

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-27

УДК: 617:616-74:616-001:003

### МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РАН ЗАЛЕЖНО ВІД ПАТОФІЗІОЛОГІЇ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Покидько М. І., Балабуєва В. В., Філіппов С. В., Зарезенко Т. П., Ордатій А. В., Богачук М. Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: viktorija.balabueva@gmail.com

Статтю отримано 23 лютого 2024 р.; прийнято до друку 29 березня 2024 р.

**Анотація.** Лікування хронічних ран залишається складною проблемою для клініцистів і споживає велику кількість ресурсів охорони здоров'я по всьому світу. Визначення "хронічна рана" навіть у теперішній час викликає багато дискусій серед лікарів і науковців. Для пошуку інформації та вивчення сучасного погляду на лікування хронічних ран були використані бібліосемантичний метод та метод системного аналізу. Опрацьовані наукові джерела в таких базах даних: Pub Med, Web of Science, MEDLINE, Scopus, Google Scholar. Результати нашого аналізу засвідчують, що на сьогодні немає єдиного "правильного" методу лікування, що вимагає від клініциста пошуку індивідуального підходу до кожного конкретного випадку. Дана проблема потребує мультидисциплінарного підходу в лікуванні, розробки нових і вдосконалення вже наявних методів лікування, а також подальшого дослідження механізмів, що впливають на процес загоєння ран.

**Ключові слова:** хронічні рани, підготовка ранового ложа, стромальна судинна фракція, PRP терапія, терапія негативним тиском, біоматеріали.

#### Вступ

Лікування хронічних ран залишається складною проблемою для клініцистів та споживає велику кількість ресурсів охорони здоров'я по всьому світу [5]. Процес загоєння шкірних ран неймовірно складний і залежить від точної взаємодії низки чітко регульованих факторів, що працюють разом, щоб відновити пошкоджену ділянку шкіри, відновити її бар'єрну функцію [18, 20]. Такий шлях зазвичай проходить більшість шкірних ран, але цей процес може дати збій на будь-якому етапі, особливо за наявності різних хронічних захворювань (цукровий діабет, серцево-судинні хвороби тощо) [33, 37]. Коли процес загоєння рани порушується, створюються умови для хронізації ранового процесу. Визначення "хронічна рана" навіть у теперішній час викликає багато дискусій серед лікарів та науковців. За одними даними, хронічна рана - це рана, яка не зменшується в розмірах на 20-30% після 2-4 тижнів лікування [23, 25]. Згідно з іншими, "хронічною" можна назвати рану, яка не загоєється протягом 3 місяців [11]. Хронічні рани є не лише джерелом значного болю та дискомфорту, але й вхідними воротами для патогенів в організм пацієнта [22, 34]. Не менш важливим чинником є економічний тягар, який лягає на пацієнта та медичну систему. Згідно з останнім звітом Global Wound Care Market 2016 ринок засобів для догляду за ранами оцінюється в 18,22 мільярдів доларів. За прогнозами, до кінця 2023 р. ця сума досягне 26,24 мільярдів доларів. Це пов'язано зі старінням населення і збільшенням захворюваності на ожиріння, діабет та серцево-судинні хвороби [4, 5]. У цьому огляді ми розглянемо фізіологію загоєння ран, а також засоби та методи, які доступні на сьогодні для лікування хронічних ран.

*Мета роботи* - розглянути та оцінити за даними літе-

ратурних джерел сучасні методи та засоби лікування хронічних ран.

#### Матеріали та методи

Для пошуку інформації та вивчення сучасного погляду на лікування хронічних ран було використано бібліосемантичний метод та метод системного аналізу. Опрацьовані наукові джерела в таких базах даних: Pub Med, Web of Science, MEDLINE, Scopus, Google Scholar. Були застосовані ключові слова: "хронічні рани", "підготовка ранового ложа", "перев'язувальний матеріал", "колаген", "фактори росту", "стромальна судинна фракція", "PRP терапія", "терапія негативним тиском", "біоматеріали", "біопрепарати", "біодрук шкіри".

*Робота виконана в межах НДДКР "Патоморфологія патоморфометричних та біохімічні паралелі механізмів розвитку ускладнень гострої хірургічної патології: прогнозування, діагностика, індивідуалізація вибору лікувальної тактики", реєстраційний номер 0121U110095.*

#### Результати. Обговорення

Здорове загоєння ран було широко розглянуто в інших публікаціях. Коротко, травма викликає запальну реакцію, що характеризується гемостазом та міграцією запальних клітин в ділянку поранення за рахунок виділення активних речовин тромбоцитами. Нейтрофіли інфільтрують місце поранення, згодом замінюються моноцитами, які диференціюються в макрофаги. Етап проліферації охоплює повторну епітелізацію, ангиогенез, синтез колагену та позаклітинного матриксу (ПКМ). Нарешті, етап реконструкції загоєння ран включає перетворення колагену в зрілий матрикс, а також дозрівання судин та

ремоделювання [1, 2, 3].

Хронічні рани визначають як рани, які не проходять нормальні фази загоєння впорядкованим та своєчасним шляхом. Часто хронічні рани зупиняються у фазі запалення. Незважаючи на різницю в етіології на молекулярному рівні, хронічні рани мають деякі загальні риси, включаючи надмірний рівень прозапальних цитокінів, протеаз, активних форм кисню (АФК) та старіючі клітини, а також наявність інфекційних проявів.

Механізми хронічного загоєння ран недостатньо вивчені, хоча дисфункціональне запалення та поведінка макрофагів сильно пов'язані [28].

У той час як роль кожної популяції макрофагів недостатньо вивчена, порушення переходу від прозапального до протизапального стану було пов'язано з негативними змінами в загоєнні ран на тваринних моделях [13, 28].

Ще однією показовою ознакою хронічних ран є дисбаланс протеаз та їх інгібіторів, можливо, через вищезазначені порушення, запалення та/або мікробну інфекцію [6]. У гострих ранах протеази жорстко регулюються своїми інгібіторами.

Хронічні рани переважно пов'язані з підвищеними рівнями матричних металопротеїназ (ММП), які перевищують рівні відповідних тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП), що призводить до руйнування ПКМ, а також деструкції факторів росту та їх рецепторів [6]. Водночас значне підвищення рівня цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), сприяє затримці загоєння за рахунок перешкоджання синтезу ТІМП фібробластами [6]. Отже, зниження рівня продукції протеїназ інгібітором ММП покращує загоєння ран [42, 43].

Реваскуляризація новоутворених тканин є критичною фазою загоєння ран. Не дивно, адже васкулопатія є основною причиною порушення загоєння хронічних ран. Механізми, які забезпечують це, включають знижену біодоступність факторів росту та їх рецепторів, порушення матричних білків, знижену проліферативну здатність місцевих клітин і недостатню міграцію клітин попередників [44]. Зокрема, аномальні структури судинного ендотелію рецептори фактора росту (VEGFR) були залучені [44]. рН хронічних ран завжди лужний (рН: 7,2-8,9) порівняно з гострими ранами, які є характерно нейтральними або лужними (рН: 6,5-8,5) [2].

Ацидоз в новоутвореній рані необхідний для проліферації фібробластів, оксигенації, утворення колагену, ангіогенезу та активності макрофагів. Ці ключові процеси під загрозою лужних середовищ хронічних ран. Бактеріальна інфекція та її побічні продукти, що виділяються, може призвести до того, що рН рани стає лужним [18]. Зі свого боку це може додатково сприяти колонізації патогенних мікроорганізмів і в результаті в хронічних ранах часто спостерігаються випадки формування біоплівки [18], що має підвищену стійкість до біоцидів порівняно з вільно рухомими мікробами [1]. Самі біоплівки призводять до розвитку хронічних ран [6, 41]. Більше того, хронічні рани характеризуються старіючими популяціями клітин з по-

рушеними проліферативними та секреторними здібностями, що робить їх нечутливими до типових сигналів загоєння ран [29]. Зібрані дані свідчать про те, що хронічні рани містять старіючі кератиноцити, ендотеліальні клітини, фібробласти та макрофаги [3, 30, 31].

Отже, лікування хронічних ран базується на основних принципах, які спрямовані не тільки на усунення чи компенсацію етіологічних причин, але також на ліквідацію системних та метаболічних порушень. Важливі якісна оцінка пацієнта та рани, після чого розглядаються фактори, які сприяють поширенню чи розвитку стійкості до лікування ранового дефекту. Звичайно, для встановлення етіології рани, що не загоєється, необхідний відповідний діагноз. Діабетична стопа, венозні виразки гомілок, пролежні, післяопераційні рани - найбільш часті рани в практиці лікаря. Оцінка рани фактично починається під час першої зустрічі з пацієнтом. Глибина, розміри, положення, загальний вигляд, запах та наявність ексудату - все це важливі компоненти оцінки рани, і їх треба реєструвати у початковому стані [34]. Обстеження судин важливе для будь-якого типу хронічної рани, оцінка гомілково-плечового індексу має бути проведена для більшості пацієнтів [32]. Хронічні рани після їх систематичної оцінки мають бути класифіковані відповідно до однієї з опублікованих систем класифікацій. Щодо ДС, то кожна система класифікації Вагнера, Техаського університету та PEDIS мають своє місце та були прийняті товариством спеціалістів з догляду за ранами [35]. Венозні виразки класифікують за системою CEAP, а пролежні - системами класифікацій NPUAP [30].

Специфічний догляд за раною чи підготовку ранового ложа починають одночасно з діагностичними процедурами, коли це можливо [15]. Для полегшення та організації підходів до підготовки ранового ложа в останнє десятиріччя використовується акронім TIME, що ґрунтується на таких принципах: T (Tissue) - оцінка та обробка нежиттєздатного чи чужерідного матеріалу на поверхні рани; I (Infection/inflammation) - оцінка необхідності місцевого використання антисептиків та/або системних антибіотиків; M (Moisture imbalance) - оцінка та лікування ранового ексудату; E (edge/ epithelialization) - оцінка країв рани та стану навколишньої шкіри [10, 14]. Але TIME не давав прогнозів, не передбачував потенціал загоєння хронічних ран у пацієнтів. У зв'язку із цим була запропонована система TIME-H: T(Tissue) - загоєнню рани перешкоджають некротизовані, неповноцінні або сторонні тканини в рані; I (Infection/inflammation) - загоєнню рани перешкоджають інфекція або виражена запальна відповідь; M (Moisture imbalance) - загоєнню рани перешкоджає надлишкова ексудація або рана навпаки є недостатньо зволеним середовищем; E (edge/ epithelialization) - гіперкератоз, надлишкові грануляції або інші причини, які перешкоджають епітелізації з країв рани. Також система містить показник загоєння H (healing score), який базується на стані ранового дефекту, загальному стані пацієнта та супутніх захворюваннях.

Показник загоєння був розрахований для визначення очікуваного часу загоєння ран та розробки індивідуалізованого підходу до лікування [25].

Підготовка ранового ложа вже давно визнана одним з найважливіших компонентів догляду за ранами. Деякі дослідники довели, що адекватний дебридмент (очистка ранового ложа) сприяє прискоренню загоєння ран [26]. Можна виділити такі основні методи дебридменту: хірургічний, механічний, ферментативний, біологічний, аутолітичний. Під час хірургічної обробки рани видаляються нежиттєздатні тканини разом з біоплівками, котрі подовжують запальну реакцію в хронічній рані [12, 17, 18]. Фактично, ретельна обробка рани перетворює хронічний рановий дефект з надмірно запального, як описувалось вище, у більш гострий профіль, який може спрямувати рану на траєкторію загоєння [35]. Хоча хірургічну обробку рани вважають найбільш ефективним методом (скальпелем, кюреткою, кусачками для тканин тощо), також можуть використовуватись гідрохірургічна обробка чи ультразвукова кавітація. Ферментативна обробка ранового ложа виконується за допомогою протеолітичних ферментів (колагеназ), які активні відносно некротизованих тканин та колагену, незначно впливаючи на здорові тканини. Часто застосовується між візитами пацієнта в клініку для щадного видалення біоплівок та кірок [37]. Біодебридмент за допомогою спеціально вирошчених личинок може використовуватись для пацієнтів, яким хірургічна обробка протипоказана з тих чи інших причин, він показав гарні результати у видаленні некротизованих тканин. Водночас метод має протизапальну дію та сприяє розвитку грануляційної тканини. Насамкінець аутолітичний дебридмент - це природний процес, коли протеолітичні ферменти та фагоцити розчиняють некротизовану тканину, але цей процес має певні вимоги: нормальне функціонування імунної системи, вологе середовище, достатнє кровопостачання.

Будь-яка рана, і невеликий поріз, і великий дефект, потребує правильного догляду, частиною якого є накладання пов'язки [33, 35]. На ринку існує безліч типів пов'язок, але універсальної немає. Під час вибору перев'язувального матеріалу лікар має брати до уваги специфіку ранового дефекту, індивідуальні особливості пацієнта, а також фазу ранового процесу. Характеристика ідеальної/оптимальної ранової пов'язки такі: дбає про оптимальне вологе середовище, поглинаючи надлишки вологи або забезпечуючи адекватний її відтік, стимулює міграцію епідермісу, сприяє ангиогенезу та синтезу сполучної тканини, забезпечує газообмін між рановою поверхнею і навколишнім середовищем, підтримує оптимальну температуру тканин для покращення кровотоку ранового ложа, міграції епідермісу, забезпечує захист від інфекційних агентів, не прилипає до рани та легко видаляється після загоєння, має очисну дію для збільшення міграції лейкоцитів, повинна бути не алергенною, стерильною та нетоксичною [32, 38].

Розглянемо найпопулярніші приклади перев'язуваль-

ного матеріалу. *Напівпроникні плівкові пов'язки*, що складаються з тонких еластичних поліуретанових плівок. Проникні для газу і непроникні для рідин та бактерій. Прозорість плівки дозволяє оглядати рану без зняття пов'язки, легко прилягає до тіла пацієнта, забезпечує випаровування вологи, виконує бар'єрну функцію. Пов'язка може незначно травмувати під час зняття, підходять для ран з незначною ексудацією. *Пінні пов'язки* - виготовлені з піно-матеріалів із силіконовим покриттям. Володіють високою поглинаючою здатністю, захисними, ізолювальними властивостями. Забезпечують вологість ранового ложа, є атравматичними, знижують ризик мацерації шкіри. Пінні пов'язки не підходять для лікування сухих, некротичних ран, твердих струпів, а також ран, які потребують частого огляду. *Гідроактивні пов'язки* являють собою багаточастикові полімерні пов'язки. Як удосконалені пінні пов'язки, вони швидко та ефективно абсорбують ексудат, знижують ризик мацерації, зволожують сухі рани, атравматичні, зменшують больові відчуття в рані, знижують ризик інфікування [19, 40]. *Альгінатні пов'язки* - альгірати можуть бути кальцієвими чи кальцієво-натрієвими солями альгінової кислоти. При нанесенні на рану кальцій в альгінаті реагує з солями натрію, які присутні в рановому ексудаті, утворюючи альгінат натрію, що являє собою гідрофільний гель. Головними перевагами альгінатних пов'язок є такі: вони володіють високою абсорбційною здатністю, утворюють гель з ексудатом, забезпечують вологе середовище, легко видаляються, мають кровоспинний ефект за рахунок стимуляції адгезії тромбоцитів, гнучкі та можуть використовуватись для заповнення ран. Недоліками цих пов'язок є те, що вони не адгезивні і потребують додаткової фіксації, а також іноді можуть викликати алергічні реакції. Не варто використовувати цей тип пов'язок на сухих ранах або ранах із затверділим струпом. *Пов'язки із гідроволокна* - нетканний матеріал з натрійкарбоксиметилцелюлози, сплетений у волокна. Пов'язка при контакті з рідиною утворює твердий гель, а тому володіє деякими властивостями альгінатів. Волокна натрійкарбоксиметилцелюлози можуть поглинати рідину, яка у 25 разів перевищує їхню власну вагу, що й становить основну перевагу. Також пов'язки з гідроволокна, як і альгінатні, покращують аутолітичне очищення рани. Вони не прилипають до ложа рани і не потребують окремої фіксації. Використовувати такі пов'язки слід у лікуванні ран з помірною чи надмірною ексудацією. *Гідроколоїдні пов'язки* містять гелеутворюючі агенти, зокрема желатин, пектин та ін. Поглинаючи ексудат, утворюється гель, який допомагає підтримувати вологе середовище, тим самим полегшуючи аутолітичну очистку ранового ложа. Також гідроколоїди доступні у вигляді порошків, паст, які зменшують "мертвий" простір в порожнині рани. Гідроколоїди забезпечують гарний бар'єр для рідини, кисню та бактерій, але варто пам'ятати про анаеробну інфекцію. Крім того, гідроколоїдні пов'язки знижують рН ранової поверхні, що пригнічує розмноження бактерій. Не варто застосовувати ці пов'язки для ран

з надмірною ексудацією та інфікованих ран. *Гідрогелеві пов'язки* містять складні гідрофільні полімери з високим вмістом води. Пов'язки із гідрогелю створюють вологе середовище, яке сприяє міграції клітин. Аутолітична санація ложа без пошкодження епітеліальних клітин чи грануляцій - це одна перевага гідрогелевих пов'язок. Вони володіють вираженою заспокійливою дією на шкіру, що особливо актуально для лікування опіків, безпечні для шкіри новонароджених. Основним недоліком цих пов'язок є незадовільний бактеріальний бар'єр, також вони не підходять для ран з надмірною кількістю ексудату [40].

Останнім часом активно розробляються пов'язки з використанням біоматеріалів - *біоактивні пов'язки*. Біоматеріали - це зазвичай матеріали, які отримують з природних або синтетичних джерел (колаген, еластан, гіалуронова кислота, альгірати, хітозан), обробляють за певною технологією, після чого можуть використовуватись у контакт з живими системами. Колаген ініціює утворення фібробластів і прискорює міграцію ендотелію при контакт з тканиною рани. Гіалуронова кислота (ГК) - це глікозаміноглікановий компонент позаклітинного матриксу з унікальними біологічними і фізико-хімічними властивостями. Подібно колагену, ГК також є біосумісним, біодеградуючим компонентом і не володіє природною імуногенністю. Хітозан сприяє утворенню грануляційної тканини на проліферативній стадії загоєння ран.

Біоактивні пов'язки для ран - це удосконалені пов'язки, які забезпечують негайний фізичний захист рани, підтримують сприятливе середовище для загоєння ран і одночасно містять діючі речовини чи елементи, що підсилюють процес загоєння. Існує безліч доступних варіантів, кожен з яких має свої переваги та недоліки [10]. Амніотичні оболонки (АО) походять від плаценти людини після кесаревого розтину. АО складається з I, III, IV, V, VI типів колагену, а також компонентів ПКМ (фібронектин, ламінін, глікозаміноглікани, протеоглікани). Крім того, АО містять цілу низку активних факторів росту [12]. Сульфадіазин срібла є найпоширенішою речовиною, яка використовується у срібловмістних пов'язках. Однак вони показані виключно для ран, схильних до інфекцій, оскільки іони срібла є цитотоксичними для здорових клітин [39]. Доступний асортимент протимікробних пов'язок з покриттям діалкіл карбонілом хлорид (DACC). DACC робить пов'язку надзвичайно гідрофобною, що у вологому середовищі рани притягує гідрофобні мікроби, після чого незворотно зв'язує їх із пов'язкою. Також варто звернути увагу на новітні розробки у сфері перев'язувального матеріалу. Так звані "розумні пов'язки" - термін, який останнім часом зустрічається в літературі, являють собою багатосарову структуру. Зовнішній шар містить різноманітні датчики, а внутрішній шар представлений гідрогелем, який може містити різні лікарські речовини (антибактеріальні засоби, фактори росту тощо) [9]. Розробники сподіваються, що ця пов'язка допоможе в ранній діагностиці інфекції, а також забезпечить раннє надходження лікарських речовин до рани. Це зменшить кількість

перев'язок, час загоєння рани, а також допоможе лікарю вчасно реагувати на зміни в динаміці загоєння рани завдяки динамічному моніторингу за станом ранового ложа [19, 33].

Еквіваленти шкіри - це біоконструкції, які зазвичай призначені замінити, регенерувати, відновити певні відділи шкіри - епідерміс, дерму чи і те, і інше, вони інтегруються в рановий дефект як аутоотрансплантати. Однак ці трансплантати часто поводять себе як тимчасові пов'язки, які відшаровуються після загоєння рани. Ця група продуктів залишається найсучаснішою тканинно-інженерною конструкцією в клінічному використанні. *Культуровані епітеліальні аутоотрансплатати* (CEAs) - CEAs, були реалізовані завдяки новаторській роботі Rheinwald та Green, котрі успішно культивували кератиноцити людини *in vitro* [4]. Завдяки цій роботі лист CEAs досить великий для покриття всього тіла, може бути створений протягом 3-4 тижнів після біопсії шкіри розміром 3 см<sup>2</sup> [8]. *Замінники шкіри* (безклітинна терапія) - це шкірні, амніотичні або основані на колагені тканини (людини або тварини), які в процесі обробки проходять процес децелюляції. Такі біологічні продукти часто називають безклітинними та/або позаклітинними матрицями, виступають в ролі субстрату, у який клітини можуть мігрувати та ініціювати ангиогенез, тим самим сприяючи розвиток грануляційної тканини та регенерації тканин [29]. *Двошарові замінники* становлять природний перехід від епітеліальних та дермальних замінників - це об'єднання обох для створення більш фізіологічної двошарової структури шкіри, яка може ефективно замінити пошкоджену чи втрачену шкіру. Прикладом можуть бути препарати "Апліграф" та "Дермаграф", які були схвалені в США і показали гарні результати в лікуванні хронічних ран [29]. Клітинні технології належать до технологій, у яких використовуються живі клітини. Клітинну терапію застосовують в лікуванні ран відносно недавно. На теперішній час існує близько 20-ти клінічних випробувань з вивчення використання клітинної терапії в лікуванні хронічних ран, що завершені чи які продовжуються. До типів клітин, які досліджуються з цією метою, належать мезенхімальні стовбурові клітини, клітини, отримані з жирової тканини, епідермальні клітини, стовбурові клітини амніотичної рідини, а також макрофаги. Терапевтичні клітини зазвичай доставляють недиференційованими в такій матриці, як гідрогель [4, 5]. Також в лікуванні хронічних ран часто застосовується багата тромбоцитами плазма (PRP-терапія), яка є джерелом не тільки білків, пов'язаних з коагуляцією, але також протеаз, інгібіторів протеаз, протимікробних протеїнів, цитокінів та факторів росту. Аналіз даних показав, що 65,3% пацієнтів з діабетичними виразками досягли повного одужання після PRP-терапії порівняно з 45,5% пацієнтів з діабетичними виразками, які отримували стандартну терапію [8]. Якщо говорити про терапію аутологічними клітинами, варто згадати також про стромальну судинну фракцію (SVF), яка отримується з власної жирової тканини. Система Transpose® RT - це автоматизова-

на система для виділення SVF з аспіратів ліпосакції, процес триває близько 60 хвилин. SVF вводиться по краю хронічної рани підшкірно. Невелике пілотне дослідження, яке завершилось у 2017 р., показало, що SVF сприяє загоєнню хронічних ран у мультиморбідних пацієнтів [21]. Ще одна варта уваги система - це ReGenerCellTM - пристрій для виділення суспензії клітин шкіри з біобтату шкіри пацієнта. Отриманий коктейль має назву Regenerative Epithelial Suspension, розпилюється на хронічні рани. Стверджується, що клітини адгезуються на поверхні рани вже в 1-шу добу після забору [17]. У наш час технології 3D-друку активно використовуються в медицині. 3D-архітектура має великий вплив на морфологію клітин [36, 38]. 3D-біодрук забезпечує високоавтоматизовану платформу пошарового виробництва для депонування біоматеріалів, живих клітин та факторів росту. Технологія здатна створювати складні тривимірні мікросередовища, які дуже схожі на власний ПКМ шкіри, а також містити декілька типів клітин, які необхідні для аутокринної та паракринної системи передачі сигналів [15, 16].

З моменту своєї появи в середині 1990-х років терапія негативним тиском почала грати важливу роль в лікуванні травматичних, гострих та хронічних ран, а також у стабілізації шкірних трансплантатів, хірургічних розрізів. Як доповнення до стандартного лікування хронічних ран, терапія негативним тиском (Negative pressure wound treatment, NPWT) дуже ефективно керує дренажуванням рани, створюючи адекватне вологе середовище, забезпечує прискорення утворення грануляційної тканини, зменшує площу ранового дефекту. Також ця методика покращує кровопостачання в рані, стимулює крайову епітелізацію [7, 20, 22, 26, 27, 34]. Для покращення результатів лікування хворих з хронічними ранами можна використовувати гіпербаричну оксигенотерапію, яка має позитивний вплив на проліферацію фібробластів, макрофагів, ангиогенез, зміцнює імунну систему. Важливо зазначити, що така методика має чіткі покази до застосування [15]. Також варто згадати про біофізичні методи. На сьогодні електрична стимуляція є найбільш вивченою методикою в лікуванні хронічних ран. Багато досліджень підтверджують позитивний лікувальний ефект електричної стимуляції в різних режимах і частотах для хронічних ран різної етіології. Так, використання імпульсної радіочастотної енергії на культивовані дермальні фібробласти показало, що електромагнітне поле стимулює експресію генів, які беруть участь в модуляції стадії запалення в процесі загоєння ран. У наукових публікаціях можна знайти дані про позитивний досвід використання лазерної, екстракорпоральної ударно-хвильової терапії в лікуванні хронічних ран [16, 35, 42]. Заслужують на увагу деякі

нетрадиційні методи. Безперервна терапія дифузним киснем (CDO), суть якої полягає в доставці чистого, зволоженого кисню до рани, показала гарні результати [31]. Перспективним є використання терапевтичного магнітного резонансу (TMR), при якому генеруються магнітні поля, що коливаються тільки на тканинних частотах, тим самим прискорюючи загоєння [14].

Неможливо переоцінити важливість розвантаження хронічної рани. Фактично, якщо нехтувати цим компонентом догляду за раною, шанси на успішне лікування дуже низькі. Хоча існує багато методів розвантаження, які мають свої переваги для кожного пацієнта, а також використовуються при лікуванні хронічних ран різної етіології, майже будь-який метод розвантаження кращий, ніж його відсутність [32].

Хірургічне розвантаження - хірургічне лікування деформацій стопи, які викликають високий тиск, призводять до хронічних виразок. Хоча це не первинне лікування хронічних ран, ті, які виявляються нечувливими до стандартних методів підготовки ранового ложа і розвантаження, мають розглядатися для хірургічної декомпресії [24]. Також до хірургічного лікування можна уналежити шкірну пластику розщепленим аутоотрансплантатом, використання повношарових шкірних трансплантатів. Останнім часом широко застосовуються шкірні клапті на судинній ніжці (propeller flap), яка є точкою для повороту острівця шкіри на 180 градусів. Великим радіусом клапоть за рахунок аксілярної ротації розміщують в зоні ранового дефекту, а малим забезпечується закриття донорської зони [19]. Ще однією реконструктивною хірургічною методикою є лоскут Keystone Island. Це острівковий лоскут, який дуже корисний для відновлення шкірних дефектів. Описаний як "ключовий камінь", цей дугоподібний лоскут насправді являє собою реконструктивний блок на основі судинної ніжки, який нагадує два з'єднаних лоскута [19].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хронічні рани являють собою серйозну проблему, що вимагає від клініциста пошуку індивідуального підходу до кожного конкретного випадку. Незважаючи на всі останні досягнення в лікуванні ран, а також наше розуміння патофізіології цього процесу, на сьогодні немає єдиного "правильного" методу лікування.

Описана проблема потребує мультидисциплінарного підходу в лікуванні, розробки нових і вдосконалення вже наявних методів лікування, а також подальшого дослідження механізмів, що впливають на процес загоєння ран.

## Список посилань - References

- [1] Ammons, M. C. B., Triplet, B. P., Carlson, R. P., Kirker, K. R., Gross, M. A., Stanisich, J. J., & Copie, V. (2014). Quantitative NMR Metabolite Profiling of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Discriminates between Biofilm and Planktonic Phenotypes. *Journal of Proteome Research*, (13), 2973. DOI: 10.1021/pr500120c
- [2] Bennison, L. R., Miller, C. N., Summers, R. J., Minnis, A. M. B., Sussman, G., & McGuinness, W. (2017). The pH of wounds during healing and infection: a descriptive literature review. *Wound Pract Res.*, (25), 63. DOI: 10.12987/9780300171723-

036

- [3] Bourguignon, L. Y. (2014). Matrix hyaluronan-activated CD44 signaling promotes keratinocyte activities and improves abnormal epidermal functions. *Am J Pathol.*, (184), 1912-1919. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.03.010
- [4] Chen, S., Shi, J., Zhang, M., Chen, Y., Wang, X., Zhang, L., ... & Zhang, L. (2015). Mesenchymal stem cell-laden anti-inflammatory hydrogel enhances diabetic wound healing. *Sci Rep.*, (5), 18104. DOI: 10.1038/srep18104
- [5] Cheng, Q., Gibb, M., Graves, N., & Finlayson, K. (2018). Cost-effectiveness analysis of guideline-based optimal care for venous leg ulcers in Australia. *Pacella RE BMC Health Serv Res.*, 18(1), 421-5. DOI: 10.1186/s12913-018-3234-3
- [6] Clinton, L., & Carter, T. (2015). Chronic Wound Biofilms: Pathogenesis and Potential Therapies. *Labmedicine*, (46), 277. DOI: 10.1309/lmbnswkui4jpn7so
- [7] Cozza, V., Pepe, G., Cintoni, M., De Maio, F., Tropeano, G., & Magalini, S. (2018). Vacuum-assisted closure (VAC®) systems and microbiological isolation of infected wounds. *World Journal of Emergency Surgery*, (13), 53. DOI: 10.1186/s13017-018-0216-z
- [8] del Pino-Sedeno, T., Trujillo-Martin, M. M., Andia, I., Aragon-Sanchez, J., Herrera-Ramos, E., Iruzubieta Barragan, F. J., & Serrano-Aguilar, P. (2019). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*, 27, 170. DOI: 10.1111/wrr.12690
- [9] Derakhshandeh, H., Aghabaglou, F., McCarthy, A., Mostafavi, A., Wiseman, C., & Bonick, Z. (2020). A Wirelessly Controlled Smart Bandage with 3D Printed Miniaturized Needle Arrays. *Adv. Funct. Mater.*, 30(13), 1-11. DOI: 10.1002/adfm.201905544
- [10] Dhiya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings - a review. *BioMedicine*, (5), 22. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9
- [11] Dubhashi, S. P., & Sindwani, R. D. (2015). A Comparative Study of Honey and Phenytoin Dressings for Chronic Wounds. *The Indian Journal of Surgery*, 77(3), 1209-13. DOI: 10.1007/s12262-015-1251-6
- [12] ElHeneidy, H., Omran, E., Halwagy, A., Al-Inany, H., Al-Ansary, M., & Gad, A. (2016). Amniotic membrane can be a valid source for wound healing. *International Journal of Women's Health*, (8), 225. DOI: 10.2147/ijwh.s96636
- [13] Ferraro, N. M., Dampier, W., Weingarten, M. S., & Spiller, K. L. (2017). Deconvolution of heterogeneous wound tissue samples into relative macrophage phenotype composition via models based on gene expression. *Integrative Biology*, (9), 328. DOI: 10.1039/c7ib00018a
- [14] Ferroni, L., Gardin, C., De Pieri, A., Sambataro, M., Seganfredo, E., Iacopi, E., ... & Piaggese, A. (2017). Treatment of diabetic foot ulcers with Therapeutic Magnetic Resonance (TMR (R)) improves the quality of granulation tissue. *European Journal of Histochemistry*, (61), 186. DOI: 10.4081/ejh.2017.2800
- [15] Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.*, 34(3), 599-610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
- [16] Houghton, P. E. (2017). Electrical stimulation therapy to promote healing of chronic wounds: a review of reviews. *Chronic Wound Care Management and Research*, (4), 25-44. DOI: 10.2147/CWCMR.S101323
- [17] Hu, Z. C., Chen, D., Guo, D., Liang, Y. Y., Zhang, J., Zhu, J. Y., & Tang, B. (2015). Randomized clinical trial of autologous skin cell suspension combined with skin grafting for chronic wounds. *The British journal of surgery*, (102), 117. DOI: 10.1002/bjs.9688
- [18] Jones, E. M., Cochrane, C. A., & Percival, S. L. (2015). The Effect of pH on the Extracellular Matrix and Biofilms. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, (4), 431. DOI: 10.1089/wound.2014.0538
- [19] Jovic, T., Jessop, Z. M., Slade, R., Dobbs, T. D., & Whitaker, I. (2017). The Use of Keystone Flaps in Periarticular Wound Closure: A Case Series. *Frontiers in Surgery*, (4), 68. DOI:10.3389/fsurg.2017.00068
- [20] Kirsner, R., Dove, C., Reyzelman, A., Vayser, D., & Jaimes, H. (2019). A prospective, randomized, controlled clinical trial on the efficacy of a single-use negative pressure woundtherapy system, compared to traditional negative pressure wound therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities. *Wound Repair Regen*, 27(5), 519-29. DOI: 10.1111/wrr.12727
- [21] Konstantinow, A., Arnold, A., Djabali, K., Kempf, W., Gutermuth, J., Fischer, T., & Biedermann, T. (2017). Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology:JEADV*, (31), 2104. DOI: 10.1111/jdv.14489
- [22] Kuzmenko, O. O., Liakhovskiy, V. I., & Horodova-Andrieieva, T.V. (2018). Вплив терапії від'ємним тиском на мікробне забруднення гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи [Vplyv terapii vid'emnym tyskom na mikrobne zabrudnennia hniinonekrotichnykh uskladnen syndromu diabetichnoi stopy]. *Хірургія України - Khirurgiia Ukrainy*, (4), 44-7. DOI: http://doi.org/10.3978/SU2018-4-44
- [23] Kyaw, B. M., Jarbrink, K., Martinengo, L., Car, J., Harding, K., & Schmidtchen, A. (2018). Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta Derm Venereol.*, 98(1), 157-8. DOI: 10.2340/00015555-2786
- [24] La Fontaine, J., Lavery, L. A., Hunt, N. A., & Murdoch, D. P. (2014). The role of surgical off-loading to prevent recurrent ulcerations. *Int J Low Extrem Wounds*, (13), 320-334. DOI: 10.1177/1534734614555002
- [25] Lim, K., Free, B., & Sinha, S. (2015). Modified TIME-H: a simplified scoring system for chronic wound management. *J Wound Care*, 24(9), 415-9. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.9.415
- [26] Meloni, M., Izzo, V., Vainieri, E., Giurato, L., Ruotolo, V., & Uccioli, L. (2015). Management of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *World J Orthop.*, 6(4), 387-93. DOI: 10.5312/wjo.v6.i4.387
- [27] Miller, C. S., Burgard, B., Zimmerman, M., Vogt, T., & Pfuhrer, C. (2016). On the significance of negative-pressure wound therapy with instillation in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14(8), 786-95. DOI: 10.1111/ddg.13038
- [28] Mirza, R. E., Fang, M. M., Weinheimer-Haus, E. M., Ennis, W. J., & Koh, T. J. (2014). Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice. *Diabetes*, (63), 1103. DOI: 10.2337/db13-0927
- [29] Mulder, G., Tenenhaus, M., & D'Souza, G. F. (2014). Reduction of diabetic foot ulcer healing times through use of advanced treatment modalities. *Int J Low Extrem Wounds*, (13), 335-346. DOI: 10.1177/1534734614557925
- [30] National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. (2014). Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Osborne Park, Australia.
- [31] Niederauer, M. Q., Michalek, J. E., & Armstrong, D. G. (2017). A Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Comparing Continuous Diffusion of Oxygen Therapy to Sham Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Diabetes Science and Technology*, (11), 883. DOI: 10.1177/1932296817695574
- [32] O'Donnell, T. F., Jr. Passman, M. A., & Marston, W. A. (2014). Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.*, (60), 3-59. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.049

- [33] Pang, Q., Lou, D., Li, S., Wang, G., Qiao, B., & Dong, S. (2020). Smart Flexible Electronics-Integrated Wound Dressing for Real-Time Monitoring and On-Demand Treatment of Infected Wounds. *Adv Sci (Weinh)*, 7(6), 1902673. DOI: 10.1002/advs.201902673
- [34] Petrenko, O. M. (2015). Вакуум-терапія у комплексному лікуванні хронічних ран нижніх кінцівок [Vacuum therapy in the complex treatment of chronic wounds of the lower extremities]. *Харківська хірургічна школа - Kharkiv Surgical School*, (6), 149-54. URL: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/16/6-2015-pdf>
- [35] Rashidi, S., Yadollahpour, A., Jalilifar, M., Naraqi, A. M., & Rezaee, Z. (2015). Laser Therapy for Wound Healing: A Review of Current Techniques and Mechanisms of Action. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, (12), 217-23. DOI: 10.13005/bbra/1626
- [36] Ribeiro, J., Pereira, T., Amorim, I., Caseiro, A. R., Lopes, M. A., Lima, J., ... & Luis, A. L. (2014). Cell Therapy with Human MSCs Isolated from the Umbilical Cord Wharton Jelly Associated to a PVA Membrane in the Treatment of Chronic Skin Wounds. *International Journal of Medical Sciences*, (11), 979. DOI: 10.7150/ijms.9139
- [37] Scheck, M. S. (2023). Experiences implementing hydrocolloid dressings after caesarean section. *Journal of Wound Care*, (4), 32. DOI: 10.12968/jowc.2023.32.4.200
- [38] Snyder, R. J., Frykberg, R. G., & Rogers, L. C. (2014). The management of diabetic foot ulcers through optimal off-loading building consensus guidelines and practical recommendations to improve outcomes. *J Am Podiatr Med Assoc*, (104), 555-567. DOI: 10.7547/8750-7315-104.6.555
- [39] Totty, J. P., Bua, N., Smith, G. E., Harwood, A. E., Carradice, D., Wallace, T., & Chetter, I. C. (2017). Dialkylcarbamoyl chloride (DACC)-coated dressings in the management and prevention of wound infection: a systematic review. *Journal of wound care*, (26), 107. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.3.107
- [40] Weller, C. D., Team, V., & Sussman, G. (2020). First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. *Front Pharmacol.*, (11), 155. DOI: 10.3389/fphar.2020.00155
- [41] Wolcott, R., Sanford, N., Gabriliska, R., Oates, J. L., Wilkinson, J. E., & Rumbaugh, K. P. (2016). Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *Journal of Wound Care*, (25), 33. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.sup10.s33
- [42] Zhang, C. Y., Lim, J., Jeon, H. H., Xu, F. X., Tian, C., Miao, F., Hameedaldeen, A., & Graves, D. T. (2017). FOXO1 deletion in keratinocytes improves diabetic wound healing through MMP9 regulation. *Scientific Reports*, 7(1), 10565. DOI: 10.1038/s41598-017-10999-3
- [43] Zhang, L., Weng, C., Zhao, Z., & Fu, X. (2017). Extracorporeal shock wave therapy for chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*, 25(4), 697-706. DOI: 10.1111/wrr.12566
- [44] Zhou, K., Ma, Y., & Brogan, M. S. (2015). Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor. *Medical hypotheses*, (85), 399. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.06.017

#### THE MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS DEPENDING ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF THE WOUND PROCESS

**Pokydko M. I., Balabuieva V. V., Filippov S. V., Zarezenko T. P., Ordatii A. V., Bohachuk M. H.**

**Annotation.** The treatment of chronic wounds remains a challenging problem for clinicians and consumes a large amount of health care resources worldwide. The definition of "chronic wound" even nowadays causes many discussions among doctors and scientists. The bibliosemantic method and the method of systematic analysis were used to search for information and study the modern view on the treatment of chronic wounds. Researched scientific sources in the following databases: Pub Med, Web of Science, MEDLINE, Scopus, Google Scholar. Thus, the results of our analysis established that at present there is no single "correct" method of treatment and requires the clinician to find an individual approach to each specific case. This problem requires a multidisciplinary approach to treatment, the development of new and improvement of existing treatment methods, as well as further research into the mechanisms affecting the wound healing process.

**Keywords:** chronic wounds, wound bed preparation, stromal vascular fraction, PRP therapy, negative pressure therapy, biomaterials.

---