https://doi.org/10.17116/hirurgia2017761-64

Аутоплазмотерапия в колопроктологии

Д.м.н., проф. Н.Н. КРЫЛОВ[1]*, к.м.н. Л.В. ЛЯТИФОВА[2]

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; [2]Азербайджанский медицинский университет, Баку, Республика Азербайджан

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами, хронический парапроктит, анальная трещина, пилонидальный синус.

Autoplasmotherapy in coloproctology

N.N. KRYLOV, L.V. LYATIFOVA

First Moscow State medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Keywords: platelet-rich plasma, treatment, chronic paraproctitis, anal fissure, pilonidal sinus, colon anastomosis.

Исследования регенерации тканей привели к разработке различных продуктов, помогающих стимулированию выработки биологических факторов, способствующих заживлению. Использование аутологичных и рекомбинантных продуктов быстро расширило возможности клинической медицины в манипулировании факторами роста с целью улучшения восстановления различных тканей. Плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ), — это один из таких примеров. Заживляющие свойства ПОТ были использованы в клинической практике для повышения концентрации аутологичных факторов роста и секреторных белков, влияющих на процессы регенерации на клеточном уровне. Есть мнение, что ПОТ усиливает пролиферацию и дифференциацию клеток, вовлеченных в процесс регенерации тканей.

ПОТ-продукты, известные также как обогащенный тромбоцитами концентрат, тромбоцитарный гель или препарат, насыщенный факторами роста, исследовали в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в области челюстно-лицевой и общей хирургии, травматологии и спортивной медицины. Приготовление обогащенной тромбоцитами аутоплазмы является малоинвазивным, недорогим и простым методом получения естественных аутологичных факторов роста [1, 2].

ПОТ получают методом центрифугирования цельной крови. Путем венопункции забирают 36 мл крови, ее распределяют по 9 мл в 4 пробирки со свертывающим компонентом. Затем эти пробирки центрифугируют при 1800 об/мин в течение 8 мин для разделения клеток и плазмы, после чего из каждой пробирки забирают наиболее богатую тромбоцитами среднюю фракцию объемом 1 мл [2, 3]. ПОТ или вводят инъекционно в зону патологического очага, или аппликируют на раневую поверхность [4].

Тромбоциты играют важную роль в процессе заживления поврежденных тканей, так как они выделяют α-гранулы, содержащие следующие факторы роста: тромбоцитарный фактор роста — PDGF, эпидермальный фактор роста — pDEGF, трансформирующий фактор роста — TGF (α и β), сосудистый фактор эндотелиального роста — VEGF, EGF, фибробластический фактор роста — FGF и инсулиноподобный фактор роста — IGF. Эти факторы роста дают различные биологические эффекты **(см. таблицу)**.

Кроме того, α-гранулы являются источником цитокинов, хемокинов и других белков [5], вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию и созревание клеток. За счет антибактериальных и фунгицидных свойств тромбоциты способны предотвращать инфекцию. Вместе с тем они содержат протеазы (металлопротеаза-4 и факторы коагуляции), лизосомные гранулы, секретирующие катепсин D и F, кислотные гидролазы, эластазы и лизоцим [6, 7]. Использование этих компонентов ПОТ при лечении заболеваний толстой кишки, требующих надежной регенерации ткани, может способствовать достижению положительных результатов.

У пациентов с рецидивной транссфинктерной и супрасфинктерной анальной фистулой риск послеоперационных осложнений (как повторного рецидива, так и недостаточности сфинктера) довольно высок [8, 9]. В связи с этим в последние годы предпринимали попытки консервативного лечения этого заболевания. Методы консервативной терапии включают использование различных видов биологического клея или пробки для обтурации внутреннего отверстия фистулы.

В литературе сообщают об использовании «аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами», как одного из элементов многоэтапного лечения анальной фистулы

© Н.Н. Крылов, Л.В. Лятифова, 2017

*e-mail: nnkrylov01@yandex.ru

Биологические эффекты тромбоцитарных факторов роста

Фактор роста	Действие
PDGF aa PDGF bb PDGF ab	Митогены мезенхимальных стволовых клеток, способствуют синтезу внеклеточного матрикса
EGF	Стимулирует пролиферацию и дифференциацию эпидермальных клеток
TGFα TGFβ	Способствуют синтезу коллагена, стимулируют синтез ДНК, пролиферацию разных клеток
PDEGF	Стимулирует ангиогенез, активизирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, заживление кожной раны
IGF (I, II)	Стимулирует пролиферацию и дифференциацию остеобластов, активизирует ангиогенез, стимулирует пролиферацию фибробластов и заживление мышечной ткани
VEGF ECGF	Стимулируют ангиогенез, антиапоптоз
βFGF	Стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов, ускоряет заживление мышечной ткани, экспрессию костной ткани

[9]. Первый этап включал введение в свищевой ход неплотно фиксированной лигатуры с целью дренирования и лечения воспалительного процесса. На втором этапе в свищ была введена ПОТ. В результате у 75% пациентов отмечалось выздоровление.

S. Hagen и соавт. [10] у 10 больных с высокой транссфинктерной фистулой использовали двухэтапный метод, включающий введение ПОТ. На первом этапе дренировали свищевой ход, затем вводили в полость свища ПОТ и закрывали его внутреннее отверстие лоскутом слизистой оболочки. Спустя 2 года рецидив был обнаружен у 10% больных.

A. Moreno-Serrano и соавт. [11] провели проспективное исследование, включающее 23 пациента с анальной фистулой (простой и сложной). Результаты лечения с применением ПОТ (без формирования резидуальной недостаточности сфинктера) удовлетворили пациентов.

A. Kucharczyk и соавт. [12] сообщают об использовании ПОТ в двух наблюдениях при рецидиве анального свища как дополнение к хирургическому лечению [12]. В обоих наблюдениях был зарегистрирован рецидив болезни через 2 и 6 мес соответственно.

Анальная трещина — распространенная причина прокталгии, часто без тенденции к самостоятельному заживлению. В основе заболевания лежит стойкий спазм внутреннего анального сфинктера, приводящий к ишемии анодермы. Существуют разные методы лечения этого заболевания [13]. Закрытая боковая внутренняя сфинктеротомия — очень эффективный метод, но может привести к недержанию стула. Химическая сфинктеротомия путем нанесения крема нитроглицерина оказывает побочное действие в 30—40% наблюдений и имеет относительно низкую эффективность [14].

A. Jamshidzadeh и соавт. [15] использовали в лечении хронической и острой анальной трещины гидрогель лизата тромбоцитов. Они проводили рандомизированное исследование: пациентов с трещиной разделили на две группы. Больные основной группы получали гидрогель с тромбоцитарными факторами роста и свечи ректол, больные контрольной группы — плацебо и те же свечи. Результаты лечения в основной группе и в группе получавших плацебо существенно не различались. Авторы объяснили этот факт относительно высокой эффективностью ректола, «размывавшего» эффект тромбоцитарного гидрогеля.

D. Solovyev [16] изучил эффективность ПОТ в лечении хронической анальной трещины. В основную группу были включены 24 больных, которым после иссечения трещины интраоперационно вводили аутологичную ПОТ. Контрольную группу составили 25 человек, в этой группе осуществляли только иссечение трещины. Осложнений и рецидива в обеих группах не было. В то же время уровень боли в послеоперационном периоде по ВАШ (визуальной аналоговой шкале) в основной группе был 3±1 балл, в контрольной — 5±1 балл; через 6 нед полное заживление раневого дефекта в основной группе отмечено у 77,8% больных, в контрольной группе — у 61,1% пациентов.

Базовым принципом хирургического лечения крестцово-копчиковой пилонидальной болезни является полное иссечение свища. Идеальное лечение должно соответствовать следующим критериям: простота ухода за раной, низкий уровень рецидива, минимальная послеоперационная боль, ранняя активность больного, низкая стоимость. Поиск идеального метода лечения этого недуга продолжается до сих пор. Единственной альтернативой хирургическому методу с доказанной эффективностью пока считают введение фенола.

M. Spyridakis и соавт. [17] проанализировали результаты лечения 52 больных. В 22 наблюдениях производили только иссечение свища с вторичным закрытием операционной раны, в основной группе (n=30) после операции дополнительно вводили ПОТ. В группе, получавшей ПОТ, стоимость лечения была несколько больше (p<0,01). Однако для полного заживления хирургической раны таким больным требовалось в среднем 24 дня, в контрольной группе — уже более 30 дней (p<0,01). В основной группе нормальная активность пациентов восстановилась в среднем через 17 дней после операции, в контрольной группе (без применения ПОТ) этот период составил около 25 дней.

Ö. Karahan и соавт. [18] изучали результаты введения геля, содержащего ПОТ, пациентам с пилонидальной болезнью. Лечение проводили в амбулаторных условиях под местной анестезией. Оно включало: 1) расширение входного отверстия синусового хода, удаление содержимого, кюретаж эпидермиса; 2) для ускорения заживления вокруг входного отверстия иссекли кожу приблизительно на 1 мм; 3) полость остаточного свищевого хода промывали физиологическим раствором; 4) в нее вводили гель, со-

держащий ПОТ. Рану вели под стерильной повязкой, после процедуры рекомендовали парацетамол при болях, антибиотиков не назначали.

Больные посещали клинику через 1, 2, 4, 12, 16 нед, 6 мес и спустя год. При каждом визите оценивали размер полости и наличие входного отверстия синусового хода. Эффективность лечения определяли на основании жалоб пациентов, наличия видимой полости или входного отверстия синуса. Случаи уменьшения размера полости, существования остаточного отверстия трактовали как неполное выздоровление. Сохранение прежнего размера остаточной полости оценивали как продолжение болезни. В конце 2-й недели в случае неполного выздоровления или продолжения болезни процедуру повторяли.

В результате в конце 1-й недели у 48% (n=24) больных было достигнуто выздоровление. В конце 2-й недели полное закрытие отмечено в 70% (n=84) наблюдений, остальным 15 (30%) пациентам снова вводили ПОТ. На 30-й день введения ПОТ в 96% наблюдений констатировано полное выздоровление. Среднее время до полного излечения при аппликации ПОТ составило 14 сут (7—30 дней). В течение последующих 15 мес рецидивов не выявили.

Е.Е. Ачкасов и соавт. [19] также применяли ПОТ в лечении эпителиального копчикового хода: в 136 наблюдениях выполняли только оперативное лечение, в 112 наблюдениях использовали оперативное лечение с дополнительным введением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. При анализе отдаленных результатов лечения через 6—12 мес установлено, что применение ПОТ позволяет сократить срок до полного заживления раны на 30%.

M. Bahar и соавт. [20] изучали эффективность применения ПОТ с целью снижения интенсивности боли у пациентов с нагноившейся пилонидальной кистой после операции с общирным удалением воспаленных и рубцовых тканей. Отмечено значительное уменьшение интенсивности боли в послеоперационном периоде: по ВАШ в течение первой недели пациенты основной группы (с применением ПОТ) оценивали интенсивность боли в среднем на 3,081±0,4932 балла, контрольной группы — на 7,054±0,328 балла (p=0,000), на четвертой неделе эти показатели составили 1,000±0,00 и 1,973±0,164 балла соответственно (p=0,000).

D. Filomia и соавт. [21] описали наблюдение успешного применения геля с ПОТ при рецидиве пилонидального синуса [21].

S. Yol и соавт. [22] изучали в эксперименте влияние ПОТ на заживление толстокишечного анастомоза. Животных разделили на три группы: в первой (контрольной) толстокишечный анастомоз ничем не защищали, во второй группе на анастомоз аплицировали ПОТ, в третьей группе анастомоз дополнительно укрывали фибриновой пленкой. На 7-й день послеоперационного периода измеряли давление разрыва тканей в области анастомоза, определяли в них уровень гидроксипролина (важен для образования коллагена и эластина, способствует регенерации тканей, заживлению ран), выполняли гистологическое исследование. Установили, что давление, необходимое для разрыва анастомоза, и уровень гидроксипролина достоверно выше в группе с использованием ПОТ, а воспалительная инфильтрация клеток, интенсивность развития фибробластов и продукция коллагена меньше, чем в двух других группах. Авторы пришли к выводу, что при формировании толстокишечного анастомоза для профилактики несостоятельности швов, особенно при нарушениях заживления ран, целесообразно использовать ПОТ.

Аналогичные результаты в эксперименте получили B. Zhou и соавт. [23], изучавшие влияние геля, содержащего ПОТ, на заживление и прочность толстокишечных анастомозов. Даже в условиях неушитой раны брюшной стенки ПОТ-гель адекватно предотвращал нарушение заживления анастомоза.

Таким образом, цитированные работы демонстрируют успешные попытки применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях колопроктологической практики. Безопасность, доступность и низкая стоимость являются преимуществами этого метода. Однако необходимы дальнейшие исследования, достоверно подтверждающие его клиническую эффективность при лечении колопроктологических заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ачкасов Е.Е., Ульянов А.А., Безуглов Э.Н. и др. Использование обогащенной тромбоцитарными факторами роста аутоплазмы в хирургии и травматологии. *Хирургия.* 2014;9:48-54. [Achkasov EE, Ulyanov AA, Bezuglov EN, i dr. Autoplasma enriched with platelet derived growth factor in surgery and traumatology. *Khirurgiya.* 2014;9:48-54. (in Russ.)].
2. Башкина А.С., Широкова Л.Ю., Абросимова У.Б., Бахтиярова Т.И., Носков С.М. Обогощенная тромбоцитами плазма в лечении болевого синдрома большого вертела. *«Спортивная медицина: наука и практика» — научно-практический журнал.* 2012;1:7-10. [Bashkina AS, Shirokova LYu, Abrosimova UB, Bakhtiyarova TI, Noskov SM. Platelet-rich plasma in treatment for greater trochanteric pain syndrome. *«Sports medicine: research and practice» — research and practical journal.* 2012;1:7-10. (In Russ.)].
3. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surgery.* 2004;62:489-496. https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003
4. Flardo G, Kon E, Della Villa S, et al. Use of platelet-rich plasma injection for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.* 2010;34:909-915. https://doi.org/10.1007/s00264-009-0845-7
5. Anand SX, Viles-Gonzales JF, Badimon JJ, et al. Membrane-associated CD40L and sCD40L in atheronhrombotic disease. *Throm Haemost.* 2003;90:377-384. https://doi.org/10.1160/th03-05-0268
6. Antiua E, Andia I, Ardonza B, et al. Autologous platelets as a sourse of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15. https://doi.org/10.1160/th03-07-0440
7. Badade PS, Mahale SA, Panjwani AA, Vaiday PD, Qarang AD. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin. *Indian J Dent Res.* 2016;27(3):300-304. https://doi.org/10.4103/0970/ 186231
8. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP et al. Repair of fistulas in ano using fibrin adhesive: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:944-950. https://doi.org/10.1007/bf02234135
9. Sentovich SM. Fibrin glue for all anal fistulas. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:158-161. https://doi.org/1016/S1091-255x(01)80028-7
10. Van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet derived grow factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal study. *Colorectal Dis.* 2011;13:215-218. https://doi.org/10.1111/j.14-63-1318.2009/01991.x

11. Moreno-Serrano A, Gargia-Diaz JJ, Ferrer-Marquez M, et al. Using autologous platelet-rich plasma for the treatment of complex fistulas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(3):123-128. https://doi.org/10.17235/reed.2016.3946/2015
12. Kucharczyk A, Kolodziejczak M, Sudol-Sponishka I, Bielecki K. Autologous growth factors used for the treatment of recurrent fistula-in-ano preminary results. *Tech Coloproctol.* 2014;18:317-318. https://doi.org/10.1007/s10151-012-0954-y
13. Крылов Н.Н. Лечение хронической анальной трещины. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2015;6(37):114-119. [Krylov NN. Lechenie hronicheskoj anal'noj treshchiny. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2015;6(37):114-119. (In Russ.)].
14 Digennaro R, Pecorella G, La Manna S, Alderiso A, et al. Prospective multicenter observational trial on the safety and efficacy of LEVORAG Emulgel in the treatment of acute and chronic anal fissure. *Tech Coloproctol.* 2015;19(5):287-292. https://doi.org/10.1007/s10151-015-1289-2
15. Akram Jamshidzadeh, Zeynab Mardani, Leila Ghahramani et al. Topical Platelet lysate Hydrogel in Patients with Anal Fissure. *Ann Colorectal Res.* 2014;2(3):2466. https://doi.org/10.1779/acr-24266
16. Dimitry Solovyev. *The use of Platelet-rich-plasma in the treatment of patients with chronic anal fissure.* Budapest Proctology Meeting: How We Do It? November 24—26, 2016. Budapest: Hungary. 2016;13. Accessed November 2016. Available at: www.proctologybpmeeting.hu; www.convention.hu
17. Spyridakis M, Christodoulidis G, Chatzitheofilou C, Symeonids 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 J Surg.* 2009;33(8):1764-1769. https://doi.org/10.1007/s00268-009-0046-y
18. Ömer Karahan, Barış Sevinç, Gurcan Şimşek, Recep Demirgül. Minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease using platelet-rich plasma. *Transl Surg [serial online]* 2016 [sited 2016 Dec 14];1:14-17. https://doi.org/10.4103/2468-5585.179563
19. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Ан В.К., Штейнердт С.В. Возможности применения тромбоцитарных факторов роста в проктологии. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2012;2:7:511-512. Ссылка активна на 2012. Доступно по: www.z70391.inbox.ru/varzin/moodle/file.php/1/itog/t.7ch.2.pdf [Achkasov EE, Bezuglov EN, Ul'yanov AA, An VK, Shteinerdt SV. Vozmozhnosti primeneniya trombotsitatarykh faktorov rosta v proktologii. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potensiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2012;2:7:511-512. (In Russ.). Aktivna na 2012. Ssylka dostupno po: www.z70391.inbox.ru/varzin/moodle/file.php/1/itog/t.7ch.2.pdf]
20. Mostafa Mehrabi Bahar, Mohsen Ali Akbarian, Aki Azadmand. Investigating the Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma on Pain in Patients With Pilonidal Abscess Treated With Surgical Removal of Extensive Tissue. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2013;15(11):6301. https://doi.org/10.5812/ircmj.6301
21. Filomia D, Ventura C, Creschibene A, Almolla J, Napolitano M. Treatment of pilonidal sinus disease with autologous platelet-rich plasma. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(6):704-706. Accessed December 2013. Available at: www.sidemast.org/download/sidemast_20140401124048.pdf
22. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Kucukkartallar T, Esen H, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res.* 2008;146(2):190-194. https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.05.015
23. Zhou B, Ren J, Ding C, Wu Y, Chen J, et al. Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen. *Injury.* 2014;45(5):864-858. https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.01.018