозе нагноения раны [164].

Одними из достоверных методов диагностики течения раневого процесса являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография. С помощью метода эхолокации и томографии в гнойной хирургии можно определить стадию воспалительного процесса – серозной инфильтрации или абсцедирования. Особенно ценными эти методы являются для диагностики глубоко расположенных воспалительных процессов. Режим Doppler рекомендуют использовать для исследования тканевого кровотока. С помощью УЗИ в области оперативного вмешательства верифицируют осложнения. Определенное прогностическое значение имеют результаты ультрасонографии в динамике [172].

Макрофаги, нейтрофилы, фибробласты продуцируют цитокины – интерлейкины IL-1, 6, 8 и другие, определение которых было использовано рядом авторов в исследованиях для оценки заживления ран. Помимо непрямого участия в процессе воспаления интерлейкин IL-1 является показателем активации фибробластов и кератиноцитов. Фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), продуцируемый макрофагами, является провоспалительным цитокином и играет роль в синтезе коллагена. Немаловажным является анализ соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным [173].

В литературных источниках множество исследований посвящены лечению рубцов и улучшению качества жизни пациентов с рубцами. С момента введения первой стандартизированной шкалы оценки рубцов – Ванкуверской (Vancouver Scar Scale, VSS) в 1990 году, в литературе было описано более 10 шкал оценки рубцов. Ванкуверская шкала наиболее известна и широко используется для оценки послеожоговых рубцов в клинической практике. Шкала предполагает оценку следующих параметров: васкуляризации, толщины, эластичности и пигментации. Каждому параметру присуждается балл от 0 до 5. Согласно интерпретации, чем выше балл, тем хуже результат [174]. Шкала Гамильтона является менее известной, была разработана в 1998 году. Оценка поверхности, толщины, цвета и васкуляризации рубцов по данной шкале проводится на основе фотографий [175]. На анализе изображений рубцов основана и Сиэтлская шкала, которая была разработана в 1997 году. По данной шкале оцениваются такие параметры, как поверхность, толщина, высота и пигментация рубцов [176]. Манчестерская шкала оценки рубцов (Manchester Scar Scale, MSS) была предложена в 1998 г. и подразумевала оценку пяти параметров: цвета, текстуры, рельефа, плотности рубцов и смещения окружающих тканей [177]. Каждый параметр оценивается по четырёхбалльной системе, при этом, чем выше оценка, тем хуже результат лечения. Шкала оценки рубцов Stony Brook (SBSES) предложена в 2007 г. и включала оценку ряда параметров (ширина, высота, цвет, следы от швов, общий вид) по двоичной системе (0 –

неудовлетворительный результат или 1 балл – эстетичный результат). В конце оценивается сумма баллов: от 0 (наихудший вид) до 5 баллов (отличный вид) [175]. Шкала POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) предложена в 2004 году и включает определение состояния рубца не только врачом (по таким параметрам как: васкуляризация, пигментация, толщина, рельеф поверхности, эластичность, площадь рубца относительно исходной раны), но и самим пациентом (пациент оценивает выраженность причиняемого рубцом дискомфорта – боль, зуд и его внешний вид – цвет, толщину, плотность, рельеф), что является преимуществом данной шкалы перед другими шкалами для оценки состояния рубцов. При этом оценка проводится по 10 бальной шкале (чем выше балл, тем хуже состояние рубца) [178].

Многие авторы указывают на различные факторы, влияющие на развитие раневых осложнений, и предлагают критерии прогноза развития послеоперационной раневой инфекции [179]. Существующие в настоящее время по литературным данным способы прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев инвазивны, требуют специального лабораторного и технического обеспечения. Они могут быть субъективными из-за наличия других воспалительных процессов в организме больного, в результате чего искажается реальное представление об изменениях воспалительного характера в конкретной операционной ране [180].

К способам прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде относится цитологический способ, заключающийся в анализе клеточных элементов в раневом отделяемом и позволяющий своевременно выявлять различные нарушения и отклонения в заживлении ран [181].

Существует ультразвуковой способ диагностики характера воспалительного процесса мягких тканей, характеризующийся тем, что при регистрации отраженного сигнала определяется граница раздела биологических сред различной плотности. Данный способ позволяет определить стадию инфильтрации или абсцедирования [182].

Известен способ прогнозирования течения раневого процесса, заключающийся в определении в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , противовоспалительных интерлейкинов IL-4, IL-10. У больных рассчитывают интегральные показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, далее производят расчет отношения их содержания у больного к среднему значению у здоровых лиц. Затем вычисляют прогностический индекс воспаления [183].

Существует способ прогнозирования течения раневого процесса, суть которого заключается в исследовании микробиологической картины раневого отделяемого. При этом определяют наличие или отсутствие микроорганизмов и их концентрацию, а при иммунологическом исследовании регистрируют общее количество лейкоцитов в периферической крови, СОЭ, уровни средних циркулирующих иммунных комплексов, антитела к стрептококку [184].

Известен способ прогнозирования развития осложнений, при котором

после проведения операции измеряют локальную температуру кожи инфракрасным термометром в области раны и на симметричном участке здоровой стороны. При повышении локальной температуры на 1,5 градуса и более на вторые сутки после операции, прогнозируют развитие местных гнойных осложнений. При разнице температуры над зоной операции и здоровой стороной более чем на 1 градус, в сторону понижения, прогнозируют формирование некроза в области раны. Если разница температур менее 1,0 градусов, прогнозируют неосложненный процесс течения заживления ран [185].

Для прогнозирования течения раневого процесса используют определение лейкоцитарного индекса по Кальф-Калифу, сущность которого состоит в подсчете составляющих лейкоцитарной формулы: при благоприятном течении раневого процесса индекс Кальф-Калифа не превышает 1,5. Используется также определение показателей иммунной защиты организма, из них: подсчет абсолютного количества лимфоцитов в крови (в норме – 1600–2400 в 1 мл), Т- и В-лимфоцитов и их активных фракций, Т-хелперов и Т-супрессоров и их взаимоотношение, СЗ комплемента, иммуноглобулинов крови, количества белковых молекул средней массы в крови [164].

При разработке новых методов лечения и диагностики применяется метод моделирования – замена некоторого объекта (процесса, явления), вследствие его сложности, моделью, то есть объектом, подобным ему, но упрощенным. Моделированием называется способ теоретического анализа и практического действия, направленный на разработку и использование моделей [186].

Прогнозирование динамики заживления послеоперационных ран с использованием методов математического моделирования, регрессионного анализа было использовано рядом авторов в клинической практике: Колосовой Н.И. и соавт. для прогнозирования времени заживления гнойных ран, Беркасовой И.В. и соавт. для прогнозирования осложнений в реконструктивной хирургии пищевода, Ачиновичем С. Л. для моделирования клинических исходов у пациентов с раком прямой кишки, Харьковым С.В. для прогнозирования осложнений при урологических заболеваниях [187–190].

Прогнозирование характера течения раневого процесса позволяет предпринять меры по предупреждению неблагоприятных осложнений, улучшить результаты лечения.

### **1.1.8 Методы оптимизации заживления ран**

В настоящее время ведение послеоперационных ран характеризуется значительным прогрессом [191]. С каждым годом разрабатываются новые фармакологические препараты, направленные на заживление ран, что способствует улучшению результатов лечения [192]. Для решения проблем оптимизации заживления ран необходимо уделять внимание обследованию пациента до операции, проведению коррекции имеющихся нарушений гомеостаза, влияющих на течение раневого процесса [193]. При подготовке

больного к операции используют стандартный объем клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи, коагулограмма, биохимия крови), данные которых не всегда позволяют оценить состояние организма больного и возможностей регенерации [197]. Ряд авторов рекомендует для предупреждения послеоперационных осложнений исследовать состояние иммунной системы [198].

Для улучшения результатов заживления послеоперационной раны хирурги используют различные методы и средства, большинство из них направлено на поиск новых способов ушивания ран, разработку шовных материалов, коррекцию иммунологического статуса [196, 197].

Минимизация бактериального загрязнения, обеспечение оптимального сосудистого питания, предотвращение дополнительной травмы создают предпосылки для нормального заживления ран. Создание среды, которая способствует оптимизации в работе основных механизмов процесса заживления, является актуальной проблемой. Оптимальные условия для пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, ангиогенеза, передачи «сигналов» от клетки к клетке – являются ключом к успешному заживлению ран [198, 199].

Фармакологическая защита тканей от гипоксии, вызванной операционной травмой, заключается во введении препаратов, инактивирующих свободные кислородные радикалы (нестероидные и стероидные противовоспалительные средства). Среди известных ингибиторов свободных радикалов широко используемым является супероксиддисмутаза (СОД). Диметилсульфоксид (ДМСО) также является препаратом, разрушающим свободные гидроксильные радикалы. К этой же группе относится маннитол, имеющий свойства лёгкого ингибитора гидроксильных групп. В клинической практике с этой целью также применяют хлорпромазин, аскорбиновую кислоту, глутатион, пероксидазу и витамин Е [200].

Благоприятное действие оказывает оксигенобаротерапия на течение восстановительных процессов, увеличение объёмного кровотока в тканях. Помимо существенного роста показателей кровообращения в тканях, оксигенобаротерапия способствует сохранению аэробного механизма энергообразования в клетке [142].

Одним из методов оптимизации заживления послеоперационных ран является использование «матриксных» покровных материалов для обеспечения структурной поддержки и содействия миграции клеток [201]. Так, с этой целью используют гиалуроновую кислоту после пластических операций на лице, при местном лечении операционных ран после пластических операций ряд авторов предлагают использовать влагоудерживающие покрытия из силикона, глицерина, синтетических и природных полимеров, которые обеспечивают свободную миграцию клеток и обмен растворимыми медиаторами [202].

Для профилактики избыточного образования рубцовой ткани, нормализации синтеза соединительной ткани в послеоперационной ране



применяют мази, содержащие растительные компоненты, гепарин, алантоин, кортикостероиды, ретиноидные кислоты [201]. Положительное влияние на формирование незаметного рубца оказывает лазерное облучение [203]. Морфологические исследования показали, что использование оксида азота предотвращает развитие воспалительной инфильтрации, значительно снижает экссудацию фибрина, усиливает пролиферацию кератобластов и регенерацию эндотелия, способствует формированию узкого и тонкого рубца [204].

Современными методами оптимизации заживления ран являются применение факторов роста, тканевой инженерии и клеточной терапии [205]. Тканевая инженерия стремится создать материалы для восстановления или поддержания функции органов и восстановления дефектов тканей [206]. Существуют различные направления в тканевой инженерии, начиная от создания перевязочных материалов для улучшения раневой среды до проведения пересадок клеток и дермальных заменителей. Ряд авторов доказали, что трансплантация эмбриональных фибробластов и фибробластоподобных мезенхимальных стволовых клеток ускоряет темп заживления ран за счет уменьшения выраженности фазы воспаления, а также за счет ускорения разрастания сосудистой сети и формирования грануляционной ткани [207]. Интерес к трансплантации клеток растет с каждым годом. Стволовые клетки и клетки-предшественники, способные заменять органоспецифические клетки, раскрывают свой потенциал в заживлении ран путем хемотаксиса «клеток-хозяев» [202, 206].

Одним из современных методов оптимизации заживления ран является PRP-терапия, основанная на применении аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (Platelet-rich plasma), содержащей факторы роста, необходимые для процесса заживления ран. PRP-терапия способна оптимизировать заживление путем запуска нормального процесса регенерации [208].

Таким образом, заживление ран является сложным процессом. Существует множество классификаций стадий раневого процесса. Продолжают изучаться патоморфологические процессы каждой стадии заживления ран. Несомненно, актуальным является продолжение поиска и разработка новых методов лечения, оптимизирующих процесс ранозаживления.

## **1.2. Аутологичная богатая тромбоцитами плазма**

### **1.2.1 Определение PRP-терапии. История и области применения**

PRP (Platelet-rich plasma) – это обогащенная или богатая тромбоцитами плазма, полученная после центрифугирования. В мировой литературе встречается несколько синонимов термина обогащенной тромбоцитами плазмы: Platelet-rich plasma, PRP (богатая тромбоцитами плазма), Plasma-rich growth factors, PRGF (плазма, богатая факторами роста), Autologus platelet gel, APG (аутологичный тромбоцитарный гель). Также в литературе широко встречается термин обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF – Platelet-rich fibrin, A-PRF – advanced Platelet-rich fibrin) – части плазмы крови пациента, содержащей факторы роста и фибрин [209].

**PRP-терапия** – процедура, в результате которой проводится лечение пациента собственной плазмой крови, обогащенной тромбоцитами [208].

Таким образом, аутологичная PRP – это собственная плазма пациента, концентрация тромбоцитов в которой превосходит нормальное содержание тромбоцитов в крови данного пациента. В норме концентрация тромбоцитов в крови варьируется от 150 тыс/мкл до 350 тыс/мкл. По мнению ряда авторов PRP – это плазма, содержащая более 300 тыс/мкл тромбоцитов и не содержащая лейкоциты [210, 211]. По данным Marx R.E., благодаря научным работам которого стал известен в 1996 г. термин PRP, оптимальной концентрацией тромбоцитов в PRP для получения положительного терапевтического эффекта является 1 млн. тромбоцитов на мкл [212].

Первое упоминание о применении нативной крови при обработке раны было получено в 1876 г. (Shede, Германия), при этом было отмечено скорое заживление раны. В 1905 г. немецкий хирург Бир А. установил, что собственная кровь пациента, введенная ему в бедро, позволяет добиться ускорения заживления переломов [213].

В настоящее время в мировой литературе существует большое количество работ, посвященных применению PRP в различных областях медицины – травматологии и спортивной медицине, общей хирургии, гинекологии, дерматологии, офтальмологии, стоматологии, пластической хирургии. Богатая тромбоцитами плазма успешно зарекомендовала себя в лечении ран различной этиологии (острых, хронических – сосудистых и нейротрофических, послеожоговых) – при введении непосредственно в рану или при аппликации на поверхности ран. При интрадермальном введении аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в процессе дегрануляции из тромбоцитов в место повреждения высвобождаются факторы роста, что приводит к началу хемотаксиса клеток, их активации и пролиферации. Kim S. и соавт., Rallis E. и соавт., Martinez-Zapata M. и соавт. доказано, что богатая тромбоцитами плазма играет положительную роль в физиологической регенерации [214–216].

Широкое применение PRP нашла в дерматологии при лечении андрогенной алопеции [217, 218], в эстетической медицине – для омоложения кожи, разглаживания морщин и достижения лифтинг-эффекта [219, 220], лечения акне и пост-акне, в качестве заживляющего средства после

проведения лечения лазерами [221, 222, 223], при проведении контурной пластики в качестве филлеров для заполнения морщин [224], при липофилинге [225, 226], лечении стрий [227, 228].

В травматологии и спортивной медицине PRP используют для лечения остеоартритов, остеоартрозов [229, 230], эпикондилита, растяжении мышц и связок [231]. Обезболивающий эффект PRP способствует снижению приема НПВС [232]. Также PRP применяют в дополнении к реабилитационным мероприятиям после травм опорно-двигательного аппарата [233], а также после операций для улучшения результатов лечения – в случае артропластики [234], в случае реконструктивных операций на связках [235, 236]. Широкое применение PRP нашла в сочетании с биокомпозитным материалом [237, 238].

В гинекологии PRP применяют для лечения хронических воспалительных заболеваний – сальпиноофорита, эндометрита, спаечного процесса органов малого таза [239, 240].

В офтальмологии – при лечении эпителиальных дефектов роговицы после инфекционного кератита, язв роговицы, химических ожогов [241–243].

В общей хирургии PRP применяют для лечения хронических и острых ран кожи. При этом при применении PRP эпителизация раны наступает в более ранние сроки, чем при использовании традиционных методов лечения [244–246].

В стоматологии PRP используют в лечении гингивита, локализованного пародонтита, генерализованного пародонтита, периимплантита, при проведении операции «синус-лифтинг» [247–249].

В челюстно-лицевой хирургии в 90-х годах XX века авторы оценивали эффективность применения PRP при устранении дефектов нижней челюсти, размеры которых были более 5 см, где в основной группе использовали аутогенную кость с PRP, в контрольной только аутогенную кость. В результате применения PRP ученые доказали образование кости и лучшую ее структурную организацию в более ранние сроки [250, 251].

В Республике Казахстан PRP находит широкое применение в последние десятилетия в травматологии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии в сочетании с аутокостным материалом [252, 253].

Таким образом, аутологичная богатая тромбоцитами плазма нашла успешное применение в различных областях медицины. Использование PRP, начиная с 90-х годов XX века, остается актуальным и по сей день.

### **1.2.2 Состав PRP. Влияние PRP на регенерацию**

PRP запускает естественные механизмы регенерации за счет наличия в её составе тромбоцитов [254]. Тромбоциты известны своей ролью в гемостазе, но они также играют ключевую роль в процессе заживления поврежденной ткани за счёт способности выделять из своих  $\alpha$ -гранул факторы роста [255, 256]. Тромбоциты содержат пулы хранения факторов роста (таблица 1). Альфа-гранулы являются также источником цитокинов, хемокинов и многих других белков, по-разному вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию клеток и их созревание. Доказано, что тромбоциты хранят

антибактериальные и фунгицидные белки, способные предотвращать инфекции; протеазы, такие как металлопротеаза-4 и факторы коагуляции [257]. Помимо  $\alpha$ -гранул, тромбоциты содержат плотные гранулы, которые хранят и выделяют после активации АДФ, АТФ, ионы кальция, гистамин, серотонин и допамин. Высвобождаемые из тромбоцитов факторы роста и активные метаболиты используют в практической медицине в клинических ситуациях, требующих оптимизации регенерации ткани [258].

PRP содержит следующие цитокины: провоспалительные (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкины IL-1 $\beta$ , 2, 2R, 7, 12p40/p70, 15, 17); противовоспалительные (IL-1RA, 4, 5, 10, 13, IFN- $\alpha$ ); хемокины (эотаксин, протеин 10 (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), IFN- $\gamma$ -индуцированный монокин, макрофагальный воспалительный белок (MIP-1 $\alpha$ ,  $\beta$ ) [259]; а также факторы роста: тромбоцитарный фактор роста (PDGF- $\alpha\alpha$ , PDGF- $\beta\beta$ , PDGF- $\alpha\beta$ ), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF). Также в плазме содержатся адгезивные молекулы – фибрин, фибронектин и витронектин, необходимые для миграции клеток, остеокондукции, ангиогенеза, эпителизации (таблица 1) [260].

Таблица 1 – Факторы роста, содержащиеся в PRP (по Kenneth D., 2014)

Аббревиатура	Полное название	Функция
1	2	3
TGF- $\beta$	Трансформирующий фактор роста.	Способствует пролиферации фибробластов, синтезу коллагена 1 типа и фибронектина.
FGF	Фибробластный фактор роста.	Способствует росту и дифференцировке хондроцитов, остеобластов, миграции мезенхимальных клеток, хондроцитов, остеобластов.
PDGF	Тромбоцитарный фактор роста.	Участвует в ангиогенезе, активации макрофагов. Способствует пролиферации, хемотаксису фибробластов и синтезу ими коллагена.
IGF-1 и 2	Инсулиноподобный фактор роста.	Способствует хемотаксису фибробластов, синтезу протеина, пролиферации, дифференциации остеобластов.
PDEGF	Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток.	Стимулирует эпидермальную регенерацию, пролиферацию кератиноцитов и дермальных фибробластов.
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов.	Участвует в ангиогенезе, способствует миграции и митозу эндотелиальных клеток.

Продолжение таблицы 1

1	2	3
PF-4	Тромбоцитарный фактор.	Стимулирует первичный приток нейтрофилов, способствует хемотаксису фибробластов.
EGF	Эпидермальный фактор роста.	Стимулирует пролиферацию и дифференциацию эпителиальных клеток, участвует в регуляции секреции коллагена.
CTGF	Фактор роста соединительной ткани.	Стимулирует ангиогенез, влияет на фиброз и адгезию тромбоцитов, регенерацию хрящевой ткани.
KGF	Фактор роста кератиноцитов.	Стимулирует рост, миграцию, адгезию эпителиальных клеток. Влияет на ангиогенез.
HGF	Фактор роста гепатоцитов.	Стимулирует пролиферацию и регенерацию гепатоцитов. Влияет на ангиогенез, деление эндотелиальных клеток.

При инъекционном введении PRP факторы роста концентрируются в тканях, повышая активность фибробластов и стимулируя их образование. Фибробласты производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин, что приводит к образованию молодой соединительной ткани и росту капилляров.

Каждый из факторов роста, содержащийся в гранулах тромбоцитов PRP, обладает определенной функцией и механизмом влияния на регенерацию и дифференцировку различных клеток в тканях организма:

- IGF (инсулиноподобный фактор роста) – существует в виде IGF-1 и IGF-2. IGF способствует дифференцировке стволовых клеток, усиливает метаболизм костной ткани и синтез коллагена [213]. Рецепторы для IGF представлены в мезенхимальных клетках, остеобластах, хондроцитах [261]. IGF-1 является хемотаксическим средством для остеобластов, гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток [262], благодаря чему он может способствовать неоангиогенезу. IGF-1 оказывает митогенное действие на фибробласты. Также IGF-1 усиливает эпидермальный и дермальный рост [263]. IGF-1 играет важную роль в формировании костной ткани [264]. Schmidmaier G. и соавт., Raschke M. и соавт., Fowlkes J. и соавт. в экспериментах на животных доказали, что местное применение IGF ускоряет заживление переломов костей [265–267].

- PDGF (тромбоцитарный фактор роста) – представляет собой белок, который состоит из двух субъединиц ( $\alpha$  и  $\beta$ ). PDGF может существовать в трех формах: PDGF- $\alpha$ , PDGF- $\beta\beta$ , PDGF- $\alpha\beta$ . PDGF продуцируется тромбоцитами и макрофагами [213]. Это хемотаксический фактор и митоген для многих клеток, таких как нейтрофилы, фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, остеобласты, эндотелиальные клетки, которые ответственны за заживление тканей и ангиогенез [268]. PDGF помогает расщеплению коллагена во время фазы ремоделирования через действие матричных металлопротеиназ. PDGF играет существенную роль в эпителизации [269]. PDGF влияет на нормальные процессы заживления ран – дегранулированный из тромбоцитов PDGF

способствует хемотаксису моноцитов, нейтрофилов и гладкомышечных клеток в раны, усиливает экспрессию актинового белка гладкой мускулатуры и дифференциацию кожных фибробластов в миофибробласты, что способствует сокращению раны [270]. Kovacevic D. подтвердил, что присутствие PDGF- $\beta\beta$  в коллагеновом каркасе раны усиливает клеточную пролиферацию и ангиогенез на ранней стадии заживления [271].

- EGF (эпидермальный фактор роста) – представляет собой полипептид, который стимулирует пролиферацию фибробластов и остеобластов. EGF - хемотаксический фактор и митоген для эпителиальных, эндотелиальных клеток, стимулирует ангиогенез, увеличивает эпителизацию [272]. Механизм действия – это присоединение EGF к специфическим внеклеточным рецепторам и активация тирозинкиназы, которая дает сигнал клеточной пролиферации. Dai C. и соавт. изучали влияние EGF на заживление ран после кератопластики. Kwon Y. и др. соавт. доказали, что рекомбинантный EGF человека стимулирует пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток в системах клеточной культуры человека [273]. Позднее Kim T. и соавт. доказали, что рекомбинантный EGF человека усиливает заживление ран при гангренозной пиодермии [274].

- FGF (фибробластный фактор роста) – продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами, остеобластами, тромбоцитами. Он усиливает ангиогенез, оссификацию и индуцирует продукцию TGF в остеобластах. Matsumoto S. и соавт. опубликовали данные о влиянии FGF на заживление ран [275]. Nakamizo S. и соавт. доказали, что местное применение FGF способствует заживлению ран [276].

- TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста) – продуцируются тромбоцитами и остеобластами. В большом количестве содержится в тромбоцитах. Содержит сигнальный пептид и 16 доменов, обладающих кальций связывающими сайтами. Данный фактор роста не только индуцирует дифференцирование мезенхимальных клеток, но и вызывает множество клеточных и межклеточных ответов, включая продукцию других факторов роста. К трансформирующим факторам роста относятся костные морфогенетические белки, часть которых (КМБ-2, остеогенин или КМБ-3, КМБ-4, -5, -7, -8 и -9) являются выраженными остеоиндукторами [213].

- PDEGF (тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток) – фермент, поддерживающий целостность кровеносных сосудов. Оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки и обладает ангиогенным эффектом [277].

- VEGF или PDAF (ростовый фактор эндотелия сосудов) представлен 4 видами: А, В, С, Д. Участвует в ангиогенезе, индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Исследования на животных, связанные с лечением диабетической стопы и включающие введение VEGF-А, показали восстановление нарушенного ангиогенеза. Согласно результатам исследования *in vivo* при применении VEGF-А наступает ранняя реэпителизация диабетических ран [278]. Niyaz M. и соавт. изучили влияние

VEGF на регенерацию сосудов на моделях травм у крыс, получив хорошие результаты лечения [279].

PLGF-1/-2 (плацентарные ростовые факторы), а также тромбоспондин, остеонектин, «культуральный шоковый протеин» – потенцирует действие VEGF, повышают проницаемость сосудистой стенки [280].

Таким образом, PRP содержит различные факторы роста, цитокины, хемокины, фибрин, механизм действия которых позволяет индуцировать нормальный процесс заживления ран.

### 1.2.3 Методы получения PRP

Согласно литературным данным, для получения PRP из нативной крови необходимо проведение однократного или двукратного центрифугирования – разделения неоднородных жидких систем на фракции по плотности под действием центробежных сил в центрифуге [281]. При этом, не все типы лабораторных центрифуг подходят для получения PRP: необходимо использовать центрифуги с угловым ротором, а не со свободно подвешенным [282].

Среднее значение содержания тромбоцитов в крови равно 200 тыс/мкл (150 – 350 тыс/мкл) [210]. Исследования показали, что применение PRP, в которой концентрация тромбоцитов от 2 до 8 раз выше среднего показателя концентрации в крови, имеет терапевтический эффект [283, 284]. Так, Araki J. и соавт. изучали изменения терапевтического эффекта PRP с разной концентрацией тромбоцитов. В эксперименте авторы добились 20-кратного увеличения концентрации тромбоцитов. При этом достижение наивысшей концентрации тромбоцитов в плазме не приводило к положительным терапевтическим эффектам [285].

Merolla M. и соавт. изучали влияние скорости на изменение концентрации тромбоцитов – проводили центрифугирование 10 контрольных образцов со скоростью 150, 200, 300 и 500 g на протяжении 10 минут. Было отмечено, что снижение количества тромбоцитов и уменьшение среднего объема тромбоцитов в тромбоцитарной массе находились в прямой зависимости от скорости центрифугирования [286]. Zimmermann R. и соавт., Everts P. и соавт. предлагали метод двойного центрифугирования, при котором первое центрифугирование – быстрое, для отделения эритроцитов от плазмы, а второе – медленное, для отделения лейкоцитов от тромбоцитов [287, 288]. Просянникова Н.В., Юрченко М.Ю. получали PRP методом двойного центрифугирования (быстрого при первом вращении и более медленного при втором) [29, 289]. Franco D. и соавт., напротив, считали, что первое вращение должно быть медленным (300 g в течение 10 минут), а второе быстрым (5000 g в течение 5 минут) [290]. Согласно Kumaran A., со ссылкой на руководство Американской Ассоциации банка крови, получение PRP должно проводиться в стерильных условиях при температуре 20–22°C с помощью двойного центрифугирования – медленного (160 g в течение 10 минут) и быстрого (400 g в течение 10 минут) [281]. Drago L. и соавт. использовали метод одно-, дву-

и трехкратного центрифугирования, отметив увеличение концентрации тромбоцитов при каждом новом вращении [291]. Ehrenfest D. и соавт. по результатам клинических исследований сделали вывод, что оптимальными скоростью и временем центрифугирования, в результате которых не происходило потери качества и функций тромбоцитов, являлись диапазон 160–3000 g в течение 3–20 мин [292].

Dugrillon A. и соавт. сообщили о снижении содержания фактора роста TGF- $\beta$  при центрифугировании с ускорением выше 800 g в течение 15 мин [293]. Weibrich G. и соавт. пришли к выводу, что концентрация тромбоцитов, превышающая содержание в цельной крови в 2 и 6 раз наиболее оптимальная для достижения положительного эффекта от применения PRP. При более высокой концентрации результат в лечении отсутствовал [294].

Создатели коммерческих систем (запатентованных пробирок, наборов) для получения обогащенной тромбоцитами плазмы рекомендуют одинарное центрифугирование, целью которого является разделение крови на три слоя – эритроцитов, лейкоцитов и непосредственно плазмы. Anilkumar K. и соавт. выделили методику изготовления аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови с использованием однократного медленного центрифугирования (1500 об/мин в течение 8 минут), позволяющего тромбоцитам оставаться взвешенными в плазме, а лейкоцитам и эритроцитам опускаться на дно пробирки, в отличие от быстрого центрифугирования, приводящего к механической травматизации тромбоцитов и подъёму температуры плазмы, что в свою очередь, влечёт за собой изменения в микроструктуре клеток и вызывает частичную активацию факторов роста, в результате чего часть из них теряется [295].

Ахмеров Р.Р. и Зарудий Р.Ф. являются авторами и разработчиками медицинской технологии Plasmolifting™. Способ получения PRP, согласно данной технологии, подразумевает забор крови (18–36 мл) в специальные запатентованные пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта натрия гепарин, центрифугирование со скоростью 3200 об/мин в течение 5 минут. Преимуществом метода является возможность увеличивать количество тромбоцитов в тканях путем увеличения объема вводимой плазмы в соответствие с законом  $m = Vq$ , где  $m$  – масса абсолютного количества тромбоцитов,  $V$  – объём плазмы,  $q$  – концентрация тромбоцитов [213].

По результатам исследования Breddin H. наиболее оптимальными для получения PRP были антикоагулянты: натрия цитрата дигидрат в концентрации 3,13% или 0,106 моль/л; гирудин в концентрации 5 мг/мл (Refludan) – 0,1 мл на 10 мл крови; гепарин и другие ингибиторы тромбина. Автор отмечает, что для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь с антикоагулянтом желательнее центрифугировать при комнатной температуре с ускорением 500 g в течение 4 минут. При более высокой скорости или при длительном времени центрифугирования большинство тромбоцитов разрушается [296]. По данным Pignatelli P. и соавт., для получения PRP после забора крови в качестве антикоагулянта лучше использовать кислотный-



цитрат-декстрозы А (ACD-A). ACD-A способен поддерживать механизмы трансдукции сигналов тромбоцитов в процессе подготовки PRP, и, следовательно, способность тромбоцитов к активации [297]. White J. и соавт. отмечали, что использование в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) минимизирует агрегацию тромбоцитов, но вызывает необратимые перемены в структуре и функции тромбоцитов [298].

Перед использованием в клинической практике PRP должна быть активирована для высвобождения факторов роста тромбоцитами. Большое количество работ посвящено проблеме выбора метода активации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме. Активация тромбоцитов в PRP может происходить несколькими способами: *in vivo* – богатая тромбоцитами плазма активируется при непосредственном введении в ткани физиологическим путем при контакте с коллагеном; *ex vivo* – при добавлении активатора [299]. Ряд авторов предпочитают применение бычьего тромбина с целью активации тромбоцитов в PRP. Но, согласно Marques L.S. и соавт., использование бычьего тромбина может вызвать коагулопатию. Альтернативой, по мнению авторов, является использование коллагена или аутологичного тромбина [300]. Также широко используется в практике раствор кальция хлорида и другие агонисты, такие как аденозиндифосфат, тромбин, коллаген, которые взаимодействуют с поверхностными рецепторами, запуская внутриклеточный сигнал, адресованный гранулам тромбоцитов [301].

Таким образом, существует множество способов получения PRP и не существует единого стандартизованного метода. После анализа литературных данных по получению PRP были выделены следующие условия:

1. Кратность центрифугирования может быть двукратной или однократной (при использовании коммерческих систем, запатентованных пробирок).

2. Оптимальная концентрация тромбоцитов в PRP должна превышать исходный уровень в 2–8 раз для достижения терапевтического эффекта.

3. Ускорение или скорость центрифугирования должна составлять не ниже 160 g и не выше 3200 g.

4. Оптимальные антикоагулянты для получения PRP: цитрат натрия, ЭДТА, гирудин, гепарин.

5. Оптимальные активаторы тромбоцитов в PRP: кальция хлорид, бычий тромбин, аутологичный тромбин. Также возможна физиологическая активация в тканях, при инъекционном введении плазмы.

#### 1.2.4 Эффективность применения PRP для заживления послеоперационных ран мягких тканей (систематический обзор)

Для определения эффективности применения PRP при заживлении послеоперационных ран мы провели систематический обзор с помощью поиска в базах данных: MEDLINE, PubMed, Web of Science, EBSCO, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Для обзора применяли следующие поисковые слова – PRP, Platelet Rich Plasma, Platelet therapy AND Wound Healing AND Acute wounds.

Критерии включения исследований для анализа: клинические исследования (контролируемые и неконтролируемые); применение богатой тромбоцитами плазмы; объект исследования – люди. Критерии исключения: описание случая или серии случаев; обзорные статьи; исследования *in vitro* и исследования на животных.

Данные, учитывавшиеся при сборе информации – тип ран, метод лечения, клинический результат. Алгоритм отбора исследовательских работ представлен в виде схемы (рисунок 1).

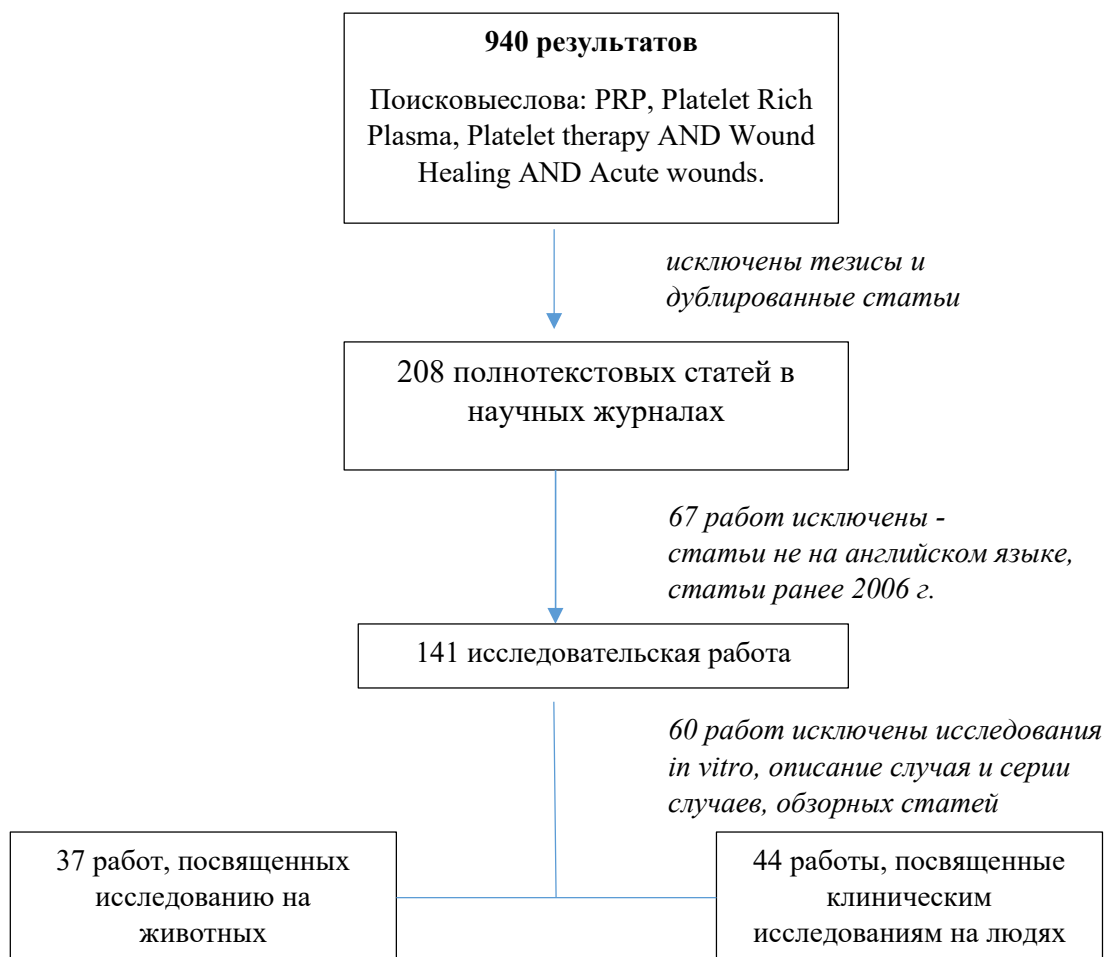


Рисунок 1 – Алгоритм отбора исследовательских работ для систематического обзора

При поиске, по ключевым словам, мы получили 940 результатов, из них отобраны полнотекстовые оригинальные статьи в размере 208 оригинальных статей. Далее нами были отобраны статьи только на английском языке в период с 2006 г., таким образом, нами была выбрана 141 работа, из которых 27 были посвящены исследованиям *in vitro*, 37 – исследованиям на животных, 44 – клиническим исследованиям на людях (22 – неконтролируемые, 22 – контролируемые), 9 – описанию случая или серии случаев, 24 – обзорным работам (рисунок 2).

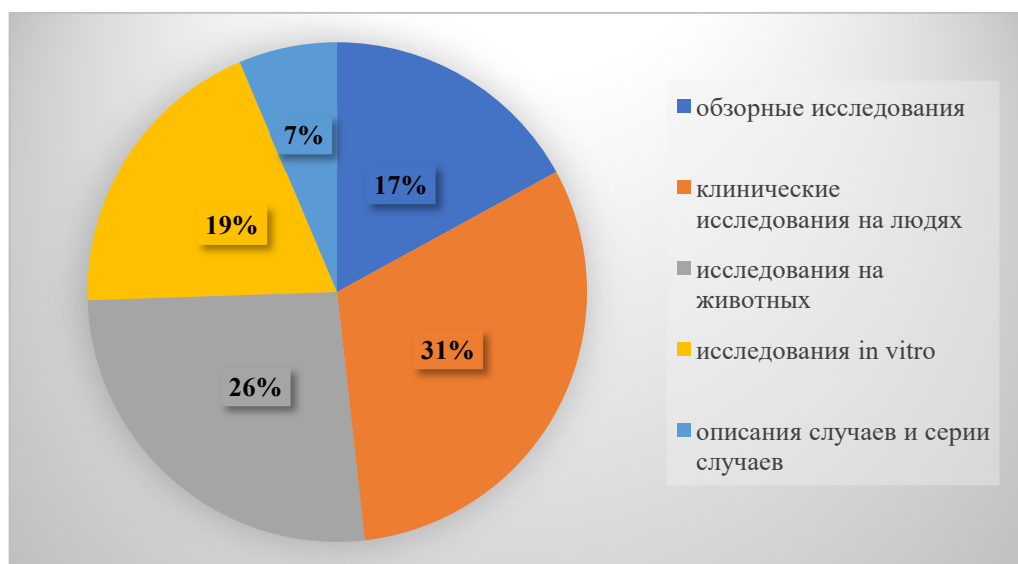


Рисунок 2 – Структура научных исследований, посвященных изучению богатой тромбоцитами плазмы

Из 44 клинических исследований на людях 10 работ было посвящено изучению результатов применения богатой тромбоцитами плазмы при лечении хронических язв нижних конечностей – сосудистых и нейтрофических, 9 работ рассматривали применение обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии, ортопедии и спортивной медицине, 6 – в области дерматокосметологии, 4 – в области офтальмологии, 5 – в общей хирургии, включая торакальную и проктологию, 5 – в стоматологии и хирургии полости рта, 4 – в пластической хирургии, 1 – в кардиохирургии (рисунок 3).

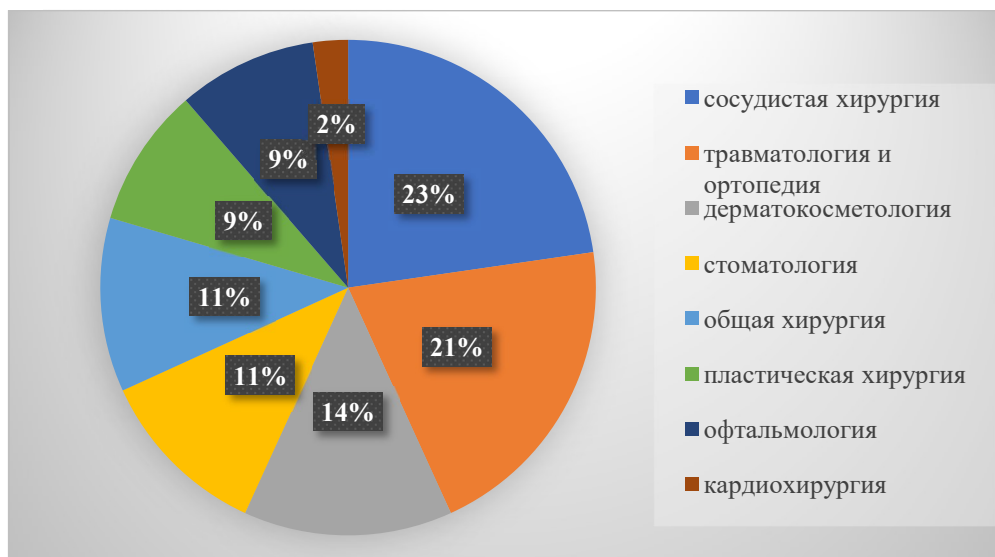


Рисунок 3 – Области медицины, в которых представлены результаты изучения эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы

Yoo J. и соавт. провели исследование на 52 пациентах (26 человек – основная группа, 25 – контрольная) с целью оценки краткосрочных результатов и эффективности применения аутологичной плазмы в хирургии мягких тканей. Гемитиреоидэктомия была использована в качестве модели для исследования из-за своей последовательной хирургической техники. Плазму вводили инъекционным методом непосредственно в операционную рану. Были выявлены статистически достоверные различия между двумя группами, которые проявлялись в количестве отделяемого по дренажу в первые 24 часа. Вывод исследования – аутологичная плазма может быть использована в качестве альтернативы коммерческим клеям из фибрина [302].

Ном D.V. и соавт. проводили исследование на 8 людях. Эксперимент заключался в нанесении пяти экспериментальных ран размером 4 мм на одном бедре и пяти на другом таких же размеров (контроль) добровольцам. Далее аппликационным методом применяли обогащенную тромбоцитарную плазму в день операции и на 7-е сутки. Изучение результатов проводили на 1-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е, 24-е, 28-е, 31-е, 35-е, 42-е сутки с проведением гистологических методов исследования. Исследование подтвердило ускорение заживления ран по времени. Была отмечена более скорая полная эпителизация экспериментальных ран и раннее появление грануляций по сравнению с контрольными ранами [303].

Spyridakis M. и соавт. изучали влияние богатой тромбоцитами плазмы при лечении пилонидальных синусов у 52 пациентов. Богатую тромбоцитами плазму применяли дважды на 4-е и 12-е сутки после операции по иссечению пилонидального синуса. Была отмечена существенная разница в заживлении послеоперационных ран. Сами пациенты отмечали уменьшение болей, сокращение времени реабилитации и улучшение качества жизни [304].

Eichler C. и соавт. проводили исследование на 120 пациентах. Богатую тромбоцитами плазму инъекционным методом вводили в область ран после

наложения швов при операции удаления венозных порт-систем. Далее проводили анкетирование для оценки боли, мобильности, неудобств во сне, удовлетворенности результатом. Таким образом, по завершению исследования ученые пришли к выводам, что боль в руке, подвижность, неудобства во время сна, качество жизни существенно не отличались между контрольной и основной группами [305].

Khalafi R. и соавт. исследовали действие аутологичной крови на мягкие ткани, в частности на послеоперационные раны, при коронарном шунтировании. Исследование проводили на 1128 пациентах. Богатую тромбоцитами плазму использовали аппликационно в области послеоперационных ран на грудине, подкожно и в области краев послеоперационных ран донорской области – при заборе подкожной вены. Было выявлено лишь снижение уровня инфицирования в области послеоперационных ран на грудине. Других различий в скорости заживления послеоперационных ран в области грудины и в области забора подкожной вены найдено не было [306].

Kazakos K. и соавт. в ходе своего исследования применяли богатый тромбоцитами гель при ведении острых травматических ран у 59 пациентов. Протокол исследования включал аппликационный метод применения богатого тромбоцитами геля 1 раз в неделю в области острых ран мягких тканей конечностей. Были получены статистически достоверные различия во времени заживления ран: в экспериментальной группе полная эпителизация наступала на 21,26 день, в контрольной группе – на 40,6 день [307].

Danielsen P. и соавт. исследовали действие аутологичного богатого тромбоцитами фибрина на эпителизацию в области пересаженного расщепленного аутотрансплантата и в донорской области. У 20 пациентов проводили аппликационное применение аутологичного богатого тромбоцитами фибрина в области забора аутотрансплантатов и в пересаженной области и не обнаружили существенных различий в эпителизации [308] (таблица 2).

Таблица 2 – Краткая характеристика и результаты контролируемых исследований на людях

Название	Автор и год	Количество пациентов	Протокол исследования	Результаты
1	2	3	4	5
Оценка послеоперационного дренирования с применением обогащенной тромбоцитами и обедненной тромбоцитами	J. Уоо и соавт., 2008 г.	52 пациента (26 – основная группа, 26 - контрольная).	Гемитиреоидэктомия была использована в качестве модели для исследования. Плазму вводили инъекционным методом непосредственно в операционную рану.	Статистически достоверные различия между двумя группами в количестве отделяемого по дренажу в первые 24 часа. Аутологичная плазма может быть использована в качестве альтернативы

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
плазмы после гемитиреоидэктомии: рандомизированное контролируемое исследование.				коммерческим клеям из фибрина. Не было достоверной разницы при оценке уровня боли в послеоперационном периоде.
Заживляющий эффект аутологичного тромбоцитарного геля при лечении острых ран у людей.	D. V. Nom и соавт., 2007 г.	8 пациентов.	Нанесение пяти 4-мм ран на одном бедре и пяти на другом таких же размеров (контроль). Нанесение PRP в день операции и на 7-е сутки. Изучение результатов на 1-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е, 24-е, 28-е, 31-е, 35-е, 42-е сутки с проведением гистологических методов исследования.	Исследование подтвердило ускорение заживления ран по времени. Полная эпителизация экспериментальных ран на 7 сутки, ранее появление грануляций по сравнению с контрольными ранами.
Роль богатой тромбоцитами плазмы в ускорении заживления ран и реабилитации пациентов после оперативного лечения пилонидального синуса.	M. Spyridak is и соавт., 2009 г.	52 пациента.	Применение богатой тромбоцитами плазмы дважды на 4 и 12 сутки после операции по иссечению пилонидального синуса.	Существенная разница в заживлении послеоперационных ран. Сами пациенты отмечали уменьшение болей, сокращение времени реабилитации и улучшение качества жизни.
Богатая тромбоцитами плазма в лечении рубцов от венозных порт-систем: исследование пациентов тет-а-тет.	C. Eichler и соавт., 2015 г.	120 пациентов.	Богатую тромбоцитами плазму инъекционным методом вводили в область ран после наложения швов при операции удаления венозных порт-систем. Проводилось анкетирование - оценка боли, мобильности, неудобства во сне, удовлетворенности результатом.	Конечные результаты показали, что боль в руке, подвижность, неудобства во время сна, качество жизни, существенно не отличались между контрольной и основной группами.
Местное применение продуктов аутологичной крови во время операции по закрытию ран после коронарного шунтирования.	R. Khalafi и соавт., 2008 г.	1128 пациентов.	Аппликационный метод применения богатой тромбоцитами плазмы в области послеоперационных ран на грудине, подкожно и в области краев послеоперационных ран донорской области.	Выявлено лишь снижение уровня инфицирования в области послеоперационных ран в области грудины. Других различий в скорости заживления послеоперационных ран в области грудины и в области забора подкожной вены найдено не было.

1	2	3	4	5
Применение богатого тромбоцитами геля в качестве помощи при ведении острых травматических ран.	К. Kazakos и соавт., 2008 г.	59 пациентов	Аппликационный метод применения богатого тромбоцитами геля 1 раз в неделю в области острых ран мягких тканей конечностей.	Статистически достоверные различия во времени заживления ран – в экспериментальной группе составило 21,26 дней, в контрольной группе – 40,6 дней.
Действие топического применения аутологичного богатого тромбоцитами фибрина на эпителизацию области пересадки расщепленного аутотрансплантата и донорской области.	Р. Danielsen и соавт., 2008 г.	20 пациентов	Аппликационное применение аутологичного богатого тромбоцитами фибрина в области забора аутотрансплантатов и в пересаженной области.	не обнаружили существенных различий в эпителизации.

Iervolino V. и соавт. исследовали действие богатого тромбоцитами геля при кожном радиационном дерматите. У десяти пациентов после удаления саркомы, локализующейся в области конечностей, и получения лучевой терапии для оптимизации процессов заживления послеоперационных ран применяли аппликации богатой тромбоцитами плазмы 1 раз в неделю. Был отмечен хороший комплаенс со стороны пациентов в дальнейшем лечении после применения плазмотерапии, меньшее количество посещений врача и хороший результат заживления послеоперационных ран на фоне лучевой терапии [309].

Prochazka V. и соавт. проводили исследование на 18 пациентах при пересадке дермо-эпидермальных кожных лоскутов для устранения рубцов после глубоких ожогов. После пересадки лоскута послеоперационную рану покрывали богатой тромбоцитами плазмой, далее проводили оценку приживаемости лоскута, гистологическое исследование, доплерографию первые две недели и через 1, 3, 6, 12 месяцев. Заживление послеоперационных ран и приживание лоскута сопровождалось меньшими осложнениями, уменьшением количества отторжений. Применение богатой тромбоцитами плазмы приводило к физиологической реваскуляризации через 1–3 месяца. В послеоперационном периоде отмечалось уменьшение болей и снижение дозы анальгетиков, использованных пациентами. Исследователи отметили, что при применении аутологичной богатой тромбоцитами плазмы сокращалось время пребывания пациентов в стационаре, что приводило к значительной экономии средств [310].

Kakudo N. и соавт. изучали действие богатой тромбоцитами плазмы на эпителизацию и ангиогенез в области забора лоскута. Проводили сравнение необработанных и обработанных богатой тромбоцитами плазмой частей перфорированного донорского участка. Ученые отметили, что полная эпителизация наступала быстрее, боль во время перевязок была менее

выраженной и на 13-й день биопсия кожи показала значительно выраженную толщину эпидермиса и количество вновь образованных сосудов в дерме [311] (таблица 3).

Таблица 3 – Краткая характеристика и результаты неконтролируемых исследований на людях

Название	Автор и год	Количество пациентов	Протокол исследования	Результаты
1	2	3	4	5
Применение богатого тромбоцитами геля при кожном радиационном дерматите.	V. Iervolino и соавт., 2013 г.	10 пациентов.	Аппликационный метод применения богатой тромбоцитами плазмы 1 раз в неделю в области ран после удаления саркомы и послеоперационной лучевой терапии.	Хороший комплаенс со стороны пациентов, меньшее количество посещений врача, хороший результат при плохо заживающих послеоперационных ранах, обусловленных действием лучевой терапии.
Применение тромбоцитарного концентрата при пересадке дермо-эпидермального кожного лоскута для устранения рубцов после глубоких ожогов.	V. Prochazka и соавт., 2014 г.	18 пациентов.	После пересадки лоскута послеоперационную рану покрывали богатой тромбоцитами плазмой, далее проводили оценку приживаемости лоскута, гистологическое исследование, доплераграфию первые две недели и через 1, 3, 6, 12 месяцев.	Заживление послеоперационных ран и приживление лоскута сопровождалось меньшими осложнениями, уменьшением количества отторжений. Применение богатой тромбоцитами плазмы приводило к физиологической реваскуляризации через 1-3 месяца. В послеоперационном периоде отмечалось уменьшение болей и снижение дозы анальгетиков, принятых пациентами.
Богатая тромбоцитами плазма способствует эпителизации и ангиогенезу в донорской области забора лоскута.	N. Kakudo и соавт., 2011 г.	1 пациент.	Сравнение необработанных и обработанных богатой тромбоцитами плазмой частей перфорированного донорского участка.	Эпителизация наступала быстрее, боль во время перевязок была менее выраженной и на 13-й день биопсия кожи показала значительно выраженную толщину эпидермиса и количество вновь образованных сосудов в дерме. Богатая тромбоцитами плазма способствовала эпителизации и ангиогенезу на обработанной стороне донорской области.

Применение богатой тромбоцитами плазмы по данным систематического обзора статистически достоверно приводит к ускорению заживления острых ран. В большинстве работ отмечены положительные результаты при применении обогащенной тромбоцитами плазмы, влияющей на скорость заживления. В части работ проведены гистологические исследования,



согласно которым применение аутологичной плазмы способствовало раннему появлению грануляций, ускорению эпителизации, стимуляции ангиогенеза в ранах [303, 310]. Найдены результаты относительно снижения уровня осложнений в послеоперационном периоде [306], по-видимому, за счет противовоспалительного и антибактериального действия богатой тромбоцитами плазмы [312]. Среди опубликованных исследований, некоторые из которых включали обширную выборочную совокупность, результаты зачастую были противоречивы. Тем не менее, в большинстве исследований было установлено, что богатая тромбоцитами плазма имела значительное положительное воздействие на скорость заживления острых и послеоперационных ран, показатели приживаемости лоскутов при реконструктивных операциях.

Таким образом, применение богатой тромбоцитами плазмы влияет на заживление острых ран мягких тканей через активацию физиологических механизмов ранозаживления, предотвращает и уменьшает осложнения в послеоперационном периоде, обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью, способствует уменьшению болей в послеоперационном периоде.

### **1.2.5 Влияние PRP на формирование и качество рубцов**

В последние несколько лет в литературе уделялось особое внимание послеоперационным рубцам, но число исследований о влиянии PRP на формирование и качество рубца ограничено.

Tehrani A. и соавт. провели исследование среди 140 пациентов, перенесших плановое кесарево сечение. Пациенты были распределены на две группы: основная группа получала инъекции PRP подкожно перед ушиванием раны, тогда как в контрольной группе перед ушиванием рану промывали физиологическим раствором. Осмотр пациентов проводился на 1-е и 5-е сутки, а также через восемь недель после операции. Для оценки результатов лечения авторы использовали линейную визуальную аналоговую шкалу (VAS) интенсивности болевых ощущений родильниц в раннем послеоперационном периоде и шкалы REEDA для оценки гиперемии, отека, экхимозов и отделяемого из ран. Ванкуверская шкала, Vancouver Scar Scale (VSS), была использована для оценки качества послеоперационных рубцов. При оценке заживления послеоперационных ран авторы определили, что у пациентов, которым инъекционно однократно вводили PRP, наблюдалось значительное снижение гиперемии, отека, экхимозов, отделяемого в процессе заживления и болей по сравнению с пациентами контрольной группы [313].

В исследовании Nam S. и соавт. предположили, что положительное влияние PRP-терапии на гипертрофические рубцы связано с механизмом запуска обратной связи сигнального пути трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1), высвобождаемого в большом количестве из тромбоцитов PRP, который вызывает снижение продукции фактора роста соединительной ткани (CTGF) и экспрессии м-РНК CTGF в гипертрофированных рубцовых

дермальных фибробластах [314].

Hersant В. и соавт. доказали, что инъекции богатой тромбоцитами плазмы являются эффективным и безопасным методом в качестве дополнительной терапии после иссечения келоидных рубцов, резистентных к традиционной терапии. Среди 15 пациентов, которым проводились инъекции PRP после оперативного лечения, у девятих (53%) келоидные рубцы исчезли полностью [315].

Таким образом, применение PRP способно оказывать положительный эффект на качество рубцов, делая их менее заметными и эстетичными.

Заключая анализ данных литературы по всем затронутым в обзоре литературы аспектам, можно констатировать, что требуется совершенствование методик лечения послеоперационных ран челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций. Это определяет необходимость проведения научных исследований, направленных на дальнейшее совершенствование методов диагностики, разработку критериев эффективности лечения, а также новых способов их лечения с использованием современных технологий.

Необходимым является проведение пациент-ориентированного подхода в лечении, которое предполагает разработку и проведение персонализированного лечения с учетом прогноза вероятности развития осложнений у пациентов. Важно использовать для диагностики неинвазивные, в то же время информативные методы исследования, доступные для широких слоев населения. Совершенствование имеющихся разработок в области PRP-терапии при лечении послеоперационных ран челюстно-лицевой области является важным для практического здравоохранения для достижения более лучших клинических результатов.

Является очевидным, что поиск новых методов оптимизации диагностики, разработки формулы прогноза высокого риска развития осложнений и повышения эффективности комплексного лечения послеоперационных ран челюстно-лицевой области после реконструктивно-пластических и эстетических операций на основе новых технологий является актуальным направлением в современной челюстно-лицевой хирургии и представляет интерес для практического здравоохранения.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

В нашей работе использовалось рандомизированное контролируемое простое слепое исследование.

#### Гипотезы:

**H<sub>1</sub>** – богатая тромбоцитами плазма эффективна для оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, особенно у пациентов с повышенным риском развития осложнений.

**H<sub>0</sub>** – нет различий между двумя группами.

#### Статистическая модель:

Для получения статистической модели и формулы для расчета размера выборки, а также для создания математической модели прогнозирования осложнений были проанализированы эпидемиологические данные.

Размер выборки был рассчитан с помощью формулы (1):

$$n = \frac{t^2 \times p \times (1 - p)}{\Delta^2} \quad (1)$$

где  $n$  – размер выборки;

$t$  – константа (распределения выборочных средних);

$\Delta$  – максимально допустимая погрешность для данного исследования;

$p$  – доля исследуемого параметра.

При расчёте размера выборки мы допускали максимальное стандартное отклонение, которое возможно при относительной доле исследуемого параметра (6%). Уровень значимости составлял 5%, с доверительной вероятностью 95% ( $t = 1,96$ ). В этом случае минимальный размер выборки в сумме для двух групп должен был составлять не менее  $n = 87$  пациентов.

### 2.2 Материалы исследования

**Объем материала:** пациенты от 18 до 60 лет, поступившие в плановом порядке в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы с целью проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций с мая 2017 по май 2018 г. У всех отобранных пациентов при помощи математического моделирования с использованием дискриминантного анализа и уравнения логистической регрессии прогнозировался повышенный риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Пациенты были разделены на 2 группы: 50% пациентов составили основную группу, 50% пациентов – группу сравнения. Метод отбора в группы – компьютерный, методом случайных чисел.

#### Критерии для включения:

- пациенты, госпитализированные для проведения реконструктивно-

пластических и эстетических операций;

- взрослое население – от 18 лет до 60 лет;
- информированное добровольное согласие пациентов на проведение обследования и лечения в соответствии с Хельсинской декларацией;
- повышенный риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Критерии для исключения:**

- несоответствие критериям включения;
- беременные;
- пожилой и старческий возраст;
- лица, не достигшие 18 лет;
- наличие злокачественных образований;
- наличие заболеваний крови;
- наличие инфекционного заболевания;
- наличие психических заболеваний;
- непереносимость гепарината натрия (антикоагулянт для приготовления плазмы);
- отсутствие повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Общая характеристика групп обследованных пациентов**

По гендерным характеристикам пациенты с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в основной группе и в группе сравнения были сопоставимы (рисунок 4).

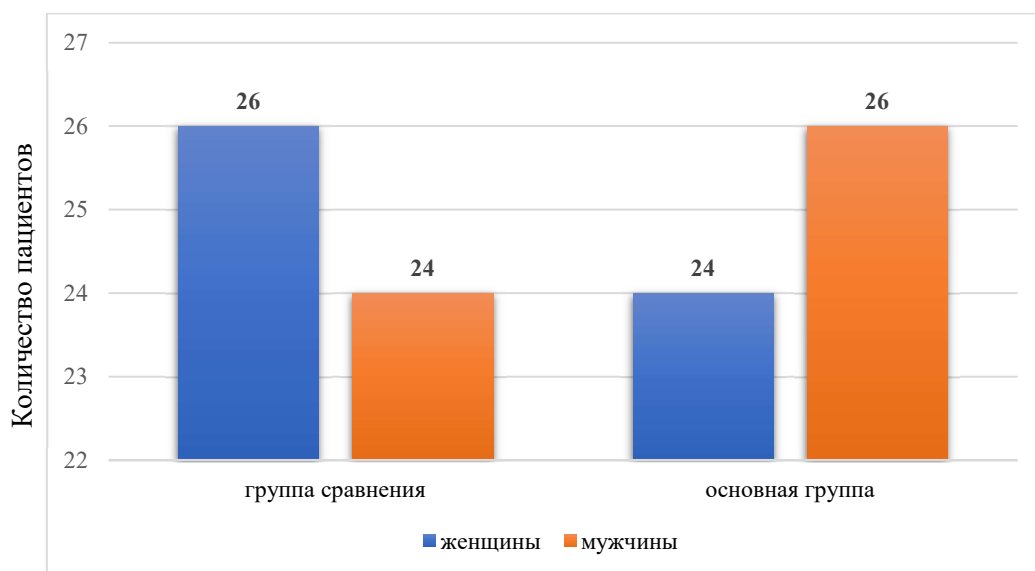


Рисунок 4 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) по полу, %

Учитывая возрастной диапазон пациентов от 18 до 60 лет, пациенты были подразделены в соответствии с градацией возраста на 4 группы: 18–30 лет; 31–

40 лет; 41–50 лет; 51–60 лет. В выбранных группах преобладали лица в возрасте 41–50 лет (рисунок 5).

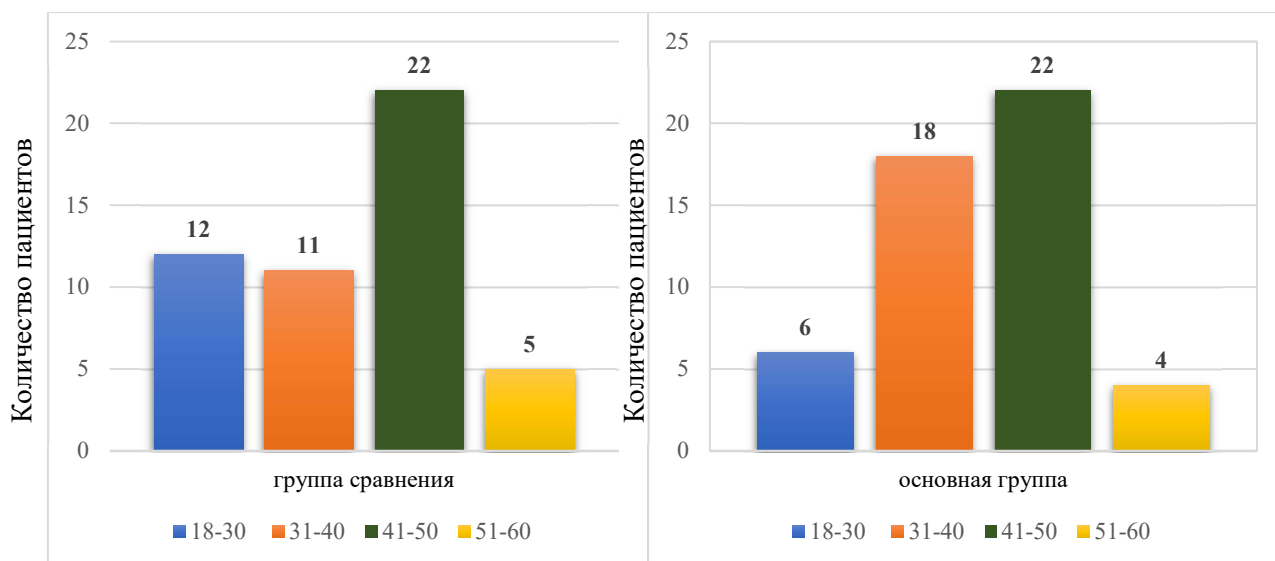


Рисунок 5 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) по возрасту, %

В двух группах преобладали пациенты с рубцовой деформацией: в группе сравнения – 23 (46%), в основной группе – 28 (56%); с дефектами мягких тканей: в группе сравнения – 17 (34%), в основной группе – 14 (28%) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) в зависимости от диагноза

№	Диагноз	группа сравнения (n = 50)		основная группа (n = 50)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Рубцовая деформация	23	46	28	56
2.	Дефект мягких тканей	17	34	14	28
3.	Паралич лицевого нерва	4	8	2	4
4.	Ринофима	3	6	0	0
5.	Гемиатрофия	2	4	2	4
6.	Возрастные изменения формы лица (старческая деформация)	1	2	4	8
Итого		50	100	50	100

По локализации послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области в двух группах преобладали пациенты с ранами в щечной области, в области носа, в поднижнечелюстной, подглазничной областях и в области верхней губы (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) в зависимости от локализации патологии

№	Локализация	Группа сравнения (n = 50)		Основная группа (n = 50)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Щёчная область	17	34	15	30
2.	Область носа	9	18	3	6
3.	Несколько анатомических областей	5	10	8	16
4.	Поднижнечелюстная область	4	8	1	2
5.	Верхняя губа	3	6	1	2
6.	Подглазничная область	2	4	5	10
7.	Лобная область	2	4	4	8
8.	Нижняя губа	1	2	4	8
9.	Периоральная область	1	2	3	6
10.	Скуловая область	1	2	2	4
11.	Височная область	1	2	1	2
12.	Верхнее веко	1	2	0	0
13.	Затылочная область	1	2	0	0
14.	Надбровная область	1	2	0	0
15.	Шея	1	2	0	0
Итого		50	100	50	100

При проведении анализа причин, приведших к необходимости проведения оперативного лечения для устранения дефектов и деформаций, выявлено преобладание дефектов и деформаций посттравматической этиологии и связанных с удалением образований в анамнезе (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) по поводу дефектов и деформаций в зависимости от этиологии

№	Этиология дефекта и деформации	Группа сравнения (n = 50)		Основная группа (n = 50)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Посттравматическая	20	40	28	56
2.	Удаление образования	19	38	14	28
3.	Воспалительный процесс	5	10	1	2
4.	Врожденная патология	3	6	2	4
5.	Послеожоговая	1	2	1	2
6.	Старение	1	2	4	8
7.	Укус собаки	1	2	0	0
Всего		50	100	50	100

Анализ видов проведенных операций выявил, что чаще проводились операции с использованием лоскутов: 15 пациентов (30%) в группе сравнения и 17 пациентов (34%) в основной группе (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций (n = 100) в зависимости от вида проведенной операции

№	Вид проведенной операции	Группа сравнения (n = 50)		Основная группа (n = 50)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Пластика с использованием лоскутов	15	30	17	34
2.	Пластика местными тканями	12	24	14	28
3.	Иссечение рубцов	12	24	11	22
4.	Вторичная хейлоринопластика	6	12	4	8
5.	Статическое подвешивание мускулатуры	3	6	2	4
6.	Фейслифтинг	1	2	1	2
7.	Липофилинг	1	2	1	2
Всего		50	100	50	100

Ниже представлены диаграммы, отражающие удельный вес пациентов основной группы и группы сравнения с наличием сахарного диабета (рисунок 6) и заболеваний сердечно-сосудистой системы (рисунок 7).

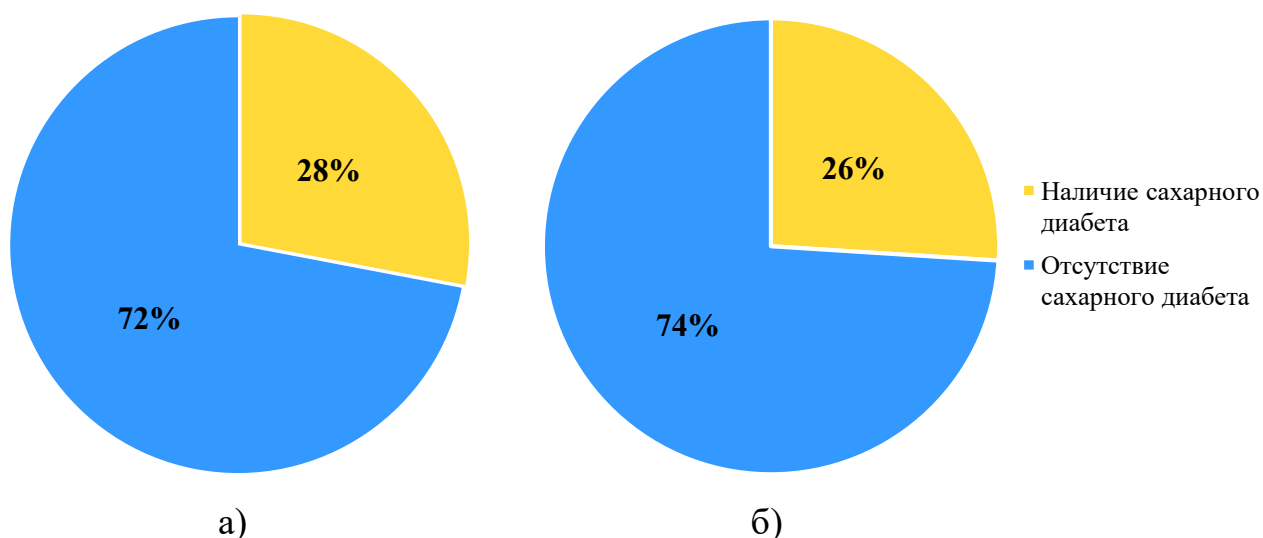


Рисунок 6 – Удельный вес пациентов, участвовавших в исследовании, с сахарным диабетом: а) основная группа б) группа сравнения

Как видно из диаграммы (рисунок 6) в основной группе у 14 (28%) пациентов был сахарный диабет, в группе сравнения у 13 (26%) пациентов.

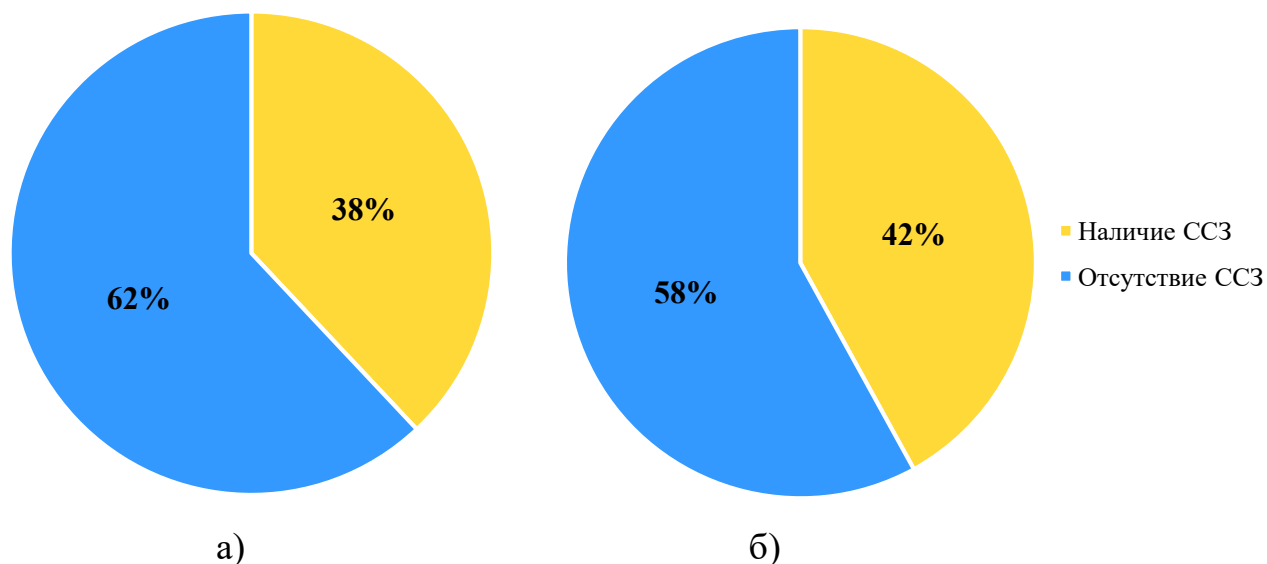


Рисунок 7 – Удельный вес пациентов, участвующих в исследовании, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания): а) основная группа б) группа сравнения

Как видно из диаграммы (рисунок 7) в основной группе 19 (38%) пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания, в группе сравнения – 21 (42%) пациент.



На представленных диаграммах отражены удельный вес пациентов основной группы и группы сравнения с учетом кратности проведения операций по поводу выявленной патологии (рисунок 8), а также удельный вес пациентов двух групп с учетом объема операции (длина планируемого разреза) (рисунок 9).

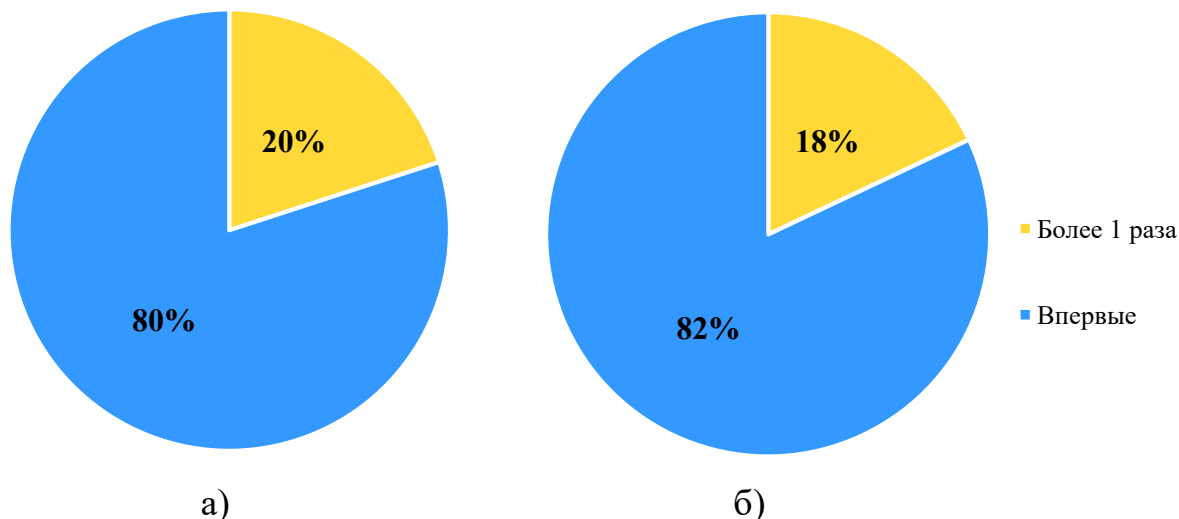


Рисунок 8 – Удельный вес пациентов, участвующих в исследовании, с учетом кратности оперативного вмешательства: а) основная группа б) группа сравнения

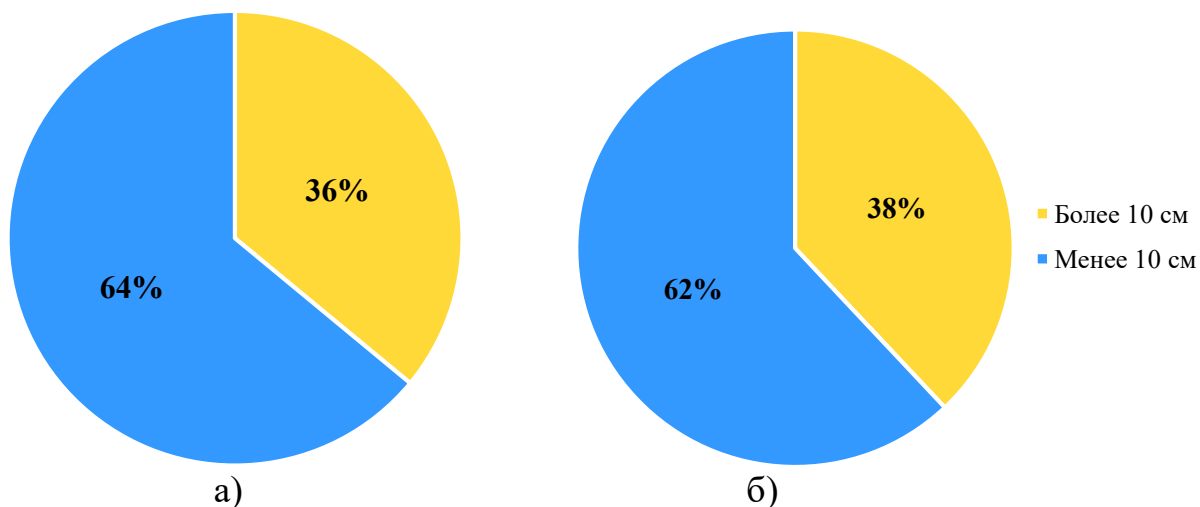


Рисунок 9 – Удельный вес пациентов, участвующих в исследовании, с учетом длины разреза: а) основная группа б) группа сравнения

В основной группе у 10 (20%) пациентов в анамнезе были операции связанные с патологией, по поводу которой планировалось проведение оперативного лечения, у 18 (36%) пациентов планировался объем с разрезом более 10 см, в группе сравнения у 9 (18%) пациентов в анамнезе были операции, связанные с основной патологией, у 19 (38%) пациентов планировался объем с разрезом более 10 см (рисунок 8, 9).

### **2.3 Методы исследования**

**Анализ архивного материала:** на основании анализа историй 1247 пациентов, поступивших в плановом порядке в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы в период с 2013 по 2016 годы – были изучены причины осложнений послеоперационных ран челюстно-лицевой области в раннем послеоперационном периоде у 211 (17%) пациентов, которым были проведены реконструктивно-пластические и эстетические операции.

На основании проведенного ретроспективного анализа 211 историй болезней были выявлены факторы риска, способствующие развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде. С помощью дискриминантного анализа и метода пошаговой логистической регрессии были отобраны факторы, достоверно повышающие риск развития осложнений после оперативного лечения и получена формула, с помощью которой проводилось прогнозирование повышенного риска развития осложнений для включения пациентов в исследование.

#### ***Клинические методы исследования***

- анализ жалоб;
- сбор анамнеза;
- объективный осмотр;
- описание локального статуса;

Регистрация входящей информации проводилась в программе SPSS.

#### ***Параклинические методы исследования***

*Инструментальные методы исследования состояния послеоперационных ран и рубцов:*

а) планиметрия послеоперационной раны и послеоперационного рубца в динамике заживления – измерение ширины послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца с помощью микрометра проводилась на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 30-е сутки после оперативного лечения в обеих группах.

Измерение ширины послеоперационной раны и послеоперационного рубца было проведено среди всех пациентов основной группы (n = 50) и группы сравнения (n = 50) в указанные сроки, проведено 600 измерений.

Исследование проводили у пациентов, сидящих в смотровом кресле, в перевязочном кабинете. При проведении планиметрии бранши микрометра располагали в области видимых краев послеоперационной раны (рисунок 10).



Рисунок 10 – Планиметрия послеоперационных ран с помощью микрометра

б) макросъемка послеоперационных ран и послеоперационных рубцов у пациентов основной группы ( $n = 50$ ) и группы сравнения ( $n = 50$ ) осуществлялась с помощью цифрового аппарата Nikon 5100 (Япония) с последующей обработкой снимка с помощью программы для подсчета геометрических фигур неправильной формы, в том числе и в медицинской области, ImageJ. После получения цифровых снимков проводилось сравнение размеров рубцов в пикселях на 10-е и 30-е сутки после операции и анализ экспансии рубцов у пациентов в двух группах (рисунок 11).



а)

б)

Рисунок 11 – Проведение компьютерной планиметрии послеоперационных ран и рубцов в программе ImageJ у пациентов группы сравнения (а) и основной группы (б)

*Лабораторные методы исследования.* Для расчета повышенного риска развития осложнений с помощью формулы, полученной на основании дискриминантного анализа и логистической регрессии, учитывались показатели лабораторных анализов.

*Иммунологические методы исследования.* Исследование местного иммунитета было проведено с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного цитокина IL-10 в раневом экссудате послеоперационных ран через 2 часа после операции и на 1-е, 3-и, 5-е сутки после операции сэндвич-методом с помощью реактивов «Вектор-Бест» (Россия) по методике Беляевой О.В. (2002). Исследование проведено среди всех пациентов основной группы (n = 50) и группы сравнения (n = 50).

Методика (Беляевой О.В., 2002) заключалась в следующем: стерильный диск из ионообменной бумаги, выступающей в качестве фильтра (бумага из чистой целлюлозы 0,2 мм толщиной производства Whatman GE Healthcare, Великобритания) диаметром 5 мм помещался в послеоперационной ране, а именно вблизи дренажа, по которому отделялся экссудат (рисунок 12). Капли раневого экссудата пропитывали диск. Диск высушивался на воздухе при комнатной температуре, помещался в пластиковые стерильные пробирки без добавления реагентов и хранился при температуре -18 $^{\circ}$ C (рисунок 13). Экстрагирование содержимого из фильтров проводилось в объеме раствора для разведения образцов, входящего в состав наборов для ИФА «Вектор-Бест» (Россия). Кратность разведения затем учитывалась при расчете концентрации (то есть жидкостная емкость фильтров заранее оценивалась по их способности впитывать дистиллированную воду методом взвешивания до и после пропитывания водой на аналитических весах).



Рисунок 12 – Забор раневого экссудата из послеоперационных ран с помощью ионообменной бумаги



Рисунок 13 – Помещение ионообменной бумаги в пластиковые стерильные пробирки

*Цитологическое исследование* мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления было проведено на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 21-е, 24-е, 30-е сутки после оперативного вмешательства. Исследование проведено среди всех пациентов основной группы ( $n = 50$ ) и группы сравнения ( $n = 50$ ) на 296 стеклопрепаратах.

Забор раневого экссудата проводился тонким стоматологическим шпателем (ширина 5 мм, толщина 1 мм), переносился на адгезивные предметные стекла с последующим изготовлением тонких мазков (рисунок 14). Приготовленные мазки высушивали, фиксировали в спирт-ацетоне (1:1) в течение 5 минут и окрашивали метиленовым синим по Май-Грюнвальду (15 мин) и азур-эозином по Романовскому-Гимза (30 мин).



Рисунок 14 – Забор материала для проведения цитологического исследования

Для фотографирования использовали морфоденситометрический комплекс фирмы Leica: микроскоп DM 1000 и цифровую камеру DFC-320. С помощью этого комплекса получали изображения клеток цитограммы в формате JPG.

На мазках определяли эпителиоциты различных стадий дифференцировки, в том числе дистрофически измененные, с инвазией нейтрофилов и контаминированные микроорганизмами. Кроме того, выявляли мононуклеары с цитоплазмой, голоядерные мононуклеары, сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты, эритроциты, коллагеновые волокна, а также палочковую и кокковую микрофлору.

*Ультразвуковое исследование* мягких тканей в области послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца проводили на аппарате Aloka A6 (Япония) на 5-е, 10-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после оперативного лечения, с проведением цветной доплерографии линейным датчиком на 10-е сутки после операции в обеих группах. Исследование проведено среди 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения.

Цветное ультразвуковое доплеровское исследование было использовано для измерения диаметра и скорости потока - пиковой систолической скорости (PSV), конечной диастолической скорости (EDV) лицевой артерии и ее ветвей (губные, концевые – угловые), височной, задней ушной и затылочной артерий, индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI) на 10 день после оперативного лечения. В зависимости от типа и места оперативных вмешательств у 56 пациентов (28 пациентов основной группы, 28 пациентов группы сравнения) были измерены показатели поверхностной височной артерии, задней ушной артерии и затылочной артерии, у 82 пациентов (41 пациент основной группы, 41 пациент группы сравнения) – показатели лицевой артерии, и у 24 пациентов (12 пациентов основной группы, 12 пациентов группы сравнения) – показатели губной артерии.

В качестве контрольной группы выступили 20 практически здоровых лиц, у которых были определены показатели диаметра, скорости потока и индексы в одноименных артериях.

*Анкетирование* среди 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения было проведено с помощью использования шкал POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) и анкет для определения ДИКЖ (Дерматологического Индекса Качества Жизни) через 1 и 3 месяца после оперативного лечения.

*а) оценка послеоперационных рубцов по шкале POSAS (The Patient and Observer Scar Assessment).*

Оценка проводилась после заполнения шкалы исследователем (врачом) и пациентом в виде анонимного анкетирования при повторных осмотрах через 1 и через 3 месяца, которое было оговорено в информированном согласии на участие в исследовании.

Шкала POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale, Draaijers, 2004) подразумевает определение состояния рубца не только врачом, но и пациентом, который оценивает выраженность причиняемого рубцом дискомфорта (боль, зуд) и его внешний вид (цвет, толщину и др.).

Адаптация на русский язык и апробация анкеты была проведена в городской клинической больнице №5 г. Алматы, в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 на 20 пациентах в декабре 2016 г.

Анонимное анкетирование проводилось во время явки пациента на повторный осмотр через 1 и 3 месяца. Был проведен анализ 200 анкет.

Шкала определения результатов: POSAS состоит из двух частей – шкала пациента и шкала исследователя (врача). Обе шкалы содержат шесть элементов, которые оцениваются численно и составляют «общий балл». Каждый элемент обеих шкал имеет счет до 10 баллов, где 10 означает самый худший результат или наихудшее ощущение. Самый низкий балл равен 1, и соответствует нормальной коже (нормальная пигментация, отсутствие зуда и т.д.). Общий балл обеих шкал можно вычислить путем суммирования баллов по каждому из шести пунктов. Таким образом, общее количество баллов может колебаться от 6 до 60. Градация баллов и трактовка не предусмотрена, так как данная шкала используется именно для сравнения результатов лечения в разных группах (приложение А).

*б) определение качества жизни после проведенного оперативного лечения при помощи индекса Дерматологического Индекса Качества Жизни (ДИКЖ).*

Определение индекса ДИКЖ проводилось после анонимного анкетирования пациентов при повторном осмотре через 1 и через 3 месяца. Был проведен анализ 200 анкет.

Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index (DLQI)) ранее применялся для оценки степени негативного воздействия дерматологического заболевания (в том числе результатов лечения с проявлениями в области кожных покровов) на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом. Индекс был разработан специалистами Уэльского университета (Finlay A.Y., Khan G., April 1992).

Специальная адаптация анкеты и её апробация проведена на 20 пациентах отделения черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 ГКБ№ 5 г. Алматы, у которых выявлялось наличие рубцов в результате заболевания или проведенного лечения (приложение Б).

## 2.4 Метод прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде

Для выявления факторов, способствующих возникновению осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях в челюстно-лицевой области был проведен дискриминантный и регрессионный анализ результатов клиничко-лабораторных методов исследований, полученных в ходе изучения архивного материала.

Методом пошаговой логистической регрессии были выявлены независимые переменные – факторы, достоверно повышающие риск развития осложнений после оперативного лечения, которые были включены в результирующую формулу прогноза осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластических и эстетических операций (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-d}} \quad (2)$$

где,  $d$  – значение дискриминантной функции,  $e$  - константа

При значении  $p$  меньше 0,5, согласно Field A., «событие» (развитие осложнений) не наступает, при значении  $p$  больше 0,5 – риск наступления «события» (развития осложнения) считается повышенным [318].

## 2.5 Метод получения и применения PRP

Получение обогащенной тромбоцитами плазмы проводилось за полчаса до окончания операции по методике Ахмерова. Забор крови осуществлялся в объеме от 9 до 27 мл (1–3 пробирки, в среднем для обработки раны длиной не более 10 см требуется 1 пробирка, для ран от 10 до 20 см – 2 пробирки, более 20 см – 3 пробирки) с помощью иглы-катетера в вакуумные пробирки (рисунок 15).



Рисунок 15 – Забор крови пациентов в вакуумные пробирки



Далее пробирки с кровью помещались в центрифугу и подвергались центрифугированию в течение 5 минут со скоростью вращения 3000 об/мин (рисунок 16).



Рисунок 16 – Размещение пробирок с кровью пациента в центрифуге

В ходе вращения в центрифуге кровь разделялась на две фракции – эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови, при этом концентрация тромбоцитов в нижней трети плазмы соответствовало 600 000, в средней – 200 000, в верхней – 50 000 на 1 мкл [301] (рисунок 17).

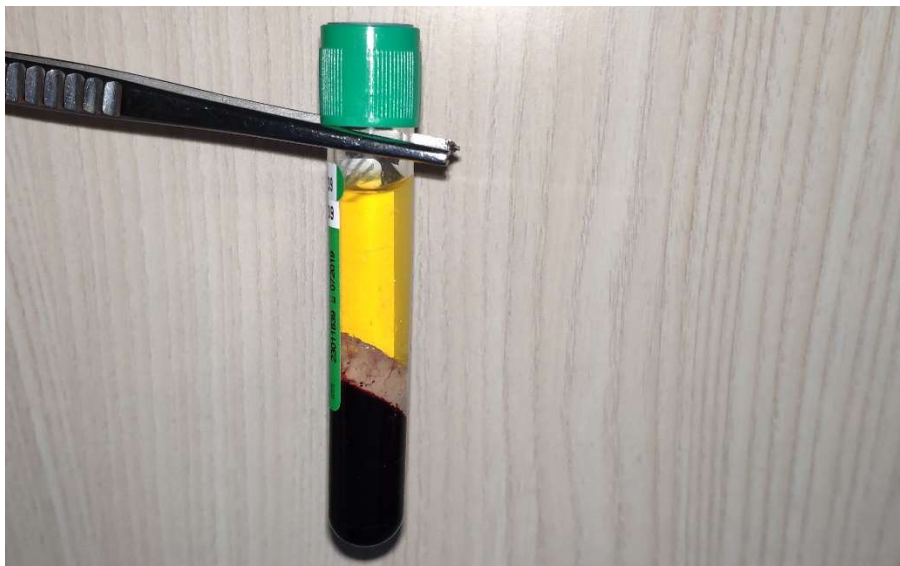


Рисунок 17 – Разделение крови на эритроцитарно-лейкоцитарный слой и PRP

После наложения швов на рану полученная плазма из нижней трети плазмы вводилась интрадермально, отступя от края раны 0,5 см в виде папул. Инъекции осуществляли инсулиновым шприцем с длиной иглы 5 мм и диаметром 30G (0,3 мм). При каждом вколе вводилось 0,1–0,2 мл

аутологичной плазмы пациента. Вколы проводили на расстоянии 1,5–2 см друг от друга (рисунок 18).

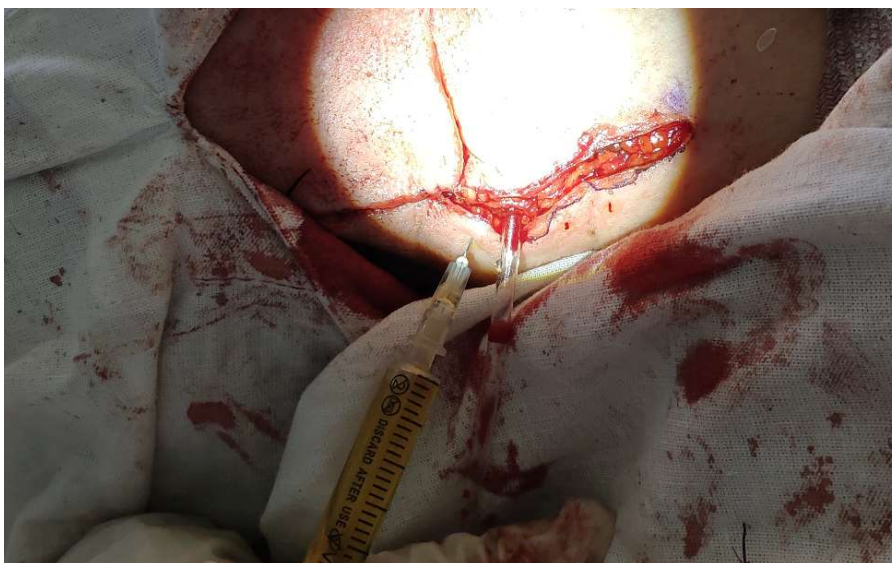


Рисунок 18 – Введение богатой тромбоцитами плазмы после наложения швов на послеоперационную рану путем инъекции

Оставшаяся плазма после заключительной обработки раны наносилась на развернутый стерильный марлевый шарик и накладывалась поверх ушитой послеоперационной раны в качестве асептической повязки, которая удалялась на первые сутки при проведении перевязки в отделении.

## **2.6 Статистический метод обработки данных**

Результаты проведенных исследований были подвергнуты статистической обработке. Статистическая обработка полученных материалов и их графическое представление были выполнены на компьютере IBM PC с помощью статистической программы SPSS. Определялись средние величины – средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ). Достоверность различий в двух группах проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), в трёх группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест) с общепринятым для медицинских исследований уровнем достоверности  $p < 0,05$  в случае распределения данных, отличных от нормального. При нормальном распределении данных проверка достоверности различий была проведена с помощью двухвыборочного критерия Стьюдента (t-тест) для непарных выборок. Проверка данных на нормальность распределения была проведена с помощью теста Колмагорова-Смирнова. Были проведены корреляционный, дискриминантный и регрессионный анализы [316].

Отбор факторов после дискриминантного анализа и построение уравнения для прогнозирования повышенного риска развития осложнений в послеоперационном периоде проводились методом пошаговой логистической регрессии. Для оценки предиктивной способности готовой модели проводился ROC-анализ [317].

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты ретроспективного анализа частоты и структуры осложнений в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области

В разделе приведены данные, полученные при изучении частоты и структуры осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях челюстно-лицевой области у пациентов, находившихся на лечении в плановом порядке в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы в период с 2013 по 2016 годы. По результатам ретроспективного исследования историй болезни пациентов из 1247 плановых пациентов у 211 были проведены реконструктивно-пластические и эстетические операции с целью устранения различных дефектов и деформаций челюстно-лицевой области. По этиологии развития дефекты и деформации у данных пациентов были приобретенными и врожденными. Приобретенные дефекты и деформации по этиологическому фактору были разделены на следующие группы: посттравматические; дефекты и деформации после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований; дефекты и деформации в результате неспецифических гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и костей лицевого скелета; деформации в результате паралича лицевого нерва; также были выделены возрастные изменения формы лица (старческая деформация). Врожденные дефекты и деформации были подразделены на остаточные дефекты и рубцовые деформации после операций, проведенных по поводу устранения врожденных расщелин губы и неба, аномалий величины челюстей (верхней и нижней макрогнатии или верхней и нижней микрогнатии) и гемиатрофии (рисунок 19).



Рисунок 19 – Распределение пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области в зависимости от причин развития

Как видно на рисунке 19 среди пациентов, которым были проведены реконструктивно-пластические и эстетические операции, наибольшее количество случаев приходилось на посттравматические дефекты – 78 (37%) случаев, дефекты и деформации при расщелинах губ и неба – 31 (15%) случаев, дефекты и деформации после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований – 29 (14%) случаев, аномалии величины челюстей – 23 (11%) случая, дефекты и деформации в результате неспецифических гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и костей лицевого скелета – 18 (8%) случаев.

Пациентам были проведены следующие операции: пластика дефектов местными тканями, пластика дефектов лоскутами на ножке, свободная пересадка тканей, иссечение рубцовой ткани, блефаропластика, ринопластика, отоластика, вторичная корригирующая хейлоринопластика, пластика остаточных дефектов неба, статическое подвешивание мимической мускулатуры, контурная пластика (таблица 8).

Таблица 8 – Виды плановых операций, проведенных пациентам с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области отделения черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы за 2013–2016 гг.

№	Название операций	Количество (% от общего количества операций)
1.	Пластика дефектов местными тканями	32 (15,2%)
2.	Пластика дефектов лоскутами на ножке	17 (8%)
3.	Свободная пересадка тканей	3 (1,4%)
4.	Иссечение рубцовой ткани	33 (15,6%)
5.	Блефаропластика	10 (4,7 %)
6.	Ринопластика	11 (5,2%)
7.	Отоластика	7 (3,3%)
8.	Вторичная корригирующая хейлоринопластика	20 (9,4%)
9.	Пластика остаточных дефектов неба	9 (4,3 %)
10.	Статическое подвешивание мимической мускулатуры	12 (5,7%)
11.	Контурная пластика	57 (27%)
	Итого	211 (100%)

Из 211 пациентов, которым были проведены пластические операции, у 38 (18%) пациентов в раннем послеоперационном периоде были отмечены следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны в 12 (31,6%) случаях, частичное расхождение краёв раны у 8 (21%) пациентов, длительная гиперемия и отёк кожи в области послеоперационной раны у 18 (47,4%) пациентов. После снятия швов (7–10 сутки) у 22 (10,4%) больных отмечалось

замедленное заживление раны, которое было связано с наличием таких сопутствующих заболеваний как: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. (рисунок 20).

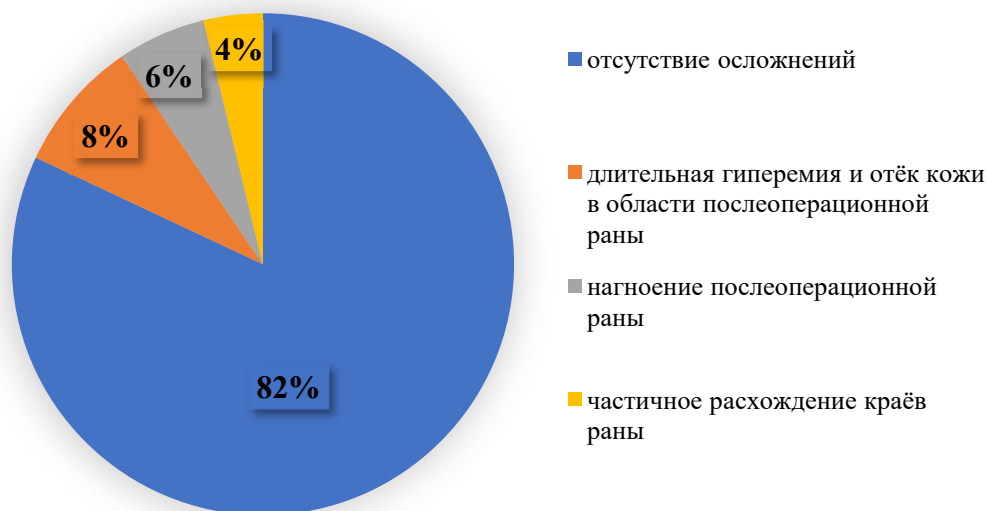


Рисунок 20 – Осложнения в раннем послеоперационном периоде и после снятия швов у пациентов после реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области

### 3.2 Результаты дискриминантного и регрессионного анализов данных клинико-лабораторных исследований у пациентов после реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях в челюстно-лицевой области

Для выявления факторов, способствующих возникновению осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях в челюстно-лицевой области, был проведен дискриминантный и регрессионный анализ результатов клинико-лабораторных методов исследований, при этом учитывали возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, наличие избыточной подкожно-жировой клетчатки (ожирения), кратность операций в одной анатомической области, длительность операции в минутах, объем операции (длину разреза); абсолютное количество тромбоцитов в крови, свертываемость крови по Сухареву. Составлен перечень из показателей, использованных для анализа в программе SPSS (таблица 9). В результате дискриминантного анализа были получены коэффициенты дискриминантной функции, необходимые для составления формулы логистической регрессии прогноза развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 9 – Коэффициенты дискриминантной функции факторов, способствующих развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области

№	Факторы, способствующие развитию осложнений	Коэффициент дискриминантной функции
1.	Другие сопутствующие заболевания АГ, ИБС	1,531
2.	Сахарный диабет	1,051
3.	Кратность операций (повторная операция)	0,878
4.	Объем операции (длительность операций более 2 часов, длина разреза более 10 см)	0,252
5.	Избыточная подкожно-жировая клетчатка	-0,129
6.	Возраст (старше 35 лет)	-0,045
7.	Свёртываемость крови по Сухареву (верхняя граница нормы)	-0,021
8.	Пол (женщины)	0,018
9.	Абсолютное количество тромбоцитов в крови (нижняя граница нормы)	-0,014
10.	Константа (а)	2,033

Методом пошаговой логистической регрессии выявлены независимые переменные – факторы, достоверно повышающие риск развития осложнений после оперативного лечения, которые были включены в результирующую формулу прогноза осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях в челюстно-лицевой области: наличие или отсутствие у пациента сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гипертензии; планируемый объем оперативного вмешательства и количество оперативных вмешательств в анамнезе в связи с данной патологией в той же анатомической области (таблица 10).

Таблица 10 – Факторы уравнения логистической регрессии, способствующие развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после реконструктивно-пластических и эстетических операций

	B	SE	Wald	DF	value	Exp (B)	95%CI EXP(B)	
							lower	upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>D – сахарный диабет/ИБС /АГ</b>	1,8	0,6	9,9	1,0	0,0	6,3	2,0	19,7

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>S – объем оперативного вмешательства</b>	0,4	0,1	20,8	1,0	0,0	1,5	1,3	1,8
<b>N – количество предыдущих операций в той же анатомической области</b>	0,0	0,0	32,1	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0
<b>C – константа</b>	0,4	1,0	0,2	1,0	0,7	1,5	0	0
Примечания: <i>B</i> – константа; <i>SE</i> – стандартная ошибка; <i>Wald</i> – тест Вальда <i>DF</i> – степень свободы; <i>Exp (B)</i> – отношение шансов; <i>CI</i> – доверительный интервал								

Результирующее уравнение логистической регрессии для прогнозирования риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде выглядит следующим образом в виде формулы (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-d}} \quad (2)$$

где *d* – значение дискриминантной функции,

$d = 2,033 + 1,531 * \text{сопутствующие заболевания ИБС, АГ} + 1,051 * \text{наличие сахарного диабета} + 0,239 * \text{объем операции} + 0,878 * \text{кратность операции} - 0,129 * \text{избыточная подкожно-жировая клетчатка} - 0,045 * \text{возраст} - 0,021 * \text{свертываемость крови} - 0,018 * \text{пол} - 0,014 * \text{количество тромбоцитов}$ .

Если значение *p* меньше 0,5, то можно предположить, что «событие» (развитие осложнений) не наступит; в противном случае предполагается повышенный риск развития осложнений [318].

Для оценки эффективности метода прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде с использованием уравнения логистической регрессии был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic curve) [319]. Значение площади под ROC-кривой составило 0,98 (95% доверительный интервал), что свидетельствует об информативности предложенного метода прогнозирования на основании логистической регрессии (рисунок 21).

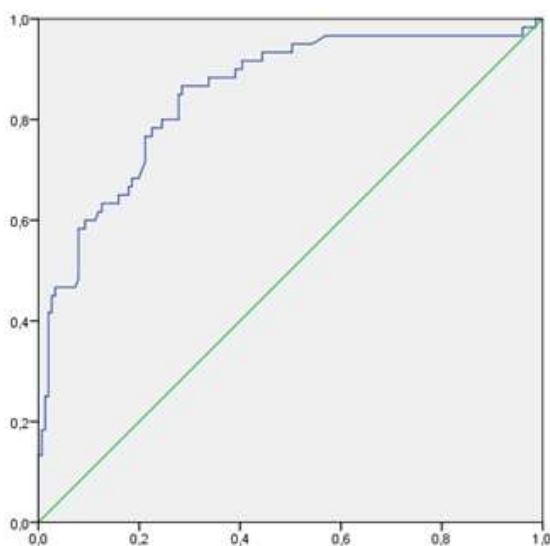


Рисунок 21 – кривая ROC-анализа

*Приводим клинический пример:*

*Пациентка К.А., 52 лет, история болезни №2471/362, поступила в плановом порядке в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 10 марта 2018 года с диагнозом «Рубцовая деформация в лобной, щечной областях справа и спинки носа посттравматической этиологии». Из анамнеза заболевания известно, что травма дорожно-транспортная, была получена 6 месяцев назад.*

*Из анамнеза жизни известно, что состоит на диспансерном учете у терапевта по поводу артериальной гипертензии. При объективном осмотре выявлено ожирение II степени. Другие сопутствующие заболевания не выявлены.*

*Результаты лабораторных и инструментальных методов исследований в пределах нормы. ОАК: Нв – 132 г/л, эритроциты –  $4,80 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $232 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты –  $6,10 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 6 мм/ч. Время свертывания по Сухареву – 4 мин 20 сек. БХАК: общий белок – 72,2 г/л, креатинин – 42,8 мкмоль/л, глюкоза – 4,72 ммоль/л, общий билирубин – 15,6 мкмоль/л, АЛТ – 9,6 ед/л, АСТ – 13,9 ед/л, холестерин – 4,39 ммоль/л, мочевины – 5,1 ммоль/л. Коагулограмма: фибриноген – 2,39 г/л, протромбиновое время – 14,8 сек, протромбиновое отношение – 0,94, ПТИ – 101,50%, МНО – 0,93, АЧТВ – 37,20, этаноловый тест – отрицательный. Группа крови, резус-фактор: А(II) вторая, RH+ (положительный). Микрореакция: отрицательно. ИФА на маркеры вирусных гепатитов В – отрицательно, С – отрицательно. ИФА на антитела к ВИЧ – отрицательно. ОАМ: 40,0 мл, светло-желтая, прозрачная, относительная плотность – 1,010, рН – кислая, белок – отсутствует, плоский эпителий – 2–3 единицы в поле зрения, лейкоциты – 1–2 единицы в поле зрения. Кал на яйца глистов: не обнаружены. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 75 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС. Флюорография: без патологии.*



Запланировано проведение операции – «Иссечение рубцов, пластика местными тканями – встречными треугольными лоскутами по Лимбергу». Объем планируемой операции – длительность (60 минут), длина разреза (менее 10 см). Для прогнозирования повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде проведен расчет уравнения логистической регрессии. У пациентки были выявлены следующие факторы риска: наличие артериальной гипертензии, наличие избыточной подкожно-жировой клетчатки (ожирение), возраст (старше 35 лет), пол (женский).

Пример расчета уравнения логистической регрессии и прогнозирования повышенного риска осложнений.

$d = 2,033 + 1,531 * \text{сопутствующие заболевания АГ} - 0,129 * \text{избыточная подкожно-жировая клетчатка} - 0,045 * \text{возраст} - 0,018 * \text{пол} = 3,372.$

$p = 0,68.$  Результирующее значение  $p$  было больше 0,5, можно прогнозировать повышенный риск развития осложнений и включение пациентки в исследование.

Таким образом, на основании проведенного дискриминантного и регрессионного анализов результатов клинико-лабораторных методов исследований у пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций были выявлены общие и местные факторы, способствующие развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, из общих факторов наиболее значимыми для заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области стали наличие сопутствующей патологии в виде сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии) и сахарного диабета. Из местных факторов наиболее значимыми были кратность и объем операций.

### **3.3 Анализ результатов клинической эффективности применения PRP**

На 1–3 сутки после операции общее состояние пациентов обеих групп соответствовало объёму оперативного вмешательства и оценивалось как удовлетворительное. Наиболее частой жалобой у пациентов основной группы и группы сравнения была умеренная боль в области послеоперационной раны. В основной группе боли были умеренными, ноющими и исчезали у 46 (92%) пациентов к 3-м суткам и у 4 (8%) пациентов к 5-м суткам. У пациентов в группе сравнения преобладали умеренные боли, до 3-х суток после оперативного вмешательства у 2 (4%) пациентов сохранялись интенсивные боли в области послеоперационной раны, которые купировались приемом ненаркотических анальгетиков. У 43 (86%) пациентов группы сравнения боли полностью исчезали к 3-м суткам после оперативного вмешательства и у 7 (14%) пациентов – к 5-м суткам.

Температура тела у пациентов обеих групп до 3-х суток после операции характеризовалась субфебрилитетом. В основной группе температура тела у пациентов повышалась до 37,6°C и нормализовалась к 2–3 суткам после оперативного вмешательства, в то время как в группе сравнения у пациентов

температура тела максимально доходила до 37,9°C и нормализовалась к 3–4 суткам. В среднем за время пребывания в стационаре средние значения температуры тела у пациентов в основной группе составили 36,1±0,3°C, а у пациентов группы сравнения – 36,6±0,2°C (p = 0,04, t = 3,1). Субфебрилитет был стойким (до 5-х суток после операции) у 2 (4%) пациентов основной группы и 3 (6%) пациентов группы сравнения.

При оценке локального статуса в среднем до 5-х суток у пациентов обеих групп отмечались отек и гиперемия в области послеоперационной раны. За время нахождения в стационаре у пациентов обеих групп была проведена оценка выраженности гиперемии и отека в области послеоперационной раны, а также характера отделяемого из послеоперационной раны по дренажам.

Гиперемия в области послеоперационной раны у пациентов в основной группе была незначительной и разрешалась к 5-м суткам после операции. Тем не менее у 2 (4%) пациентов гиперемия до 5-х суток была выраженной (вследствие развития осложнений – нагноения послеоперационной раны), у 3 (6%) пациентов – умеренной и у 4 (8%) пациентов незначительной. В группе сравнения в целом гиперемия была умеренной и разрешалась на 5-е сутки после оперативного вмешательства: у 3 (6%) пациентов до 5-х суток сохранялась выраженная гиперемия (ввиду развития осложнений – нагноения послеоперационной раны), у 4 (8%) пациентов гиперемия была умеренной и у 5 (10%) пациентов незначительной (рисунок 22). На 10-е сутки после операции гиперемия в области послеоперационной раны полностью исчезала у пациентов обеих групп.

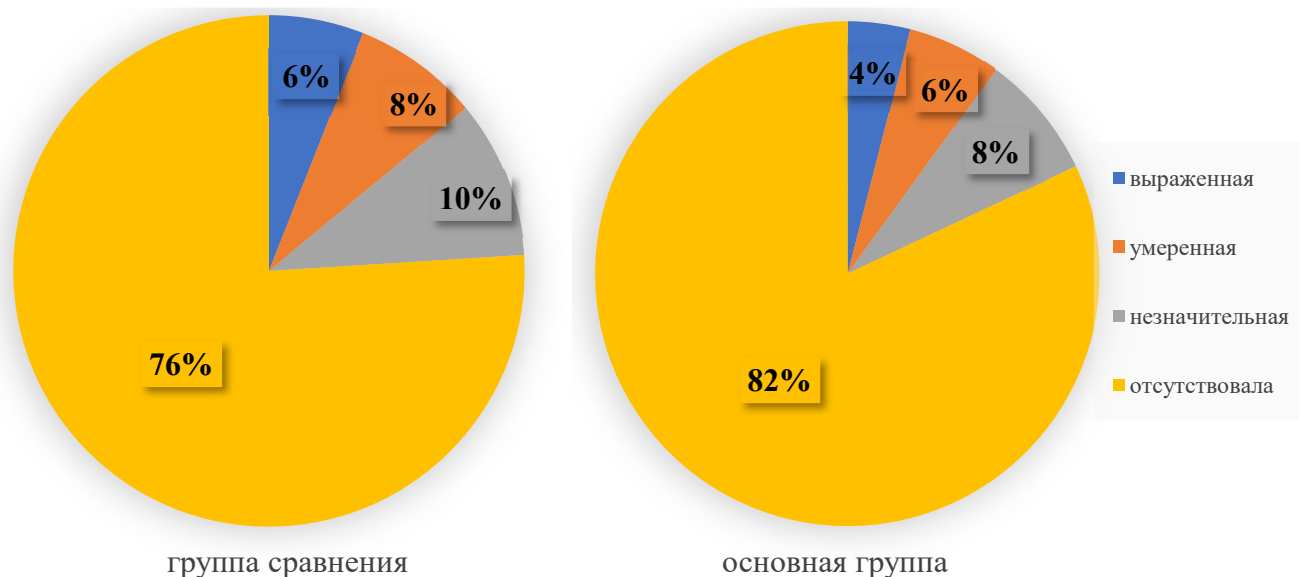


Рисунок 22 – Выраженность местной гиперемии в области послеоперационных ран у пациентов на 5-е сутки после оперативного вмешательства

При проведении осмотра у пациентов основной группы до 3-х суток после операции преобладали незначительные отеки, которые имели тенденцию к быстрому разрешению, в то время как у пациентов группы сравнения до 3-х суток преобладали умеренные отеки в области послеоперационных ран. На 3-и сутки после операции у 8 (16%) пациентов основной группы отеков не наблюдалось, у 21 (42%) – отеки были незначительные, у 18 (36%) – умеренные, у 3 (6%) – выраженные, тогда как у пациентов группы сравнения у 6 (14%) пациентов отеки не были выявлены, у 18 (36%) – были незначительными, у 22 (44%) – умеренными, у 4 (8%) – выраженными. Отеки в области послеоперационных ран в среднем разрешались к 5-м суткам после оперативного вмешательства в обеих группах: у 4 (8%) пациентов в основной группе на 5-е сутки после оперативного лечения сохранялись незначительные отеки, у 2 (4%) – умеренные, в то время как в группе сравнения у 5 (10%) пациентов отеки были незначительными, у 3 (6%) – умеренными (рисунок 23).

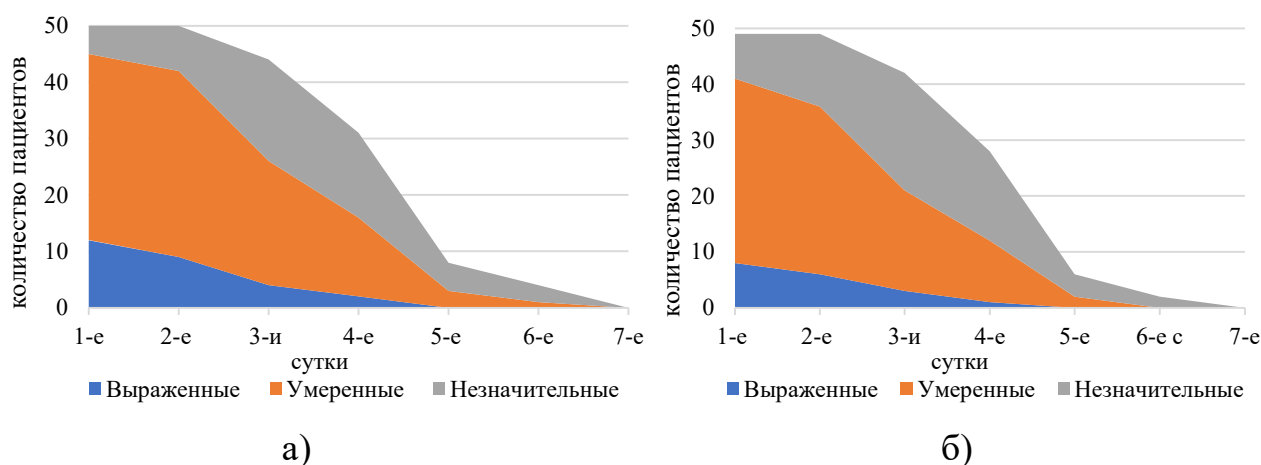


Рисунок 23 – Выраженность отеков в области послеоперационных ран у пациентов группы сравнения (а) и пациентов основной группы (б) в динамике заживления

Таким образом, при проведении сравнительного анализа выраженности отеков в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп, было отмечено, что в основной группе до 5-х суток отечность мягких тканей в области послеоперационных ран была менее выраженной. В группе сравнения пациентов с выраженным отеком в области послеоперационных ран было в 1,5 раза больше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), а пациентов с незначительным отеком в 1,2 раза меньше по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа характера отделяемого из послеоперационных ран в динамике заживления, было отмечено уменьшение отделяемого к 3-м суткам в обеих группах. Так, на 1-е сутки после операции характер отделяемого был серозно-геморрагическим у 39 (78%) пациентов и серозным у 11 (22%) пациентов в основной группе, тогда как в группе сравнения у 42

(84%) пациентов отделяемое было серозно-геморрагическим, у 8 (16%) – серозным. На 3-и сутки у 2 (4%) пациентов группы сравнения было отмечено появление гнойного отделяемого, в то время как у пациентов основной группы нагноения послеоперационной раны не отмечалось. На 5-е сутки у 3 (6%) пациентов группы сравнения характер отделяемого был гнойным, в основной группе гнойное отделяемое было отмечено у 2 (4%) пациентов, что свидетельствовало о развитии осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп (рисунок 24). У пациентов обеих групп с нагноением ран отделяемое в динамике уменьшалось и полностью исчезло к 10-м суткам.

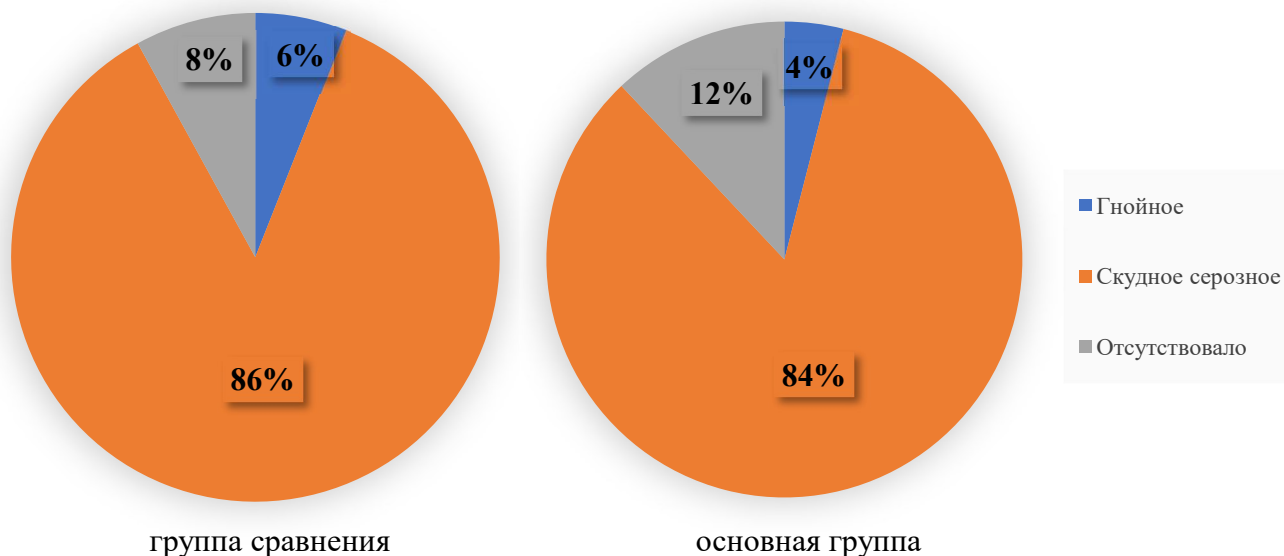


Рисунок 24 – Характер отделяемого из послеоперационных ран у пациентов на 5-е сутки после оперативного вмешательства

Таким образом, в динамике наблюдения за пациентами обеих групп после проведенного оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде было отмечено развитие следующих осложнений: у пациентов основной группы – нагноение послеоперационной раны у 2 (4%) пациентов на 4-е сутки и расхождение швов у 1 (2%) пациента на 5-е сутки после оперативного вмешательства; у пациентов в группе сравнения – нагноение послеоперационной раны у 3 (6%) пациентов на 4-е сутки после операции и расхождение швов у 2 (4%) пациентов на 5-е сутки.

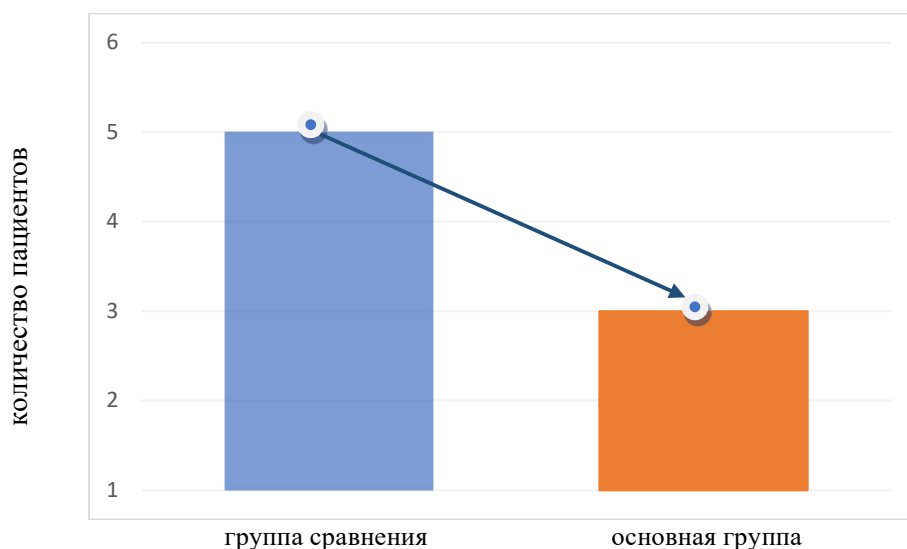


Рисунок 25 – Количество осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов группы сравнения и пациентов основной группы

В целом, как видно на рисунке 25 осложнения после оперативного вмешательства у пациентов основной группе были выявлены у 3 (6%) пациентов, в то время как в группе сравнения данные осложнения были отмечены у 5 (10%) пациентов. Таким образом, применение PRP-терапии в ходе оперативного лечения позволило снизить долю осложнений в раннем послеоперационном периоде в основной группе в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ).

Предлагаемый метод оптимизации заживления послеоперационных ран позволил сократить время пребывания пациентов в стационаре после операции в среднем на 2,6 дня ( $p < 0,05$ ). Так, время пребывания в стационаре в основной группе в среднем составило  $7,2 \pm 0,3$  суток, тогда как в группе сравнения было  $9,8 \pm 0,4$  суток ( $p < 0,05$ ) (рисунок 26).



Рисунок 26 – Средние значения количества койко-дней, проведенных в стационаре после оперативного вмешательства пациентами группы сравнения и пациентами основной группы

Таким образом, при применении PRP-терапии у пациентов основной группы боли, гиперемия и отек в области послеоперационных ран были менее выраженными. Применение PRP позволило снизить долю осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной группы в 1,6 раз – с 10% в группе сравнения до 6% в основной группе ( $p < 0,05$ ) и сократить время пребывания в стационаре на 2,6 дня ( $p < 0,05$ ).

#### **3.4 Анализ результатов планиметрического исследования послеоперационных ран и рубцов в динамике заживления**

Планиметрические исследования были проведены у 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения. Так как распределение значений отличалось от нормального, для проверки статистической достоверности различий нами был использован тест Манна-Уитни (U-тест) с определением медиан (Me), аппроксимации (Z) и 25-го и 75-го перцентилей ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ). По результатам планиметрии с помощью микрометра статистически значимых различий в ширине послеоперационных ран в первые сутки после операции выявлено не было. Так, ширина послеоперационных ран в первые сутки после операции у пациентов обеих групп составила Me (Медианна) = 0,5 мм ( $U = 420\ 000$ ,  $Z = -0,5$ ,  $p = 0,576$ ). На 3-и и 5-е сутки после операции изменение ширины послеоперационных ран наблюдалось в единичных случаях. Среднее значение (Me) ширины послеоперационных ран у пациентов в основной группе на 3-и сутки после операции составило 1,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 1,5$  мм) и было меньше, чем у пациентов группы сравнения – 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,0$  мм),  $U = 191\ 000$ ,  $p < 0,001$ . На 5-е сутки после операции средние значения ширины послеоперационных ран составили 1,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 1,5$  мм) у пациентов в основной группе и 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,0$  мм) у пациентов в группе сравнения,  $U = 186\ 500$ ,  $p < 0,001$ . На 7-е сутки после операции показатели составили 1,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 2,0$  мм) в основной группе и 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,0$  мм) в группе сравнения,  $U = 196\ 000$ ,  $p < 0,001$  (рисунок 27).

Наиболее заметно показатели менялись на 10-е сутки и 30-е сутки после операции. Так, на 10-й день после операции ширина послеоперационных рубцов у пациентов основной группы составляла 1,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 2,5$  мм), тогда как у пациентов группы сравнения была 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,5$  мм),  $U = 199\ 500$ ,  $p < 0,001$ . На 30-е сутки после операции у пациентов обеих групп отмечалась экспансия послеоперационных рубцов. В среднем ширина послеоперационных рубцов у пациентов основной группы составила 1,5 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,5$  мм), а у пациентов группы сравнения 3,0 мм ( $P_{25} = 2,0$  мм;  $P_{75} = 4,0$  мм),  $U = 187\ 000$ ,  $p < 0,001$ . При сравнении экспансии рубцов у пациентов обеих групп через 1 месяц было выявлено, что у пациентов в основной группе экспансия была менее выражена: у 21 (42%) пациента рубец увеличился на 0,5 мм, у 14 (28%) пациентов – на 1 мм, у 11 (2%) пациентов – на 1,5 мм и у 4 (8%) пациентов – на 2,0 мм. В группе сравнения у 6 (12%) пациентов ширина послеоперационных рубцов увеличилась на 0,5 мм, у 9 (18%) пациентов – на 1 мм, у 11 (22%) пациентов – на 1,5 мм, у 15 (30%)

пациентов – на 2 мм, у 4 (8%) пациентов – на 2,5 мм, у 3 (6%) пациентов – на 3,0 мм и у 2 (4%) пациентов – на 3,5 мм. Средние значения экспансии послеоперационных рубцов в двух группах составили: в основной – 1,0 мм ( $P_{25} = 0,5$  мм;  $P_{75} = 2,0$  мм), в группе сравнения – 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,5$  мм), что было в 2 раза больше значений основной группы  $U = 186\ 000$ ,  $p < 0,001$  (рисунок 27).

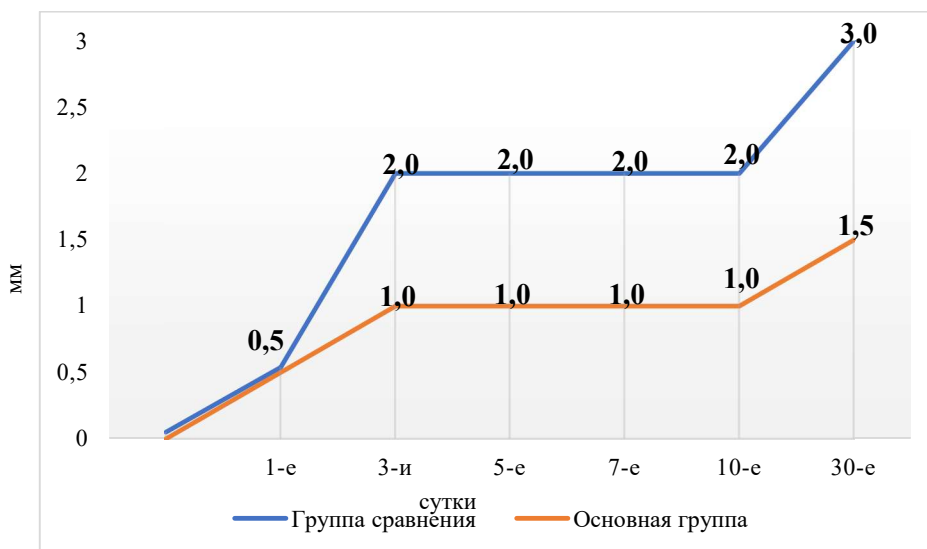


Рисунок 27 – Изменение ширины послеоперационных ран и рубцов при проведении планиметрии микрометром в динамике заживления на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 30-е сутки после проведенного оперативного вмешательства

При сравнительном анализе ширины послеоперационных ран и рубцов у пациентов обеих групп с учетом возраста было выявлено, что ширина послеоперационных ран и рубцов на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 30-е сутки у пациентов младше 35 лет в основной группы была достоверно меньше ширины послеоперационных ран и рубцов, чем у пациентов группы сравнения той же возрастной категории (таблица 11).

Таблица 11 – Средние значения ширины послеоперационных ран и рубцов при проведении планиметрии микрометром в динамике заживления на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 30-е сутки после проведенного оперативного лечения у лиц младше 35 лет

№	Сутки	Группа сравнения (n = 50) Me ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	Основная группа (n = 50) Me ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	Тест Манна-Уитни U, Z, p
1	2	3	4	5
1.	1-е	0,5 (0,5; 1,0)	0,5(0,5; 1,0)	$U = 420000$ , $Z = -0,5$ , $p = 0,576$
2.	3-и	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,5)	$U = 191500$ , $Z = -4,1$ , $p < 0,001$
3.	5-е	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,5)	$U = 186500$ , $Z = -4,2$ , $p < 0,001$

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
4.	7-е	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,5)	U = 196000, Z = -4,0, p<0,001
5.	10-е	2,0 (1,0; 3,5)	1,0 (1,0; 1,5)	U = 187000, Z = -4,0, p<0,001
6.	30-е	3,0 (2,0; 3,5)	1,5 (1,0; 2,0)	U = 211500, Z = -3,5, p<0,001

По результатам анализа ширины послеоперационных ран и рубцов у пациентов 35 лет и старше в обеих группах на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 30-е сутки было выявлено, что у пациентов основной группы средние значения ширины ран и рубцов были также достоверно меньше, чем у пациентов группы сравнения (таблица 12).

Таблица 12 – Средние значения ширины послеоперационных ран и рубцов при проведении планиметрии микрометром в динамике заживления на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 30-е сутки после проведенного оперативного лечения у лиц 35 лет и старше

№	Сутки	Группа сравнения (n = 50) Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Основная группа (n = 50) Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Тест Манна-Уитни U, Z, p
1	1-е	0,5 (0,5; 1,0)	0,5(0,5; 1,0)	U = 585500, Z = -0,5, p = 0,551
2	3-и	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,5; 1,5)	U = 337000, Z = -3,3, p = 0,001
3	5-е	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,5; 1,5)	U = 329000, Z = -3,4, p <0,001
4	7-е	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	U = 348000, Z = -3,1, p = 0,002
5	10-е	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,5)	U = 320000, Z = -4,1, p <0,001
6	30-е	2,0 (1,5; 4,0)	1,0 (1,0; 3,5)	U = 276500, Z = -3,8, p <0,001



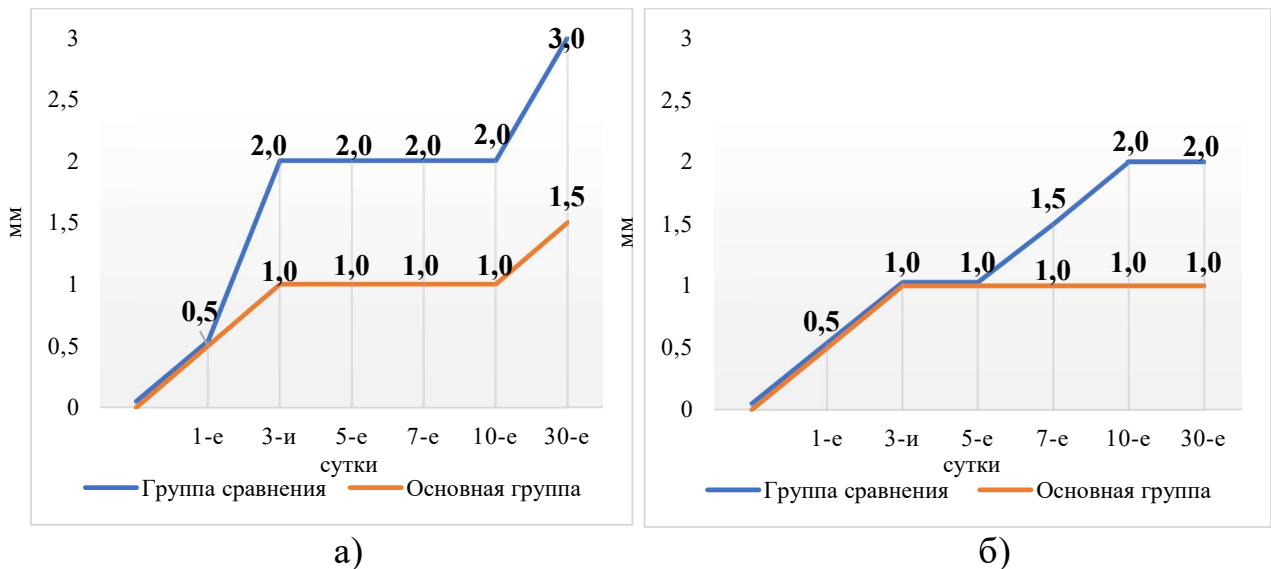


Рисунок 28 – Изменение ширины послеоперационных ран и рубцов при проведении планиметрии микрометром в динамике заживления на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 30-е сутки после проведенного оперативного лечения в возрасте младше 35 лет (а), 35 лет и старше (б)

Таким образом, как видно на диаграммах, экспансия ширины рубцов на 10-е и 30-е сутки после операции у пациентов младше 35 лет в основной группе была в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ). При сравнении ширины послеоперационных рубцов у пациентов от 35 лет и старше было выявлено, что экспансия рубцов на 10-е и 30-е сутки после операции у пациентов в основной группе также была в 2 раза меньше, чем экспансия рубцов у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ) (рисунок 28).

Для объективной оценки изменения ширины рубцов в динамике проводились цифровые снимки в режиме макросъемки, которые затем были проанализированы в программе ImageJ. При проведении компьютерной планиметрии с помощью программы ImageJ ширина рубцов измерялась в пикселях на 10-е сутки и 30-е сутки. Среднее значение (Me) ширины послеоперационного рубца на 10-е сутки у пациентов основной группы составило 57,6 пикселей ( $P_{25} = 44,0$ ;  $P_{75} = 92,7$ ), что было меньше среднего значения у пациентов группы сравнения 62,8 пикселей ( $P_{25} = 46,7$ ;  $P_{75} = 120,1$ ),  $U = 277500$ ,  $p = 0,011$ . Через один месяц после операции среднее значение ширины послеоперационного рубца у пациентов основной группы составляло  $Me = 80,1$  пикселей ( $P_{25} = 47,0$ ;  $P_{75} = 113,4$ ) и достоверно было меньше, чем среднее значение ширины рубца у пациентов группы сравнения  $Me = 99,3$  пикселей ( $P_{25} = 71,1$ ;  $P_{75} = 130,4$ ),  $U = 289500$ ,  $p = 0,018$  (рисунок 29).

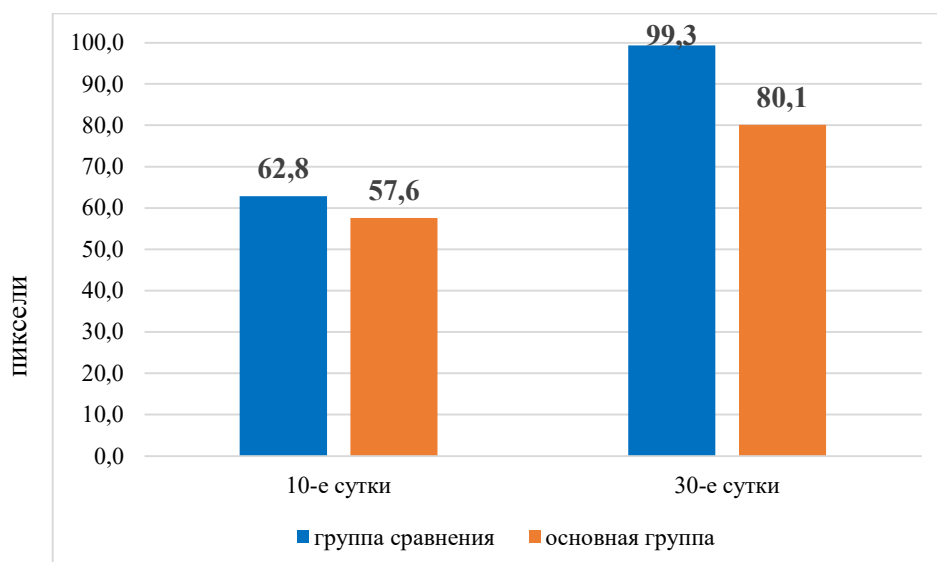


Рисунок 29 – Изменение ширины послеоперационных рубцов при проведении планиметрии с помощью программы ImageJ в динамике заживления на 10-е и 30-е сутки после проведенного оперативного лечения

По результатам компьютерной планиметрии среднее значение (Me) разницы между шириной рубца на 10-е и 30-е сутки после операции в основной группе составило 22,5 пикселей ( $P_{25} = 3,3$ ;  $P_{75} = 20,7$ ), что было в 1,6 раз меньше показателей в группе сравнения – 36,5 пикселей ( $P_{25} = 10,3$ ;  $P_{75} = 44,2$ ),  $U = 286500$ ,  $p = 0,012$ .

*Приводим клинический пример:*

*Пациент П.Е., 35 лет группы сравнения, история болезни №2285/478, поступил в плановом порядке в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 24 октября 2017 года с диагнозом «Образование щечной области слева (базалиома)». Из анамнеза заболевания со слов пациента известно, что образование существует около 5-и лет, постепенно увеличивалось в размерах. Из анамнеза жизни известно, что состоит на диспансерном учете с диагнозом «Сахарный диабет 2 типа, компенсированная форма», принимает лечение. Результаты лабораторных (ОАК, ОАМ, БХАК, коагулограмма, ИФА на маркеры вирусных гепатитов, на антитела к ВИЧ, микрореакция) и инструментальных методов исследования (флюорография, ЭКГ) в пределах нормы. Проведена операция – «Удаление образования с пластикой дефекта местными тканями (скользящим прямоугольным лоскутом)». Для оценки ширины послеоперационных ран, а затем послеоперационных рубцов в динамике заживления была проведена планиметрия с помощью микрометра на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 30-е сутки после оперативного лечения и с помощью программы ImageJ на 10-е и 30-е сутки после операции (рисунок 30).*



а)



б)



в)



г)



д)



е)

Results

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	13	88.974	73.333	116.000	-90.000	12.000
2	49	119.511	99.000	156.417	-92.386	48.042

ж)

Рисунок 30 – Пациент П.Е., 35 лет после пластики дефекта местными тканями (группа сравнения). Планиметрия послеоперационной раны и послеоперационного рубца в динамике заживления на 1-е (а, б), 5-е (в), 10-е (г), 30-е (д) сутки с помощью микрометра и с помощью программы ImageJ (е, ж)

При проведении планиметрии с помощью микрометра были получены следующие результаты: на 1-е сутки после операции ширина послеоперационной раны составила 1 мм, на 3-и сутки – 2,0 мм, на 5-е сутки – 3,0 мм, на 7-е сутки – 3,0 мм, на 10-е сутки – 3,0 мм, ширина послеоперационного рубца на 30-е сутки – 4,0 мм. При проведении планиметрии с помощью программы ImageJ были получены следующие результаты: на 10-е сутки ширина послеоперационного рубца составила – 88,97 пикселей, на 30-е сутки – 119,51 пикселей (рисунок 30).

Приводим клинический пример:

Пациентка Ж.А., 55 лет основной группы, история болезни №2336/271, поступила в плановом порядке в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 11 мая 2018 года с диагнозом «Образование поднижнечелюстной области справа (базалиома)». Со слов пациентки данное образование существует в течение 7-и лет. Из анамнеза жизни известно, что состоит на диспансерном учете с диагнозом «Сахарный диабет 2 типа, компенсированная форма», принимает лечение. Результаты лабораторных (ОАК, ОАМ, БХАК, коагулограмма, ИФА на маркеры вирусных гепатитов, на антитела к ВИЧ, микрореакция) и инструментальных методов исследования (флюорография, ЭКГ) в пределах нормы. Проведена операция – «Удаление образования с пластикой дефекта местными тканями». Во время оперативного лечения проведена инъекция богатой тромбоцитами плазмы. Для оценки ширины послеоперационных ран, а затем послеоперационных рубцов в динамике заживления была проведена планиметрия с помощью микрометра на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 30-е сутки после оперативного лечения и с помощью программы ImageJ на 10-е и 30-е сутки после операции (рисунок 31).

При проведении планиметрии с помощью микрометра были получены следующие результаты: на 1-е сутки после операции ширина послеоперационной раны составила 1 мм, на 3-и сутки – 2,0 мм, на 5-е сутки – 2,0 мм, 7-е сутки – 2,0 мм, ширина послеоперационного рубца на 10-е сутки – 2,0 мм, на 30-е сутки – 2,0 мм. При проведении планиметрии с помощью программы ImageJ были получены следующие результаты: на 10-е сутки ширина послеоперационного рубца составляла 76,6 пикселей, на 30-е сутки – 82,76 пикселей (рисунок 31).



а)



б)



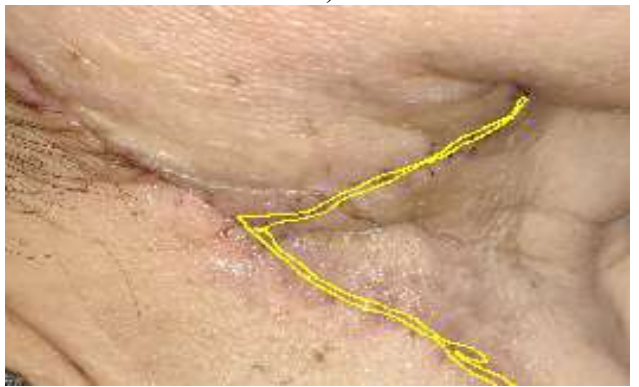
в)



г)



д)



е)

Results						
File	Edit	Font	Results			
	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	21	76.600	63.400	88.333	11.310	20.396
2	21	82.762	80.333	88.000	0.000	20.000

ж)

Рисунок 31 – Пациентка Ж.А., 55 лет после пластики дефекта местными тканями (основная группа). Планиметрия послеоперационной раны и послеоперационного рубца в динамике заживления на 1-е (а, б), 5-е (в), 10-е (г), 30-е (д) сутки с помощью микрометра и с помощью программы ImageJ (е, ж)

*Как видно из клинических случаев ширина послеоперационных ран и рубцов у пациентки основной группы в динамике заживления была меньше ширины рубцов пациента группы сравнения.*

Исходя из результатов оценки влияния богатой тромбоцитами плазмы на ширину послеоперационных ран и рубцов по данным планиметрического исследования, проведенного с помощью микрометра и в компьютерной программе ImageJ следует, что применение PRP-терапии положительно влияло на изменение ширины послеоперационных ран и рубцов в динамике заживления. После использования PRP у пациентов основной группы экспансия ширины послеоперационных рубцов на 30-е сутки после оперативного вмешательства была в 2 раза меньше, чем экспансия послеоперационных рубцов у пациентов группы сравнения по данным планиметрии, проведенной с помощью микрометра ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раз меньше – по данным планиметрии, проведенной с помощью программы ImageJ ( $p < 0,05$ ).

### **3.5 Анализ результатов цитологического исследования мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления**

Цитологическое исследование мазков из содержимого послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области и с поверхности послеоперационных рубцов было проведено среди 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 21-е, 24-е и 30-е сутки после операции.

При цитологическом исследовании на 1–5 сутки в мазках из содержимого ран у пациентов группы сравнения выявлялись в большом количестве эритроциты, что было связано с повреждением сосудов. Отмечалось значительное содержание в цитограмме сегментоядерных нейтрофилов. Обнаруживались также лимфоциты и мононуклеары (рисунок 32). Выявлялись нити фибрина. Микрофлора, представленная в основном кокками, была обычно довольно скудной. На 5-е сутки обнаруживались макрофаги и нейтрофилы, фагоцитировавшие микроорганизмы (рисунок 33). В мазках пациентов основной группы появлялись отдельные фибробласты (рисунок 34).

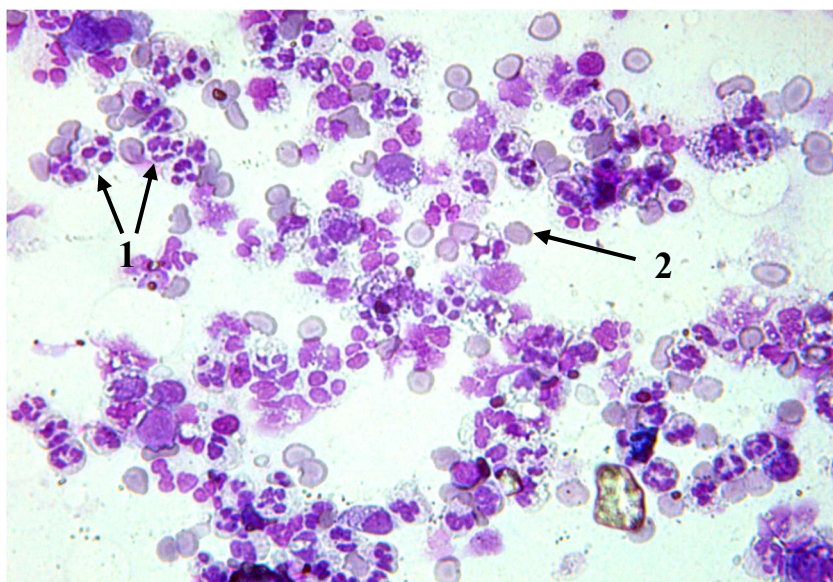


Рисунок 32 – Пациентка А., 3 сутки после оперативного лечения. Группа сравнения. Мазок содержимого раны. В цитограмме преобладают сегментоядерные нейтрофилы (1) и эритроциты (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×400

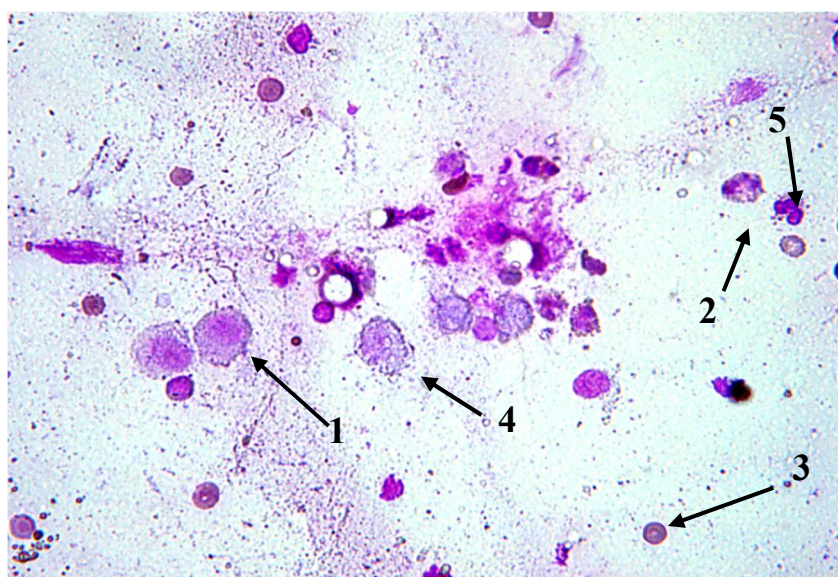


Рисунок 33 – Пациент А., 5 сутки после оперативного лечения. Группа сравнения. Мазок содержимого раны. Макрофаги (1) и сегментоядерные нейтрофилы, фагоцитировавшие кокковую микрофлору (2), эритроциты (3). Разрушенные мононуклеары (4) и нейтрофилы (5). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×630

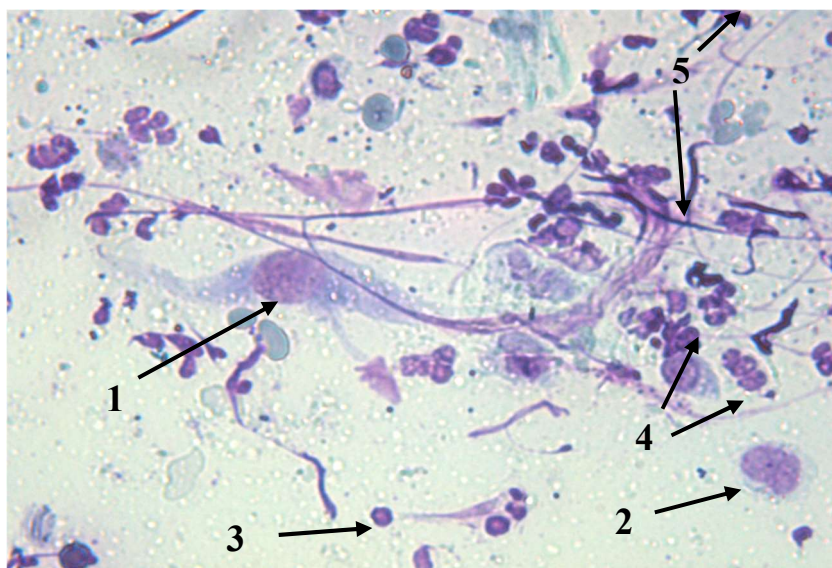


Рисунок 34 – Пациент К., 5 сутки после оперативного лечения. Основная группа. Мазок содержимого раны. Фибробласты (1), макрофаги (2), эритроциты (3), сегментоядерные нейтрофилы, в основном разрушенные (4). Нити фибрина (5). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×630

На 7-е сутки после оперативного лечения в мазках из содержимого ран пациентов группы сравнения выявлялись эритроциты, большое количество сегментоядерных нейтрофилов, в основном разрушенных, в состоянии кариорексиса, кариопикноза и цитолиза, макрофаги и лимфоциты. Обнаруживалась кокковая микрофлора (рисунок 35). Количество макрофагов и фибробластов в основной группе увеличивалось по сравнению с 5-ми сутками. Выявлялись макрофаги и нейтрофилы, фагоцитировавшие микроорганизмы. В цитограмме увеличивалось содержание фибробластов, что свидетельствовало о начале следующей грануляционной фазы заживления раны (рисунок 36). Иногда встречались отдельные коллагеновые волокна. В основной группе на 10-е сутки после операции в мазке помимо эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов появлялись коллагеновые волокна.



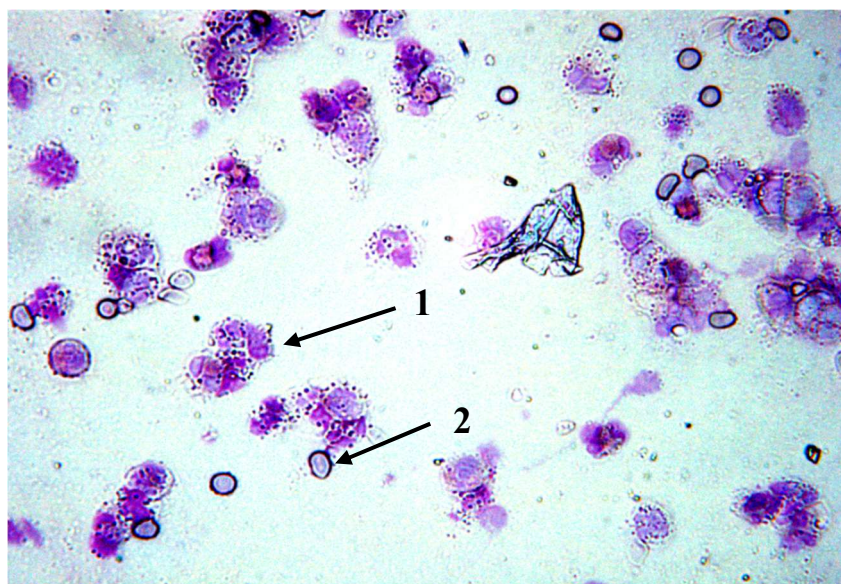


Рисунок 35 – Пациент А., 7 сутки после оперативного лечения. Группа сравнения. Мазок содержимого раны. В цитограмме преобладают сегментоядерные нейтрофилы, фагоцитирующие кокковую микрофлору (1), имеются отдельные эритроциты (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×400

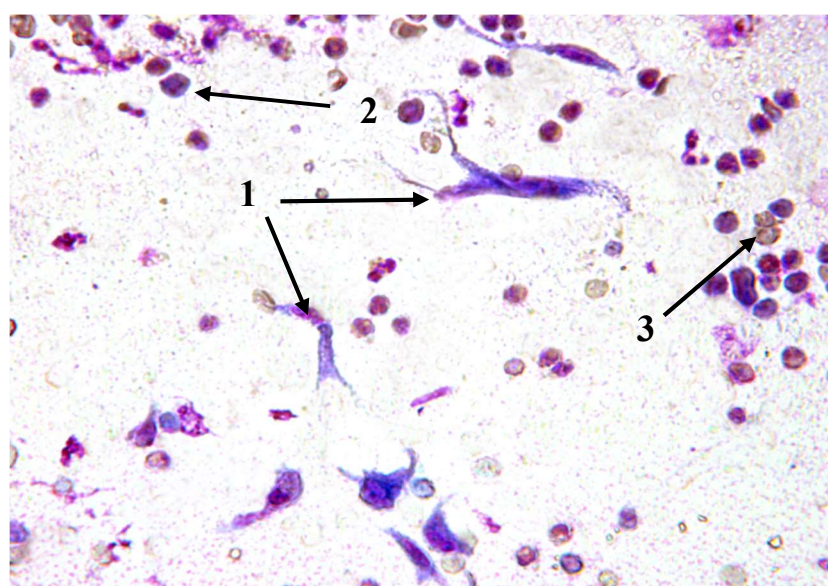


Рисунок 36 – Пациент К., 7 сутки после оперативного лечения. Основная группа. Мазок содержимого раны. В цитограмме возрастает содержание фибробластов (1). Выявляются сегментоядерные нейтрофилы (2) и эритроциты (3). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×200

На 21–24 сутки в мазках содержимого ран у пациентов из группы сравнения количество эритроцитов значительно уменьшалось, выявлялись в небольшом количестве сегментоядерные нейтрофилы и макрофаги. Среди клеточных элементов преобладали фибробласты. Увеличивалось количество

рыхло расположенных коллагеновых волокон. Стали появляться отдельные эпителиальные клетки (рисунок 37). В мазках содержимого ран у пациентов основной группы существенно было больше фибробластов и пучков коллагеновых волокон, возрастало количество эпителиоцитов (рисунок 38).

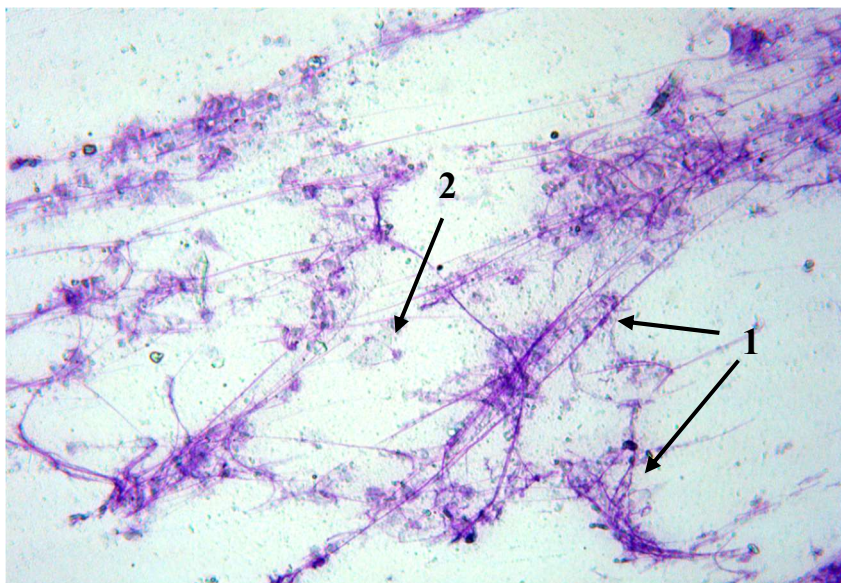


Рисунок 37 – Пациент А., 21 сутки после оперативного лечения. Группа сравнения. Мазок содержимого раны. Рыхло расположенные коллагеновые волокна (1). Отдельные эпителиоциты (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×200

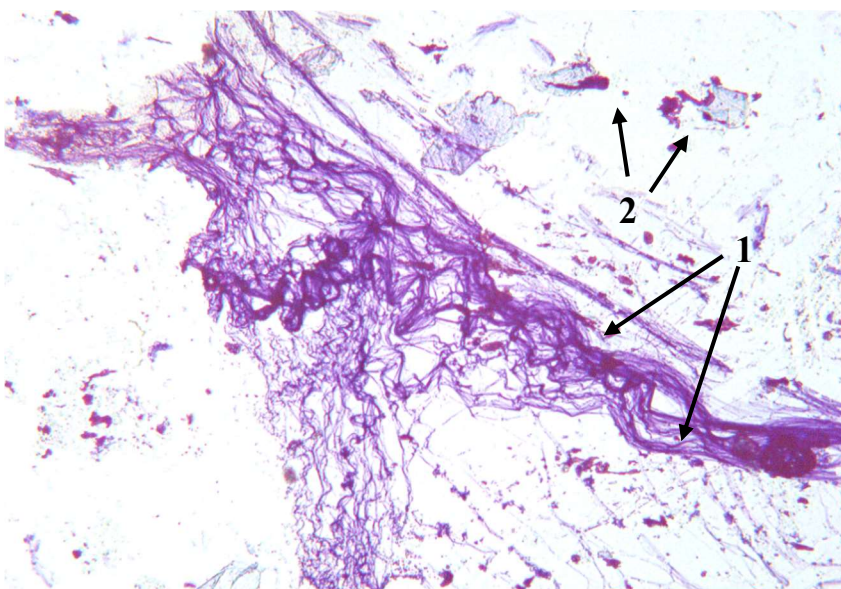


Рисунок 38 – Пациент К., 21 сутки после оперативного лечения. Основная группа. Мазок содержимого раны. Пучки коллагеновых волокон (1), эпителиальные клетки (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×200

На 30 сутки в мазках с поверхности послеоперационных рубцов у пациентов из группы сравнения были обнаружены пучки коллагеновых волокон, фибробласты и отдельные эпителиальные клетки, иногда

располагавшиеся группами, что свидетельствовало о начале фазы эпителизации заживления ран. Кроме того, в цитогамме мазков встречались редкие сегментоядерные нейтрофилы и макрофаги (рисунок 39). В мазках с поверхности послеоперационных рубцов пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения были выявлены в большом количестве, часто большими конгломератами, эпителиальные клетки (рисунок 40).

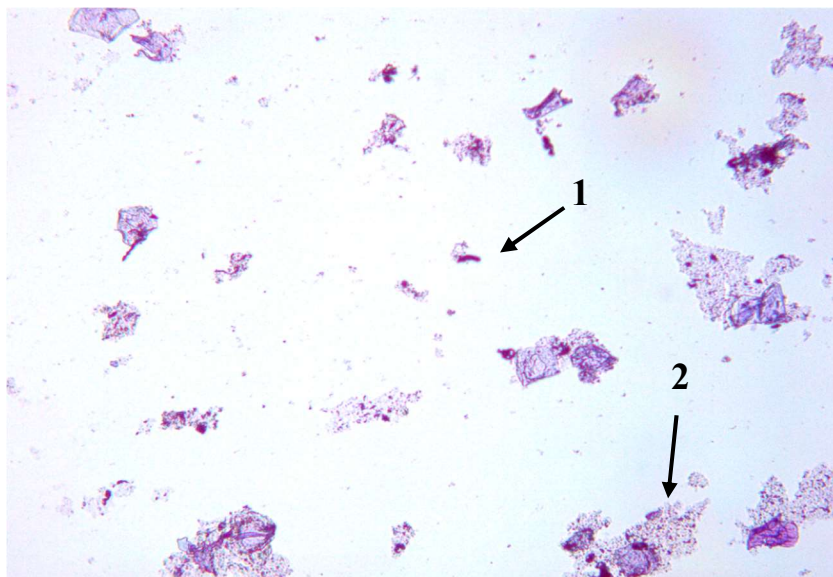


Рисунок 39 – Пациент А., 30 суток после оперативного лечения. Группа сравнения. Мазок содержимого раны. В цитогамме отдельные эпителиальные клетки (1), иногда располагающиеся группами (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×200

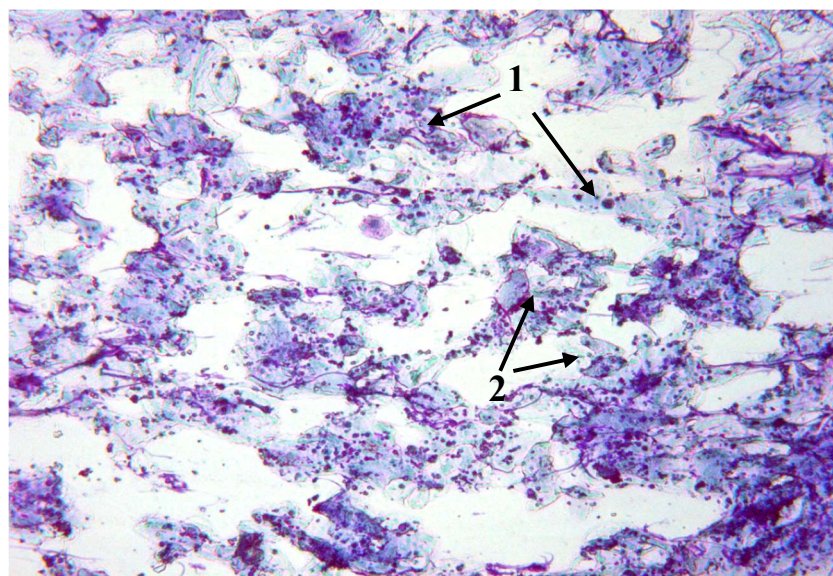


Рисунок 40 – Пациент К., 30 суток после оперативного лечения. Основная группа. Мазок содержимого раны. В цитогамме преобладают эпителиоциты: поверхностные клетки с пикнотичным ядром (1) и безъядерные клетки (2). Окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Увеличение×200

При проведении сравнительного анализа сроков эпителизации по результатам цитологического исследования было выявлено, что эпителизация наступала: на 7-10 сутки у 11 (22%) пациентов основной группы и у 2 (4%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ); на 11-13 сутки у 27 (54%) пациентов в основной группе и 7 (14%) пациентов в группе сравнения ( $p < 0,05$ ); на 14-16 сутки у 9 (18%) пациентов основной группы и 32 (64%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ); на 17-21 сутки у 3 (6%) пациентов основной группы и 5 (10%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Среди 3(6%) пациентов в группе сравнения была выявлена полная эпителизация на 22-30 сутки. В среднем эпителизация у пациентов основной группы наступала на  $12,25 \pm 0,5$  сутки, а у пациентов группы сравнения на  $16,04 \pm 0,6$  сутки ( $p < 0,05$ ).

Суммируя результаты цитологического исследования, следует отметить благотворное влияние PRP-терапии на стадии пролиферации и эпителизации в процессе заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, которое выражалось в раннем появлении в мазках у пациентов основной группы фибробластов, увеличении количества коллагеновых волокон, а затем и эпителиальных клеток. Критерием клинической эффективности применения PRP у пациентов основной группы являлось более раннее наступление полной эпителизации, по сравнению с пациентами группы, в которой PRP не использовали.

Таким образом, проведенный цитологический анализ мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов мягких тканей челюстно-лицевой области в динамике заживления объективно показал, что использованный нами метод лечения ран с применением PRP-терапии у пациентов основной группы способствовал оптимизации процесса заживления во всех стадиях: воспаления, пролиферации, эпителизации и реорганизации рубца.

### **3.6 Анализ результатов иммуноферментного анализа цитокинов в экссудате послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области**

Определение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), а также противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (IL-10) в раневом экссудате послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области было проведено у 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения через 2 часа после операции и на 1-е, 3-и, 5-е сутки после операции (таблица 13).

При исследовании методом ИФА концентрация IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в раневой жидкости у пациентов основной группы через 2 часа и на 1-й день после операции была выше, чем у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о стимуляции воспалительной фазы в послеоперационной ране за счет PRP. На 3-й день исследования не было достоверной разницы между концентрацией цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в группах пациентов

основной и сравнения ( $p = 0,96$ ,  $p = 0,001$ ), но уровень IL-6 был в 3 раза выше в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), хотя уровень цитокинов в обеих группах снизился по сравнению с первыми сутками после операции. На 5-й день после оперативного вмешательства наблюдалось увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в основной группе пациентов (таблица 13). Увеличение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  объективно сопровождалось видимым заживлением ран и коррелировало с появлением клеток грануляционной ткани в основной группе по результатам цитологического исследования. Хотя у пациентов группы сравнения уровень IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  цитокинов был ниже на 5-й день после проведенного оперативного лечения, по данным цитологического исследования в мазках данных пациентов преобладали разрушенные мононуклеары и нейтрофилы, а также макрофаги. Концентрация IL-6, напротив, была выше, что свидетельствовало об удлинении фазы воспаления (таблица 13).

При определении концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 было выявлено, что его значения на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции у пациентов основной группы были выше соответствующих значений у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ , таблица 13).

Таблица 13 – Динамика изменения концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 в раневом экссудате (pg/mL)

1	Группа	Срок после операции			
		Через 2 часа	1 сутки	3 сутки	5 сутки
2	3	4	5	6	
IL-1 $\beta$ Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Основная	66,5 (64,4–66,6)	35,7 (27,8–36,2)	8,1* (5,6–8,7)	34,9 (17,4–35,8)
	Сравнения	50,1 (50,0–52,7)	22,6 (21,5–32,1)	6,8* (5,5–8,8)	22,3 (10,8–24,3)
		U = 106000, Z = -7,9, p < 0,001	U = 413000, Z = -5,7, p < 0,001	U = 1244000, Z = -0,04, p = 0,96	U = 755000, Z = -3,4, p = 0,001
TNF- $\alpha$ Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Основная	89,3 (86,7–89,4)	102,3 (101,3–104,5)	27,4 (11,4–27,5)	38,3 (36,3–38,4)
	Сравнения	76,2 (76,1–78,5)	99,8 (96,8–99,9)	29,2 (22,3–29,9)	30,1 (23,9–30,2)
		U = 396000, Z = -5,8, p < 0,001	U = 436500, Z = -5,6, p < 0,001	U = 771500, Z = -3,3, p = 0,001	U = 433500, Z = -5,6, p < 0,001
IL-6 Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Основная	81 (79,7–82,2)	72,4 (71,8–72,5)	26,8 (26,6–28,9)	14,3 (14,0–14,6)
	Сравнения	98,1 (98,0–98,8)	101,7 (100,0–101,8)	88,3 (88,1–89,0)	92 (92,0–98,7)
		U = 104500, Z = -7,9, p < 0,001	U = 98000, Z = -7,9, p < 0,001	U = 97000, Z = -8,0, p < 0,001	U = 97000, Z = -7,9, p < 0,001

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
IL-10 Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Основная	16,2 (12,8–18,9)	35,2 (30,4–38,2)	42,4 (38,5–53,2)	22,1 (19,5–27,8)
	Сравнения	14,5 (12,6–19,1)	28,3 (23,7–32,3)	33,3 (29,8–52,1)	19,3 (17,8–25,7)
		U = 98000, Z = -9,9, p<0,001	U = 97000, Z = -9,9, p<0,001	U = 99000, Z = -9,9, p<0,001	U = 97000, Z = -9,9, p<0,001
Примечания: * – нет достоверных различий между двумя группами.					

Анализ соотношения провоспалительного цитокина (TNF- $\alpha$ ) к противовоспалительному цитокину (IL-10), как показателя активации и выраженности воспаления в области послеоперационных ран, выявил, что в основной группе соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции было в 1,2 раза, в 2 раза и в 1,1 раз ниже показателей соотношения соответствующих цитокинов в группе сравнения (p<0,05), что свидетельствовало о противовоспалительном действии богатой тромбоцитами плазмы (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика изменения соотношения провоспалительного (TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в раневом экссудате

Соотношение цитокинов	Группа	Срок после операции				p
		Через 2 часа	1 сутки	3 сутки	5 сутки	
TNF- $\alpha$ /IL-10	Основная	5.6	2.9	0.6	1.7	<0,05
TNF- $\alpha$ /IL-10	Сравнения	5.4	3.5	1.2	1.9	<0,05

Сравнительный анализ соотношения провоспалительного цитокина (IL-1 $\beta$ ) к противовоспалительному цитокину (IL-10) выявил, что в основной группе соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции было в 1,5 раза, в 2,75 раза и в 1,13 раз ниже показателей соотношения соответствующих цитокинов в группе сравнения (p<0,05, таблица 15).

Таблица 15 – Динамика изменения соотношения провоспалительного (IL-1 $\beta$ ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в раневом экссудате

Соотношение цитокинов	Группа	Срок после операции				p
		Через 2 часа	1 сутки	3 сутки	5 сутки	
IL-1 $\beta$ /IL-10	Основная	4.1	1.0	0.4	1.5	<0,05
IL-1 $\beta$ /IL-10	Сравнения	5.4	1.5	1.1	1.7	<0,05

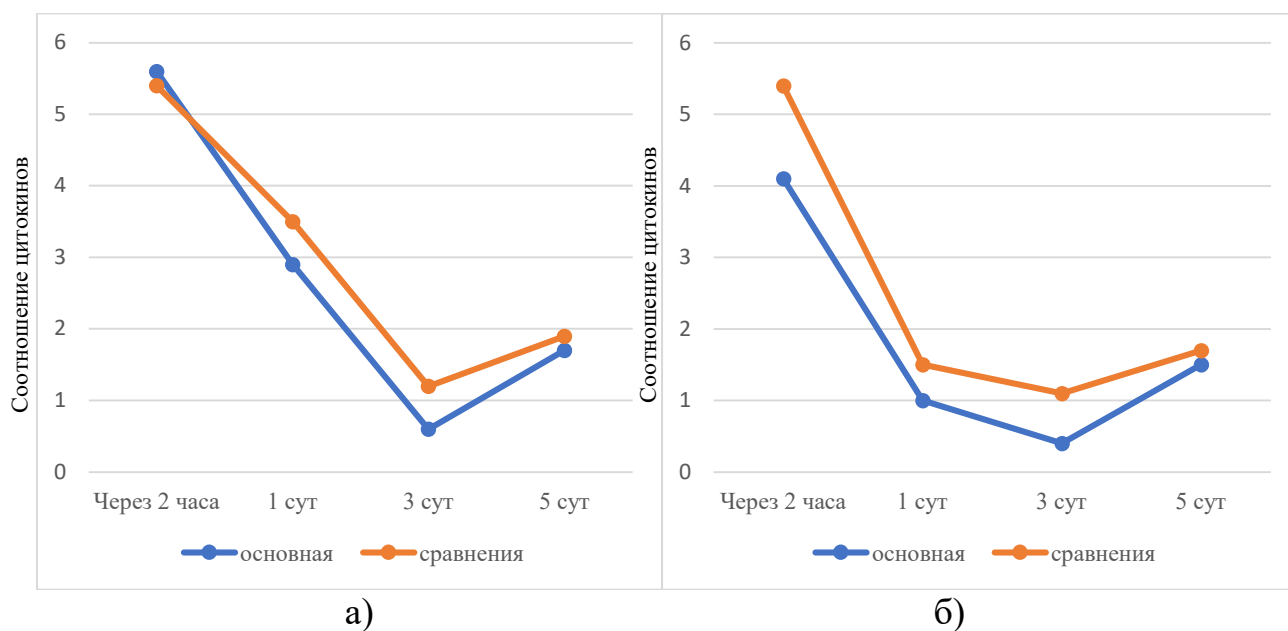


Рисунок 41 – Динамика изменения соотношения цитокинов в раневом экссудате в основной группе и группе сравнения: а) провоспалительного (TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного (IL-10); б) провоспалительного (IL-1 $\beta$ ) и противовоспалительного (IL-10)

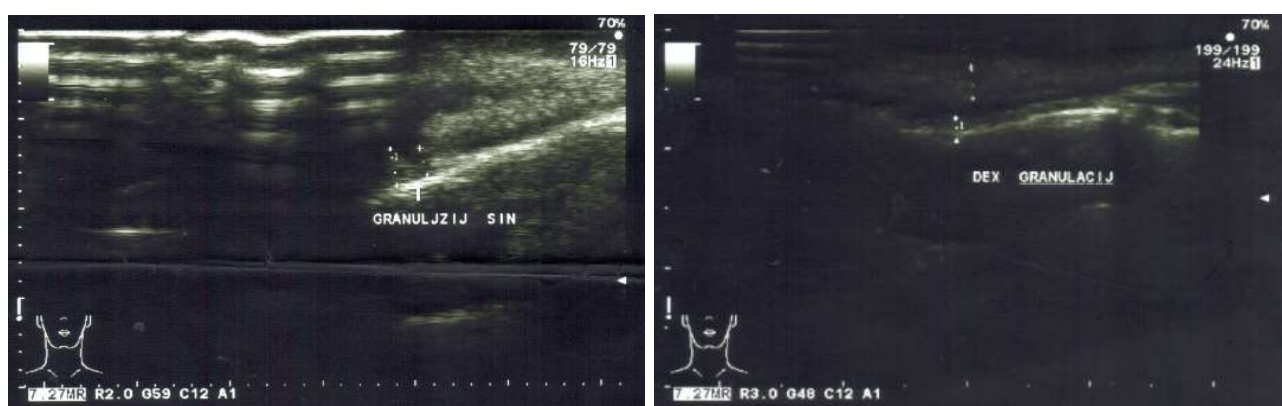
Как видно из диаграмм (рисунок 41) в обеих группах соотношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным в динамике имело тенденцию к снижению. Резкого дисбаланса в соотношении цитокинов у пациентов основной группы и группы сравнения не наблюдалось, хотя у пациентов основной группы показатели соотношения были ниже таковых, чем у пациентов группы сравнения. То есть у пациентов основной группы концентрация противовоспалительных цитокинов преобладала над концентрацией провоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о противовоспалительном влиянии аутологичной богатой тромбоцитами плазмы. Так, на 1-е сутки у пациентов основной группы соотношение между TNF- $\alpha$ /IL-10 было равно 2,9, а соотношение IL-1 $\beta$  /IL-10 – 1,0, в то время как показатели соотношения соответствующих цитокинов у пациентов группы сравнения составили 3,5 ( $p < 0,05$ ) и 1,5 ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 3-и сутки отмечалось снижение соотношения провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  к противовоспалительному IL-10 в обеих группах, тем не менее отношение TNF- $\alpha$  к IL-10 у пациентов основной группы составило 0,6 и было в 2 раза меньше показателей в группе сравнения, где соотношение TNF- $\alpha$  к IL-10 составляло 1,2 ( $p < 0,05$ ). В эти же сроки отношение IL-1 $\beta$  к IL-10 у пациентов основной группы было равно 0,4, в то время как у пациентов группы сравнения отношение составляло 1,1 ( $p < 0,05$ ). На 5-е сутки был отмечен незначительный подъем соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительному в обеих группах: так в основной группе TNF- $\alpha$ /IL-10 составило 1,7, а в группе сравнения – 1,9 ( $p < 0,05$ ); IL-1 $\beta$ /IL-10 у пациентов в основной группе составило 1,5, а в группе сравнения – 1,7 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов основной группы концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в 1-е сутки после операции достоверно была выше, чем у пациентов в группе сравнения, что свидетельствовало о влиянии PRP на местное воспаление в первой фазе заживления послеоперационных ран. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов и повторное увеличение на 5-е сутки у пациентов основной группы в сочетании с уменьшением количества лейкоцитов и увеличением количества фибробластов по данным цитологического исследования свидетельствовало о влиянии PRP на активность клеток-фибробластов в фазе пролиферации. Выявленного дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами у пациентов обеих групп не наблюдалось, хотя соотношение IL-1 $\beta$  /IL-10 и TNF- $\alpha$ /IL-10 у пациентов основной группы было ниже, чем у пациентов в группе сравнения, что доказывало противовоспалительное действие богатой тромбоцитами плазмы.

### 3.7 Анализ результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей вокруг послеоперационных ран и послеоперационных рубцов в динамике заживления

Нами была проведена оценка состояния мягких тканей вокруг послеоперационных ран и послеоперационных рубцов в процессе заживления в двух группах – основной группе среди 50 пациентов и группе сравнения среди 50 пациентов с помощью ультразвукового исследования на 5-е, 10-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки.

Результаты ультразвукового исследования мягких тканей, окружающих послеоперационную рану, на 5-е сутки после оперативного лечения у пациентов обеих групп характеризовались бедной эхо-картиной, которая выражалась в появлении небольших гипо- или изоэхогенных участков, связанных с началом формирования грануляционной ткани (рисунок 42).



а)

б)

Рисунок 42 – Ультразвуковая картина мягких тканей, окружающих послеоперационные раны на 5 сутки после операции: а) группа сравнения, б) основная группа

На 10-е сутки исследования в обеих группах отмечалось повышение эхогенности за счет накопления коллагена, которое становилось более



выраженным у пациентов группы сравнения на 14 сутки, а у пациентов основной группы на 12 сутки. У 20 (44%) пациентов группы сравнения на 10-е сутки исследования сохранялись отек и инфильтрация мягких тканей, которые были обнаружены с помощью ультразвука в виде участков с пониженной эхогенностью и неровными контурами. В то время как отек и инфильтрация в основной группе выявлялись у 13 (28%) пациентов.

На 14-е сутки исследования в обеих группах регистрировались умеренные отек и инфильтрация мягких тканей вокруг раны. В группе сравнения явления лимфостаза были более выраженным и были выявлены у 7 (16%) пациентов, а в основной группе – у 3 (6%) пациентов (рисунок 43).



а)

б)

Рисунок 43 – Ультразвуковая картина мягких тканей, окружающих послеоперационные раны на 14 сутки после операции: а) группа сравнения, б) основная группа

На 21-й день у 6 (14%) пациентов группы сравнения с помощью ультразвука выявлялся сохраняющийся незначительный отек мягких тканей вокруг послеоперационного рубца, тогда как в основной группе незначительный отек мягких тканей был зафиксирован у 2 (4%) пациентов (рисунок 44).

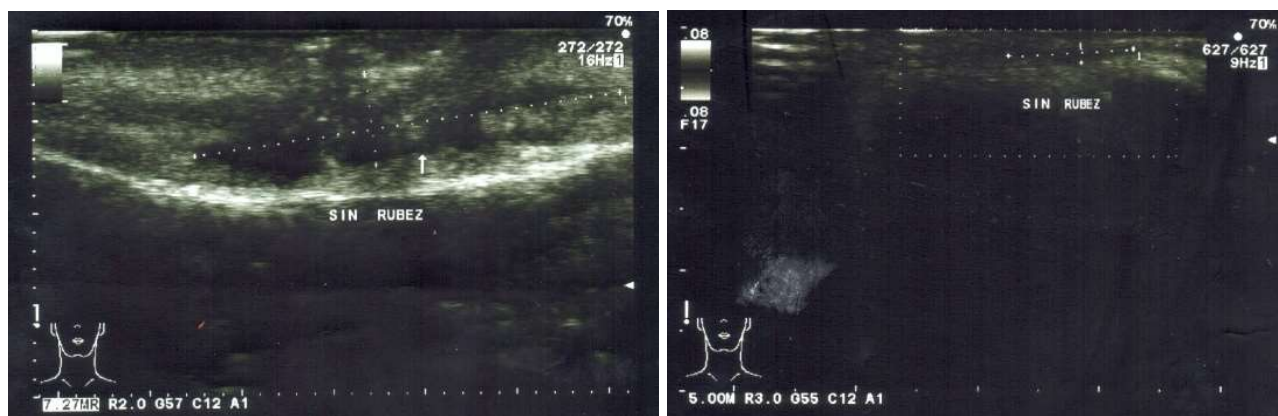


а)

б)

Рисунок 44 – Ультразвуковая картина послеоперационных рубцов и окружающих их мягких тканей на 21 сутки после операции: а) группа сравнения, б) основная группа

Для 30-х суток исследования ультразвуковых картин мягких тканей в области послеоперационных рубцов у пациентов обеих групп были характерны явления реэпителизации. Так, на эхо-картинах четко визуализировалась рубцовая ткань, которая у пациентов группы сравнения была более выраженной, чем у пациентов основной группы (рисунок 45).



а)

б)

Рисунок 45 – Ультразвуковая картина послеоперационных рубцов и окружающих мягких тканей на 30 сутки после операции: а) группа сравнения, б) основная группа

Особенности, выявленные в ходе проведения ультразвукового исследования мягких тканей вокруг послеоперационных ран у пациентов основной группы и группы сравнения, представлены в таблице 16.

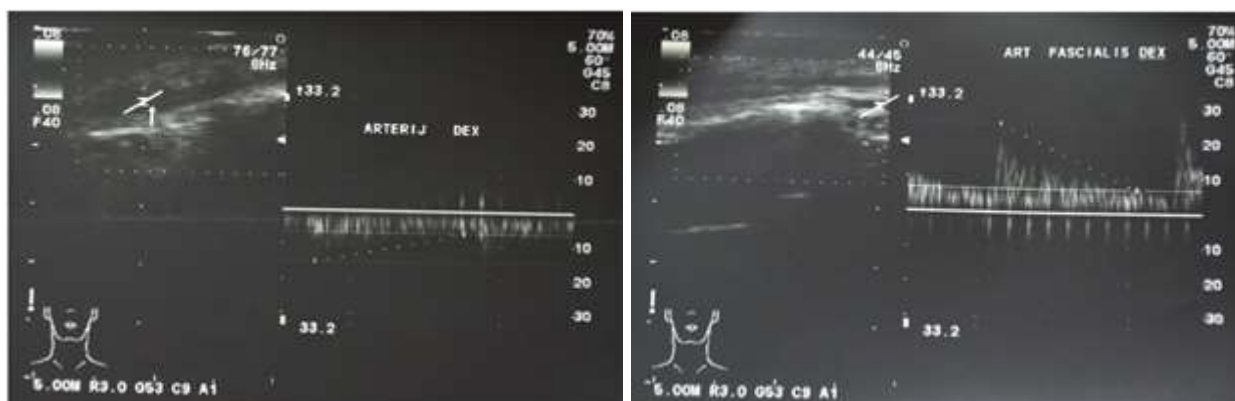
Таблица 16 – Краткая характеристика результатов ультразвукового исследования мягких тканей, окружающих послеоперационные раны и рубцы по фазам заживления ран

Фазы заживления ран	Группа сравнения	Основная группа
1	2	3
Фаза воспаления (1-5-е сутки)	Скудная эхо-картина до 5-х суток после операции в виде гипоэхогенных или изоэхогенных участков с выраженным отеком.	В первые дни после операции скудная эхо-картина, грануляционная ткань была выявлена на 5-й день после операции в виде гипоэхогенных или изоэхогенных участков с невыраженным отеком.
Фаза регенерации (6-14-е сутки)	Видимое накопление коллагена начиналось с 14-о дня. Чаше выявлялись отек, инфильтрация, лимфостаз мягких тканей вокруг раны и были более выражены.	Видимое накопление коллагена начиналось с 12-о дня. Реже выявлялись отек, инфильтрация и лимфостаз мягких тканей вокруг раны и были менее выражены.

Продолжение таблицы 16

1	2	3
Фаза образования и реорганизации рубца (с 15-х суток)	Линия эхогенной ткани чаще была идентифицирована на 15–17-е сутки на поверхности кожи, что подтверждало реэпителизацию. Чаще выявлялся сохраняющийся незначительный отек мягких тканей вокруг послеоперационного рубца.	Линия эхогенной ткани была идентифицирована на 12–15-й день на поверхности кожи, что подтверждало реэпителизацию. На 30-е сутки после операции гиперэхогенная линия рубцовой ткани была менее выражена.

В зависимости от типа и места оперативных вмешательств у 56 пациентов (28 пациентов группы сравнения, 28 пациентов основной группы) были измерены с помощью ультразвукового доплеровского исследования показатели кровотока поверхностной височной артерии, задней аурикулярной артерии и затылочной артерии, у 82 (41 пациент группы сравнения, 41 пациент основной группы) лицевой артерии, у 24 (12 пациентов группы сравнения, 12 пациентов основной группы) губной артерии. В перечисленных выше сосудах были проведены измерения диаметра (flow diameter) и скорости потока - пиковой систолической скорости (PSV), конечной диастолической скорости (EDV), а также индексов – резистентности (индекса Геслинга, RI) и пульсационного индекса (индекса Стьюарта, PI) на 10-й день после оперативного лечения (рисунок 46).



а)

б)

Рисунок 46 – Ультразвуковое доплеровское исследование показателей кровотока в сосудах челюстно-лицевой области на 10-е сутки после операции: показатели кровотока (PSV, EDV, RI, PI) в основной группе (а) и группе сравнения (б)

Для изучения показателей тока крови в артериях челюстно-лицевой области у исследуемых пациентов было проведено доплеровское

сканирование одноименных артерий у практически здоровых лиц – добровольцев ( $n = 20$ ). Проверку достоверности различий средних показателей кровотока у пациентов группы сравнения, основной группы и группы практически здоровых лиц проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест).

При проведении ультразвукового доплеровского исследования было выявлено, что у всех пациентов основной группы и группы сравнения направление кровотока было физиологическим, характер кровотока был ламинарным.

Сравнительный анализ средних значений кровотока и индексов в височной артерии выявил, что у пациентов группы сравнения средний показатель пиковой систолической скорости (PSV) на стороне послеоперационной раны на 10-е сутки после операции был в 1,1 раз выше, чем в основной группе и в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), среднее значение конечной диастолической скорости (EDV) было в 1,2 раза ниже, чем в основной группе и в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При этом PI-индекс был в 1,2 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ , таблица 17).

Анализ средних показателей диаметра, скорости потока и индексов кровотока в лицевых артериях среди пациентов обеих групп показал, что среди пациентов в группе сравнения среднее значение пиковой систолической скорости (PSV) в лицевой артерии на стороне послеоперационной раны на 10-е сутки после проведения операции был достоверно в 1,2 раз выше, чем у пациентов основной группы и практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), в то время как среднее значение конечной диастолической скорости (EDV) в лицевой артерии было в 1,2 раза ниже, чем в основной группе и в 1,3 раза ниже показателей кровотока у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При этом PI-индекс был в 1,2 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ , таблица 17).

Среди пациентов в группе сравнения среднее значение конечной диастолической скорости (EDV) в губной артерии на стороне послеоперационной раны на 10-е сутки после проведения операции был в 1,2 раз ниже, чем в основной группе и в 1,2 раза выше показателей у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). PI-индекс был в 1,1 раз меньше нормы ( $p < 0,05$ , таблица 17).

У пациентов в группе сравнения среднее значение конечной диастолической скорости (EDV) в задней ушной артерии на стороне послеоперационной раны на 10-е сутки после проведения операции был в 1,2 раз выше показателей в основной группе и в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). PI-индекс был в 1,1 раз меньше нормы ( $p < 0,05$ , таблица 17).

Анализ показателей кровотока и индексов в затылочной артерии выявил, что у пациентов в группе сравнения среднее значение пиковой систолической скорости (PSV) было в 1,1 раз выше показателей в основной группе и в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). PI-индекс был в 1,3 раз меньше нормы ( $p < 0,05$ , таблица 17).

При проведении доплерографии в области послеоперационной раны сосуды малого диаметра были обнаружены у 41 (85%) пациента в основной группе и у 37 (79%) пациентов в группе сравнения (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели кровотока, выявленные с помощью ультразвуковой доплерографии, в сосудах челюстно-лицевой области на 10-е сутки после операции (M±SD)

Группа	Flow diameter (mm)	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	RI	PI
1	2	3	4	5	6
<b><i>Поверхностная височная артерия</i></b>					
Основная группа (n=28)	1,8±0,1	17,5±0,9	13,7±0,4	0,72±0,02	1,4±0,06
Группа сравнения (n=28)	2,0±0,1	18,9±0,8	11,3±0,6	0,68±0,01	1,2±0,05
Практически здоровые (n=20)	1,9±0,2	17,8±0,9	13,4±0,5	0,73±0,02	1,4±0,08
p (Н-тест Краскела-Уоллиса)	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
<b><i>Лицевая артерия</i></b>					
Основная группа (n=41)	2,1±0,5	18,3±0,4	16,2±0,7	0,8±0,08	2,4±0,8
Группа сравнения (n=41)	1,9±0,1	21,8±1,1	12,8±0,2	0,7 ±0,03	2,1±0,7
Практически здоровые (n=20)	2,2±0,4	18,1±0,9	16,3±0,8	0,8±0,09	2,5±0,9
p (Н-тест Краскела-Уоллиса)	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
<b><i>Губная артерия</i></b>					
Основная группа (n=12)	1,2±0,4	12,8±3,9	6,8±0,4	0,75±0,2	1,6±0,5
Группа сравнения (n=12)	1,6±0,3	13,1±4,1	5,6±0,2	0,74±0,2	1,5±0,4
Практически здоровые (n=20)	1,2±0,5	12,9±2,5	4,5±1,9	0,74±0,1	1,7±0,5
p (Н-тест Краскела-Уоллиса)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
<b><i>Задняя ушная артерия</i></b>					
Основная группа (n=28)	1,1±0,2	19,8±0,4	13,1±0,2	0,76±0,01	1,5±0,09
Группа сравнения (n=28)	1,0±0,2	24,3±0,6	10,3±0,1	0,72±0,02	1,3±0,07

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6
Практически здоровые (n=20)	1,0±0,5	20,1±0,5	13,1±0,9	0,75±0,07	1,5±0,1
p (Н-тест Краскела-Уоллиса)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
<b>Затылочная артерия</b>					
Основная группа (n=28)	1,4±0,2	28,3±0,4	24,2±0,6	0,7±0,01	1,0±0,04
Группа сравнения (n=28)	1,3±0,1	32,4±0,5	20,1±0,9	0,6±0,09	0,7±0,05
Практически здоровые (n=20)	1,4±0,2	28,5±0,9	24,5±0,8	0,7±0,01	0,9±0,09
p (Н-тест Краскела-Уоллиса)	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
<b>Васкуляризация в ране</b>					
Основная группа	Сосуды малого диаметра визуализируются в 41 случае (85%)				
Группа сравнения	Сосуды малого диаметра визуализируются в 37 случаях (78%)				
Примечания – Статистическая достоверность определена с помощью Н-теста Краскела-Уоллиса. <i>C</i> – indicators of the facial artery in treatment group PSV-15,0 cm/s, EDV-6,5 cm/s, RI – 0,5. <i>D</i> – indicators of the facial artery in control group PSV-25,9 cm/s, EDV-6,7 cm/s, RI – 0,7. Flow diameter – диаметр сосудов (мм). PSV – пиковая систолическая скорость (см/с). EDV – конечная диастолическая скорость (см/с). RI – резистивный индекс Геслинга. PI – систолодиастолический индекс Стьюарта.					

Согласно результатам доплерографии, представленным в таблице 17, применение PRP-терапии не влияло на показатели кровотока в сосудах челюстно-лицевой области: достоверных различий в диаметре исследованных сосудов и индекса резистентности не было выявлено. Выявленные различия в скорости кровотока (PSV, EDV) в сосудах пациентов группы сравнения и основной группы на фоне отсутствия изменений диаметра данных сосудов и RI-индекса указывали на отсутствие патологических изменений стенок сосудов.

*Приводим клинический пример:*

*Пациент П.П., 25 лет группы сравнения, история болезни №2079/411, поступил в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 26 августа 2017 года с диагнозом «Посттравматическая деформация нижнего века, подглазничной области слева. Выворот нижнего века слева», из анамнеза известно, что ранее был оперирован, проведена операция по закрытию*

дефекта мягких тканей с помощью местных тканей. Госпитализирован в плановом порядке с целью проведения иссечения рубцов, устранения выворота нижнего века слева встречными треугольниками по Лимбергу. Для оценки состояния мягких тканей в области послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца проводили ультразвуковое исследование на 5-е, 10-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после оперативного лечения.

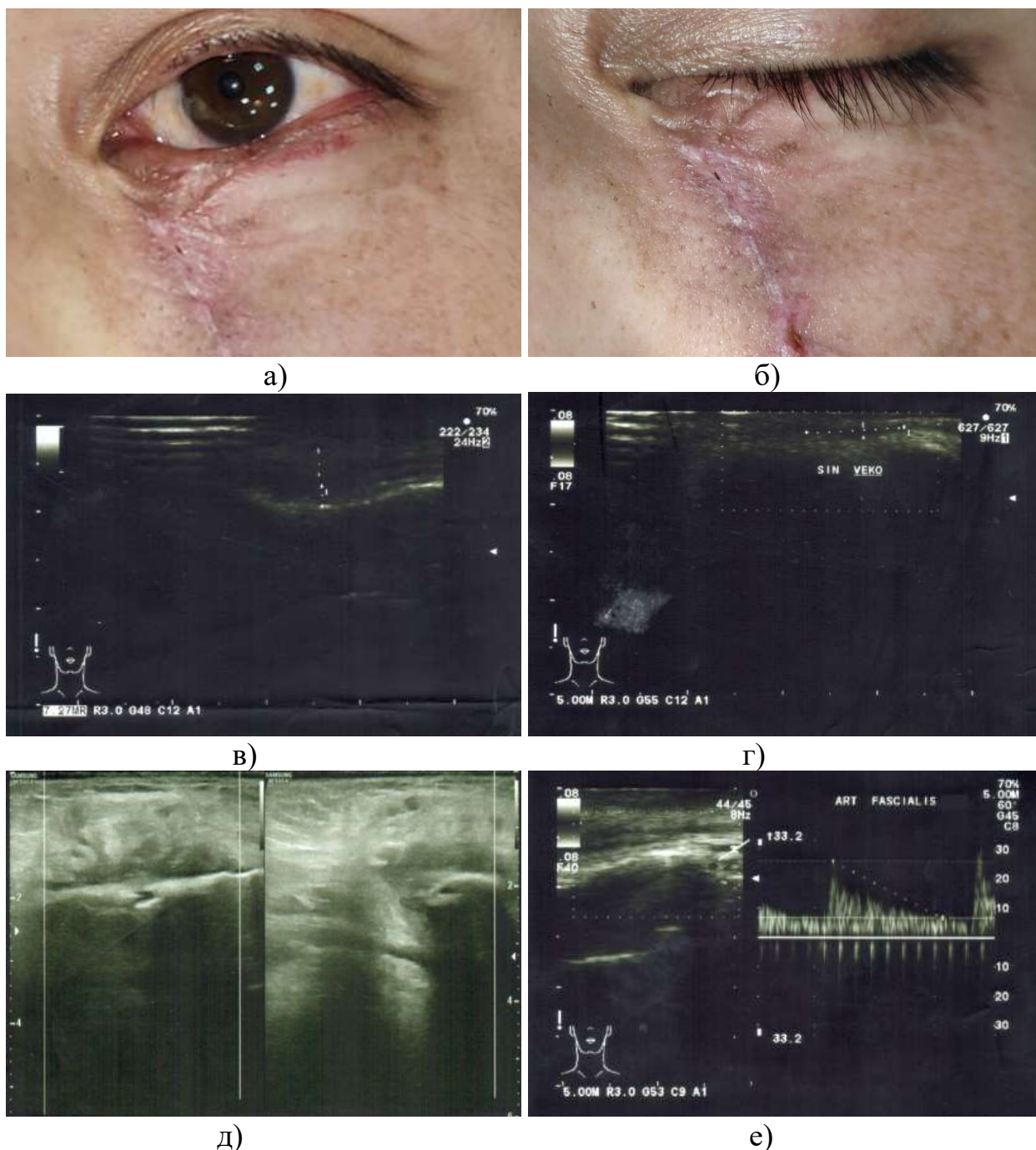


Рисунок 47 – Пациент П.П., 25 лет (группа сравнения) после операции (а, б). Ультразвуковое исследование мягких тканей в области послеоперационной раны на 5-е сутки (в), послеоперационного рубца на 14-е сутки (г), на 21-е сутки и 30-е сутки (д). Доплерография лицевой артерии на 10-е сутки (е)

*Согласно результатам ультразвукового исследования мягких тканей в области послеоперационной раны и рубца у пациента группы сравнения на 5-е сутки был выявлен отек мягких тканей нижнего века и подглазничной области слева в виде гипоэхогенных участков. При проведении доплерографии на 10-е сутки в области угловой артерии изменений кровотока не было выявлено. К 14-м суткам наблюдалось увеличение эхогенности, что было связано с формированием рубцовой ткани, которая визуализировалась в виде полосы. На 21-е и 30-е сутки эхогенная линия послеоперационного рубца была резко заметна.*

*Приводим клинический пример:*

*Пациентка Х.Е., 33 лет основной группы, история болезни №2098/456, поступила в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 29 августа 2017 года с диагнозом «Посттравматическая деформация внутреннего угла глаза, верхнего века слева, подглазничной области справа», из анамнеза известно, что ранее была оперирована, 3 месяца назад была проведена первичная хирургическая обработка ран в области верхнего века и медиального угла глаза слева после укуса собаки. Поступила в плановом порядке с целью проведения иссечения рубцов и проведении м-пластики в области внутреннего угла левого глаза. Во время оперативного лечения проведена инъекция PRP. Для оценки состояния мягких тканей в области послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца проводили ультразвуковое исследование на 5-е, 10-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после оперативного лечения.*

*По результатам ультразвукового исследования мягких тканей в области послеоперационных ран и рубцов у пациентки основной группы на 5-е сутки был выявлен отек мягких тканей в области медиального угла глаза слева в виде гипоэхогенных участков. При проведении доплерографии на 10-е сутки в области угловой артерии изменений кровотока не было выявлено. На 14-е сутки определялась рубцовая ткань в виде эхогенной линии. На 21-е сутки эхогенная линия послеоперационного рубца была мало заметна.*



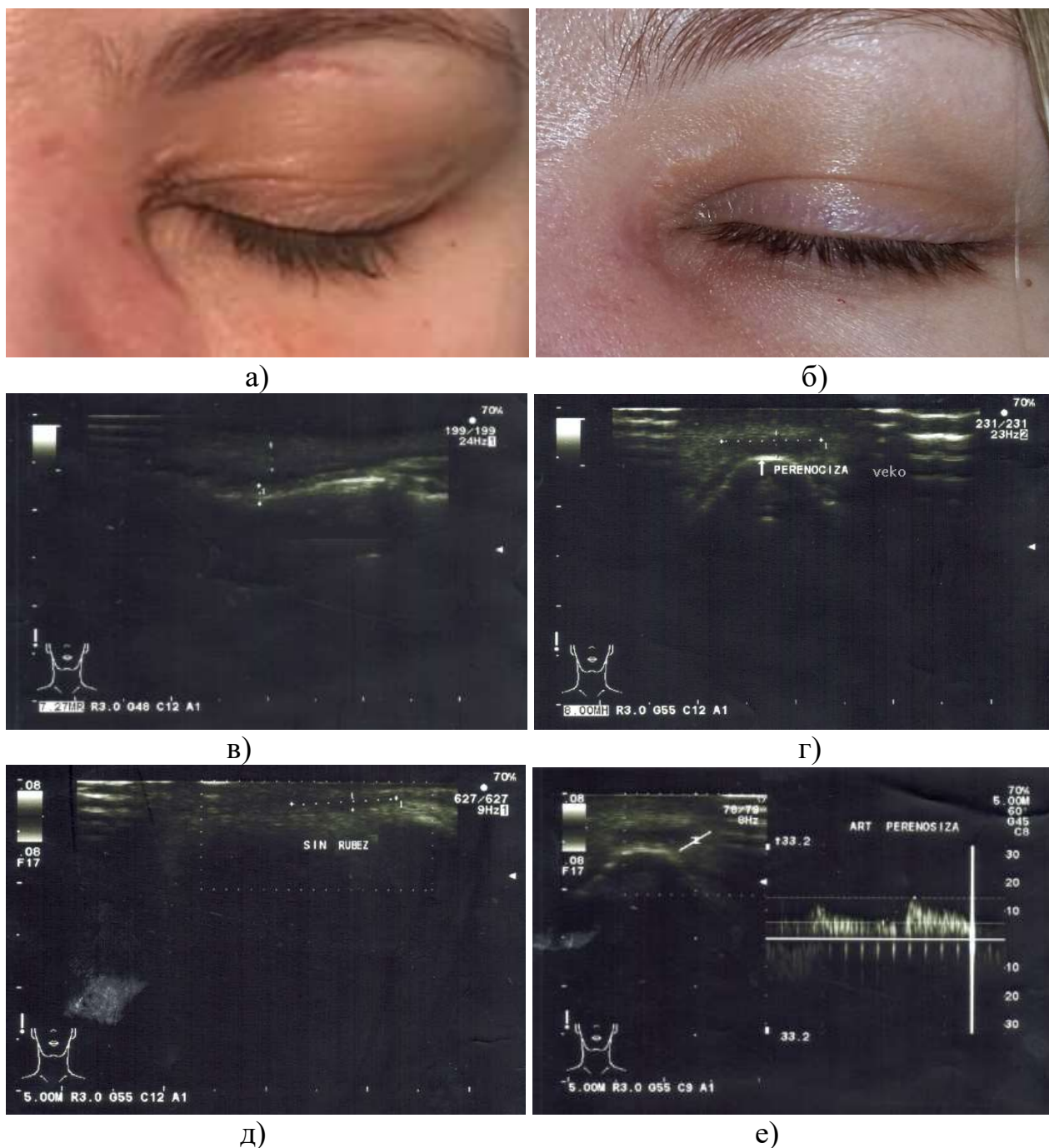


Рисунок 48 – Пациентка Х.Е., 33 года (основная группа) после операции (а, б). Ультразвуковое исследование мягких тканей в области послеоперационной раны на 5-е сутки (в), послеоперационного рубца на 14-е сутки (г), на 21-е сутки (д). Допплерография угловой артерии на 10-е сутки (е)

Таким образом, анализ результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей в области послеоперационных ран выявил, что у пациентов в группе сравнения отек, инфильтрация и лимфостаз были в динамике наблюдения более выраженными, чем у пациентов в основной группе. При этом, по результатам доплерографии было выявлено, что PRR-терапия не влияла на состояние крупных сосудов челюстно-лицевой области, в то время как сосуды мелкого калибра в толще послеоперационной раны на 10-е сутки после операции в основной группе визуализировались чаще, чем в

группе сравнения, что указывало на положительное влияние PRP на васкуляризацию в послеоперационной ране.

### **3.8 Анализ результатов оценки состояния послеоперационных рубцов по шкале POSAS у пациентов после операции**

Для проведения анализа влияния PRP-терапии на состояние послеоперационных рубцов среди 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения была проведена оценка послеоперационных рубцов с помощью шкал POSAS для врачей и пациентов через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства.

#### **3.8.1 Результаты оценки состояния рубца по шкале POSAS со стороны врача через 1 месяц после операции**

При проведении анализа результатов оценки послеоперационных рубцов со стороны врача было выявлено, что у пациентов в основной группе при оценке васкуляризации рубца (нормальный, розовый, красный, багровый или смешанный цвет) через 1 месяц после оперативного вмешательства среднее значение баллов составило  $2,2 \pm 0,98$ , в то время как у пациентов в группе сравнения –  $5,6 \pm 1,0$  баллов ( $p < 0,001$ ). Данные результаты свидетельствовали о том, что: у пациентов группы сравнения цвет рубцов, обусловленный васкуляризацией, отличался от кожи, окружающей рубцовую ткань; у пациентов основной группы цвет рубцов отличался в меньшей степени (рисунок 49).



Рисунок 49 – Васкуляризация рубцов через 1 месяц после операции: а) группа сравнения (розовый рубец), б) основная группа (розовый рубец)

При анализе пигментации рубца (гипопигментация или гиперпигментация) через 1 месяц после проведения оперативного вмешательства среднее значение баллов у пациентов в основной группе составило  $3,1 \pm 0,73$ , а у пациентов в группе сравнения  $6,4 \pm 1,13$  баллов ( $p < 0,001$ ). В обеих группах преобладали гиперпигментированные рубцы (рисунок 50).

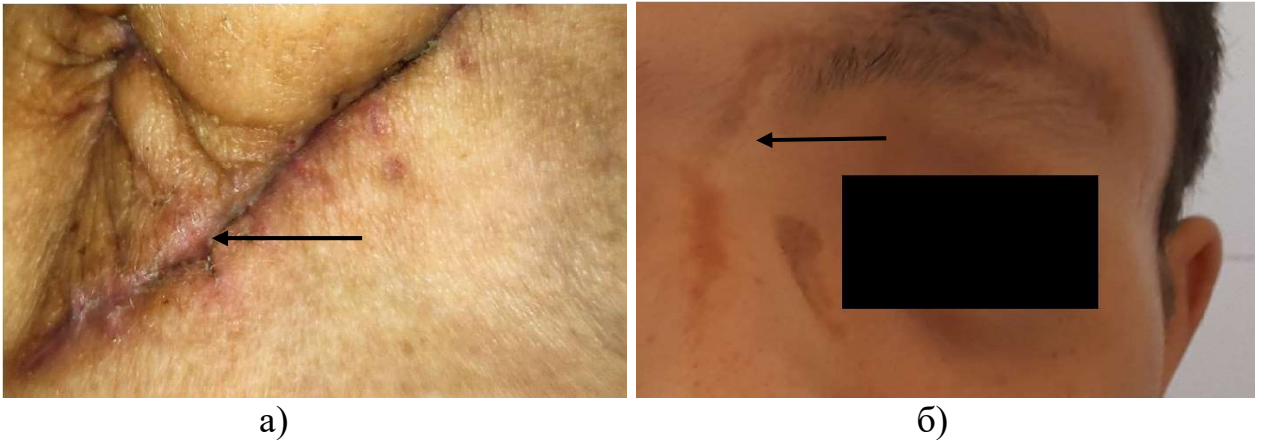


Рисунок 50 – Пигментация рубцов через 1 месяц после операции: а) группа сравнения (гиперпигментированный рубец), б) основная группа (гиперпигментированный рубец)

При анализе толщины рубца (толстый или тонкий) через 1 месяц после операции среднее значение баллов у пациентов в основной группе составило  $2,2 \pm 1,0$  баллов, а у пациентов в группе сравнения  $5,8 \pm 1,12$  баллов ( $p < 0,001$ ). У пациентов в группе сравнения, согласно результатам оценки толщины рубцов, данные были интерпретированы как показатели, указывающие на более выраженную по ширине толщину послеоперационных рубцов, чем у пациентов в основной группе (рисунок 51).



Рисунок 51 – Толщина рубцов через 1 месяц после операции: а) группа сравнения (толстый рубец), б) основная группа (тонкий рубец)

При оценке рельефности (выше или ниже окружающей кожи) через 1 месяц после операции среднее значение баллов у пациентов в основной группе составило  $2,3 \pm 0,91$  баллов, в группе сравнения –  $6,0 \pm 1,13$  баллов ( $p < 0,001$ ). Показатели рельефности рубцов у пациентов группы сравнения были оценены как видимые, возвышающиеся над уровнем окружающей рубец кожи. В основной группе показатели рельефности были определены как менее заметные, мало возвышающиеся над уровнем окружающей кожи (рисунок 52).



а) б)

Рисунок 52– Рельефность рубцов через 1 месяц после операции: а) группа сравнения (рубец возвышается над уровнем окружающей кожи), б) основная группа (рубец не возвышается над уровнем кожи)

При оценке эластичности (мягкий или твердый рубец) через 1 месяц после операции среднее значение у пациентов в основной группе составило  $2,5 \pm 0,94$  баллов, в группе сравнения –  $6,1 \pm 1,14$  баллов ( $p < 0,001$ , таблица 18). Показатели эластичности в обеих группах были определены как: в группе сравнения – пальпаторно более твердые, плотно-эластичные рубцы, в основной группе – более мягкие, эластичные рубцы.

При проведении оценки площади послеоперационного рубца через 1 месяц после оперативного лечения среднее значение у пациентов в основной группе составило  $2,6 \pm 0,77$  баллов, а в группе сравнения –  $5,4 \pm 1,10$  баллов ( $p < 0,001$ , таблица 18).

Таблица 18 – Показатели оценки состояния послеоперационного рубца со стороны врача по шкале POSAS (в баллах) через 1 месяц после операции

	Показатели	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
1.	Васкуляризация	$5,6 \pm 1,00$	$2,2 \pm 0,98$	t = 20,7 p < 0,001
2.	Пигментация	$6,4 \pm 1,13$	$3,1 \pm 0,73$	t = 18,0 p < 0,001
3.	Толщина	$5,8 \pm 1,12$	$2,2 \pm 1,00$	t = 20,4 p < 0,001
4.	Рельефность	$6,0 \pm 1,13$	$2,3 \pm 0,91$	t = 21,0 p < 0,001
5.	Эластичность	$6,1 \pm 1,14$	$2,5 \pm 0,94$	t = 19,6 p < 0,001
6.	Площадь рубца	$5,4 \pm 1,10$	$2,6 \pm 0,77$	t = 24,6 p < 0,001

Послеоперационные рубцы у пациентов основной группы после применения PRP-терапии по цвету, толщине, рельефности, эластичности и

площади умеренно отличались от нормальной, окружающей их кожи, тогда как у пациентов группы сравнения послеоперационные рубцы по всем пунктам заметно отличались от окружающей их кожи.

Таким образом, при оценке послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей, было выявлено, что среднее значение показателей шкалы по всем шести пунктам у пациентов в основной группе через 1 месяц после операции составило  $2,5 \pm 1,11$  баллов и было в 2,3 раза меньше, чем у пациентов в группе сравнения, где среднее значение было равно  $5,8 \pm 1,09$  баллам ( $p < 0,001$ ).

### 3.8.2 Результаты оценки состояния рубца по шкале POSAS со стороны врача через 3 месяца после операции

При проведении повторной оценки послеоперационных рубцов через 3 месяца после оперативного лечения у пациентов основной группы среднее значение баллов при анализе васкуляризации рубца (нормальный, розовый, красный, багровый или смешанный цвет) составило  $1,6 \pm 0,61$  баллов, тогда как среднее значение у пациентов группы сравнения составило  $3,0 \pm 1,01$  баллов ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациентов обеих групп цвет рубцов с течением времени имел тенденцию к нормализации. У пациентов основной группы цвет рубцов через 3 месяца отличался в меньшей степени (рисунок 53).



а)

б)

Рисунок 53 – Васкуляризация рубцов через 3 месяца после операции: а) группа сравнения (розовый цвет рубца), б) основная группа (нормальный цвет рубца)

При оценке пигментации рубцов среднее значение баллов у пациентов в основной группе составило  $1,8 \pm 0,51$  баллов, а у пациентов группы сравнения  $3,8 \pm 0,82$  баллов ( $p < 0,001$ ). Пигментация рубцов у пациентов двух групп стала менее заметной спустя 3 месяца после операции, но была более выраженной у пациентов группы сравнения, чем у пациентов основной группы. Для пациентов обеих групп были характерны гипопигментированные рубцы (рисунок 54).



а) б)  
Рисунок 54 – Пигментация рубцов через 3 месяца после операции: а) группа сравнения (гипопигментированный рубец), б) основная группа (гипопигментированный рубец)

При анализе толщины рубца среднее значение баллов у пациентов в основной группе составило  $1,7 \pm 0,62$  баллов, в группе сравнения –  $4,6 \pm 1,03$  баллов ( $p < 0,001$ ). Динамика изменения толщины рубцов у пациентов обеих групп имела тенденцию к уменьшению (рисунок 55), при этом в группе сравнения толщина рубцов по данным оценки врачей была в 2,7 раз больше, чем у пациентов в основной группе ( $p < 0,001$ ).



а) б)  
Рисунок 55 – Толщина рубцов через 3 месяца после операции: а) группа сравнения, б) основная группа

При оценке рельефности (выше или ниже окружающей кожи) среднее значение баллов у пациентов в основной группе было  $1,7 \pm 0,71$  баллов, в группе сравнения –  $3,2 \pm 1,30$  баллов ( $p < 0,001$ ). Показатели рельефности рубцов у пациентов группы сравнения через 3 месяца были охарактеризованы как видимые, возвышающиеся над уровнем окружающей рубец кожи и остающиеся более заметными, чем рубцы у пациентов основной группы (рисунок 56). У 2-х пациентов группы сравнения (4%) развились гипертрофические рубцы. У пациентов основной группы развития гипертрофических рубцов не было выявлено. Ни у одного пациента группы сравнения и основной группы не было обнаружено развития келоидных рубцов.



Рисунок 56 – Рельефность рубцов через 3 месяца после операции: а) группа сравнения (рубец возвышается над мягкими тканями), б) основная группа (рубец на одном уровне с окружающими мягкими тканями)

При оценке эластичности (мягкий или твердый рубец) среднее значение у пациентов в основной группе составило  $1,6 \pm 0,62$  баллов, а в группе сравнения –  $4,0 \pm 1,11$  баллов ( $p < 0,001$ ). В обеих группах рубцы имели тенденцию к смягчению.

При оценке площади среднее значение у пациентов в основной группе составило  $1,3 \pm 0,41$  баллов, а в группе сравнения –  $3,6 \pm 1,21$  баллов ( $p < 0,001$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели оценки состояния рубца со стороны врача по шкале POSAS (в баллах) через 3 месяца после операции

	Показатели	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
1.	Васкуляризация	$3,0 \pm 1,01$	$1,6 \pm 0,61$	t = 8,2 p < 0,001
2.	Пигментация	$3,8 \pm 0,82$	$1,8 \pm 0,51$	t = 13,1 p < 0,001
3.	Толщина	$4,6 \pm 1,03$	$1,7 \pm 0,62$	t = 15,7 p < 0,001
4.	Рельефность	$3,2 \pm 1,30$	$1,7 \pm 0,71$	t = 11,6 p < 0,001
5.	Эластичность	$4,0 \pm 1,11$	$1,6 \pm 0,62$	t = 12,8 p < 0,001
6.	Площадь рубца	$3,6 \pm 1,21$	$1,3 \pm 0,41$	t = 11,9 p < 0,001

Таким образом, при оценке послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей через 3 месяца после оперативного вмешательства, было выявлено, что среднее значение показателей шкалы по всем шести пунктам у пациентов в основной группе составило  $1,6 \pm 0,88$  баллов и было в 2,3 раза

меньше, чем у пациентов в группе сравнения, где среднее значение было  $3,7 \pm 0,79$  баллов ( $p < 0,001$ ).

Приводим клинические примеры оценки состояния послеоперационных рубцов у пациентов группы сравнения и основной группы через 1 и 3 месяца после операции:

Пациентка Н.Е., 32 лет группы сравнения история болезни №1036/99, поступила в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 2 февраля 2018 года с диагнозом «Рубцовая деформация нижнего века и подглазничной области слева» травматического генеза. Было проведено иссечение рубцовой ткани, пластика треугольными лоскутами по Лимбергу. После оперативного лечения было отмечено наличие умеренного отека и гиперемии в подглазничной и окологлазничной областях слева, которые разрешились полностью на 5-е сутки после операции, боли со слов пациентки были не выражены, полностью купировались на 4-е сутки после операции. Пациентка была выписана на 7-е сутки пребывания в стационаре, швы были сняты на 10-е сутки после операции. При повторном осмотре через 1 месяц послеоперационные рубцы были багрового цвета, возвышались над кожей, на ощупь были плотными. При проведении оценки состояния послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей получены следующие данные: васкуляризация – 3 балла, пигментация – 5 баллов, толщина рубца – 5 баллов, рельефность – 4 балла, эластичность – 5 баллов, площадь рубца – 4 балла. Через 3 месяца цвет рубцовой ткани отличался, оставался гиперпигментированным, рубец возвышался над уровнем кожи, при пальпации был плотным. При проведении повторной оценки по шкале POSAS были получены следующие результаты: васкуляризация – 2 балла, пигментация – 4 балла, толщина рубца – 5 баллов, рельефность – 4 балла, эластичность – 3 балла, площадь рубца – 3 балла (рисунок 57).



Рисунок 57 – Пациентка Н.Е., 32 лет. Группа сравнения. Результаты оперативного лечения через 3 месяца после операции по устранению рубцовой деформации подглазничной области



Пациентка Х.Е., 33 лет основной группы, история болезни №2098/456, поступила в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 29 августа 2017 года с диагнозом «Посттравматическая деформация внутреннего угла глаза, верхнего века слева, подглазничной области справа» после укуса собаки. Было проведено иссечение рубцовой ткани, м-пластика в области внутреннего левого глаза. Во время оперативного вмешательства проведен забор 18 мл венозной крови, получено 9 мл богатой тромбоцитами плазмы, которая была введена инъекционно во время наложения швов. После оперативного лечения было отмечено наличие незначительного отека и гиперемии в подглазничных и окологлазничных областях с обеих сторон, которые разрешились полностью на 5-е сутки после операции, боли со слов пациентки были не выражены, полностью купировались на 3-и сутки после операции. Пациентка была выписана на 7-е сутки пребывания в стационаре, швы были сняты на 7-е сутки после операции. При повторном осмотре через 1 месяц послеоперационные рубцы были розового цвета, не возвышались над кожей, на ощупь были мягко-эластичными. При проведении оценки состояния послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей получены следующие данные: васкуляризация – 3 балла, пигментация – 4 балла, толщина рубца – 4 балла, рельефность – 4 балла, эластичность – 4 баллов, площадь рубца – 4 балла. Через 3 месяца цвет рубцовой ткани полностью выровнялся, послеоперационный рубец был практически не заметен. При проведении повторной оценки по шкале POSAS были получены следующие результаты: васкуляризация – 0 баллов, пигментация – 1 балл, толщина рубца – 1 балл, рельефность – 1 балл, эластичность – 2 балла, площадь рубца – 1 балл (рисунок 58).



Рисунок 58 – Пациентка Х.Е., 33 лет. Основная группа. Результаты оперативного лечения через 3 месяца после операции по устранению рубцовой деформации подглазничной области

Пациентка Г.И., 58 лет основной группы, история болезни №1123/185, поступила в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы 20 февраля 2018

года в плановом порядке с диагнозом «Дегенеративная (старческая) атрофодермия – L90.8». Была проведена операция – круговая подтяжка лица. Во время оперативного вмешательства проведен забор 27 мл венозной крови, получено 18 мл богатой тромбоцитами плазмы, которая была введена инъекционно во время наложения швов. После оперативного лечения было отмечено наличие умеренного отека и гиперемии в подглазничных и окологлазничных областях с обеих сторон, которые разрешились полностью на 5-е сутки после операции, боли со слов пациентки были не выражены, полностью купировались на 3-и сутки после операции. Пациентка была выписана на 7-е сутки пребывания в стационаре, швы были сняты на 7-е сутки после операции. При повторном осмотре через 1 месяц послеоперационные рубцы были розового цвета, не возвышались над кожей, на ощупь были мягко-эластичными. При проведении оценки состояния послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей получены следующие данные: васкуляризация – 3 балла, пигментация – 2 балла, толщина рубца – 3 балла, рельефность – 3 балла, эластичность – 3 балла, площадь рубца – 2 балла. Через 3 месяца цвет рубцовой ткани полностью выровнялся, послеоперационный рубец был практически не заметен. При проведении повторной оценки по шкале POSAS были получены следующие результаты: васкуляризация – 0 баллов, пигментация – 1 балл, толщина рубца – 1 балл, рельефность – 1 балл, эластичность – 1 балл, площадь рубца – 1 балл (рисунок 59).



Рисунок 59 – Пациентка Г., 58 лет. Основная группа. Результаты оперативного лечения через 3 месяца после операции по круговой подтяжке лица

Как видно на графике (рисунок 60), сравнительный анализ результатов по шкале POSAS со стороны врача через 3 месяца после оперативного вмешательства в двух группах позволил выявить тенденцию к уменьшению среднего значения баллов в динамике у пациентов обеих групп. Так, среднее значение баллов через 3 месяца после оперативного вмешательства в группе сравнения стало в 1,6 раз меньше по сравнению с результатами, полученными

через 1 месяц после операции, и в среднем составило  $3,7 \pm 0,79$  баллов (рисунок 60). Внешний вид рубцов у пациентов в группе сравнения был оценен врачами как менее заметный, но отличимый от окружающей рубец кожи. В основной группе среднее значение баллов при оценке рубцов спустя 3 месяца после оперативного вмешательства стало в 1,5 раз меньше показателей, полученных через 1 месяц после операции и составило  $1,6 \pm 0,88$  баллов, что было в 2,3 раза меньше показателей в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) (рисунок 60). Так, послеоперационные рубцы в основной группе были оценены врачами как мало отличимые от окружающей рубец кожи и малозаметные.

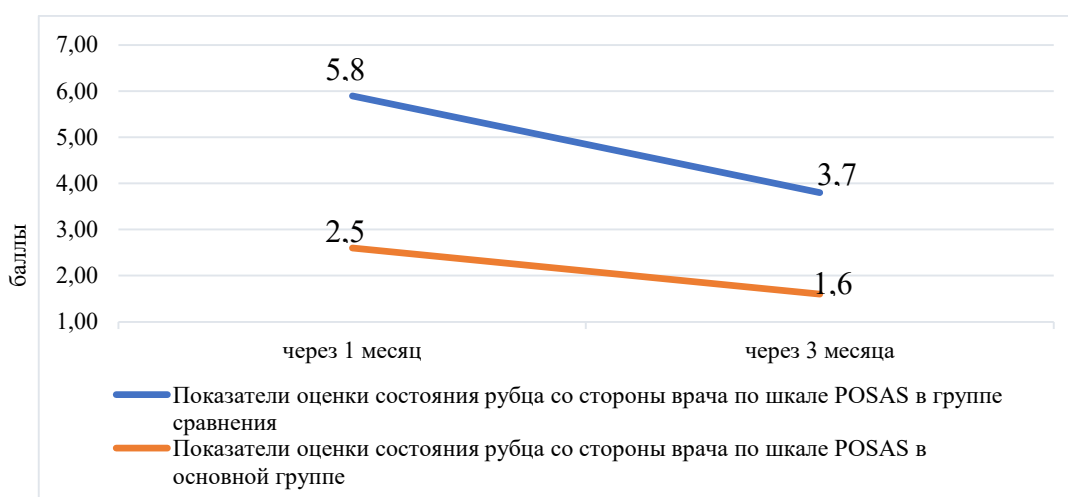


Рисунок 60 – Показатели оценки состояния рубца со стороны врача по шкале POSAS (в баллах) в двух группах

Анализ внешнего вида рубцов через 1 и 3 месяца после операции у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы с помощью шкалы POSAS со стороны врача позволил сделать вывод, что применение PRP-терапии за счет оптимизации процессов заживления послеоперационных ран в целом приводило к формированию более эстетичных рубцов у пациентов в основной группе.

### 3.8.3 Результаты оценки состояния послеоперационного рубца по шкале POSAS со стороны пациента

При анализе показателей субъективной оценки послеоперационных рубцов по шкале POSAS пациентами через 1 месяц после оперативного вмешательства среднее значение баллов при ответе на вопрос «Чувствуете ли Вы боль в области рубца?» в основной группе составило  $1,4 \pm 0,56$  баллов, в то время как в группе сравнения –  $2,90 \pm 0,92$  баллов ( $p < 0,001$ , таблица 20). Пациенты обеих групп в основном отмечали, что практически не ощущают болей.

Среднее количество баллов при ответе на вопрос «Чувствуете ли Вы зуд в области рубца?» через 1 месяц после операции у пациентов в основной группе составило  $1,87 \pm 1,27$  баллов, тогда как в группе сравнения –  $2,5 \pm 1,90$

баллов ( $p < 0,001$ , таблица 20). Так, наличие зуда для обеих групп было не характерно.

По результатам ответов на вопрос «Считаете ли Вы, что цвет рубца отличается от нормальной кожи?» среднее значение баллов у пациентов основной группы спустя 1 месяц после операции составило  $3,3 \pm 1,11$  баллов, а у пациентов в группе сравнения –  $6,6 \pm 1,62$  баллов ( $p < 0,001$ , таблица 20).

Среднее значение баллов по результатам ответов на вопрос «Считаете ли Вы, что рубец жесткий по сравнению с нормальной кожей?» в основной группе составило  $2,9 \pm 1,45$  баллов, а в группе сравнения –  $6,0 \pm 2,29$  баллов ( $p < 0,001$ , таблица 20), на вопрос «Считаете ли Вы, что рубец толстый по сравнению с нормальной кожей?» в основной группе и группе сравнения составили  $3,5 \pm 2,06$  и  $6,6 \pm 1,42$  баллов соответственно ( $p < 0,001$ , таблица 20).

Среднее значение баллов по ответам на вопрос «Считаете ли Вы, что поверхность рубца неровная по сравнению с нормальной кожей?» в основной группе и группе сравнения составили  $3,4 \pm 1,87$  и  $5,7 \pm 2,19$  баллов соответственно ( $p < 0,001$ , таблица 20).

Таблица 20 – Показатели оценки состояния рубца со стороны пациента по шкале POSAS (в баллах) через 1 месяц после операции

Вопросы шкалы POSAS	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
Чувствуете ли Вы боль в области рубца	$2,9 \pm 0,92$	$1,4 \pm 0,56$	t = 9,9 p < 0,001
Чувствуете ли Вы зуд в области рубца?	$2,5 \pm 1,90$	$1,9 \pm 1,27$	t = 9,3 p < 0,001
Считаете ли Вы, что цвет рубца отличается от нормальной кожи?	$6,6 \pm 1,62$	$3,3 \pm 1,11$	t = 9,5 p < 0,001
Считаете ли Вы, что рубец жесткий по сравнению с нормальной кожей?	$6,0 \pm 2,29$	$2,9 \pm 1,45$	t = 8,1 p < 0,001
Считаете ли Вы, что рубец толстый по сравнению с нормальной кожей?	$6,6 \pm 1,42$	$3,5 \pm 2,06$	t = 9,1 p < 0,001
Считаете ли Вы, что поверхность рубца неровная по сравнению с нормальной кожей?	$5,7 \pm 2,19$	$3,4 \pm 1,87$	t = 13,8 p < 0,001

При анализе показателей послеоперационных рубцов в баллах по шкале POSAS через 3 месяца после операции ответы на вопрос «Чувствуете ли Вы боль в области рубца?» в основной группе составили  $1,0 \pm 0,12$  баллов, в группе сравнения  $1,1 \pm 0,31$  баллов. Выявленная разница в баллах не была статистически достоверной ( $p > 0,05$ , таблица 21). Анализ средних значений

баллов при ответе на вопрос «Чувствуете ли Вы зуд в области рубца?» (в основной группе –  $1,3 \pm 0,51$  баллов, в группе сравнения –  $1,3 \pm 0,52$  баллов) не выявил достоверных различий ( $p > 0,05$ , таблица 21).

По результатам ответов на вопрос «Считаете ли Вы, что цвет рубца отличается от нормальной кожи?» было отмечено, что в обеих группах через 3 месяца наблюдалась нормализация цвета рубцов. Среднее значение баллов у пациентов в группе сравнения составило  $3,2 \pm 1,31$  баллов, у пациентов основной группы –  $1,9 \pm 1,03$  баллов, что в 1,6 раз меньше значений группы сравнения ( $p < 0,001$ , таблица 21).

Среднее значение баллов при ответе на вопрос «Считаете ли Вы, что рубец жесткий по сравнению с нормальной кожей?» в основной группе составило  $1,7 \pm 0,91$  баллов, а в группе сравнения –  $3,2 \pm 1,33$  балла ( $p < 0,001$ , таблица 21).

Среднее значение баллов при ответе на вопрос «Считаете ли Вы, что рубец толстый по сравнению с нормальной кожей?» в основной и группе сравнения составили  $1,7 \pm 1,12$  и  $3,7 \pm 1,43$  баллов соответственно ( $p < 0,001$ , таблица 1).

Среднее значение баллов по ответам на вопрос «Считаете ли Вы, что поверхность рубца неровная по сравнению с нормальной кожей?» в основной и группе сравнения составили  $1,7 \pm 0,82$  и  $3,7 \pm 1,51$  баллов соответственно ( $p < 0,001$ , таблица 21).

Таблица 21 – Показатели оценки состояния рубца со стороны пациента по шкале POSAS (в баллах) через 3 месяца после операции

Вопросы шкалы POSAS	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
Чувствуете ли Вы боль в области рубца	$1,1 \pm 0,31$	$1,0 \pm 0,12$	t = 1,7 p > 0,05
Чувствуете ли Вы зуд в области рубца?	$1,3 \pm 0,52$	$1,3 \pm 0,51$	t = 0,4 p > 0,05
Считаете ли Вы, что цвет рубца отличается от нормальной кожи?	$3,2 \pm 1,31$	$1,9 \pm 1,03$	t = 5,0 p < 0,001
Считаете ли Вы, что рубец жесткий по сравнению с нормальной кожей?	$3,2 \pm 1,33$	$1,7 \pm 0,91$	t = 6,2 p < 0,001
Считаете ли Вы, что рубец толстый по сравнению с нормальной кожей?	$3,7 \pm 1,43$	$1,8 \pm 1,12$	t = 7,2 p < 0,001
Считаете ли Вы, что поверхность рубца неровная по сравнению с нормальной кожей?	$3,7 \pm 1,51$	$1,7 \pm 0,82$	t = 8,0 p < 0,001

В целом, при анализе средних значений баллов по шкале POSAS при ответах на вопросы через 3 месяца после операции была выявлена тенденция к уменьшению баллов в обеих группах (рисунок 61).

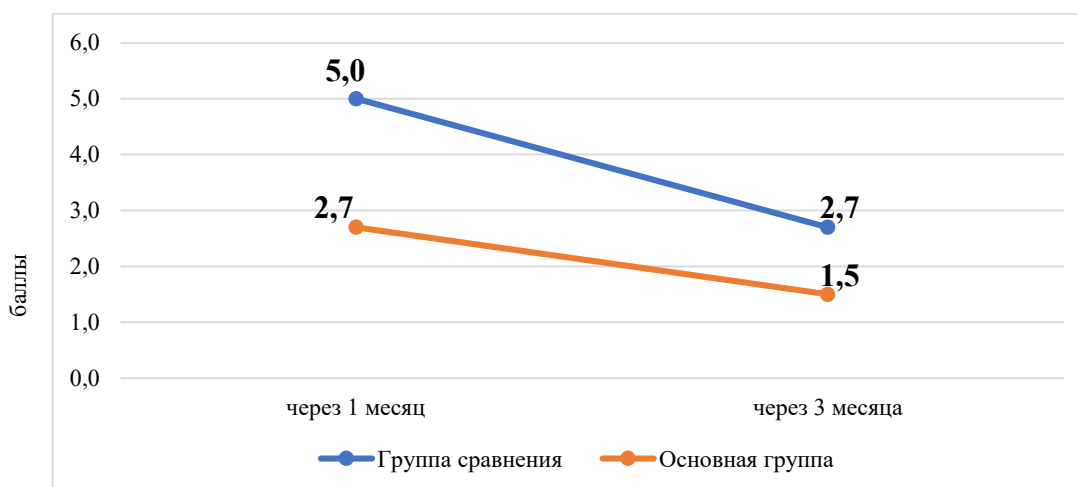


Рисунок 61 – Показатели оценки состояния рубца со стороны пациента по шкале POSAS (в баллах) в двух группах

Как видно на графике (рисунок 61) средние значения показателей при оценке рубцов в динамике самими пациентами показал, что средние значения баллов через 3 месяца и в основной группе, и в группе сравнения снизились по сравнению со средними значениями показателей через 1 месяц после операции.

Так, у пациентов в основной группе через 3 месяца после операции среднее значение баллов по шкале POSAS составило  $1,5 \pm 0,82$  баллов, что было в 1,8 раза меньше показателей, полученных у пациентов группы сравнения –  $2,7 \pm 0,91$  баллов ( $p < 0,001$ , рисунок 61).

Таким образом, применение PRP-терапии положительно влияло на формирование и внешний вид послеоперационных рубцов мягких тканей челюстно-лицевой области согласно оценке состояния рубцов по шкале POSAS со стороны пациентов.

### 3.9 Результаты определения дерматологического индекса качества жизни (DLQI) среди пациентов после операции

Анкетирование для определения индекса качества жизни (DLQI или ДИКЖ) было проведено у 50 пациентов основной группы и 50 пациентов группы сравнения через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства. Анкета для подсчёта DLQI включала 10 вопросов. Каждый вопрос был оценен по шкале от 0 до 3 баллов, где 3 баллов – результат лечения очень сильно влиял на аспект жизни пациента, относительно которого был задан вопрос, 2 – достаточно сильно, 1 – незначительным образом, 0 – не влиял. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат варьировался от 0 до 30 баллов, и чем ближе показатель был к максимальной отметке в 30 баллов, тем более негативно результат лечения сказывался на качестве жизни пациента.

По результатам анкетирования в основной группе среднее значение индекса качества жизни составило  $3,1 \pm 4,25$  баллов, что, согласно интерпретации, свидетельствовало о том, что результат лечения (наличие рубца на лице) оказывал незначительное негативное влияние на жизнь пациента. В группе сравнения среднее значение составило  $12,7 \pm 6,70$  баллов, что в 4,1 раза было больше среднего значения в основной группе ( $p < 0,001$ ) и соответствовало тому, что результат лечения оказывал очень сильное негативное влияние на жизнь пациента (таблица 22).

Таблица 22 – Результаты анкетирования пациентов для выявления дерматологического индекса качества жизни (DLQI) через 1 месяц после операции (баллы)

№	Вопросы	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
1	2	3	4	5
1.	Испытываете ли Вы зуд, жжение или болезненность в области рубца?	0,5±0,50	0,1±0,34	t = 2,9 p=0,004
2.	Испытываете ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи, наличием рубцов?	1,9±0,80	0,8±0,77	t = 5,5 p<0,001
3.	Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься покупками, уборкой дома?	1,7±0,84	0,6±0,66	t = 5,2 p<0,001
4.	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	1,8±0,91	0,5±0,68	t = 6,5 p<0,001
5.	Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	1,6±0,76	0,3±0,66	t = 7,0 p<0,001
6.	На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	1,0±1,05	0,3±0,58	t = 3,3 p = 0,01
7.	Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?	1,0±1,43	0,1±0,54	t = 3,2 p = 0,02
8.	Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	1,1±0,99	0,1±0,50	t = 4,7 p<0,001
9.	Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	0,9±0,85	0,1±0,40	t = 5,0 p<0,001

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
10.	На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	1,1±0,97	0,9±0,50	t = 4,9 p<0,001
11.	Общая сумма баллов	12,7±6,70	3,1±4,25	t = 6,6 p<0,001

По результатам аналогичного анкетирования через 3 месяца после оперативного лечения в основной группе среднее значение индекса качества жизни составило 1,7±1,82 баллов, что, согласно интерпретации, свидетельствовало о том, что результат лечения не оказывал негативного влияния на жизнь пациента. В группе сравнения среднее значение составило 4,3±2,91баллов, что в 2,5 раза было больше среднего значения в основной группе (p<0,001) и соответствовало тому, что результат лечения оказывал незначительное негативное влияние на жизнь пациента (таблица 23).

Таблица 23 – Результаты анкетирования пациентов для выявления дерматологического индекса качества жизни (DLQI) через 3 месяц после операции (баллы)

№	Вопросы	Группа сравнения n = 50 (M±SD)	Основная группа n = 50 (M±SD)	t-Test (t, p) Стьюдента
1	2	3	4	5
1.	Испытываете ли Вы зуд, жжение или болезненность в области рубца?	0,4±0,40	0,1±0,30	t = 2,7 p=0,07
2.	Испытываете ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи, наличием рубцов?	1,1±0,82	0,6±0,61	t = 3,8 p<0,001
3.	Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься покупками, уборкой дома?	0,8±0,62	0,4±0,51	t = 3,3 p = 0,01
4.	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	0,4±0,73	0,2±0,40	t = 1,6 p>0,05
5.	Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	0,8±0,61	0,2±0,41	t = 4,9 p<0,001
6.	На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом	0,02±0,1	0,0±0	t = 1,0 p>0,05



Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
7.	Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?	0,3±0,64	0,6±0,32	t = 2,4 p = 0,016
8.	Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	0,04±0,1	0,0±0	t = 1,4 p>0,05
9.	Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь	0,0±0	0,0±0	p>0,05*
10.	На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	0,3±0,41	0,4±0,12	t = 4,0 p<0,001
11.	Общая сумма баллов	4,3±2,91	1,7±1,82	t = 5,3 p<0,001

В результате сравнения показателей дерматологического индекса качества жизни в обеих группах через 1 и 3 месяца после операции было выявлено, что выраженная разница между результатами анкетирования пациентов обеих групп, полученная спустя 1 месяц после лечения, с течением времени при проведении повторного анкетирования через 3 месяца после операции стала меньше (рисунок 62).

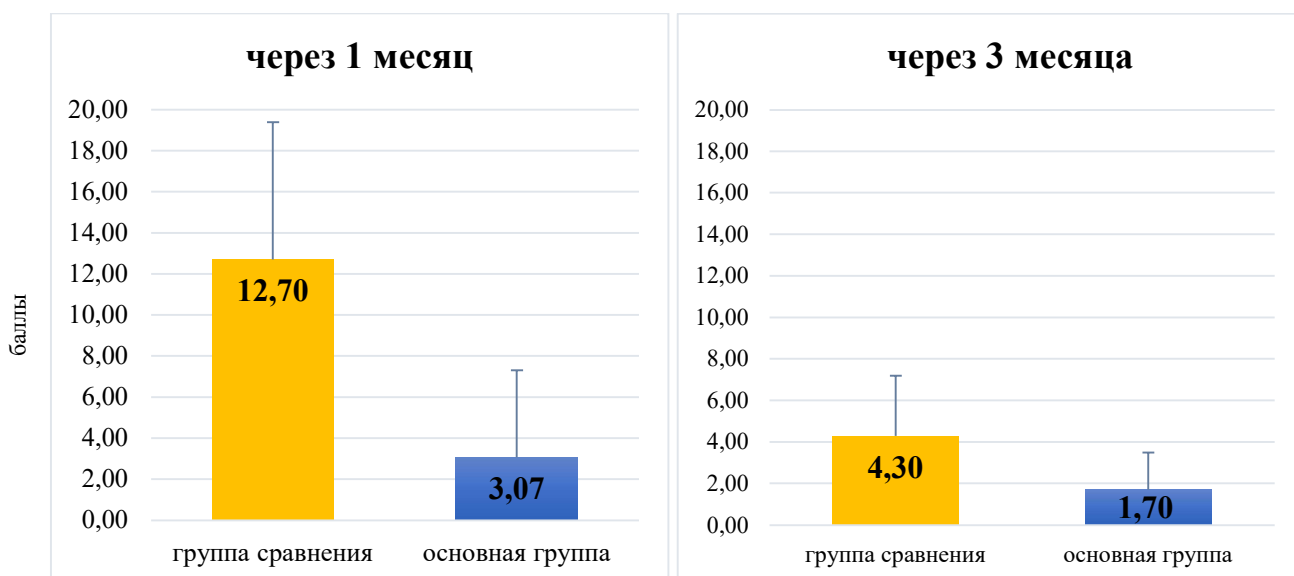


Рисунок 62 – Средние значения дерматологического индекса качества жизни (DLQI) пациентов группы сравнения и основной группы через 1 и 3 месяца после оперативного лечения

Как видно на диаграммах (рисунок 62) анализ результатов после подсчета DLQI через 1 месяц после операции в группе сравнения показал неудовлетворенность пациентов результатами лечения, влияющими на их повседневную жизнь. По результатам анкетирования сумма баллов в группе сравнения составила  $12,7 \pm 6,7$  баллов и была в 4,1 раз выше средних значений в основной группе –  $3,07 \pm 4,25$  баллов ( $p < 0,001$ ). Согласно интерпретации DLQI в группе сравнения результаты лечения оказывали очень сильное влияние на жизнь пациента, в основной группе – оказывали незначительное влияние на жизнь пациента. Через 3 месяца показатели в обеих группах снизились: в группе сравнения средние значения DLQI составили  $4,3 \pm 2,9$  баллов и были в 2,5 раза выше средних показателей в основной группе –  $1,7 \pm 1,8$  баллов ( $p < 0,001$ ). Согласно интерпретации DLQI в группе сравнения результаты лечения оказывали незначительное влияние на жизнь пациента, в основной группе – не оказывали негативного влияния на жизнь пациента.

*Приводим клинический пример:*

*Пациент Т.А., 58 лет основной группы история болезни №2127/112, поступил в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 6 марта 2018 года с диагнозом «Рубцовая деформация подбородочной, подподбородочной областей слева» травматического генеза. Ранее был оперирован по поводу производственной травмы, проведено закрытие дефекта подбородочной и подподбородочной областей слева местными тканями. При поступлении в плановом порядке проведено иссечение рубцовой ткани, пластика треугольными лоскутами по Лимбергу. При проведении операции интрадермально введено 8 мл богатой тромбоцитами плазмы. Пациент был выписана на 7-е сутки пребывания в стационаре, швы были сняты на 10-е сутки после операции (рисунок 63 а). При повторном осмотре через 1 месяц послеоперационные рубцы были ярко розового цвета, возвышались над кожей, на ощупь были плотно-эластичными (рисунок 63 б). При определении дерматологического индекса качества (DLQI) через 1 месяц после операции сумма баллов составила 7, что согласно интерпретации значений индекса означало, что наличие рубца оказывало умеренное негативное влияние на жизнь пациента. При повторном проведении анкетирования спустя 3 месяца после операции индекс DLQI составил 3 балла, что соответствовало тому, что эстетический результат оперативного лечения оказывал незначительное негативное влияние на жизнь пациента. В динамике было отмечено, что спустя 3 месяца после операции цвет рубца улучшился, стал менее заметным, не возвышался над уровнем кожи, при пальпации был мягким и безболезненным (рисунок 63 в, г).*

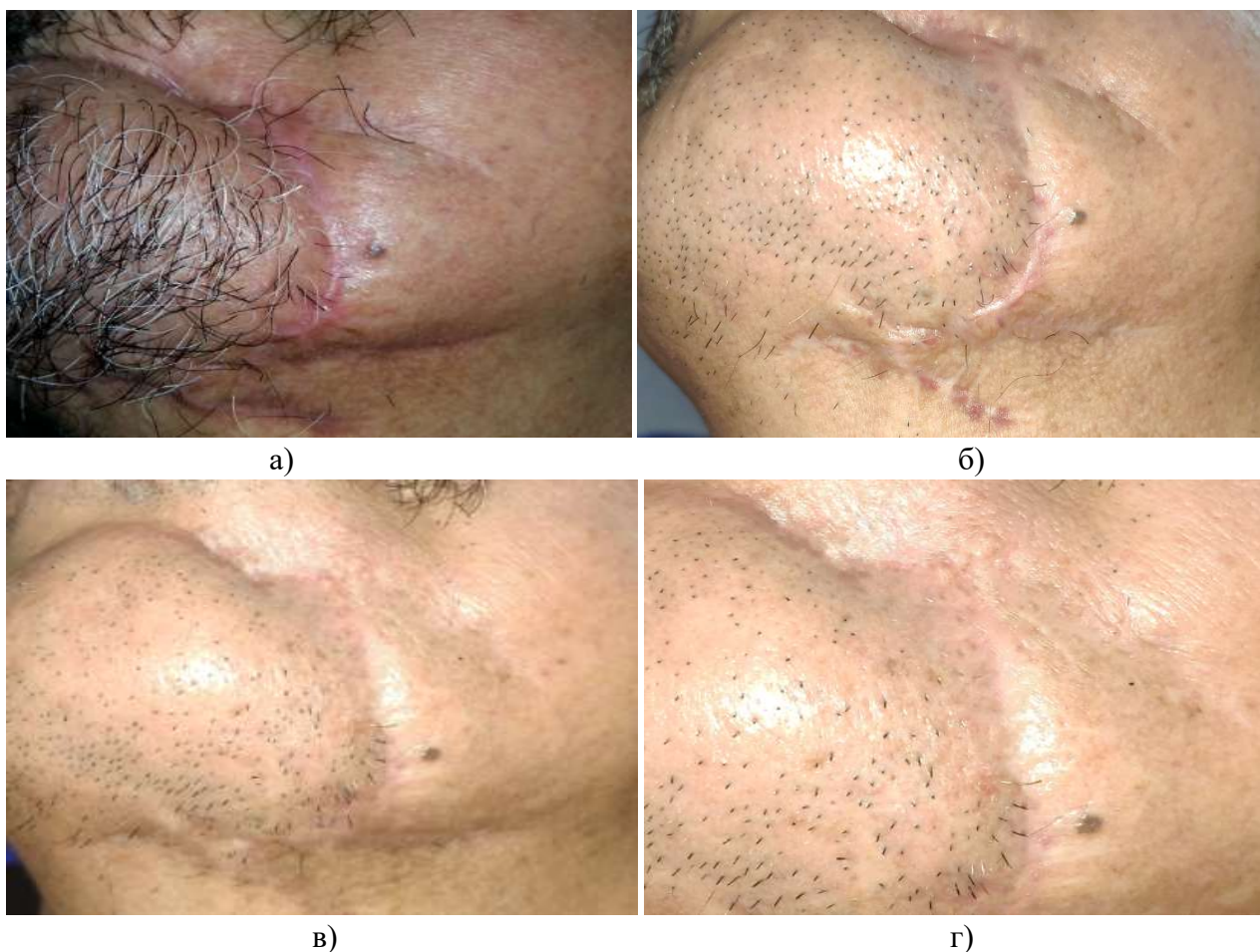


Рисунок 63 – Пациент Т.А., 58 лет, основная группа. Внешний вид рубца на 10-е сутки (а), 30-е сутки (б), 90-е сутки (в, г) после операции

Пациент С.А., 59 лет группы сравнения история болезни №2327/292, поступил в отделение черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 11 мая 2018 года с диагнозом «Рубцовая деформация нижней губы, подбородочной, подподбородочной области слева» травматического генеза. Ранее был оперирован по поводу бытовой травмы, проведено закрытие дефекта нижней губы, подбородочной и подподбородочной областей слева местными тканями. При поступлении в плановом порядке проведено иссечение рубцовой ткани. Пациент был выписан на 8-е сутки пребывания в стационаре, швы были сняты на 10-е сутки после операции, повторный осмотр проведен на 14-е сутки (рисунок 64 а). При повторном осмотре через 1 месяц послеоперационные рубцы были ярко розового цвета в подбородочной области и гипопигментированы в подподбородочной области, не возвышались над кожей, на ощупь были плотно-эластичными (рисунок 64 б). При определении дерматологического индекса качества (DLQI) через 1 месяц после операции сумма баллов составила 11, что согласно интерпретации значений индекса означало, что наличие рубца оказывало сильное негативное влияние на жизнь пациента. При повторном проведении анкетирования спустя 3 месяца после операции индекс DLQI составил 6 баллов, что соответствовало тому, что эстетический результат оперативного лечения оказывал умеренное

негативное влияние на жизнь пациента. В динамике было отмечено, что спустя 3 месяца после операции послеоперационный рубец стал гипопигментированным в области нижней губы и подбородочной области, стал менее заметным, не возвышался над уровнем кожи и был незначительно втянутым в подподбородочной области, при пальпации был плотным, но безболезненным (рисунок 64 в, г).

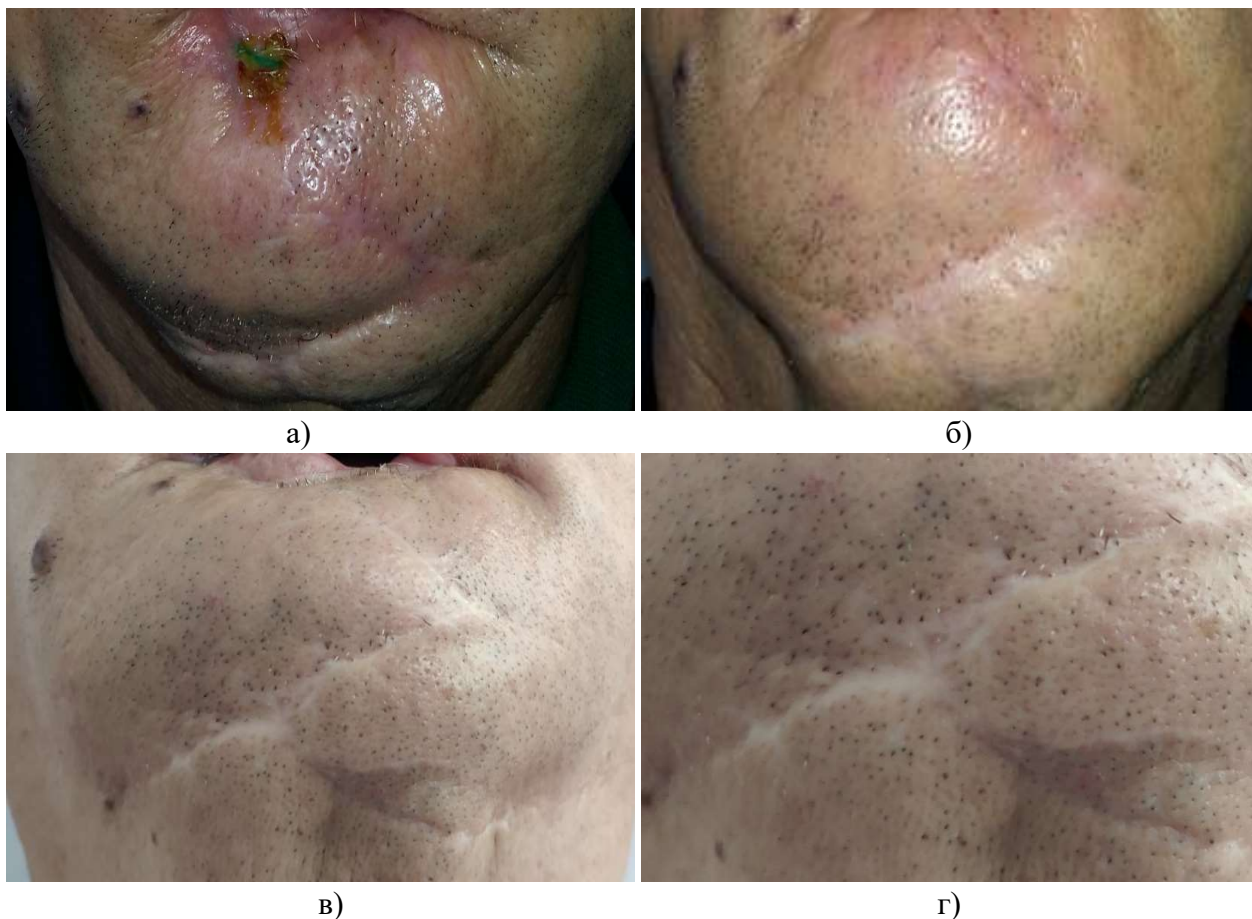


Рисунок 64 – Пациент С.А., 59 лет, группа сравнения. Внешний вид рубца на 10-е сутки (а), 30-е сутки (б), 90-е сутки (в, г) после операции

Таким образом, по результатам определения индекса DLQI, применение PRP позволило повысить качество жизни пациентов в основной группе. Пациенты основной группы, согласно результатам анкетирования через 1 и 3 месяца после операции отмечали меньшее негативное воздействие результатов лечения (наличия рубцов в области лица и шеи) на повседневную жизнь. При проведении повторных осмотров через 3 месяца после операции послеоперационные рубцы у пациентов в основной группе выглядели более эстетично, чем послеоперационные рубцы у пациентов в группе сравнения, что было обосновано результатами оценки по шкале POSAS.

#### 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Проблемы оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области и повышения качества результатов реконструктивно-пластических и эстетических операций продолжают оставаться актуальными. Высокие требования пациентов, предъявляемые к результатам лечения, заставляют искать новые методы для профилактики возможных осложнений и улучшения внешнего вида рубцов в челюстно-лицевой области.

По результатам наших наблюдений использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы способствовало оптимизации процессов заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области. PRP-терапия – это безопасный метод, активирующий все звенья процесса естественной регенерации, обусловленный содержанием в PRP многочисленных факторов роста и других биологически активных веществ, которые благоприятно влияют на заживление ран.

В результате проведения систематического обзора литературных данных нами были найдены клинические исследования, при проведении которых исследователи использовали аутологичную богатую тромбоцитами плазму в области ран различной этиологии в виде инъекций или аппликаций [302–311]. Практически во всех случаях был получен положительный эффект.

Полученные нами результаты в ходе проведенного исследования согласовывались с результатами предыдущих исследований, посвященных применению PRP в других областях медицины. Проведенный нами систематический обзор позволяет утверждать, что контролируемых исследований со статистически достоверными результатами, посвященных изучению эффективности применения PRP для заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области недостаточно. Проведение анализа влияния PRP-терапии на процесс заживления послеоперационных ран у лиц с повышенным риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также исследование влияния аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на результаты оперативного лечения на мягких тканях челюстно-лицевой области, в частности формирование рубцов, являлось актуальным.

Суммируя результаты наших наблюдений и результаты научных исследований, полученных в ходе проведения систематического обзора, нами было отмечено, что следующие заключения были характерны и для нашего исследования и для ряда других, проведенных в иных разделах медицины: применение PRP способствует сокращению сроков заживления ран, позволяет снизить долю осложнений в послеоперационном периоде, приводит к уменьшению времени пребывания в стационаре, положительно влияет на формирование рубцовой ткани, способствуя улучшению показателей состояния послеоперационных рубцов.

Нами были получены объективные данные, позволяющие судить об эффективности применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы при проведении реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях челюстно-лицевой области. Согласно полученным данным применение PRP способствовало оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области во всех фазах, положительно влияло на результаты лечения, которые были оценены с помощью клинико-инструментальных и лабораторных методов исследований. Нами была изучена диагностическая значимость планиметрии с помощью микрометра, компьютерной планиметрии в программе ImageJ, цитологического, иммуноферментного анализов и ультразвукового исследования, которые были использованы в качестве методов исследования для оценки эффективности применения PRP.

Оценка результатов лечения, внешнего вида послеоперационных рубцов, проводилась с помощью шкал POSAS для врача и для пациента (Patient and Observer Scar Assessment Scale) через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства, согласно которой внешний вид рубцов после применения PRP, учитывая цвет, толщину, рельеф, эластичность, был более эстетичен, по сравнению с внешним видом рубцов пациентов в группе, в которой PRP не применяли. В эти же сроки для определения качества жизни, удовлетворенности пациентов результатами лечения, было произведено определение индекса качества жизни (DLQI). Так, применение PRP-терапии по результатам определения DLQI способствовало повышению качества жизни пациентов после оперативного лечения, позволило улучшить эстетический вид рубцов по данным оценки состояния рубцов в челюстно-лицевой области пациентами и врачами по шкале POSAS через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства, что расширило возможности использования данных методов исследования для оценки эффективности лечения.

В целом, применение PRP-терапии способствовало оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, которая выражалась в сокращении сроков заживления ран и наступлении полной эпителизации по результатам цитологического и ультразвукового исследований, в повышении активности и пролиферации клеток-фибробластов по данным иммуноферментного и цитологического анализов, и, как следствие, содействовало уменьшению частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде и сокращению сроков пребывания в стационаре, что, в свою очередь, влияло на формирование эстетичных нормотрофических рубцов, способствовало повышению качества жизни пациентов и их удовлетворенности результатами лечения.

#### **4.1 Сравнительная оценка частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций**

Согласно литературным данным осложнения после реконструктивных операций варьируются от 8 до 32% [7, 8]. По данным Миланова Н.О. частота осложнений может достигать 50% [9].

При проведении нами ретроспективного исследования историй болезни пациентов, находивших на плановой госпитализации в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы в период с 2013 по 2016 годы с целью проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций были получены следующие результаты, позволяющие судить о частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, из 211 пациентов, которым были проведены операции, у 38 (18%) пациентов были выявлены следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны в 12 (31,6%) случаях, частичное расхождение краёв раны у 8 (21%) пациентов, длительная гиперемия и отёк кожи в области послеоперационной раны у 18 (47,4%) пациентов [320].

По результатам нашего исследования, применение PRP-терапии позволило снизить долю осложнений в 1,6 раз среди пациентов основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения ( $p < 0,05$ ). После применения PRP-терапии осложнения в виде нагноения послеоперационной раны, расхождения швов в основной группе были выявлены у 3 пациентов (6%), в то время как в группе сравнения данные осложнения были отмечены у 5 пациентов (10%) ( $p < 0,05$ ). При проведении сравнительной оценки доли осложнений у пациентов основной группы и осложнений, выявленных в ходе ретроспективного исследования историй болезни пациентов отделения черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы удалось выявить, что применение PRP-терапии способствовало снижению осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в 3 раза.

В ряде исследований, согласно литературным данным, выявлено влияние аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на уменьшение осложнений в послеоперационном периоде. Так, Khalafi R. и соавт. исследовали влияние местного применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на результаты лечения после проведения коронарного шунтирования у 1446 пациентов. Было выявлено снижение уровня инфицирования послеоперационных ран в области грудины в результате применения PRP [306]. Prochazka V. и соавт. описали снижение осложнений при применении PRP у 18 пациентов после проведения пересадки дермо-эпидермального кожного лоскута для устранения рубцов после глубоких ожогов, уменьшилось и количество отторжений после применения PRP [310]. Тем не менее, авторы данных исследований не приводили статистически

достоверных показателей частоты осложнений и уровня снижения осложнений в послеоперационном периоде после применения PRP.

По данным Hersant В. и соавт., применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы у 54 пациентов во время оперативного лечения – абдоминопластики, редукционной маммоластики и лифтинга бедер позволило снизить послеоперационные осложнения в 3 раза после абдоминопластики (с 37,5% в группе сравнения до 12,5% в основной группе). После редукционной маммоластики и лифтинга бедер с применением PRP осложнения у пациентов в основной группе не были выявлены, в то время как у пациентов в группе сравнения в 50% и 25% случаев соответственно наблюдалось развитие сером и гематом [321].

Согласно результатам нашего исследования, применение PRP-терапии позволило не только снизить количество осложнений в 1,6 раз, но и сократить время пребывания пациентов в стационаре после операции в среднем на 2,6 дня: в группе сравнения длительность нахождения в стационаре составила  $9,8 \pm 0,4$  дней, а в основной группе –  $7,2 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,05$ ). В ряде исследований нами были найдены согласующиеся с нашими результаты, согласно которым применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы способствовало сокращению койко-дней, проведенных в стационаре после оперативного лечения. Так, в исследовании Prochazka V. и соавт., применение PRP позволило сократить пребывание пациентов в стационаре после проведения оперативного вмешательства в 1,5 раза с достоверностью  $p = 0,006$  [310].

Таким образом, применение PRP способствовало снижению частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области и сокращению койко-дней, проводимых пациентами в стационаре.

Суммируя результаты наблюдений, можно рекомендовать применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы для профилактики осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде и улучшения использования коечного фонда, что имеет важное экономическое значение для медицинских организаций.

#### **4.2 Сравнительная оценка факторов, влияющих на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций**

Данные литературы указывают на то, что важными факторами, от которых зависит благополучное заживление послеоперационной раны, являются: общее состояние организма – наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний; объем оперативного вмешательства; наличие избыточной подкожно-жировой клетчатки; возраст пациента; состояние системы свертывания крови [4–6].

В ходе ретроспективного исследования историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении с целью проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в отделении



черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы с помощью дискриминантного анализа и применения метода пошаговой логистической регрессии были выявлены факторы, достоверно повышающие риск развития осложнений после оперативного лечения. Согласно результатам логистической регрессии факторами, влияющими на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде, явились: наличие или отсутствие у пациента сахарного диабета, ишемической болезни сердца, повышенного артериального давления; большой объем планируемого оперативного вмешательства; повторное проведение операции в той же анатомической области в анамнезе [322].

Так, согласно исследованию Guo S. и соавт., было выявлено, что наличие сахарного диабета из сопутствующих заболеваний в значительной степени влияет на заживление послеоперационных ран мягких тканей [323]. Данные Guo S. и соавт. согласовывались с результатами проведенного нами дискриминантного анализа, по результатам которого наиболее существенным фактором, влияющим на возможность развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, было наличие сахарного диабета.

По результатам нашего исследования одним из факторов, влияющих на развитие осложнений, являлось наличие ишемической болезни сердца и повышенного артериального давления. Данный факт согласовывался с результатами исследования Tandara A. и соавт., в котором подробно описывалось влияние ишемии и гипоксии на заживление ран [128].

Местными факторами, которые оказывали выраженное влияние на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения пластических и реконструктивных операций в челюстно-лицевой области, являлись объем планируемого оперативного вмешательства и повторное проведение операции в той же анатомической области. Выявление влияния данных факторов на развитие осложнений согласовывались с утверждениями в работе Кудинова В.А. и соавт., согласно которым любые плановые операции в челюстно-лицевой области вызывают изменения протеолиза, что способствует замедлению регенерации тканей, развитию гнойных осложнений и формированию грубых рубцов [324].

Так как причинами приобретенных дефектов и деформаций мягких тканей челюстно-лицевой области, по данным проведенного ретроспективного анализа историй болезни, чаще всего являлись травмы, неспецифические гнойно-воспалительные процессы, удаление доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований, справедливо утверждать, что повторное проведение оперативного вмешательства в той же анатомической области является фактором, способствующим развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде. Влияние данного фактора на возможность развития осложнений, согласно проведенному нами дискриминантному анализу, отражалось в работе Ковальской Л.Б. и соавт. [325].

На основании выявленных нами с помощью дискриминантного анализа и логистической регрессии факторов риска была разработана формула расчета повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области. Согласно литературным данным в ряде научных исследований применение методов математического моделирования позволило провести прогнозирование развития осложнений, различных клинических исходов после проведения оперативных вмешательств. Так, Колосова Н.И. и соавт. с помощью математического моделирования прогнозировали время заживления гнойных ран [187]. В исследовании Беркасовой И.В. и соавт. также был применен метод математического моделирования для прогнозирования осложнений после проведения реконструктивных операций на пищеводе [188]. Ачинович С.Л. и соавт. проводили математическое моделирование для прогноза клинических исходов лечения пациентов с раком прямой кишки [189].

Таким образом, предложенный нами метод прогнозирования повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение реконструктивно-пластических и эстетических операций, позволил выделить группу пациентов с повышенной вероятностью развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Результаты проведенного дискриминантного анализа, использованные для создания уравнения логистической регрессии, то есть формулы прогноза, можно использовать в практическом здравоохранении для своевременной профилактики осложнений.

### **4.3 Сравнительный анализ результатов оценки влияния PRP-терапии на состояние послеоперационных ран и рубцов в динамике заживления**

Клиническая оценка результатов применения PRP-терапии проводилась с помощью планиметрии микрометром и в компьютерной программе ImageJ, а также с помощью анкетирования врачей и самих пациентов с определением баллов по шкале POSAS через 1 и 3 месяца, которая позволила оценить состояние послеоперационных рубцов после проведенного лечения.

Планиметрические исследования, проведенные с помощью микрометра, показали достоверно меньшее изменение ширины послеоперационных ран, а затем и рубцов, мягких тканей челюстно-лицевой области в динамике заживления после применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы. Так, у пациентов основной группы после применения PRP-терапии средние показатели (Me) ширины послеоперационных рубцов на 30-е сутки после проведенного оперативного вмешательства были в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения: 1,5 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,0$  мм) в основной группе по результатам измерения микрометром и 3,0 мм ( $P_{25} = 2,0$  мм;  $P_{75} = 3,5$  мм) в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Идентичные результаты были получены и при проведении планиметрии с помощью компьютерной программы ImageJ. Согласно данным результатам, ширина рубцов через 1 месяц после операции у пациентов основной группы была меньше ширины рубцов у пациентов группы сравнения: Me = 80,1 пикселей ( $P_{25} = 47,0$ ;  $P_{75} = 113,4$ ) по результатам компьютерной планиметрии в основной группе и Me = 99,3 пикселей ( $P_{25} = 71,1$ ;  $P_{75} = 130,4$ ) в группе сравнения ( $p = 0,018$ ).

Таким образом, результаты планиметрического исследования, как с помощью микрометра, так и с помощью компьютерной программы ImageJ, свидетельствовали о влиянии PRP-терапии на экспансию рубцов в динамике заживления: так, у пациентов основной группы экспансия ширины рубцов была менее выражена, чем у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

В мировой литературе не было найдено идентичных исследований с измерением ширины послеоперационных ран и рубцов с помощью микрометра и программы ImageJ после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций на мягких тканях челюстно-лицевой области с применением PRP-терапии.

В ряде исследований авторы оценивали состояние послеоперационных рубцов с помощью шкал, анализируя цвет, толщину, высоту и контур. В большинстве научных исследований клиницисты применяли Ванкуверскую шкалу оценки рубцов, Манчестеровскую шкалу, шкалу VAS, шкалу POSAS [326–328].

На наш взгляд применение шкалы POSAS среди всех методов оценки послеоперационных рубцов является наиболее объективным методом, так как учитывает оценку и со стороны врача, и со стороны пациента. Шкала POSAS для оценки со стороны врача и со стороны пациенты содержит шесть элементов, которые оцениваются от 1 до 10, где 10 – худший результат или наихудшее ощущение, а 1 соответствует нормальной коже. То есть, чем ниже балл, тем лучше результат проведенного оперативного лечения.

И со стороны врачей, и со стороны пациентов, согласно баллам, полученным в ходе оценки состояния послеоперационных рубцов через 1 и 3 месяца после операции, было отмечено, что после применения PRP-терапии рубцы в области лица и шеи у пациентов основной группы были менее заметны и выглядели более эстетично, чем рубцы у пациентов группы сравнения.

Так, согласно оценке результатов лечения в нашем исследовании по шкале POSAS со стороны врачей, показатели шкалы у пациентов в основной группе после применения PRP через 1 месяц после операции были в 2,3 раза ниже, чем показатели у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ): в группе сравнения среднее значение по всем пунктам составило  $5,8 \pm 1,09$  баллов, в основной группе –  $2,5 \pm 1,11$  баллов ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца была проведена повторная оценка состояния послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врачей. Анализ показателей в динамике показал, что средние значения баллов через 3 месяца в группе сравнения стали в 1,6 раз меньше и

внешний вид рубцов у пациентов в группе сравнения был оценен врачами как менее заметный, но отличимый от окружающей рубец кожи и в среднем составил  $3,7 \pm 0,79$  баллов. В основной группе средние значения баллов при оценке рубцов спустя 3 месяца стали в 1,5 раз меньше показателей, полученных через 1 месяц после операции и были интерпретированы врачами как хороший эстетический результат лечения, и составили  $1,6 \pm 0,88$  баллов, что было в 2,3 раза меньше показателей в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) [329].

Идентичная оценка была проведена пациентами через 1 и 3 месяца после операции. Средние значения баллов при оценке послеоперационных рубцов самими пациентами через 3 месяца и в основной группе, и в группе сравнения снизились по сравнению со средними значениями показателей через 1 месяц после операции. Так, в основной группе средние значения баллов по шкале POSAS составили  $1,5 \pm 0,82$  балла, что было в 1,8 раза меньше показателей, полученных у пациентов в группе сравнения –  $2,7 \pm 0,91$  баллов ( $p < 0,001$ ).

Так, для пациентов основной группы через 1 месяц после оперативного вмешательства более характерен был розовый цвет рубца, менее заметный, тонкий, эластичный рубец, не возвышающийся над уровнем окружающей кожи. В то время как для пациентов группы сравнения были характерны более заметные, толстые, менее эластичные, возвышающиеся над уровнем кожи рубцы. Через 3 месяца рубцы у пациентов обеих групп претерпевали изменения, характерные для стадии реорганизации рубцовой ткани, в которой рубцы становятся менее заметными и эластичными. Тем не менее для пациентов в основной группе были характерны рубцы, внешне имевшие более эстетичный вид, которые приближались по цвету, рельефности и эластичности к нормальной окружающей рубец коже и были практически не заметны.

Предыдущие исследования показали эффективность применения PRP в процессах заживления ран различной этиологии, но лишь немногие из них учитывали оценку состояния рубцов, как результата оперативного лечения, самими пациентами. По результатам наших исследований, на основании проведенного анкетирования по шкале POSAS со стороны врачей и пациентов для оценки состояния и внешнего вида послеоперационных рубцов, было выявлено, что у пациентов основной группы, в которой при проведении оперативного вмешательства была применена аутологичная богатая тромбоцитами плазма, эстетический результат был лучше по ряду показателей. Данные результаты согласовывались с результатами ряда других исследований. Так, согласно Willemssen J. и соавт., богатая тромбоцитами плазма способствовала сокращению времени реабилитации и улучшению эстетических результатов после проведения эстетических операций на лице – липофилинга и MACS-лифтинга лица (подтяжка нижней и средней трети из минидоступа) [326]. Авторы наблюдали, когда пациенты могли возобновить свою социальную деятельность после операции, а также использовали шкалу VAS (визуально-аналоговую шкалу, позволяющую количественно измерить субъективно оцениваемые параметры) для опроса хирургов, согласно который

результат оценивался от 1 до 10 баллов через 3 месяца после операции. По данной шкале, чем выше среднее значение баллов, тем лучше результат. Willemssen J. и соавт. использовали шкалу, отличную от шкалы в нашем исследовании, но результаты были схожими. Исследования показали, что рубцевание было менее выраженным в группе, в которой была применена PRP. Согласно результатам оценки по шкале VAS у пациентов группы, в которой применяли PRP при проведении MACS-лифтинга лица были в среднем в 1,7 раз выше, а в группе, где сочетали проведение операции липофилинга с PRP были в среднем в 1,2 раз выше показателей пациентов групп сравнения, у которых PRP не применяли [326].

Авторы многих исследований оценивали использование PRP в сочетании с другими методами лечения. Majani U. и соавт. сообщили о результатах лечения пациентов с посттравматическими рубцами. Авторы исследования проводили оценку послеоперационных рубцов после проведения липофилинга в сочетании с PRP через 30, 90 и 180 дней. Согласно результатам Majani U. и соавт., после применения PRP эластичность, цвет и общий вид рубцов значительно улучшились [327].

Valbo и соавт. представили пятилетний анализ результатов лечения 115 пациентов с ранами в области кисти после использования богатого тромбоцитами геля. Согласно результатам данного исследования, восстановление мягких тканей у всех пациентов в среднем составляло 3 недели, эстетические результаты были удовлетворительными почти во всех случаях, а сами пациенты были удовлетворены результатами лечения [328].

Ни одно из исследований, найденных в литературе, не было полностью сопоставимо с нашим исследованием с точки зрения дизайна или методологии, но результаты были схожими и доказывали положительное влияние PRP на результаты оперативного лечения.

Таким образом, согласно результатам планиметрического исследования и проведения анкетирования врачей и пациентов через 1 и 3 месяца с применением шкалы POSAS для оценки внешнего вида послеоперационных рубцов, применение PRP-терапии влияло на изменение ширины послеоперационных рубцов, приводя к уменьшению экспансии в динамике заживления и положительно воздействовало на внешний вид рубцов – на цвет, толщину, высоту и контуры. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы во время оперативного вмешательства приводило к формированию менее заметных и эстетичных рубцов. Отсутствие выраженной экспансии, развитие более эстетичных рубцов после применения PRP было связано, в частности, с уменьшением осложнений в раннем послеоперационном периоде.

#### **4.4 Сравнительная оценка цитологического исследования мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления**

Согласно результатам цитологического исследования применение PRP-терапии способствовало оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области во всех стадиях: воспаления, пролиферации, эпителизации и реорганизации рубцовой ткани, что проявлялось в раннем появлении клеток-фибробластов, характерных для стадии пролиферации, увеличением количества коллагеновых волокон, появлении эпителиоцитов у пациентов основной группы в более ранние сроки.

Ранее появление и рост количества фибробластов свидетельствовали о положительном влиянии PRP-терапии на заживление послеоперационных ран в фазу пролиферации. Согласно Marx R. и соавт. [211], Ахмерову Р.Р. [213], Kim D. и соавт. [219], факторы роста, содержащиеся в аутологичной богатой тромбоцитами плазме, такие как фибробластный фактор роста (FGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), необходимые для миграции и деления клеток, ангиогенеза, эпителизации, способствуют пролиферации фибробластов и синтезу коллагена в фазе пролиферации, что нашло подтверждение в результатах нашего исследования и выражалось в раннем появлении и увеличении количества фибробластов и коллагеновых волокон в динамике заживления послеоперационных ран. Так, с 5-х суток у пациентов основной группы было выявлено появление и увеличение в динамике фибробластов, на 10-е сутки после операции в мазках помимо эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов появлялись коллагеновые волокна. В то время как у пациентов группы сравнения выявлялись эритроциты, большое количество сегментоядерных нейтрофилов, в основном разрушенных.

В фазе эпителизации и реорганизации рубцовой ткани благоприятное воздействие PRP на процесс заживления было опосредовано влиянием фактора роста кератиноцитов (KGF) и эпидермального фактора роста (EGF). Так, в мазках пациентов группы сравнения фибробласты стали преобладать на 21–24 сутки, увеличивалось количество рыхло расположенных коллагеновых волокон, появлялись отдельные эпителиальные клетки. В то время как в мазках пациентов основной группы существенно было больше фибробластов и пучков коллагеновых волокон, возрастало и количество эпителиоцитов. На 30 сутки в мазках с поверхности послеоперационных рубцов у пациентов группы сравнения были обнаружены пучки коллагеновых волокон, фибробласты и отдельные эпителиальные клетки, располагавшиеся группами. В мазках с поверхности послеоперационных рубцов у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения были выявлены эпителиальные клетки в большом количестве, часто большими конгломератами [330].

Применение PRP способствовало сокращению сроков эпителизации. Так, при проведении сравнительного анализа сроков эпителизации по результатам

цитологического исследования было выявлено, что эпителизация наступала: на 7–10 сутки у 11 (22%) пациентов основной группы и у 2 (4%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ); на 11–13 сутки у 27 (54%) пациентов в основной группе и 7 (14%) пациентов в группе сравнения ( $p < 0,05$ ); на 14–16 сутки у 9 (18%) пациентов основной группы и 32 (64%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ); на 17–21 сутки у 3 (6%) пациентов основной группы и 5 (10%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Среди 3(6%) пациентов в группе сравнения была выявлена полная эпителизация на 22–30 сутки. В среднем по результатам цитологического исследования эпителизация у пациентов основной группы наступала на  $12,25 \pm 0,5$  сутки, а у пациентов группы сравнения на  $16,04 \pm 0,6$  сутки ( $p < 0,05$ ) [322].

Результаты наших исследований согласовывались с результатами ряда других исследований, посвященных изучению влияния применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на процесс регенерации при лечении ран различной этиологии на основании цитологического или морфологического анализов. Так, согласно Yoo J. и соавт. [302], Spyridakis M. и соавт. [304], Iervolino V. и соавт. [309], Prochazka V. и соавт. [310], Kakudo N. и соавт. [311], использование аутологичной плазмы способствовало раннему появлению грануляций, ускорению эпителизации и стимуляции процессов ангиогенеза в ранах. По данным Nom D. и соавт., эпителизация и образование грануляций появились на 3 дня раньше в экспериментальной группе, где использовали PRP [303]. Kazakos K. и соавт. показали значительные различия во времени заживления острых ран: в среднем 21,26 дня в основной группе, в которой была применена PRP в отличие от 40,6 дней в группе сравнения [307].

Так как PRP содержит факторы роста, цитокины и другие соединения, способные влиять на рост, пролиферацию и дифференцировку клеток, и, согласно нашим наблюдениям, способствует оптимизации всех стадий заживления ран и тем самым снижению осложнений в раннем послеоперационном периоде у лиц с повышенным риском осложнений, справедливо утверждать, что использование PRP является эффективным терапевтическим методом в комплексном лечении длительно заживающих ран. Так, в ряде исследований – Dionyssiou D. и соавт., Salcido R. и соавт., были представлены результаты, доказывающие, что PRP приводит к повышению активности кератиноцитов, их пролиферации и миграции, значительному уменьшению поверхности и глубины хронических ран [331, 332].

Применение PRP-терапии можно рекомендовать для оптимизации процесса заживления ран у пациентов с сопутствующими заболеваниями. В исследовании Chen Z. и соавт. доказано, что использование PRP у пациентов с сопутствующими заболеваниями и длительно заживающими ранами приводило к сокращению времени эпителизации и полному заживлению ран [333]. У больных с сопутствующими заболеваниями, имеющих длительно заживающие раны, клеточная пролиферация снижена. По данным Kim S. и соавт. в таких случаях кератиноциты не пролиферируют и не мигрируют

должным образом. При этом применение PRP устраняло дестабилизацию заживления ран [334].

Таким образом, благотворное влияние аутологичной богатой тромбоцитами плазмы выразилось в раннем появлении в мазках у пациентов основной группы фибробластов, коллагеновых волокон, а затем и эпителиальных клеток, что свидетельствовало об оптимизации процессов на всех стадиях заживления послеоперационных ран за счет повышения активности, пролиферации и дифференцировки клеток под влиянием факторов роста, содержащихся в PRP. Результаты проведенного цитологического анализа мазков из содержимого послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления были схожи с результатами предыдущих исследований заживления острых ран мягких тканей других областей под воздействием PRP [302–304, 309–311].

Так, цитологический метод исследования для оценки эффективности применения PRP может быть широко использован в качестве диагностического метода для наблюдения в динамике за процессами восстановления мягких тканей в области послеоперационных ран после проведенного лечения.

#### **4.5 Сравнительная оценка результатов иммуноферментного анализа цитокинов в экссудате послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области**

Эффективность использования PRP оценивалась нами с помощью иммуноферментного анализа – определения концентрации провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и противовоспалительного цитокина IL-10 в раневом отделяемом с последующим сравнением соотношений между про- и противовоспалительными цитокинами в основной группе и группе сравнения.

В связи с тем, что в мировой литературе согласно результатам ряда исследований доказано, что PRP способствует дифференциации и пролиферации клеток, участвующих в процессе регенерации, тем самым влияя на все стадии заживления ран, аутологичная богатая тромбоцитами плазма, воздействуя и на нейтрофилы в том числе, должна стимулировать стадию воспаления, оказывая провоспалительное действие [335]. По ряду других данных доказано, что PRP обладает противовоспалительным действием [312, 336]. На основании вышеперечисленного иммуноферментный анализ, позволяющий оценить состояние местного иммунитета, является значимым с диагностической точки зрения для исследования воздействия PRP на цитокины, влияние на стадию воспаления и пролиферации.

Так, определение уровня цитокинов в раневом отделяемом позволило определить выраженность воспалительной фазы и оценить в динамике процесс заживления ран. Согласно Werner S. и соавт., цитокины координируют развитие местной защитной реакции, которое проявляется воспалительной реакцией. Избыточный синтез провоспалительных цитокинов



может усилить воспаление и создать условия для развития осложнений, поэтому определение соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным позволяет выявить возможность осложненного течения в послеоперационном периоде [76]. Так как аутологичная богатая тромбоцитами плазма является источником факторов роста, хемокинов и других биологически активных веществ, которые влияют на хемотаксис, пролиферацию и созревание клеток, которые в свою очередь выделяют различные цитокины, то определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в раневом отделяемом позволяет анализировать активность определенных клеток, вовлеченных в процесс заживления послеоперационных ран [312].

Согласно результатам иммуноферментного анализа у пациентов основной группы концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в 1-е сутки после операции достоверно была выше, чем у пациентов в группе сравнения, что свидетельствовало о влиянии PRP на местное воспаление в процессе заживления послеоперационных ран. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов и повторное увеличение на 5-е сутки у пациентов основной группы в сочетании с уменьшением количества лейкоцитов и увеличением количества фибробластов по данным цитологического исследования свидетельствовало о влиянии PRP на активность клеток в фазе пролиферации [337].

В обеих группах соотношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным в динамике имело тенденцию к снижению. Резкого дисбаланса в соотношении цитокинов у пациентов основной группы и группы сравнения не наблюдалось, хотя у пациентов основной группы показатели соотношения были ниже таковых, чем у пациентов группы сравнения, за счет более высоких показателей концентрации противовоспалительного цитокина IL-10. Так, на 1-е сутки соотношение между TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-1 $\beta$  /IL-10 у пациентов основной группы составило 2,9 и 1,0 соответственно, в то время как соотношение данных цитокинов у пациентов группы сравнения было 3,5 и 1,5 ( $p < 0,05$ ). На 3-и сутки отмечалось снижение соотношения провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  к противовоспалительному IL-10 в обеих группах, тем не менее отношение TNF- $\alpha$  к IL-10 у пациентов основной группы составило 0,6 и было в 2 раза меньше показателей пациентов в группе сравнения, где соотношение TNF- $\alpha$  к IL-10 составляло 1,2 ( $p < 0,001$ ). В эти же сроки отношение IL-1 $\beta$  к IL-10 у пациентов основной группы было равно 0,4, в то время как у пациентов группы сравнения отношение составляло 1,1 ( $p < 0,05$ ). На 5-е сутки был отмечен незначительный подъем соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительному: так в основной группе TNF- $\alpha$ /IL-10 составило 1,7, а в группе сравнения 1,9 ( $p < 0,05$ ); IL-1 $\beta$ /IL-10 у пациентов в основной группе составило 1,5, а в группе сравнения – 1,7 ( $p < 0,05$ ) [329].

По данным Vadade P.S. и соавт., было доказано, что PRP обладает противовоспалительным и антибактериальным действием [312].

Противовоспалительное действие аутологичной богатой тромбоцитами плазмы связано с наличием в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов противовоспалительных цитокинов, высвобождающихся вместе с факторами роста при активации PRP.

Концентрация цитокинов в раневом отделяемом оценивалась в ряде исследований. В некоторых из них выявлено увеличение провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в острых ранах [338, 339]. IL-1 $\beta$  не обнаруживался в неповрежденной коже, но значительный синтез данного цитокина происходил в течение 30–90 минут в поврежденных тканях [340]. IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  синтезировались кератиноцитами сразу после нанесения повреждения [341]. По данным Di Vita G. и соавт., концентрация IL-1 $\beta$  увеличивалась у пациентов на первый и второй послеоперационные дни [338]. Синтез IL-1 $\beta$  был важен для развития местного воспаления и для реакции острой фазы. Основными клетками, продуцирующими IL-1 $\beta$  после повреждения кожи, являлись нейтрофилы, моноциты и макрофаги [342]. По данным зарубежных исследований применение PRP увеличивало концентрацию факторов роста в послеоперационной ране, что приводило к миграции в очаг поражения клеток, которые в свою очередь синтезировали цитокины. Таким образом, концентрация цитокинов под действием PRP возрастала [343]. По данным Kuffler D., применение богатой тромбоцитами плазмы оказывало положительный эффект ввиду своих иммунных и антибактериальных свойств [336].

Согласно результатам нашего исследования увеличение IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в раневом отделяемом у пациентов обеих групп в первые сутки после операции коррелировало с увеличением нейтрофилов в цитологических мазках, полученных из экссудата послеоперационных ран, и было нами оценено как усиление воспалительной реакции в фазе воспаления при заживлении ран. Рядом исследований подтверждено, что использование PRP увеличивает концентрацию факторов роста на местном уровне, что приводит к миграции клеток в очаг поражения [336, 344].

Полученные нами данные согласовывались с результатами других исследований и данными литературы о роли провоспалительных цитокинов в процессе заживления ран, особенно в фазах воспаления и пролиферации. Everts P. и соавт. в своем исследовании указали, что развитие воспаления в течение первых 2-х дней заживления острых ран мягких тканей связано с миграцией нейтрофилов, активацией макрофагов, которые в свою очередь выделяют различные цитокины. Ангиогенез и появление фибробластов начинается на 3-й день после повреждения (операции), после чего следует синтез коллагена [344]. Фибробласты также способны синтезировать цитокины – IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [343]. Согласно результатам наших исследований повторное повышение концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в раневом отделяемом пациентов основной группы на 5-е сутки после операции было связано с появлением в оптимальные сроки и высокой активностью фибробластов. Данные результаты были подтверждены цитологическими данными, по

результатам которых в мазках пациентов основной группы увеличивалось количество фибробластов и уменьшалось количество нейтрофилов, в то время как в мазках у пациентов группы сравнения количество фибробластов было меньше, а количество нейтрофилов оставалось высоким. Высокими сохранялись показатели концентрации IL-6 у пациентов группы сравнения. Так, увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в раневом отделяемом у пациентов основной группы на 5-й день проведенного исследования, коррелировавшее с увеличением фибробластов и уменьшением числа нейтрофилов, являлось сигналом начала фазы пролиферации.

Таким образом, применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы приводило к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , что было связано не только со стимуляцией воспалительной фазы в послеоперационной ране за счет высвобождения из тромбоцитов PRP различных цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые способствовали привлечению клеток в зону повреждения, их созреванию и пролиферации, но и с активацией под действием PRP фибробластов и кератиноцитов, которые на фоне снижения количества нейтрофилов по данным цитологического исследования высвобождали к 5-м суткам процесса заживления послеоперационных ран провоспалительные цитокины. В связи с этим, цитокины IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  по результатам иммуноферментного анализа были расценены как маркеры пролиферации, а не воспаления. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы также способствовало повышению концентрации противовоспалительного цитокина IL-10. Согласно результатам анализа соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным и изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в динамике, PRP-терапия оказывала противовоспалительное действие, предотвращая и уменьшая тем самым осложнения в послеоперационном периоде.

#### **4.6 Сравнительная оценка результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей вокруг послеоперационных ран и послеоперационных рубцов в динамике заживления**

По результатам ультразвукового исследования мягких тканей в области послеоперационных ран и рубцов было выявлено, что применение PRP-терапии во время оперативного вмешательства положительно влияло на состояние мягких тканей, окружающих послеоперационные раны, и оказывало положительный эффект на формирование послеоперационного рубца в целом. Так, при применении PRP-терапии отек, инфильтрация, лимфостаз у пациентов основной группы в динамике наблюдения были менее выражены. Появление грануляционной ткани, коллагеновых волокон после PRP-терапии происходило в более ранние сроки.

По данным литературы заживление послеоперационных ран связано с процессами реваскуляризации и функционированием существующих сосудов, особенно на лице. Zhao Y. и соавт. [345], Arij Y. и соавт. [346] придавали большое диагностическое значение доплеровскому исследованию при

оценке показателей кровотока в сосудах головы и шеи при ряде патологий челюстно-лицевой области. Нами было проведено исследование сосудов с помощью цветной ультразвуковой доплерографии. Ультразвуковая доплерография позволила провести оценку динамики кровотока в сосудах челюстно-лицевой области. Результаты кровотока, полученные в обеих группах исследования, были близки к показателям практически здоровых людей, что позволило сделать заключение о том, что применение PRP-терапии не влияло на показатели кровотока в крупных сосудах челюстно-лицевой области.

Тем не менее, нами было выявлено, что использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы положительно влияло на реваскуляризацию. Воздействие PRP на реваскуляризацию, согласно ряду авторов, связано с наличием сосудистого фактора роста (VEGF) в аутологичной богатой тромбоцитами плазме [278, 279]. Так, сосуды мелкого калибра в толще послеоперационных ран на 10-е сутки после операции у пациентов в основной группе визуализировались чаще, чем у пациентов в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Результаты нашего исследования согласовывались с результатами ряда исследований в мировой литературе о положительном влиянии PRP-терапии на заживление послеоперационных ран мягких тканей по результатам ультразвуковой диагностики. По данным литературы ультразвуковое исследование позволяет визуализировать процессы, происходящие во время заживления ран, является неинвазивным методом определения состояния грануляционной и зрелой рубцовой ткани, выявления отеков, инфильтрации и эпителизации в послеоперационных ранах [347]. Полученные нами результаты во многом были схожи с результатами ряда авторов, которые использовали ультразвук для оценки заживления ран [347, 348]. Так, Barret и соавт. применяли ультразвук на 2-е, 4-е и 30-е сутки после операции для исследования процесса заживления послеоперационных ран и для прогнозирования осложнений, которые могут возникнуть в послеоперационном периоде, в частности нагноения послеоперационных ран [348]. Нами не было найдено идентичных исследований, в которых ультразвуковую диагностику использовали для оценки заживления послеоперационных ран мягких тканей после применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы.

Таким образом, оптимизация заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области в нашем исследовании под действием PRP была выявлена на всех стадиях процесса заживления ран и с помощью цитологического анализа, и с помощью ультразвуковых методов исследования. Так, у пациентов основной группы удавалось идентифицировать раннюю грануляционную ткань на 5-е сутки после операции в виде гипо- и изоэхогенных участков с невыраженным отеком, в то время как у пациентов в группе сравнения до 5-х суток преобладала эхокартина с гипозоногенными участками и выраженным отеком. В фазе регенерации в обеих группах было выявлено накопление коллагена, которое у

пациентов основной группы было более видимым начиная с 12-х суток, тогда как у пациентов группы сравнения накопление коллагена становилось более отчетливым на 14-е сутки. Появление линии экзогенной ткани, подтверждающей реэпителизацию, регистрировалось на 12–15-е сутки у пациентов основной группы, в то время как у пациентов группы сравнения чаще удавалось идентифицировать данную линию на 15–17-е сутки.

Анализ результатов ультразвукового исследования состояния мягких тканей в области послеоперационных ран выявил, что у пациентов в группе сравнения в динамике наблюдения были более выраженными отек и инфильтрация, чем у пациентов в основной группе. Появление грануляционной ткани, коллагеновых волокон в ранах и эпителизация ран пациентов основной группы происходило в ранние физиологические сроки в отличие от пациентов группы сравнения.

Таким образом, результаты ультразвукового исследования показывали положительное действие аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на процесс заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.

Ультразвуковое исследование мягких тканей в области послеоперационных ран можно рекомендовать для оценки заживления ран в динамике, так как с помощью данного метода диагностики удастся выявить отеки, инфильтрацию, лимфостаз, формирование гематом или сером, что позволяет скорректировать лечение в послеоперационном периоде и предупредить развитие осложнений.

#### **4.7 Сравнительная оценка результатов определения дерматологического индекса качества жизни среди пациентов после оперативного вмешательства**

По результатам исследования влияния исходов лечения на качество жизни пациентов после проведения оперативных вмешательств на мягких тканях в челюстно-лицевой области было определено, что в группе пациентов, в которой во время операции была применена аутологичная богатая тромбоцитами плазма, качество жизни было выше, чем у пациентов группы сравнения.

Так, анализ результатов после подсчета дерматологического индекса качества жизни (DLQI) через 1 месяц после операции в группе сравнения показал неудовлетворенность пациентов результатами лечения, влияющими на их повседневную жизнь, в то время как показатели пациентов основной группы отличались от показателей группы сравнения. Согласно интерпретации DLQI в группе сравнения результаты лечения оказывали очень сильное негативное влияние на жизнь пациента, в основной группе - оказывали незначительное негативное влияние на жизнь пациента. По результатам анкетирования сумма баллов в группе сравнения составила  $12,7 \pm 6,70$  баллов и была в 4,1 раз выше средних значений у пациентов в основной группе –  $3,1 \pm 4,25$  баллов ( $p < 0,001$ ) [329].

Через 3 месяца после оперативного вмешательства показатели в обеих группах снизились: у пациентов группы сравнения средние значения DLQI составили  $4,3 \pm 2,91$  баллов и были в 2,5 раза выше средних показателей пациентов основной группы –  $1,7 \pm 1,82$  баллов ( $p < 0,001$ ). Согласно интерпретации DLQI в группе сравнения результаты лечения оказывали незначительное негативное влияние на жизнь пациента, в основной группе – не оказывали негативного влияния на жизнь пациента.

Показатели результатов DLQI после оперативных вмешательств на мягких тканях челюстно-лицевой области можно использовать в здравоохранении для количественной оценки перспективы состояния здоровья пациента и результатов лечения, а также оценки удовлетворенности пациентов результатами лечения. В челюстно-лицевой хирургии это особенно актуально, поскольку точка зрения пациента имеет одно из решающих значений при оценке результатов реконструктивно-пластических и эстетических операций.

В мировой литературе дерматологический индекс качества жизни чаще используют для оценки качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями. В ряде исследований анкетирование для определения качества жизни пациентов применяли у пациентов после оперативного лечения. Так, Rhee J и соавт. использовали DLQI для оценки качества жизни в динамике после проведенного оперативного лечения по поводу рака кожи в течение 4 месяцев [349]. Результаты нашего исследования частично перекликаются с результатами исследования Rhee J. и соавт., которые указывают на снижение показателей индекса качества жизни с течением времени.

В исследовании Skiveren J. и соавт. DLQI был применен для оценки качества жизни до и после лучевой терапии базальноклеточной карциномы в динамике – до лечения, через 2 недели и через 3 месяца после лечения, в ходе которого было также выявлено снижение показателей индекса качества жизни с течением времени [350].

По результатам исследований можно сделать вывод, что применение PRP-терапии положительно влияло на качество жизни пациентов после проведения пластических и реконструктивных операций на мягких тканях челюстно-лицевой области и через 1, и через 3 месяца. Так, пациенты основной группы, которым в лечении применяли аутологичную богатую тромбоцитами плазму, чаще указывали на отсутствие необходимости выбора одежды, которая бы закрывала рубцы в области лица и шеи, отсутствие проблем в общении с родственниками, друзьями, дискомфорта и неуверенности в себе, связанных с присутствием рубцов, что было связано с тем, что в данной группе после применения PRP рубцы были более эстетичные и менее заметные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы способствовало оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области у пациентов с высоким риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций.

В литературном обзоре была освещена классификация ран и рубцов, описаны стадии раневого процесса, морфологические и патофизиологические особенности заживления ран кожи, уделено внимание общим и местным факторам, влияющим на заживление ран, методам оценки заживления послеоперационных ран, способам прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде. В ходе исследования был проведен систематический обзор литературных данных, в ходе которого были отобраны научные работы, посвященные изучению влияния аутологичной богатой тромбоцитами плазмы на результаты оперативного лечения на мягких тканях. Было уделено внимание срокам заживления послеоперационных ран, воздействию PRP на стадии заживления ран, согласно цитологическим и морфологическим данным, оценке удовлетворенности пациентов результатами лечения в работах других авторов.

Для получения данных о частоте и структуре осложнений в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов отделения черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы. Так, из 211 пациентов, которым были проведены реконструктивно-пластические и эстетические операции в челюстно-лицевой области, у 38 (18%) пациентов были выявлены осложнения в виде нагноения послеоперационной раны, частичного расхождения краёв раны, длительной гиперемии и отёка кожи в области послеоперационной раны. Данные 211 пациентов были подвергнуты дискриминантному анализу для выявления факторов риска, способствующих развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде.

С помощью дискриминантного анализа факторов риска и логистической регрессии было получено уравнение, позволяющее проводить прогноз возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым планируется проведение пластических и реконструктивных операций.

Для изучения влияния PRP-терапии на заживление послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области нами были использованы следующие методы исследования: планиметрия послеоперационных ран и послеоперационных рубцов с помощью микрометра на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 30-е сутки после оперативного лечения; планиметрия с помощью компьютерной программы ImageJ в пикселях на 10-е и 30-е сутки после

операции для анализа экспансии рубцов; цитологический анализ мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов в динамике заживления на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 21-е, 24-е, 30-е сутки после оперативного вмешательства; иммуноферментный анализ провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного цитокина IL-10 в раневом экссудате послеоперационных ран через 2 часа после операции и на 1-е, 3-и, 5-е сутки после операции по методике Беляевой О.В.; ультразвуковое исследование мягких тканей в области послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца на 5-е, 10-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после оперативного лечения; анкетирование с помощью использования шкал POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) и анкет для определения DLQI (Дерматологического Индекса Качества Жизни) через 1 и 3 месяца после оперативного лечения.

Результаты нашего исследования показали, что использованный нами метод оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области с применением аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP-терапии) у пациентов основной группы оказывал выраженный лечебный эффект, благотворно влиял на заживление послеоперационных ран по данным цитологического и иммуноферментного исследований.

Так, при проведении цитологического анализа мазков из содержимого послеоперационных ран и с поверхности послеоперационных рубцов положительное воздействие PRP-терапии на процесс заживления ран проявлялось в раннем появлении клеток-фибробластов, увеличении количества коллагеновых волокон, появлении эпителиоцитов в более ранние сроки у пациентов основной группы, в которой при оперативных вмешательствах была использована аутологичная богатая тромбоцитами плазма. В среднем эпителизация у пациентов основной группы после применения PRP наступала на 3,79 суток раньше, чем у пациентов группы сравнения (на 12,25 $\pm$ 0,5 сутки в основной группе, на 16,04 $\pm$ 0,6 сутки в группе сравнения ( $p < 0,05$ )).

Согласно результатам иммуноферментного анализа отделяемого из послеоперационных ран аутологичная богатая тромбоцитами плазма влияла на первую фазу заживления – фазу воспаления, что выражалось в достоверно более высоких средних концентрациях провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у пациентов в основной группе в 1,6 и 1,1 раз соответственно на 1-е сутки после операции, чем у пациентов в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Снижение концентрации провоспалительных цитокинов и повторное увеличение на 5-е сутки у пациентов основной группы в сочетании с уменьшением количества лейкоцитов и увеличением количества фибробластов по данным цитологического исследования свидетельствовало о влиянии PRP на активность клеток-фибробластов в фазе пролиферации. Так, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у пациентов основной группы была в 1,6 и 1,3 раз выше, чем концентрация



соответствующих провоспалительных цитокинов у пациентов в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами у пациентов в основной группе в среднем было в 1,4 раза (TNF- $\alpha$ /IL-10) и в 1,8 раза (IL-1 $\beta$ /IL-10) ниже показателей соотношения соответствующих цитокинов в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), что доказывало противовоспалительное действие PRP.

В ходе исследования было выявлено положительное влияние применения PRP-терапии на эстетические результаты оперативного лечения, при которых изменение ширины рубцов в динамике у пациентов основной группы было менее выражено, чем у пациентов в группе сравнения, а удовлетворенность пациентов внешним видом и качество их жизни были значительно выше.

Так, у пациентов основной группы после применения PRP-терапии средние показатели (Me) ширины послеоперационных рубцов по результатам измерения микрометром на 30-е сутки после проведенного оперативного вмешательства были в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения: 1,5 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 3,5$  мм) в основной группе и 3,0 мм ( $P_{25} = 2,0$  мм;  $P_{75} = 4,0$  мм) в группе сравнения ( $U = 187\,000$ ,  $p < 0,001$ ).

По данным планиметрии, проведенной с помощью компьютерной программы ImageJ ширина рубцов через 1 месяц после операции у пациентов основной группы была меньше ширины рубцов у пациентов группы сравнения: Me = 80,1 пикселей ( $P_{25} = 47,0$ ;  $P_{75} = 113,4$ ) в основной группе и Me = 99,3 пикселей ( $P_{25} = 71,1$ ;  $P_{75} = 130,4$ ) в группе сравнения ( $U = 289\,500$ ,  $p = 0,018$ ).

У 2-х пациентов группы сравнения (4%) развились гипертрофические рубцы. У пациентов основной группы развития гипертрофических рубцов не было выявлено. Ни у одного пациента группы сравнения и основной группы не было обнаружено развития келоидных рубцов.

Согласно оценке послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врача, показатели шкалы у пациентов в основной группе после применения PRP через 1 месяц после операции были в 2,3 раза ниже, чем показатели у пациентов группы сравнения ( $2,5 \pm 1,11$  баллов в основной группе и  $5,8 \pm 1,09$  баллов в группе сравнения ( $p < 0,001$ )). Через 3 месяца после операции средние значения баллов у пациентов основной группы были в 2,3 раза ниже, чем средние значения баллов у пациентов группы сравнения ( $3,7 \pm 0,79$  баллов в основной группе и  $1,6 \pm 0,88$  баллов в группе сравнения ( $p < 0,001$ )). Средние значения баллов при оценке послеоперационных рубцов самими пациентами через 3 месяца и в основной группе, и в группе сравнения снизились по сравнению со средними значениями показателей через 1 месяц после операции и составили в группе сравнения  $2,7 \pm 0,91$  баллов, что в 1,8 раза выше показателей, полученных у пациентов основной группы –  $1,5 \pm 0,82$  баллов ( $p < 0,001$ ).

Также применение PRP-терапии способствовало снижению осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с повышенным риском развития осложнений после проведения реконструктивно-пластических и

эстетических операций в челюстно-лицевой области в 1,6 раза. Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в ходе оперативного вмешательства позволило сократить пребывание в стационаре на 2,6 дней.

За счет профилактики осложнений и улучшения тем самым качества послеоперационного рубца, применение PRP позволило повысить качество жизни пациентов. Пациенты, согласно результатам анкетирования через 1 и 3 месяца отмечали меньшее негативное воздействие результатов лечения (наличия рубцов в области лица и шеи) на повседневную жизнь. Так, индекс качества жизни через 1 месяц после операции в группе сравнения показал неудовлетворенность пациентов результатами лечения и составил  $12,7 \pm 6,70$  баллов, что было в 4,1 раз выше средних значений пациентов в основной группе –  $3,1 \pm 4,25$  баллов ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца в группе сравнения средние значения DLQI составили  $4,3 \pm 2,91$  баллов и были в 2,5 раза выше средних показателей в основной группе –  $1,7 \pm 1,82$  баллов ( $p < 0,001$ ). Таким образом, через 1 месяц после операции результаты лечения оказывали очень сильное негативное влияние на жизнь пациентов группы сравнения, в то время как в основной группе – оказывали незначительное негативное влияние на жизнь пациента. Через 3 месяца в группе сравнения результаты лечения оказывали незначительное негативное влияние на жизнь пациента, в основной группе – не оказывали негативного влияния на жизнь пациента.

По результатам исследования применение PRP-терапии достоверно способствовало оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области. Таким образом, нулевая гипотеза ( $H_0$ ), согласно которой в двух исследуемых группах могло быть не обнаружено различий в ходе проведения исследования, отвергается. Ненулевая гипотеза ( $H_1$ ) принимается.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа историй болезни 211 пациентов, которым были проведены реконструктивно-пластические и эстетические операции в отделении черепно-челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии №1 городской клинической больницы №5 г. Алматы, у 38 (18%) пациентов в раннем послеоперационном периоде были отмечены следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны в 12 (31,6%) случаях, частичное расхождение краёв раны у 8 (21%) пациентов, длительная гиперемия и отёк кожи в области послеоперационной раны у 18 (47,4%) пациентов.

2. С помощью дискриминантного и регрессионного анализов данных клинико-лабораторных методов исследований у пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций были выявлены наиболее значимые факторы, способствующие возникновению осложнений в раннем послеоперационном периоде: наличие сахарного диабета ( $b=1,05$ ), ишемической болезни сердца, повышенного артериального давления ( $b=1,5$ ), большой объем планируемой операции ( $b=0,2$ ), проведенные операции в той же анатомической области в анамнезе ( $b=0,8$ ).

3. На основе регрессионного анализа была разработана формула прогноза возможности возникновения осложнений, позволившая выявить пациентов, которым планируется проведение реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области, с повышенной вероятностью развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

4. По данным оценки клинической эффективности было установлено, что применение PRP-терапии в ходе оперативного лечения позволило снизить долю осложнений в раннем послеоперационном периоде с 10% в группе сравнения до 6% в основной группе ( $p<0,05$ ) и сократить время пребывания пациентов в стационаре после операции в среднем на 2,6 дня – с  $9,8\pm 0,4$  суток в группе сравнения до  $7,2\pm 0,3$  суток в основной группе ( $p<0,05$ ).

5. Согласно результатам проведенных цитологических, иммуноферментных, лучевых методов диагностики пациентов с послеоперационными ранами мягких тканей челюстно-лицевой области с повышенной вероятностью развития осложнений после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций было установлено следующее:

- использование PRP-терапии по результатам цитологического анализа способствовало оптимизации всех стадий процесса заживления послеоперационных ран, раннему появлению в мазках у пациентов основной группы фибробластов, увеличению количества коллагеновых волокон, эпителиальных клеток и привело к сокращению сроков эпителизации, которая у пациентов основной группы в среднем наступала на  $12,25\pm 0,5$  сутки, а у пациентов группы сравнения на  $16,04\pm 0,6$  сутки ( $p<0,05$ );

- PRP обладала противовоспалительным действием по данным иммуноферментного анализа (соотношение между про- и

противовоспалительными цитокинами у пациентов в основной группе в среднем было в 1,4 раза (TNF- $\alpha$ /IL-10) и в 1,8 раза (IL-1 $\beta$  /IL-10) ниже показателей соотношения соответствующих цитокинов в группе сравнения ( $p < 0,05$ );

- PRP повышала активность клеток-фиibroбластов в фазе пролиферации, что было показано результатами иммуноферментного анализа и цитологического исследования (увеличение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  на 5-е сутки у пациентов основной группы сопровождалось уменьшением количества лейкоцитов и увеличением количества фибробластов по данным цитологического исследования);

- применение PRP-терапии способствовало уменьшению отека, инфильтрации и лимфостаза, что было подтверждено результатами ультразвукового исследования мягких тканей в области послеоперационных ран челюстно-лицевой области.

6. Применение PRP-терапии способствовало улучшению показателей состояния послеоперационных рубцов, положительно влияя на эстетические результаты:

- по результатам проведенной планиметрии в динамике заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области с помощью программы ImageJ среднее значение ширины послеоперационного рубца через 1 месяц после операции у пациентов основной группы составило 80,1 пикселей ( $P_{25} = 47,0$ ;  $P_{75} = 113,4$ ), а у пациентов группы сравнения 99,3 пикселей ( $P_{25} = 71,1$ ;  $P_{75} = 130,4$ ), ( $p = 0,018$ );

- по результатам планиметрии с помощью микрометра среднее значение экспансии послеоперационных рубцов у пациентов в основной группе составило 1,0 мм ( $P_{25} = 0,5$  мм;  $P_{75} = 2,0$  мм), в группе сравнения – 2,0 мм ( $P_{25} = 1,0$  мм;  $P_{75} = 2,5$  мм), ( $p < 0,001$ );

- по результатам оценки послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны врача через 3 месяца после оперативного вмешательства среднее значение баллов у пациентов основной группы составило  $1,6 \pm 0,88$  баллов, а в группе сравнения –  $3,7 \pm 0,79$  баллов ( $p < 0,001$ ), что указывало на благотворное влияние PRP на формирование рубцов;

- по результатам оценки послеоперационных рубцов по шкале POSAS со стороны пациента через 3 месяца после операции среднее значение баллов в основной группе составило  $1,5 \pm 0,82$  баллов, а в группе сравнения –  $2,7 \pm 0,91$  баллов ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о повышении удовлетворенности пациентов результатами лечения при применении PRP-терапии.

7. PRP-терапия позволила повысить качество жизни пациентов согласно результатам определения дерматологического индекса качества жизни (DLQI) через 3 месяца после оперативного вмешательства: в основной группе среднее значение составило  $1,7 \pm 1,8$  баллов, в группе сравнения –  $4,3 \pm 2,9$  баллов ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозирование повышенного риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области по предложенной нами формуле позволяет обосновать применение PRP-терапии для оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области.

2. Для достоверной оценки процесса заживления послеоперационных ран и формирования послеоперационных рубцов показано проведение в динамике планиметрии с помощью микрометра и компьютерной программы ImageJ, цитологического исследования, иммуноферментного анализа с определением провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов и их соотношения, а также ультразвукового исследования мягких тканей вокруг послеоперационных ран и рубцов.

3. Для оценки внешнего вида послеоперационных рубцов, удовлетворенности пациентов результатами оперативного лечения и определения качества жизни могут быть использованы дерматологический индекс качества жизни (DLQI) и шкала POSAS, согласно которой оценку состояния рубцов проводит не только врач, но и сам пациент.

4. Простота получения PRP с использованием обычного лабораторного оборудования и ее применения позволяет рекомендовать использование PRP-терапии медицинским организациям для оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей, профилактики осложнений в раннем послеоперационном периоде и сокращения времени пребывания пациентов в стационаре после проведения реконструктивно-пластических и эстетических операций в челюстно-лицевой области.

5. Применение PRP-терапии в комплексном ведении послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области может быть использовано в отделениях челюстно-лицевой хирургии, пластической хирургии и позволит повысить эффективность лечения, будет способствовать формированию более эстетичных рубцов, что повысит качество жизни пациентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Виссарионов В.А. Основы эстетической хирургии лица и шеи / В.А. Виссарионов, И.А. Фришберг // Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 317–356.

2 Виссарионов В.А. Пластическая хирургия: лицо, тело и душа // Актуальные проблемы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: межрегион. Сб. науч. тр. - Нальчик: Каб.-Балк. ун-т, 2002. – вып. 2. – С. 4–6.

3 Адамян Р.Т. Комплексный подход к омоложению мягких тканей лица/ Р.Т. Адамян, К.Б. Липский, Т.П. Литвицкая // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – №4. – С. 33–37.

4 Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 4. – С. 41–42.

5 Бельченко В.А. Хирургия врожденных и приобретенных деформаций челюстно-лицевой области // 6-я Международная конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов: материалы конф., Санкт-Петербург. 31 мая – 2 июня 2001г. – СПб. – 2001. – С. 31.

6 Панов Б.В. Причины развития инфекционных осложнений после косметических оперативных вмешательств на лице и подходы к их профилактике / Б.В. Панов и др. // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии – 2001-№3 – С. 18–20.

7 Оганесян А.Р. Систематизация ошибок в практике реконструктивной хирургии // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 4. – С. 123–124.

8 Воздвиженский И.С. Неудачи и осложнения при лечении капиллярных дисплазий кожи / И.С. Воздвиженский // Тез. докл. 4 конгр. по пластич., реконструкт. и эстетич. хирургии с междунар. участием, Ярославль 8-11 июня 2003 г. / под ред. К.П. Пшениснова. – Р.А. «Параллакс». – Ярославль, 2003. – С. 123.

9 Миланов Н.О. Использование фасциального аллотрансплантата в ринопластике / Н.О. Миланов и др. // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2005. – №2. – С. 25–30.

10 Аникин Ю.В. Профилактика и лечение послеожоговых и послеоперационных рубцов / Ю.В. Аникин, Н.Г. Кикория // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 4. – С. 35–36.

11 Амануллаев Р.А. Тактика лечения врожденной расщелины верхней губы и неба на этапах хирургической реабилитации // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2005. – № 2. – С. 63–64.

12 Касымов А.И. Этические аспекты пластической хирургии // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2004. – № 4. – С. 86–87.

13 Ишмаматьев И.Л. Локальные микроциркуляторные характеристики послеоперационного периода у пациентов при омолаживающих операциях лица / И.Л. Ишмаматьев, Н.А. Данилин, Е.И. Дерябин // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2001. – № 3. – С. 13–15.

14 Караян А.С. Планирование одномоментных реконструктивных вмешательств при посттравматических деформациях средней зоны лица / А.С. Караян и др. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2004. – №4. – С. 84–85.

15 Голубков Н.А. Реабилитация в клинике пластической хирургии / Н.А. Голубков, А.Е. Сорокина // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2004. – № 4. – С. 63–64.

16 Курбанов У.А. Первичная реконструкция укушенных дефектов мягких тканей носа и верхнего века / У.А. Курбанов и др. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2004. – № 3. – С. 76–77.

17 Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд – во НГМА. – 2003. – 443 с.

18 Dull O.R. Leukocyte-induced microvascular permeability. How contractile tweaks lead to leaks // *Circulation Research*. – 2002. – Vol.90, №2. – P.1143–1144.

19 Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М: Медицина, 2005. – 256 с.

20 Лебединский В.Ю. Совершенствование способов наложения хирургических швов кожи / В.Ю. Лебединский и др. // *Новые технологии в медицине: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – Курган, 2000. – Ч. 1. – С. 173–174.

21 Дыдыкин В.Ф. Косметические аспекты хирургической обработки свежих ран челюстно-лицевой области / В.Ф. Дыдыкин, А.В. Дыдыкин // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – Иркутск, 1999. – № 2 (9). – С. 44–47.

22 Saluja H. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons // *Annals of Maxillofacial Surgery*– 2011. – V.1. – P.53–57.

23 Просянникова Н.В. Аутологичная, богатая тромбоцитами плазма в лечении язвенных поражений нижних конечностей: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2014 – 124 с.

24 Simonpieri A. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: A new grafting protocol // *Implant Dentistry* – 2009. – V.18. – P. 102–111.

25 Ахмеров Р.Р. Плазмолифтинг – лечение возрастной атрофии кожи аутоплазмой, богатой тромбоцитами / Р.Р.Ахмеров, Р.Ф.Зарудий, О.И.Бочкова, И.Н.Рычкова // *Эстетическая медицина*. 2011. Т.Х, №2. С. 181–187.

26 Gassling V.L. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology* – 2009. – N 108. – P.48–55.

26 Villela D.L. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review// *Growth factors*. – 2010. – V.28, N 2. – P.1.

28 Villela D.L. Topical therapy of chronic leg ulcers with platelet-rich plasma: a systematic review of the literature // *Conference of the Wound Ostomy Continence Nurse Society, St Louis, Mo, June 2010*.

29 Yang K.C. Fibrin glue mixed with platelet-rich fibrin as a scaffold seeded with dental bud cells for tooth regeneration // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*– 2012. – V.6. – P. 777–785.

30 Ботабаев Б.К. Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб.: 2010 – 234 с.

31 Умбаев Б.А. Разработка и изучение ранозаживляющих свойств новых раневых покрытий на основе амниотической мембраны и богатой тромбоцитами аутологичной плазмы. Астана: 2015 – 37 с.

32 Reese R.J. Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery // *Hair Transplantant. Forum Int.* 2010.

33Pietrzak W.S. Platelet rich plasma: biology and new technology // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2005. – V.16, N. 6. – P.1043–1054.

34 Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E. The basic science of wound healing // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2006. – №117. – P12–34.

35 Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process// *Nurs Times*. – 2004. – №100. – P.50–53.

36 Flangan M. The physiology of wound healing // *Jornal of Wound Care*. – 2000. – №9. – P.299– 300.

37 Hunt T.K., Hopf H., Hussain Z. Physiology of wound healing // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2000. – №13. – P.6–11.

38 Moon J.J., Matsumoto M., Patel S. et al. Role of cell surface heparin sulphate proteoglycans in endothelial cell migration and mechanotransduction // *Journal of Cellular Physiology* – 2005. – №203. – P.166–167.



39 Хроническая венозная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом. Особенности течения. / М.Н. Кудыкин, Л.Г. Стронгин, А.А. Шлякова, А.Э. Клецкин, В.А. Пугин, А.Н. Васягин. Д.С. Красавин. И.Е. Алехина // Флебология: материалы IX-ой науч.-практ. конф. ассоциации флебологов России с междунар. участием. – 2012. – № 2 (6). – С. 51.

40 Hart J.: Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds // Journal of Wound Care. – 2002. – №11. – P. 245– 249.

41 Ramasastry S.S.: Acute wounds // Clinics in Plastic Surgery. – 2005. №32. – P.195 – 208.

42 Percival N.J.: Classification of Wounds and their Management // Surgery. – 2002. – №20. – P.114–117.

43 Sorg H., Tilkorn D.J, Hager S., Hauser J., Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts // European Surgical Research – 2017. – №58. – P.81–94.

44 Diegelmann R.F., Evans M.C.: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing // Frontiers in Bioscience. – 2004. – №1 – P.283 – 289.

45 Ennis W.J., Meneses P.: Wound healing at the local level: the stunned wound // Ostomy Wound Manage. – 2000. – №46. – P.39 – 48.

46 Goldman R.: Growth factors and chronic wound healing: past, present and future // Advances in Skin and Wound Care. – 2004. – №17. – P.24 – 35.

47 Baum C.L., Arpey C.J.: Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events // Dermatological Surgery. – 2005. – №31. – P. 674–686.

48 Hess C.T. Skin care basics // Advances in Skin and Wound Care. – 2000. – №13. – P.127 – 128.

49 Алексеева Н.Т. Морфологические особенности раневого процесса в коже при региональном лечебном воздействии: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2014 – 327 с.

50 Романец О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2016 – 179 с.

51 Komarcevic A. The modern approach to wound treatment // Medicinski pregled. – 2000. – №.53. – P. 363–368.

52 Gurtner G.C. Wound healing: normal and abnormal. In: Thorne C.H., Bartlett S.P., Beasley R.W., Aston S.J., Gurtner G.C., Spear S.L. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. – P. 15-22.

53 Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation // Science Translational Medicine. – 2014 – № 6. – P. 265–266.

54 Strbo N., Yin N., Stojadinovic O. Innate and adaptive immune responses in wound epithelialization // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2014. – №3. – P. 492–501.

55 Lawrence W.T. Physiology of the acute wound // *Clinical Plastic Surgery*. – 1998. – №25. – P.321–340.

56 Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д.Н. Маянский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 464 с.

57 Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. – Ростов на Дону: Феникс, 2006. – 427 с.

58 Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов. – СПб., 2005. – 130 с.

59 Озерская О.С. Келоидные рубцы // *Косметика и медицина*. – 2000. – № 5. – С.99–103.

60 Al-Attar A., Mess S., Thomassen J.M., et al. Keloid pathogenesis and treatment // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2006. – Vol. 117. – P. 286–300.

61 Филиппова О.В., Красногорский И.В. Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2013. – №1. – С.22–30.

62 Алексеев А.А., Лавров В.А., Лагвилава М.Г., Яковлев Г.Б. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов гелем "Контрактубекс" // Консервативное лечение рубцов: сб. науч. тр.: (материалы междунар. конф.). – Москва. – 2000. – С. 6–11.

63 Шехтер А. Б., Гуллер А. Е. Морфологическая диагностика рубцовых тканей и новая клинико-морфологическая классификация рубцов кожи человека // *Архив патологии*. – 2008. – т. 70. – № 1. – С. 6 – 13.

64 Smith D.J. Wound healing // *Abstracts of the 4 International Congress on Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery June 8–11, 2003, Yaroslavl. Parallax*. – Yaroslavl. – 2003. – P. 7–8.

65 Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы / А.Г. Бабаева. – Москва: Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.

66 Sen C.K., Roy S. Wound healing. In: Rodriguez E., Losee J., Neligan P.C., editors. *Plastic Surgery: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery*. 3rd ed. Vol. 3. – Philadelphia: Saunders, 2012. – P. 240-266.

67 Bennett J.S., Berger B.W., Billings P.C. The structure and function of platelet integrins // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – №7. – P. 200-205.

68 Suzuki-Inoue K. Activation and inhibitory mechanisms of blood platelets // *Nihon Rinsho*. – 2014. – №72. – P. 1212–1217.

69 He S., Blombäck M., Bark N., Johnsson H., Wallen N.H. The direct thrombin inhibitors (argatroban, bivalirudin and lepirudin) and the indirect Xa-inhibitor (danaparoid) increase fibrin network porosity and thus facilitate

fibrinolysis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – №103 – P. 1076-1084.

70 Szpaderska A.M., Egozi E.I., Gamelli R.L., DiPietro L.A. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2003. – №120. – P. 1130-1137.

71 Sinno H., Prakash S.: Complements and the wound healing cascade: an updated review // *Plastic Surgery International*. – 2013. – P. 1–7.

72 Mirastschijski U., Jokuszies A., Vogt P.M. Skin wound healing: repair biology, wound and scar treatment // *Plastic Surgery: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery*. – 2012. – №3. – P. 268–296.

73 Takeuchi O., Akira S.: Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell*. – 2010. – №140. – P. 805–820.

74 Vestweber D.: How leukocytes cross the vascular endothelium // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – №15. – P. 692–704.

75 Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – №6. – P. 173–182.

76 Werner S., Grose R.: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiological Reviews*. – 2003. – №83. – P. 835–870.

77 Nosbaum A., Prevel N., Truong H.A., Mehta P., Ettinger M., Scharschmidt T.C. et al: Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing // *Journal of Immunology*. – 2016. – №196. – P. 2010–2014.

78 Conus S., Perozzo R., Reinheckel T., Peters C., Scapozza L., Yousefi S., Simon H.U. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation // *Journal of Experimental Medicine*. – 2008. – №205. – P. 685–698.

79 Gillitzer R., Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2001. – №69. – P. 513–521.

80 Martin P., Leibovich S.J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly // *Trends in Cell Biology*. – 2005. – №15. – P. 599–607.

81 Martins-Green M., Petreaca M., Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing // *Advances in Wound Care*. – 2013. - №2. – P. 327–347.

82 Miao M., Yuan B., Mani R., Lu S. Macrophage activation dysfunction in impaired wound healing: a potential therapeutic target // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2013. - №12. – P. 239–241.

83 Khanna S., Biswas S., Shang Y., Collard E., Azad A., Kauh C., Bhasker V., Gordillo G.M., Sen C.K., Roy S. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice // *PLoS One*. – 2010. – №5. – P. 9539.

84 Mosser D.M., Edwards J.P.: Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – №8. – P. 958–969.

85 Lucas T., Waisman A., Ranjan R., Roes J., Krieg T., Muller W. et al: Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair // *Journal of Immunology*. – 2010. – №184. – P. 3964–3977.

86 Brancato S.K., Albina J.E.: Wound macrophages as key regulators of repair // *The American Journal of Pathology* – 2011. – №178. – P. 19–25.

87 Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S., Baican C., Baican A., Peter H. et al: An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice // *Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – №121. – P. 985–997.

88 Mirza R.E., Fang M.M., Novak M.L., Urao N., Sui A., Ennis W.J. et al: Macrophage PPAR $\gamma$  and impaired wound healing in type 2 diabetes // *The Journal of Pathology*. – 2015. – №236. – P. 433–444.

89 Maruyama K., Asai J., Ii M., Thorne T., Losordo D.W., et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing // *American Journal of Pathology*. – 2007. - №170. – P. 1178–1191.

90 Galli S.J., Borregaard N., Wynn T.A.: Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils // *Nature Immunology*. – 2011. №12. – P. 1035–1044.

91 Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing // *The New England Journal of Medicine*. – 1999 – №341. – P. 738-46.

92 Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair // *Advances in Wound Care*. – 2014. – №3. – P. 647-61.

93 Cao P.F., Xu Y.B., Tang J.M., Yang R.H., Liu X.S. HOXA9 regulates angiogenesis in human hypertrophic scars: induction of VEGF secretion by epidermal stem cells // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2014. – №7. – P. 2998-3007.

94 Kazemi-Lomedasht F., Behdani M., Bagheri K.P., Habibi-Anbouhi M., Abolhassani M., Arezumand R., Shahbazzadeh D., Mirzahoseini H. Inhibition of angiogenesis in human endothelial cell using VEGF specific nanobody // *Molecular Immunology*. – 2015. – №65. – P.58-67.

95 Mienaltowski M.J., Birk D.E. Structure, physiology, and biochemistry of collagens // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – №802. – P. 5-29.

96 Nyström A., Velati D., Mittapalli V.R., Fritsch A., Kern J.S., Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing // *Journal of Clinical Investigation* – 2013. – №123. – P. 3498–3509.

97 Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R.A. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2002. – № 3. – P. 349–363.

98 Desmouliere A., Chaponnier C., Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast // *Wound Repair and Regeneration*. – 2005. – №13. – P. 7-12.

99 Feugate J.E., Li Q., Wong L., Martins-Green M. The cxc chemokine cCAF stimulates differentiation of fibroblasts into myofibroblasts and accelerates wound closure // *Journal of Cell Biology*. – 2002. – №156. – P. 161-72.

100 Shah J.M., Omar E., Pai D.R., Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing // *Indian Journal of Plastic Surgery*. – 2012. – №45. – P. 220–228.

101 Werner S., Krieg T., Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – №127. – P. 998–1008.

102 Wojtowicz A.M., Oliveira S., Carlson M.W., Zawadzka A., Rousseau C.F., Baksh D. The importance of both fibroblasts and keratinocytes in a bilayered living cellular construct used in wound healing // *Wound Repair and Regeneration*. – 2014. – №22. – P. 246–255.

103 Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A., et al: Epithelialization in wound healing: a comprehensive review // *Advances in Wound Care*. – 2014. – №3. – P. 445–464.

104 Rittie L., Sachs D.L., Orringer J.S., Voorhees J.J., Fisher G.J.: Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds // *American Journal of Pathology*. – 2013. – №182. – P.163–171.

105 Donati G., Watt F.M. Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia // *Stem Cells International*. – 2015. – №16. – P. 465–476.

106 Stojadinovic O., Pastar I., Nusbaum A.G., Vukelic S., Krzyzanowska A., Tomic-Canic M.: Deregulation of epidermal stem cell niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers // *Wound Repair and Regeneration*. – 2014. – №22. – P. 220–227.

107 Dulmovits B.M., Herman I.M.: Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2012. – №44. – P.1800–1812.

108 Gov N.S.: Collective cell migration patterns: follow the leader // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2007. – №104. – P. 15970–15971.

109 Omelchenko T., Vasiliev J.M., Gelfand I.M., Feder H.H., Bonder E.M. Rho-dependent formation of epithelial “leader” cells during wound healing // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – №100 – P. 10788–10793.

110 Matsubayashi Y., Razzell W., Martin P. “White wave” analysis of epithelial scratch wound healing reveals how cells mobilise back from the leading edge in a myosin-II-dependent fashion // *Journal of Cell Science*. – 2011. – № 124. – P.1017–1021.

111 Jacinto A., Martinez-Arias A., Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair // *Nature Cell Biology*. – 2001. – №3. – P.117–123.

112 Blanpain C., Fuchs E. Plasticity of epithelial stem cells in tissue regeneration // Science. – 2014. – №344. – P. 1242281–1242281.

113 Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms // Journal of Investigative Dermatology. – 2007. – №127. – P.514–525.

114 Roy S., Khanna S., Nallu K., Hunt T.K., Sen C.K. Dermal wound healing is subject to redox control // Molecular Therapy. – 2006. – №13. – P.211–220.

115 Mustoe T.A., Cooter R.D., Gold M.H., Hobbs F.D.R., Ramelet A.A., Shakespeare P.G., et al: International clinical recommendations on scar management // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2002. – №110. – P. 560–571.

116 Электронный реестр стационарных больных Республики Казахстан: [сайт]. URL: <https://www.eisz.kz> (дата обращения 17.01.2019)

117 2017 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ. – Астана, 2018.– 354б.– қазақша, орысша.

118 Ресурс РК [сайт].URL: <http://www.exclusive.kz/expertiza/obshhestvo/14762> (дата обращения 23.12.2018)

119 Пер Хеден. Энциклопедия пластической хирургии. – М.: Астрель, 2001. – 540 с.

120 Мушковская С.С. Остаточные деформации лица после врожденных расщелин губы и неба, и методы их коррекции / С.С. Мушковская, А.В. Куликов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – №4. – С. 116–117.

121 Баиров Б.К. Особенности коррекции возрастных изменений черт лица азиатской национальности // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2005. – №2. – С. 65–66.

122 Гунько В.И. Корреляционная зависимость между эстетическими, функциональными и анатомическими результатами при хирургическом лечении больных с врожденными и приобретенными деформациями лицевого черепа / В.И. Гунько, А.В. Бурый, Н.Л. Лежава // 6-я Международная конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов: материалы конф., Санкт-Петербург, 31 мая – 2 июня 2001г. – СПб. – 2001. – С 55.

123 Бельченко В.А. Лечение больных с врожденными деформациями черепа / В.А. Бельченко, Э.В. Мамедов // Тез. Докл. 4 конгр. по пластич., реконструкт. и эстетич. хирургии с междунар. участием. Ярославль 8–11 июня 2003 г. / под ред. К.П. Пшениснова. – «Параллакс». – Ярославль, 2003, – С. 76–77.

124 Gosain A., Di Pietro L.A. Aging and wound healing // World Journal of Surgery – 2004. – №28. – P.321–332.

125 Keylock K.T., Vieira V.J., Wallig M.A., DiPietro L.A., Schrementi M., Woods J.A. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2008. – №294. – P.179–184.

126 Swift M.E., Burns A.L., Gray K.L., DiPietro L.A. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2001. – №117. – P.1027–1035.

127 Brem H., Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – №117. – P.1219–1222.

128 Tandara A.A., Mustoe T.A. Oxygen in wound healing – more than a nutrient // *World Journal of Surgery*. – 2004. – №28. – P.294–300.

129 Mathieu D., Linke J.C., Wattel F. Non-healing wounds. In: *Handbook on hyperbaric medicine*, Mathieu DE. Netherlands: Springer, – 2006. – P. 401–427.

130 Vincent A.M., Russell J.W., Low P., Feldman E.L. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Endocrine Reviews*. – 2004. – №25. – P.612–628.

131 Sibbald R.G., Woo K.Y. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes // *Diabetes-Metabolism Research and Reviews* – 2008. – №24. – P.25–30.

132 Gallagher K.A., Liu Z.J., Xiao M., Chen H., Goldstein L.J., Buerk D.G. et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – №117. – P.1249–1259.

133 Quattrini C., Jeziorska M., Boulton A.J., Malik R.A. Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. – 2008. – №31. – P.140–145.

134 Wilson J.A., Clark J.J. Obesity: impediment to postsurgical wound healing // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2004. – №17. – P.26–435.

135 Anaya D.A., Dellinger E.P. The obese surgical patient: a susceptible host for infection // *Surgical Infections*. – 2006. – №7. – P.473–480.

136 Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – №19. – P.547–566.

137 Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // *Subcellular Biochemistry*. – 2007. – №42. – P.63–91.

138 Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // *Digestive Diseases and Sciences* – 2009. – №54. – P.1847–1856.

139 Fontana L., Eagon J.C., Colonna M., Klein S. Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss // *Rejuvenation Research*. – 2007. – №10. – P.41–46.

140 de Mello V.D., Kolehmainen M., Schwab U., Mager U., Laaksonen D.E., Pulkkinen L. et al. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome // *Metabolism*. – 2008. – №57. – P.192–199.

141 Bishop A. Role of oxygen in wound healing // *Journal of Wound Care*. – 2008. – №17. – p.399–402

142 Ширко О.И. Прогнозирование и оптимизация процесса регенерации тканей после хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иркутск: 2006 – 149 с.

143 Андреев С.Н. Коллаген: структура и функции // *Косметика и медицина*. – 2002. – Ч. 2. – № 4. – С. 14–22.

144 Grazul-Bilska A.T., Johnson M.L., Bilski J.J., et al. Wound healing: the role of growth factors // *Drugs Today*. – 2003. – №39. – P.787–800.

145 Оценка чувствительности показателей микроциркуляции к оксиду азота и ацетилхолину / Т.И. Коняева и др. // *Гемореология и микроциркуляция: материалы Междунар. конф.* —Ярославль, 2003. – 133 с.

146 Психологический статус лиц, нуждающихся в эстетических и восстановительных операциях. Пластическая хирургия и эстетическая дерматология / И.С. Пинелис и др. // *Тез. докл. 4 конгр. по пластич., реконструкт. и эстетич. хирургии с междунар. участием, Ярославль 8–11 июня, 2003.* – С. 194–195.

147 Лечебный эффект пероксиредоксинаVI при заживлении ран / Л.М. Барышникова и др. / *Биология – наука XXI века: материалы 9-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых. -Пущине-2005.*– С. 201–205.

148 Akaishi S., Ogawa R., Ohmori Y., et al. Novel suture techniques after keloid excision – fascial suture technique // *Scar Management*. – 2010. – №4. – P. 95–99.

149 Владимирова О.В. Комплексный подход к первичной и вторичной профилактике посттравматических рубцов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2011.– 20с.

150 Куприн П.Е. Коррекция келоидных и гипертрофических рубцов и пути их профилактики в пластической хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Великий Новгород, 2003. – 22с.

151 Bombaro K.M. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns /K.M. Bombaro // *Burns*. – 2003. – № 29. – P. 299–302.

152 Brissett A.E., Sherris D.A. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids // *Facial Plastic Surgery*. – 2001. – №17. – P.263–272.



153 Slemp A.E., Kirschner R.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management // *Current Opinion in Pediatrics* – 2006. – №18. – P. 396–402.

154 Meenakshi J., Jayaraman V., Ramakrishnan K.M., et al. Keloids and hypertrophic scars: a review // *Indian Journal of Plastic Surgery*. – 2005. – №38. – P. 175–179.

155 Meyer L.J., Russell S.B., Russell G.D., et al. Reduced hyaluronan in keloid tissue and cultured keloid fibroblasts // *Dermatology*. – 2000. – №114. – P. 953–959.

156 Walraven M.: Cellular and molecular mechanisms involved in scarless wound healing in the fetal skin; PhD thesis, Amsterdam, 2016.

157 Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J., Bassetto F., Ziegler U.E., Meaume S. et al: Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2014. – №67. – P.1017–1025.

158 Grey J.E., Enoch S., Harding K.J. Wound assessment // *BMJ*. – 2006 – №4. – P.285–288.

159 Hellgren L., Vincent J. Evaluation techniques for the assessment of wound healing. In: Westerhof W., ed. *Leg Ulcers: Diagnosis and Treatment*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1993. – P.381–384.

160 Engström N., Hansson F., Hellgren L. et al. Computerized wound image analysis. In: Wadström T., Eliasson I., Holder I., Ljung A., eds. *Pathogenesis of Wound and Biomaterial-associated Infections*. London, UK; Springer, 1990. – P.189–192.

161 Светухин А.М., Матасов В.М., Истратов В.Г. и др. Этиопатогенетические принципы хирургического лечения гнойных ран // *Хирургия*. – 1999. – №1. – С. 9–12.

162 Appleton I. Wound healing: future directions / I. Appleton // *Drugs*. – 2003. – № 11. – P. 1067–1072.

163 Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение. – Москва. – 1970. – 120 с.

164 Хирургическая инфекция / под ред. Я.Л. Заруцкого. – Киев, 2009, – С. 24–29.

165 Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П., Карапатьян А.Р., Чуян А.О. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2017. – №10. – С.64–71.

166 Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2013. – №1. – С.18–22.

167 Ali S.M., Yosipovitch G. Skin H: From Basic Scienceto Basic Skin Care // *Acta Dermatovenerologica*. – 2013. – №93. – С.261–267.

168 Hunt T.K., Beckert S. Therapeutical and practical aspects of oxygen in wound healing. *The Wound Management Manual*. New York: McGraw-Hill Professional, 2004. – P.44.

169 Fife C.E., Carter M.J., Walker D., Thomson B. Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound Centers: Data from the US Wound Registry // *Wounds*. – 2012. №24. – P.10–17.

170 Анисимова Н.В. Термометрия как метод функциональной диагностики// *Известия ПГПУ*. – 2007. – №5(9). – С.36–38.

171 Palmer R.M., Ring E.F.J., Ledgard L. A digital video technique for radiographs and monitoring ulcers // *The Journal of Photographic Science*. – 1989. – №37. – P. 65–67.

172 Измайлов С. Г. Ультразвуковой метод контроля течения раневого процесса // *Хирургия*. – 2002. – № 6. – С. 41–45.

173 Lopez N., Cervero S., Jimenez M.J., Sanchez J.F. Cellular characterization of wound exudate as a predictor of wound healing phases // *Wounds*. – 2014. – №26. – P.101–107.

174 Sullivan T. Rating the burn scar / T. Sullivan, J. Smith, J. Kermode et al. // *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. – 1990. – №3. – P.256–260.

175 Bae S.H. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method / S.H. Bae, Y.C. Bae // *Archives of Plastic Surgery*. – 2014. – №2. – P.111–115.

176 Williams J.F. Comparison of traditional burn wound mapping with a computerized program. J.F. Williams, B.T. King, J.K. Aden et al. // *Journal of Burn Care & Research*. – 2013. – №1. – P.29–35.

177 Beausang E. A new quantitative scale for clinical scar assessment / E. Beausang, H. Floyd, K.W. Dunn et al. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1998. – №6. – P. 1954–1961.

178 Draaijers L.J. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2004. – №7. – P. 1960–1965.

179 Хорошкевич А.В. Раневые осложнения у пациентов с сопутствующим ожирением после плановых оперативных вмешательств: факторы риска, прогнозирование и профилактика: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Саратов: 2005 – 291 с.

180 Долганова Т. И., Мартель И. И., Долганов Д. В. И др. Способ ранней диагностики инфекционных осложнений при чрескостном остеосинтезе. Патент РФ № 2190950 от 20.10.2002 // *Бюл.* – 2002. – № 12.

181 Фенчин К.М. Заживление ран, – Киев, изд. Здоровье, 1979. – 83 с.

182 Даценко Б. М. и соавт. Гнойная ткань, – Киев, изд. Здоровье, 1985. – 58 с.

183 Смотрин С.М., Хирургическая рана: оценка течения, прогнозирование и оптимизация заживления, профилактика гнойных осложнений в неотложной хирургии: (эксперим.-клин. исслед.): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 – хирургия / Сергей Михайлович Смотрин. – Гродно, 2004. – 43 с.: рис., табл. – Библиогр.: с. 33–40

184 Патент. Способ прогнозирования течения раневого процесса. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Супильников А.А.

185 Паршикова С.А., Паршиков В.В., Потехина Ю.П. Прогнозирование послеоперационных осложнений при лечении обширных укушенных ран у детей с помощью инфракрасной термографии// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – №2. – С. 339–246.

186 Канюков В. Н. Моделирование в управлении здравоохранением: [монография] / В. Н. Канюков, А. К. Екимов; Оренбургский гос. ун-т. – Оренбург: ОГУ, 2010. – 564 с.

187 Колосова Н.И., Нузова О.Б., Денисов Е.Н., Мещеряков А.О., Удалов В.В. Опыт использования математического моделирования способа прогнозирования времени заживления гнойных ран в клинической практике // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. – 2017. – №.19. – С.12

188 Беркасова И. В., Верещагин Е. И., Митрофанов И. М. Прогнозирование риска периоперационных осложнений в реконструктивной хирургии пищевода. Медицинские науки. – 2013. – №2. – С.7– 8.

189 Ачинович С. Л. Моделирование клинических исходов у пациентов с раком прямой кишки I–III стадии / С. Л. Ачинович // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – №2(4). – С. 57–61.

190 Харьков С.В. Математические модели, метод и алгоритмы прогнозирования послеоперационных осложнений при урологических заболеваниях: Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. Курск: 2012 – 171 с.

191 Мишина И.В. Пластические восстановительные операции при хирургическом лечении больных раком нижней губы / И.В. Мишина, Н. Г. Хомутишникова, Ю.В. Высельцева // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: материалы науч. тр. конф., посвященной 65-летию со дня основания каф-ры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. – СПб., 2004. – С. 128–128.

192 Опыт применения биополимеров и дерматензии при устранении рубцовых деформаций мягких тканей лица / А.В. Бурый и др. // 6-я Международная конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов:

материалы конф., Санкт-Петербург, 31 мая – 2 июня 2001г. – СПб. – 2001. – С. 40.

193 Профилактика и лечение инфекции в хирургии: методические рекомендации / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман и др. – М: РГМУ, 2002. – 75 с.

194 Эстетические и функциональные аспекты планирования лечения больных с нижней макрогнатией / А.Ю. Дробышев и др. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2004.– № 4. – С. 75–76.

195 Баранова И.Н. Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости / И.Н. Баранова, Н.М. Федоровский, П.А. Федотов // *Вестник интенсивной терапии.* – 2000. – № 3. – С. 29–32.

196 Воложин А.И. Тканевая реакция на имплантацию инъекционных полиакриламидных гелей с добавлением серебра / А.И. Воложин, А.Б. Шехтер, А.В. Орлов // *Анналы пластической, реконструктивной, эстетической хирургии.* – 1998. – №4. – С. 35–43.

197 Лебедев В.Ф. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, СВ. Гаврилин. – СПб.: Изд – во СПб. ун-та, 2001.– 72 с.

198 Nicholas M.N., Jeschke M.G., Amini-Nik S. Methodologies in creating skin substitutes // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2016. – №73 – P.3453–3472.

199 Карпов И.А. Использование цитокинотерапии в реконструктивно-восстановительной хирургии головы и шеи // *Цитокины и воспаление / И.А. Карпов, И.И. Долгушин, А.С. Симбирцев.* – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 22–26.

200 Назаренко Г.И. Рана. Повязка. Большой / Г.И. Назаренко, И. Ю. Сугурова, СП. Глянцев. – М., 2002. – 150 с.

201 Pollark G.H. Cells, gels and the engines of life a new approach to cell function // *International symposium August 20–26, Biological motility. New trends in research. Pushino.* – 2001. – P.117–119.

202 Salamone J.C., Salamone A.B., Swindle-Reilly K., Leung K.X.-C., McMahon R.E.: Grand challenge in Biomaterials-wound healing // *Regenerative Biomaterials.* – 2016. – №3. – P.127–128.

203 Weinstein C. Combined Erbium: YAG Laser Resurfacing and Face Lifting / C Weinstein, J. Pozner, M. Scheflan // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2001. – №107(2). – P.586–594.

204 Гундорова Р.А. Травмы глаза / Р.А. Гундорова, А.А. Малаев, А.М. Южаков. – М.: Медицина, 1988. – 368 с.

205 Ojeh N., Pastar I., Tomic-Canic M., Stojadinovic O.: Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2015. – №16. – P.25476–25501.

206 Dickinson L.E., Gerecht S.: Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – №7 – P. 623.

207 Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T.: Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction // *Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2010. – №2. – P. 510–525

208 Nall R. What you need to know about PRP. *Medical New Today*. MNT. 2017.

209 Giannini S., Cielo A., Bonanome L., Rastelli C., Derla C., Corpaci F., Falisi G. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols// *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – № 19. – P. 927 – 930.

210 Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? // *Implant dentistry* – 2001. – Vol.10, No.4 – P. 225 – 228.

211 Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology* – 1998. – №85. – P. 638 – 646.

212 Marx R.E., Garg A.K. Bone graft physiology with use of Platelet-Rich Plasma and Hyperbaric Oxygen// *The sinus bone graft*. Jansen O., ed. Chicago: Quintessence Publishing, 1998. – P. 183 – 189.

213 Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting/ Р.Р.Ахмеров. – М.: Литтера, 2014. – 160 с.: ил.

214 Kim S.A., Ryu H.W., Lee K.S., Cho J.W. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells // *Molecular Medicine Reports*. – 2013. – №7. – P. 476–480.

215 Rallis E., Falidas E., Villias C. Amyopathic dermatomyositis-associated bilateral elbow ulcers successfully treated with autologous platelet-rich plasma// *International Journal of Dermatology*. – 2014. – №53(1). – P. 50–52.

216 Martinez-Zapata M.J., Marti-Carvajal A.J., Sola I. et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – May 25;(5):CD006899.

217 Воротеляк Е.А. Регенеративный потенциал волосяного фолликула: обзор научных изысканий // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2010. – №1. – С. 118 – 123.

218 Trink A., Sorbellini E., Bezzola P., Rodella L., Rezzani R., Ramot Y., Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – №169(3). – P. 690–694.

219 Kim D.H., Je Y.J., Kim C.D., Lee Y.H., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of

Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast // *Annals of Dermatology*. – 2011. – №23(4). – P. 424–431.

220 Cho J.W., Kim S.A., Lee K.S. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2012. – №29. – P. 32–36.

221 Na J.I., Choi J.W., Choi H.R., Jeong J.B., Park K.C., Youn S.W., Huh C.H. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma // *Dermatological Surgery*. – 2011. – №37(4). – P. 463–468.

222 Shin M.K., Lee J.H., Lee S.J., Kim N.I. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation // *Dermatological Surgery*. – 2012. – №38(4). – P. 623–630.

223 Kang B.K., Shin M.K., Lee J.H., Kim N.I. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: preliminary results from a prospective, randomised, split-face trial // *European Journal of Dermatology*. – 2014. – №24(1). – P.100–101.

224 Sclafani A.P. Safety, Efficacy, and Utility of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery// *Archives of Facial Plastic Surgery*. – 2011. –№13(4). – P. 247–251.

225 Park K.Y., Kim I.S., Kim B.J., Kim M.N. Letter: autologous fat grafting and platelet-rich plasma for treatment of facial contour defects// *Dermatological Surgery*. – 2012. – №38(9). – P. 1572–1574.

226 Cervelli V., Nicoli F., Spallone D., Verardi S., Sorge R., Nicoli M., Balzani A. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser// *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2012. – №37(1). – P. 55–61.

227 Kim I.S., Park K.Y., Kim B.J., Kim M.N., Kim C.W., Kim S.E. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet-rich plasma in striae distensae: a pilot study// *International Journal of Dermatology*. – 2012. – №51(10). – P. 1253–1258.

228 Suh D.H., Lee S.J., Lee J.H., Kim H.J., Shin M.K., Song K.Y. Treatment of striae distensae combined enhanced penetration platelet-rich plasma and ultrasound after plasma fractional radiofrequency // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. – 2012. – №14(6). – P. 272–276.

229 Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // *Русский медицинский журнал. Ревматология*. – 2000. – №9. – С. 81.

230 Сорокин Ю.А. Массивные элиминации плазмы с внутрисуставным введением аутоплазмы в комплексном лечении деформирующего остеоартроза крупных суставов: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Томск, 2001

231 Gautam V.K., Verma S., Batra S., Bhatnagar N., Arora S. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection for recalcitrant lateral epicondylitis: clinical and ultrasonographic evaluation // *Journal of Orthopaedic Surgery*. – 2015. – №23(1). – P. 1–5.

232 Башкина А.С., Широкова Т.С., Князева Т.С., Паруля О.М., Абросимова Е.Б., Носков С.М. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в купировании болевого синдрома большого вертела // *Травматология и ортопедия*. – 2011. – №2 (60). – С. 57 – 61.

233 Filardo G., Kon E., Della Villa S. et al. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper knee // *International Orthopaedics*. – 2010. – №34(6). – P. 909– 915.

234 Mark A.K., William S.P. Platelet-Rich Plasma Application and Heterotopic Bone Formation Following Total Hip Arthroplasty // *Journal of Investigative Surgery*. – 2011. – 24(6). – P. 257–261.

235 Vogrin M., Ruprecht M., Dinevski D., Haspl M., Kuhta M., Jevsek M., Knezevic M., Rozman P. Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial // *European Surgical Research*. – 2010. – №45(2). – P.77–85

236 Ruprecht M., Vogrin M., Hussein M. MRI evaluation of tibial tunnel wall cortical bone formation after platelet-rich plasma applied during anterior cruciate ligament reconstruction // *Radiology and Oncology*. – 2013. – №47(2). – P.119–124.

237 Миронов С.П. Оптимизация процессов остеогенеза у травматолого-ортопедических больных с использованием обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и биокомпозитных материалов. – М., 2009. – С. 16.

238 Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Шулашов Б.Н., Микелаишвили Д.С. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозитного материала Коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова*. – 2011. – №2. – С. 26–32.

239 Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Методическое пособие. – М., 2002.

240 Ветров В.В., Барышев Б.А. Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии. – Спб.: Лейла, 2005. – С.119.

241 Kim K.M., Shin Y.T., Kim H.K. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis // *Japanese Journal of Ophthalmology*. – 2012. – №56(6). – P. 544–550.

242 Alio J.L., Rodriguez A.E., Wrobel Dudzinska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2015. – №26(4). – P. 325–332.

243 Marquez De Aracena Del Cid R., Montero De Espinosa Escoriaza I. Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns // *European Journal of Ophthalmology*. – 2009. – №19(6). – P. 909–915.

244 Chicharro-Alcantara D., Rubio-Zaragoza M., Damia-Gimenez E., Carrillo-Poveda J.M., Cuervo-Serrato B., Peláez-Gorrea P., Sopena-Juncosa J. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2018. – №9(1) – P.10.

245 Frykberg R.G. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: A prospective case series/ R.G. Frykberg, V.R. Driver, D. Carman, B. Lucero, C. Borris-Hale, C.P. Fylling // *Ostomy Wound Manage.* – 2010. – №56. – P. 36–44.

246 Randelli P. Arrigoni P., Ragone V.J. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: A prospective RCT study, 2-year follow-up // *Shoulder Elbow Surgery*. – 2011. – №.20 – P. 518 –528.

247 Махмутова А.Ф. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: Автореферат ди. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 18.

248 Inchingolo F., Tatullo M., Marrelli M., Inchingolo A.M., Inchingolo A.D., Dipalma G., Flace P., Girolamo F, Tarullo A., Laino L., Sabatini R., Abbinante A., Cagiano R. Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2012. – №16(9). – P. 1222–1226.

249 Ахмеров Р. Р., Зарудий Р. Ф., Цыплаков Д. Э., Овечкина М. В., Воробьев А. А. Изучение патоморфологических изменений тканей десны при лечении хронических воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта с использованием регенеративного метода Plasmolifting™ Часть I // *Пародонтология*. –2014. – № 4 (73). – С.54–56.

250 Pradeep A.R., Rao N.S., Agarwal E., Bajaj P., Kumari M. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial // *Journal of Periodontology*. – 2012. – №83. – P.1499 – 1507.

251 Keyhan S.O., Hemmat S., Badri A.A., Abdeshahzadeh A., Khiabani K. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: Which is more effective during facial liposuction? // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2013. – №71. – P. 610– 621.



252 Акижанова И.В. Перспективы применения технологии обогащенной плазмы у детей с патологией двигательной сферы. Образовательный семинар с международным участием «Нейромышечные заболевания у детей». – 2017. 31 августа – 1 сентября 2017 года. г.Барнаул.

253 Ботабаев Б.К. Оптимизация остеоинтеграции при дентальной имплантации у лиц пожилого возраста/ Б.К. Ботабаев// Успехи геронтологии. – 2007. – №1. – С.121–124.

254 Mehta V. Platelet-rich Plasma: A review of the Science and Possible Clinical Applications // Orthopedics. – 2010. – №2. – P. 111– 114.

255 Virchenko O., Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation // Acta Orthopaedica Scandinavica. – 2008. – №77. – P. 806–812.

256 Stellos K., Kopf S., Paul A., et all. Platelets in regeneration // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2010. – №36. – P.175–184.

257 Anand S.X., Viles-Gonzales J.F., Badimon J.J., et all. Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease // Thrombosis and Haemostasis. – 2003. – №90. – P. 377–384

258 Anitua E., Andia I., Ardanza B., et all. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration // Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – № 91. – P. 4–15.

259 Amable P.R., Vieira Carias R.B., Telles Teixeira M.V., Pacheco I.C., Correa do Amaral R.J., Granjeiro J.M., Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors // Stem Cell Research & Therapy. – 2013. – №4. – P. 67.

260 Simon E. Smith, Thomas S. Roukis. Bone and Wound Healing Augmentation with Platelet-Rich Plasma // Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. – 2009. – №26. – P. 559–588.

261 Okazaki K., Jingushi S., Ikenoue T., et al. Expression of parathyroid hormonelated peptide and insulin-like growth factor I during rat fracture healing // Journal of Orthopaedic Research. – 2003. – №21(3). – P.511–520.

262 Clemmons D.R., Maile L.A., Ling Y., et al. Role of the integrin alphaVbeta3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress // Growth Hormone & IGF Research. – 2007. – №17(4). – P. 265–270.

263 Guvakova M.A. Insulin-like growth factors control cell migration in health and disease // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2007. – №39(5). – P. 890–909.

264 Niu T., Rosen C.J. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal // Gene. – 2005. – №361. – P. 38–56.

265 Schmidmaier G., Wildemann B., Cromme F., Kandziora F., Haas N.P., Raschke M. Bone morphogenetic protein-2 coating of titanium implants increases biomechanical strength and accelerates bone remodeling in fracture treatment: a biomechanical and histological study in rats // *Bone*. – 2002. – №30(6). – P. 816–822.

266 Raschke M., Wildemann B., Inden P., Bail H., Flyvbjerg A., Hoffmann J., Haas N.P., Schmidmaier G. Insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1 accelerates osteotomy healing using polylactide-coated implants as a delivery system: a biomechanical and histological study in minipigs // *Bone*. – 2002. – №30(1). – P.144–151.

267 Fowlkes J.L., Thrailkill K.M., Liu L., Wahl E.C., Bunn R.C. et al. Effects of systemic and local administration of recombinant human IGF-I (rhIGF-I) on de novo bone formation in an aged mouse model // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006. – №21. – P.1359–1366

268 Lin H., Chen B., Sun W. et al. The effect of collagen-targeting platelet-derived growth factor on cellularization and vascularization of collagen scaffolds // *Biomaterials*. – 2006. – №27(33). – P. 5708–5714.

269 Jinnin M., Ihn H., Mimura Y. et al. Regulation of fibrogenic/fibrolytic genes by platelet-derived growth factor C, a novel growth factor, in human dermal fibroblasts // *Journal of Cell Biology*. – 2005. – №202(2). – P. 510–517.

270 Notodihardjo F.Z., Kakudo N., Kushida S., Suzuki K., Kusumoto K. Bone regeneration with BMP-2 and hydroxyapatite in critical-size calvarial defects in rats // *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. – 2012. – №40. – P.287–291.

271 Kovacevic D. et al. rhPDGF-BB promotes early healing in a rat rotator cuff repair model // *Clinical Orthopaedics And Related Research*. – 2016. – №473(5). – P.1644–1654.

272 Tokumaru S., Higashiyama S., Endo T. et al. Ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands is required for keratinocyte migration in cutaneous wound healing // *Journal of Cell Biology*. – 2000. – №151(2). – P.209–220.

273 Kwon Y., Kim H., Lee J. et al. Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat // *Journal of Veterinary Science* June. – 2006. – №7(2). – P.105–109.

274 Kim T.Y. et al. Recombinant human epidermal growth factor enhances wound healing of pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2008. – №14(5). – P.725–727.

275 Matsumoto S. et al. The Effect of Control-released Basic Fibroblast Growth Factor in Wound Healing: Histological Analyses and Clinical Application // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2013. – №1(6). – P.44.

276 Nakamizo S. et al. Topical treatment with basic fibroblast growth factor promotes wound healing and barrier recovery induced by skin abrasion // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2013. – №26(1). – P. 22–29.

277 Богдан В. Г., Янушко В. Я., Симоненко А. С. Применение тромбоцитарных концентратов в регенеративной медицине. Технологии получения/В. Г. Богдан, В. Я. Янушко, А. С. Симоненко//Новые технологии в медицине. 2017. – С.86–89.

278 Galiano R.D., Tepper O.M., Pelo C.R., et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells // *American Journal of Pathology*. – 2004. – №164(6). – P. 1935–1947.

279 Niyaz M. et al. Effects of VEGF and MSCs on vascular regeneration in a trauma model in rats. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of The Wound Healing Society. The European Tissue Repair Society. United States, 2015.* – P. 262–267.

280 Teplov O.V., Solovyev V.V., Masgutov R.F., Salikhov R.Z., Chekunov M.A., Galimov D.Kh., Teplova Yu.S. Platelet-rich plasma (PRP) in treatment of lateral epicondylitis // *Practical Medicine*. – 2018.

281 Arshdeep, M. Sendhil Kumaran. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2014. – №80. – P. 5–14.

282 Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. – 2014. – №7(4). – P. 189–197.

283 Сулаева О.Н. Получение богатой тромбоцитами плазмы: мифы и реальность // *Світ медицини та біології*. – 2017. – № 3 – С.61.

284 Mehta S., Watson J.T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications // *Journal of Orthopaedic Trauma*. – 2008. – №22(6). – P. 432–438.

285 Araki J., Jona M., Eto H., Aoi N., Kato H., Suga H., Doi K., Yatomi Y., Yoshimura K. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen // *Tissue Engineering - Part C: Methods*. – 2012. – №18 (3). – P. 176–185.

286 Merolla M., Nardi M. A. and Berger J. S. Centrifugation speed affects light transmission aggregometry // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2012. – №34. – P. 81–85.

287 Zimmermann R., Reske S., Metzler P., Schlegel A., Ringwald J., Eckstein R. Preparation of highly concentrated and white cell-poor platelet-rich plasma by plateletpheresis // *Vox Sang*. – 2008. - №95(1). – P. 20–25.

288 Everts P.A., Brown Mahoney C., Hoffmann J.J., Schonberger J.P., Box H.A., van Zundert A., Knape J.T. Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. // *Growth Factors*. – 2006. – №24(3). – P. 165–171.

289 Юрченко М. Ю., Шумский А. В. Обзор оборудования и методик получения аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы в стоматологии // журнал «Новое в стоматологии». – 2003. – №7. – С. 46.

290 Franco D., Franco T., Schettino A.M., Filho J.M.T. Protocol for obtaining Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Poor Plasma (PPP), and Thrombin for Autologous Use // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2012. – №36. – P.1254–1259.

291 Drago L., Bortolin M., Vassena C., Romano C. L., Taschieri S., Del Fabbro M. Plasma Components and Platelet Activation Are Essential for the Antimicrobial Properties of Autologous Platelet-Rich Plasma: An In Vitro Study// *PLOS ONE*. – 2014. – №9(9). – e107813.

292 Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) // *Trends Biotechnol.* – 2009. – №27(3). – P.158–167.

293 Dugrillon A., Eichler H., Kern S., Kluter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2002. – №31(6). – P.615–619.

294 Weibrich G., Hansen T., Kleis W., Buch R., Hitzler W.E. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on periimplant bone regeneration// *Bone*. – 2004. – №34(4). – P. 665–671.

295 Anilkumar K., Geetha K., Umasudhakar A., Ramakrishnan T., Vijayalakshmi R., Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2009. – №13. – P.50–54.

296 Breddin H.K. Can platelet aggregometry be standardized? // *Platelets* 2005. – №16 (3/4). – P. 151–158.

297 Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Ciatti F., Pesciotti M., Sebastiani S., Ferroni P., Gazzaniga P.P. Acid citrate dextrose (ACD) formula A as a new anticoagulant in the measurement of in vitro platelet aggregation // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 1995. – №9(2). – P.138–140.

298 White J.G. EDTA-induced changes in platelet structure and function: clot retraction // *Platelets*. – 2000. – №11(1). – P.49–55.

299 Nikolidakis D., Jansen J.A. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review // *Tissue Engineering Part B: Reviews*. – 2008. – №14(3). – P.249–258.

300 Marques L.F., Stessuk T., Cherici Camargo I.C., Sabeh Junior N., Dos Santos L., Ribeiro-Paes J.T. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications // *Platelets*. – 2015. – №26(2). – P.101–113.

301 Nagata M.J., Messori M., Pola N., Campos N., Vieira R., Esper L.A., Sbrana M., Fucini S., Garcia V., Bosco A. Influence of the ratio of particulate autogenous bone graft/platelet-rich plasma on bone healing in critical-size defects: a histologic and histometric study in rat calvaria // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2010. – №28(4). – P.468–473.

302 Yoo J., Roth K., Hughes B., Fung K., Franklin J., Lampe H., Pietrzak W.S. Evaluation of postoperative drainage with application of platelet-rich and platelet-poor plasma following hemithyroidectomy: a randomized controlled clinical trial // *Head & neck*. – 2008. – №10. – P. 1552–1558.

303 Hom D.B., Linzie B.M., Huang T.C. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds // *Arch Facial Plast Surg*. – 2007. – №. 9. – P.174–183.

304 Spyridakis M., Christodoulidis G., Chatzitheofilou C., Symeonidis D., Tepetes K. The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results // *World Journal of Surgery*. – 2009. – №33. – P.1764–1769.

305 Eichler C., Najafpour M., Sauerwald A., Puppe J., Warm M. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Subcutaneous Venous Access Device Scars: A Head-to-Head Patient Survey // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 630–601.

306 Khalafi R.S., Bradford D.W., Wilson M.G. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2008. – №34. – P. 360–364.

307 Kazakos K., Lyras D.N., Verettas D., Tilkeridis K., Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds // *Injury*. – 2009. – №40. – P.801–805.

308 Danielsen P., Jorgensen B., Karlsmark T., Jorgensen L.N., Agren M.S. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2008. – №122. P.1431–1440.

309 Iervolino V., Costanzo G.D., Azzaro R., Diodato A. M. et al. Platelet gel in cutaneous radiation dermatitis // *Support Care Cancer*. – 2013. №21. – P.287–293.

310 Prochazka V., Klosova H., Stetinsky J., Gumulec J., Vitkova K., Salounovae D. Addition of platelet concentrate to Dermo-Epidermal Skin Graft in deep burn trauma reduces scarring and need for revision surgeries // *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. – 2014. – №158(2). – P.242–258.

311 Kakudo N., Kushida S., Minakata T., Suzuki K., Kusumoto K. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a split-thickness skin graft donor site // *Medical Molecular Morphology*. – 2011. – №44(4). – P. 233–236.

312 Badade P.S., Mahale S.A., Panjwani A.A., Vaidya P.D., Warang A.D. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin // *Indian Journal of Dental Research*. – 2016. – №27(3). – P.300–304.

313 Tehranian A., Esfehni-Mehr B., Pirjani R., Rezaei N., Sadat Heidary S., Sepidarkish M. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients // *Iranian Red Crescent Medical Journal*. – 2016. – №17. – e34449.

314 Nam S.M., Kim Y.B. The effects of platelet-rich plasma on hypertrophic scars fibroblasts // *International Wound Journal*. – 2018. – №15(4). – P.547–554.

315 Hersant B., Sid Ahmed-Mezi M., Picard F., Hermeziu O., Rodriguez A.M., Ezzedine K., Meningaud J.P. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates as Adjuvant Therapy to Surgical Excision in the Treatment of Keloid Scars Refractory to Conventional Treatments: A Pilot Prospective Study // *Annals of Plastic Surgery*. – 2018. – №81(2). – P.170–175.

316 Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. – № 1. – С. 52–58.

317 Медик В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 798 с.

318 Field A. *Discovering statistics using SPSS* / A. Field. – SAGE Publications, 2005. – 779 p.

319 Dawson B. *Basic and clinical biostatistics* / B. Dawson, R. G. Trapp. – Lange Medical Books: McGraw-Hill, 2001. – 399 p.

320 Мирзакулова У.Р., Менчишева Ю.А. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области после проведения пластических операций // *Science and World*. – 2016. – №12 (40), Vol.III. – С.93– 95.

321 Hersant B., SidAhmed-Mezi M., La Padula S., Niddam J., Bouhassira J., Meningaud J.P. Efficacy of Autologous Platelet-rich Plasma Glue in Weight Loss Sequelae Surgery and Breast Reduction: A Prospective Study // *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. – 2016. №15. – P.11.

322 Menchisheva Y., Mirzakulova U., Yui R. Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing // *International Wound Journal* – 2018. – 16(2). – P. 343-353.

323 Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing // *Journal of Dental Research*. – 2010. – №89(3). – P.219–29.

324 Кудинов В.А. Патогенез операционной травмы и особенности ее течения при плановых хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 1996. – Т. 75, № 2. – С. 34–36.

325 Ковальская Л.Б. Вероятные осложнения при повторных операциях / Л.Б. Ковальская, А.Л. Хорина // *Анналы пластической, реконструктивной и*

Эстетической хирургии. – 2004. – №4. – С.89–90.

326 Willemsen J.C., van der Lei B., Vermeulen K.M., Stevens H.P. The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2014. – №38(5). – P.1057–1063.

327 Majani U., Majani A. Correction of scars by autologous fat graft and platelet rich plasma (PRP) // *Acta Medica Mediterranea*. – 2012. – №28 – P. 99–100.

328 Balbo R., Avonto I., Marenchino D., Maddalena L., Menardi G., Peano G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance // *Blood Transfusion*. – 2010. – №8. – P.255–259.

329 Менчишева Ю.А., Мирзакулова У.Р. Анализ эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы для заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области // *Вестник КазНМУ*. – 2019. – №3. – С.519 – 522.

330 Менчишева Ю.А., Мирзакулова У.Р. Цитологическая и планиметрическая оценка эффективности применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы при проведении пластических и реконструктивных операций в челюстно-лицевой области // *Вестник КазНМУ*. – 2019. – №2 – С.385 – 388.

331 Dionyssiou D., Demiri E., Foroglou P., et al. The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study// *International Wound Journal*. – 2013. – № 10(4). – P.397–406.

332 Salcido R.S. Autologous platelet-rich plasma in chronic wounds // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2013. – №26(6). – P. 248.

333 Chen Z.Y., Zhang H.Z. Short-term curative effect of vacuum sealing drainage (VSD) combined with platelet rich plasma (PRP) for the treatment of the refractory wounds // *Zhongguo Gu Shang*. – 2014. – №27(3). – P.247–249.

334 Kim S.A., Ryu H.W., Lee K.S., Cho J.W. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells// *Molecular Medicine Reports*. – 2013. – №7(2). – P.476–480.

335 Kaux J.F., Croisier J.L., Leonard P., et al. Exuberant inflammatory reaction after an infiltration of platelet-rich plasma (PRP) // *British Journal of Sports Medicine*. – 2013. – №47. – P.3.

336 Kuffler D.P. Differing efficacies of autologous platelet-rich plasma treatment in reducing pain following rotator-cuff injury in a single patient // *Journal of Pain Research*. – 2018. – №11. – P.2239–2245.

337 Менчишева Ю.А., Мирзакулова У.Р. Определение интерлейкинов для оценки эффективности применения аутологичной богатой тромбоцитами

плазмы в заживлении послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области // Вестник КазНМУ. – 2018. – №4 – С.59– 63.

338 Di Vita G. Modifications in the production of cytokines and growth factors in drainage fluids following mesh implantation after incisional hernia repair // The American Journal of Surgery. – 2006. – №191. – P.785–790.

339 Wagner S., Coerper S., Fricke J. et al. Comparison of inflammatory and systemic sources of growth factors in acute and chronic human wounds // Wound Repair and Regeneration. – 2003. – №11(4). – P.253–260.

340 Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – №3 (2). – С.16–21.

341 Gohel M.S. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration // Journal of Vascular Surgery. – 2008. – №48. – P.1272–1277.

342 Grellner W., Georg T., Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) in human skin wounds // Forensic Science International. – 2000. – №113. – P.251–264.

343 Yager D.R., Kulina R.A., Gilman L.A. Wound fluids: a window into the wound environment? // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2007. – №6(4) – P.262–272.

344 Everts P.A., Overdeest E.P., Jakimowicz J.J., et al. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review // Surgical Endoscopy. – 2007. – №21(11). – P.2063–2068.

345 Zhao Y. Color doppler sonography of the facial artery in the anterior face // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. – 2002. – № 93. – P.195–201.

346 Arij Y. Blood flow in and around the masseter muscle: normal and pathologic features demonstrated by color doppler sonography// Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology. – 2001. – № 91. – P.472–482.

347 Mohafez H. Quantitative assessment of wound healing using high-frequency ultrasound image analysis // Skin Research and Technology. – 2018. №24. – P.45–53.

348 Barrett C.D., Celestin A., Fish E., et al. Surgical wound assessment by sonography in the prediction of surgical wound infections // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2016. – №80(2). – P.229–236.

349 Rhee S., Matthews B.A., Neuburg M., Smith T. et al. Skin Cancer and Quality of Life: Assessment with the Dermatology Life Quality Index // Dermatologic Surgery. – 2004. – №30. – P.525–529.

350 Skiveren J., Mikkelsen M., Daugbjerg H., Wulf H. Skin Reactions and Quality of Life after X-Ray Therapy of Basal Cell Carcinoma // Journal of skin cancer. – 2012. – P.1155.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Шкала POSAS субъективной оценки внешнего вида рубца

#### 1. Компонент для исследователя

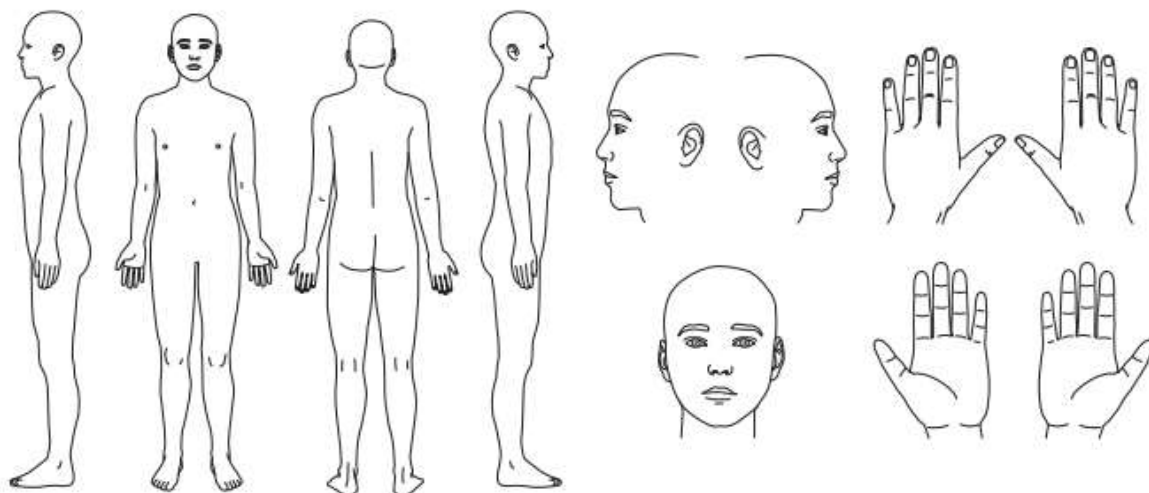
Дата исследования: \_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача: \_\_\_\_\_

Дата рождения, возраст пациента: \_\_\_\_\_

Идентификационный номер пациента: \_\_\_\_\_

Локализация рубца: \_\_\_\_\_



	Нормальная кожа					Видимый рубец					Примечания
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Васкуляризация	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Толще, тоньше окружающей кожи
Рельефность	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Мягкий, твердый, смешанный
Площадь рубца относительно исходной раны	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка внешнего вида рубца	o	o	o	o	O	o	o	o	o	o	

## 2. Компонент для пациента

Дата исследования: \_\_\_\_\_

Дата рождения, возраст: \_\_\_\_\_

Идентификационный номер: \_\_\_\_\_

Локализация рубца: \_\_\_\_\_

	Нет		Не совсем			Да		Да сильно		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Чувствуете ли Вы боль в области рубца?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Чувствуете ли Вы зуд в области рубца?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	Выглядит как нормальная кожа					Очень отличается				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Считаете ли Вы, что цвет рубца отличается от нормальной кожи?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Считаете ли Вы, что рубец жесткий по сравнению с нормальной кожей?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Считаете ли Вы, что рубец толстый по сравнению с нормальной кожей?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Считаете ли Вы, что поверхность рубца неровная по сравнению с нормальной кожей?	0	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Общая оценка внешнего вида рубца*										

\*Общая оценка внешнего вида рубца не учитывается в общий балл.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Анкета определения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, DLQI)

Возраст \_\_\_\_\_

Пол \_\_\_\_\_

Дата заполнения \_\_\_\_\_

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность в области рубца?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи, наличием рубцов?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?	да	
	нет	
Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?	Сильно	
	Незначительно	
	Не беспокоило	
8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	

9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	

### Трактовка

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов

Очень сильно	3
Достаточно сильно	2
Незначительным образом	1
Нет	0

Трактовка ответа на вопрос №7:

да	3
нет	0

Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. И чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывалось на качестве жизни пациента.

Также индекс может быть выражен в процентном соотношении к максимально возможному баллу в 30.

### Трактовка значений индекса DLQI:

Значение индекса	Трактовка
0-1	Состояние кожи не влияет на жизнь пациента
2-5	Состояние кожи оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	Состояние кожи оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	Состояние кожи оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	Состояние кожи оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА  
ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL  
MEDICAL UNIVERSITY

### ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 5 (56)

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)

Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова.

Дата заседания: 31 мая 2017 года.

Присутствовали:

**Председатель:** Рамазанова Б.А. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии;

**Секретарь:** Шалабекова М.Т. – ст. методист Департамента науки и инноваций.

Члены ЛЭК:

1. Ералиева Ляззат Тасбулатовна - д.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней. Директор НИИФПМ им. Б.А. Атчабарова;
2. Сатбаева Эльмира Маратовна - к.м.н., доцент кафедры фармакологии;
3. Фахрадиев Ильдар Рафисович – м.н.с. лаборатории экспериментальной медицины НИИФПМ им.Б.Атчабарова. Онколог, общий хирург, эндовидеохирург. Магистрант кафедры "Клиническая анатомия и оперативная хирургия";
4. Датхаев Убайдулла Махамбетович - д.фарм.н., заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин;
5. Шамсутдинова Альфия Гумаровна – врач-«Лечебное дело», бакалавр менеджмента, PhD докторант по специальности «Общественное здравоохранение»;
6. Кызаева Айжан Дюсенбековна - MD, PhD, доцент кафедры общественного здравоохранения;
7. Кайрбеков Акылтай - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии;
8. Батырбаева Динара Жармухановна - к.м.н., заведующая научной клинико-диагностической лабораторией НИИФПМ им. Б.Атчабарова;
9. Калмаханов Сундетгали Беркинулы – к.м.н., в.н.с. Департамента науки и инноваций;
10. Супиев Турган Курбанович – д.м.н., профессор кафедры детской стоматологии;
11. Устенова Гульбарам Омаргазиевна - д.фарм.н., доцент модуля «фармацевт-технолог», директор Учебного департамента фармации;
12. Абдуллаева Гульбан Махаметжановна - к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института постдипломного образования;
13. Кайрбеков Акылтай - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии;
14. Соколов Александр Дмитриевич - д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии.

### ПОВЕСТКА ДНЯ

Дата: 31.05.2017г.

Рассмотрение материалов исследования: №412. Диссертационное исследование PhD докторанта: «Применение PRP-терапии для оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области». Главный исследователь: Менчишева Ю.А., докторант PhD 1-го года обучения, «Медицина». Научный руководитель: Мирзакулова У.Р., д.м.н., зав. кафедрой хирургической стоматологии.

На рассмотрение представлены следующие документы:

1. Заявка с протоколом исследования;
2. Аннотация;

Редакция: 1

Выписка из протокола заседания ЛЭК №5 (56) от 31.05.2017г.  
Локальная этическая комиссия

Страница 1 из 4



«Альтернативы к участию в исследовании» указать альтернативы к участию в этом исследовании. В разделе «Конфиденциальность» необходимо указать информацию для пациента и где будет храниться, кто имеет к ней доступ; каким образом будет обеспечена конфиденциальность. Информированное согласие излагается простым доступным для пациента языком. Замечание эксперта: По представленным документам в данном исследовании нарушено соблюдение главных этических принципов «Соотношение пользы и вреда для пациента», «Информированного согласия» и «Конфиденциальности». **Заключение эксперта:** Отложить выдачу разрешения на исследование до устранения замечаний с повторным заслушиванием.

**Принятое решение:** Отложить рассмотрение заявки на следующее заседание ЛЭК.

Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.

**ПОСТАНОВИЛИ:** Локальная этическая комиссия (ЛЭК) КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова при повторном рассмотрении документов исследования на очередном заседании ЛЭК № 5 (56) от 31.05.2017г. считает представленные исправленные согласно рекомендациям экспертов ЛЭК документы соответствующими установленным этическим требованиям.

**РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ** проведение исследования: Диссертационное исследование PhD докторанта: «Применение PRP-терапии для оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области». Главный исследователь: Менчишева Ю.А., докторант PhD 1-го года обучения, «Медицина». Научный руководитель: Мирзакулова У.Р., д.м.н., зав. кафедрой хирургической стоматологии.

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 31 мая 2017 года по 31 мая 2018 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 31 мая 2018 года. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя Ю.А.Менчишеву, докторант PhD 1-го года обучения, «Медицина» и ее научного руководителя У.Р. Мирзакулову, д.м.н., зав. кафедрой хирургической стоматологии

Председатель ЛЭК: д.м.н.,  
профессор

Секретарь ЛЭК



Б. Рамазанова

М. Шалабекова

# ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Алматы қаласы Денсаулық сақтау басқармасының шаруашылық жүргізу құқығындағы «№ 5 Қалалық клиникалық аурухана» мемлекеттік коммуналдық кәсіпорны.



Государственное коммунальное предприятие «Городская клиническая больница № 5» на праве хозяйственного ведения Управления здравоохранения города Алматы

Дата: 11 маз 2019 г.

АКТ № 19-2

## Внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

**I. Наименование научно-исследовательской, научно-технической и (или) опытно-конструкторской работы:** Применение PRP-терапии для оптимизации процесса заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области

**II. Краткая аннотация:** В настоящее время широкое распространение получают пластические и реконструктивные операции в челюстно-лицевой области. В связи с этим особое значение приобретает проблема формирования «идеального» рубца после оперативного лечения, особенно в области лица. Рубцы челюстно-лицевой области влияют на качество жизни пациентов. Учитывая медико-социальную значимость проблемы заживления ран челюстно-лицевой области, разработка нового способа оптимизации их заживления является актуальной для практического здравоохранения.

Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) позволит оптимизировать процесс регенерации послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области, уменьшить риск послеоперационных осложнений и будет способствовать скорейшей реабилитации пациентов в послеоперационном периоде.

**III. Эффект от внедрения:** В результате применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP-терапии) для оптимизации заживления послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области у пациентов с высоким риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде по результатам цитологического исследования был достигнут запуск физиологичного заживления раны, в результате которого в раннем послеоперационном периоде был снижен риск развития осложнений, эпителизация наступала в более ранние сроки, чем в группе сравнения, согласно результатам планиметрии и анкетирования улучшился эстетический вид рубцов, повысилась удовлетворенность пациентов результатами лечения.

**IV. Место и сроки внедрения:** отделение ЧЛХ№1 ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №5», июнь 2018 – июнь 2019 г.

**V. Форма внедрения:** Обучено 3 врача (получению PRP и методике применения PRP), PRP применена интраоперационно у 50 пациентов для оптимизации процесса заживления мягких тканей челюстно-лицевой области.

**Представитель медицинской организации**

Главный врач  
ГКП на ПХВ «ГКБ №5»



Садьков Б.Н.

(подпись)

**Заведующий ЧЛХ№1 отделением**

ГКП на ПХВ «ГКБ №5»

Сейткулов А.Б.

(подпись)

**Ответственные за внедрение**

Докторант PhD, ассистент кафедры хирургической стоматологии

(подпись)

Менчишева Ю.А.

Зав. кафедрой хирургической стоматологии  
АО «НМУ», д.м.н.

(подпись)

Мирзакулова У.Р.