

Використання клітинних технологій у комплексному лікуванні пацієнтів із трофічними венозними виразками

Д.Б. Домбровський, Ю.В. Оліник

*Буковинський державний медичний університет, кафедра хірургії №1;
Чернівецька обласна клінічна лікарня, відділення хірургії судин, Чернівці***Реферат**

Враховуючи масштабність та розповсюдженість захворювання в людській популяції, пошук нових і доповнення існуючих методів комплексного лікування трофічних виразок нижніх кінцівок є актуальним питанням сучасної медицини. Завдяки величезній біологічній цінності кордової крові її розглядають, як джерело стовбурових клітин на рівні з іншими джерелами. Метою роботи було оцінити та порівняти результати лікування хворих із хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок, ускладненою трофічною виразкою, резистентною до стандартної терапії після трансплантації стовбурових клітин кордової крові та без неї. Пацієнтам, які в анамнезі перенесли оперативні втручання по корекції венозної гіпертензії, мали виразковий дефект не менше 2-х років на тлі базисної терапії під епідуральною анестезією пункційно під виразку вводилась клітинна суспензія. Індекс швидкості загоєння визначали за формулою Попової у модифікації Гірка Е.І., Кравцова Є.А. У результаті проведеного дослідження встановлено, що процес загоєння у пацієнтів дослідної групи розпочинався з перших діб після трансплантації зі зменшення периферичного набряку та запальної гіперемії м'яких тканин навколо виразки, майже не залишається «мінус тканини», грануляції спочатку активно наростають, піднімаючи дно виразки до рівня дерми, а далі процес загоєння, в основному, відбувався за рахунок крайової епітелізації. Індекс швидкості загоєння виразкового дефекту у пацієнтів дослідної та контрольної груп різнився протягом усього періоду спостереження і у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин кордової крові у 1,5-2 рази вище ніж у пацієнтів, яким проводилась стандартна консервативна терапія. Трансплантація клітин кордової крові призводить до активації власних регенеративних резервів організму та впливу на різні ланки патогенезу розвитку трофічних виразок венозного генезу, що зі свого боку прискорює загоєння виразкового дефекту.

Ключові слова: трофічна виразка, кордова кров, індекс загоєння.

The use of cell technologies in the complex treatment of patients with venoustrophic ulcers

D.B. Dombrovskiy, Yu.V. Olinyk

*Higher State Educational Establishment of Ukraine Bukovinian State Medical University, Surgery Department №1;
Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Department of Vascular Surgery***Abstract**

The high prevalence of the disease in the population, the need to search for new and improve existing methods of complex treatment of lower extremity trophic ulcers made it a topical issue of modern medicine. Due to the enormous biological value of cord blood, it is regarded as one of the main stem cell sources. The aim of this study was to evaluate and compare the results of treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities, complicated by trophic ulcer, resistant to standard therapy after and without cord blood stem cell transplantation. Patients who had a history of surgical intervention for the correction of venous hypertension had a non-healing effect of at least 2 years on the background of basic therapy under epidural anesthesia punctually under the ulcer cell suspension was injected. The healing rate index was determined by Popova's formula in the modification of Girka E.I., Kravtsova E.A. The healing process in the patients of the main group began on the first day after transplantation with the reduction of pericellular edema and inflammatory hyperemia of the soft tissues around the ulcer, almost no "minus tissue" was observed, granulation initially actively built up, raising the bottom of the ulcer dermal level, and the healing process was mainly due to marginal epithelialization. The healing rate index of the ulcer defect in the main and control groups varied throughout the observation period and in patients after cord blood stem cell transplantation was 1.5-2 times higher than in patients treated with standard conservative therapy. Cord blood cell transplantation leads to activation of the body's own regenerative reserves and influences the various pathogenic chains of the development of venous trophic ulcers and accelerates its healing.

Key words: Trophic ulcer, cord blood, healing index.

Вступ. Венозна гіпертензія є основним чинником розвитку трофічних порушень та ініціює цілий каскад патологічних реакцій на субклітинному, клітинному та тканинному рівнях. За даними літератури, в США та країнах Західної Європи захворюваність на трофічні виразки трапляються у 40-60 осіб на 1000 населення і більше 70% з них викликані венозною гіпертензією. У Великій Британії щороку витрачають 300-400 мільйонів фун-

тів стерлінгів на лікування даної патології [1]. За даними наукового дослідження «ДЕТЕКТ», проведеного на базі Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, під впливом консервативної терапії тривалістю до чотирьох місяців, загоєння венозних трофічних виразок відбувається лише в 50% випадків. Після двох років лікування не загоюється 20%, після п'яти років – 8% виразок залишаються відкритими. Згід-

но з рекомендаціями Товариства судинної хірургії та Американського венозного форуму (2014) у разі безуспішності традиційного місцевого лікування венозних виразок упродовж 4-6 тижнів, якщо площа виразки зменшується менш ніж на 30%, лікар повинен розглянути можливість додаткового лікування [2]. У дослідженні M. Perrin та A.A. Ramelet (2011) доведена ефективність веноактивних препаратів у лікуванні хронічної венозної недостатності, проте патогенез розвитку та загоєння вивчений недостатньо [3]. Враховуючи масштабність і розповсюдженість захворювання в людській популяції, пошук нових та доповнення існуючих методів комплексного лікування трофічних виразок нижніх кінцівок є актуальним питанням сучасної медицини [4]. Завдяки здатності диференціюватися в різні типи клітин все частіше науковці всього світу звертають свою увагу на можливість використання клітинних технологій в лікуванні нозологій, які погано піддаються терапії існуючими методами. Завдяки величезній біологічній цінності кордової крові її розглядають як джерело стовбурових клітин на рівні з іншими джерелами: кістковим мозком, периферійною кров'ю, плацентою, жировою тканиною та іншими. Основними перевагами саме кордової крові є: висока доступність (у світі більше 200 млн. пологових на рік), проліферативна здатність у 10 разів вища, ніж у аналогічних клітин дорослої людини, відсутність ризику для здоров'я матері та дитини при заборі матеріалу, можливість використання аутологічного матеріалу (відсутність реакції "хазяїн проти трансплантата"), кількість стовбурових клітин у кордовій крові в 12 разів перевищує їхню кількість у кістковому мозку. З 2013 року наказом МОЗ України № 603 медична спільнота України, перша на пострадянському просторі, офіційно отримала право на трансплантацію стовбурових клітин людини при ішемії кінцівок, патологіях підшлункової залози, травмах та опіках.

Мета дослідження: оцінити та порівняти результати лікування хворих із хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок, ускладненою трофічною виразкою, резистентною до стандартної терапії після трансплантації стовбурових клітин кордової крові та без неї.

Матеріали та методи. Аналіз доклінічного експериментального етапу дослідження, проведеного на білих лабораторних лінійних щурах, дозволив перейти до наступного – клінічного етапу, для якого було відібрано 16 пацієнтів із трофічними виразками венозної етіології. Всі хворі отримували стаціонарне лікування в умовах відділення хірургії судин ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у період з 2015–2018 роки. Критерієм відбору були пацієнти, які в анамнезі вже перенесли оперативні втручання по корекції венозної гіпертензії, якщо такі були показані, а також час існування виразкового дефекту не менше 2-х років на тлі базисної терапії в стаціонарних та амбулаторних

умовах. Розміри хронічних венозних виразок були від 3,5×3,0 см до 8×10 см діаметром та від 0,5 см до 1,5 см глибиною. Локалізація ранових дефектів шкіри була по медіальній та латеральній поверхнях нижньої та середньої третин обох гомілок. Групу дослідження склали 7 пацієнтів, яким на тлі базисної терапії підепідуральною анестезією пункційно під виразку вводилась клітинна суспензія з наступними параметрами: вміст ядровмісних клітин – 0,11×10⁹ до 3,7×10⁹, кількість мононуклеарів – 15-60%, КУО-ГМ – (50±10) ×10³/мл, вміст гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркери CD34+ CD45+ та CD117+ CD45+, дорівнював відповідно (0,85±0,20) та (1,52±0,39)%. Життєздатність клітин – (80±10%). Дали на 5-у, 14-у та 28-у добу пацієнтам проводились заміри діаметра та об'єму трофічної виразки для визначення індексу швидкості загоєння за формулою Попової у модифікації Гірка Е.І., Кравцова Є.А. (патент 68649 «Спосіб визначення швидкості загоєння ран»). Поставлена задача вирішується в спосіб визначення швидкості загоєння рани, шляхом математичного розрахунку, що включає визначення певного інтервалу часу, згідно з винаходом, визначають величину об'єму рани в даний момент і величину об'єму рани через визначений інтервал часу і за формулою розраховують індекс загоєння рани: $(V - V_1) / \text{Індекс} = \times 100\%$, $V \times T$, де V – величина об'єму рани в даний момент; V_1 – величина об'єму рани через визначений часовий інтервал (T) T – число днів між першим і наступним вимірами. Визначення зміни об'єму рани є більш точним методом визначення швидкості загоєння ран, що дозволяє краще оцінювати динаміку ранового процесу і, отже, більш якісно лікувати рани. Для зручності розрахунків вважають, що глибокі рани (глибина більш 0,5 см) мають форму півсфери або напівеліпсоїду і їхній об'єм розраховують за формулами: Об'єм півсфери = $2/3\pi r^2$, де r – радіус кулі. Об'єм напівеліпсоїду = $2\pi abc$, де a і b – півоселіпси, c – висота (глибина рани). Запропонована формула дозволяє точно оцінити динаміку ранового процесу і, проводити більш якісне місцеве лікування [5].

Групу контролю склали 9 пацієнтів, які отримували стандартну консервативну терапію: вентоніки, антибіотики (після визначення чутливості), місцево щоденні перев'язки з вологовисихаючими пов'язками з антисептиками та еластична компресія, адже згідно з Рекомендацією European Wound Management Association (EWMA) щодо проведення компресійної терапії (Management of patients with venous leg ulcers: Challenges and Current Best Practice, 2016) компресійна терапія є першим важливим кроком у лікуванні венозних виразок [6].

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження встановлено, що процес загоєння у пацієнтів дослідної групи розпочинався з перших днів після трансплантації зі зменшення периульцелярного набряку та запаль-

ної гіперемії м'яких тканин навколо виразки. Зменшення ексудації ранової поверхні відбувалось вже з 3-ї доби, коли в групі контролю фаза ексудації продовжувалась до 7-10 доби лікування. Появу активних грануляцій на дні виразкових дефектів бачили вже з 5-ї доби у пацієнтів, що перенесли трансплантацію стовбурових клітин кордової крові. Аналогічну картину у пацієнтів з базисною терапією спостерігали лише після 14-ї доби. Протягом перших 7-10 діб після трансплантації, завдяки стимуляції власних регенеративних можливостей організму, об'єм трофічних виразок значно зменшувався. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів дослідної

групи майже не залишається «мінус тканини», грануляції спочатку активно наростають, піднімаючи дно виразки до рівня дерми, а далі процес загоєння, в основному, відбувався за рахунок крайової епітелізації, аж до повного загоєння виразок (рис. 1–4). У пацієнтів контрольної групи загоєння відбувається набагато повільніше з формуванням грубої нееластичної рубцевої тканини та збереженням «мінус тканини». Також слід відзначити значне зменшення больового синдрому у пацієнтів після трансплантації, що доводиться вдвічі меншою потребою у знеболюючих препаратах використаних в період стаціонарного лікування.



Рис. 1. 5-а доба після трансплантації.



Рис. 2. 14-а доба після трансплантації.



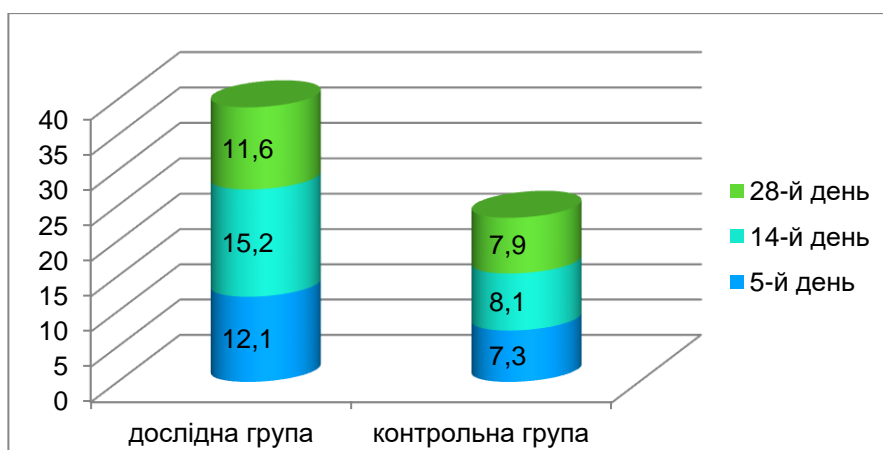
Рис. 3. 28-а доба після трансплантації.



Рис. 4. 41-а доба після трансплантації.

Індекс швидкості загоєння виразкового дефекту у пацієнтів дослідної та контрольної груп різнився протягом усього періоду спостереження і у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин кордової крові у 1,5-2 рази вище ніж у пацієнтів, яким проводилась стандартна консервативна тера-

пія. Також слід відзначити, що даний індекс швидкості був майже однаковим протягом усього періоду в пацієнтів контрольної групи, на відміну від дослідної групи, де швидкість одразу була вища та зростала до 14-ї доби, а потім поступово падала до 28-ї доби.



* різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Позитивний ефект від трансплантації стовбурових клітин кордової крові на якість та швидкість загоєння венонних трофічних виразок вбачаємо у впливі на різні ланки патогенезу розвитку виразкового ефекту, а саме: покращення мікроциркуляції внаслідок нормалізації функцій ендотелію, створення бар'єру стовбуровими клітинами для виходу формених елементів крові, стимуляція

ангіогенних процесів, вплив факторів росту клітин на процеси загоєння трофічної виразки та інші.

Висновки. Трансплантація клітин кордової крові приводить до активації власних регенеративних резервів організму та впливу на різні ланки патогенезу розвитку трофічних виразок венонного генезу, що у свою чергу прискорює загоєння виразкового дефекту.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Домбровський Д.Б. – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування, статистична обробка даних;

Оліник Ю.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті.

Список використаної літератури

1. Prevalence and ethiology of leg ulcers in Ireland / Brien J.F. et al. / Ir J. Med. Sci. 2010; 169(2): 110–2.
2. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. К.: Здоров'я, 1995. 383 с.
3. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions / Perrin M., Ramelet A.A./Eur J VascEndovasc Surg.2011 Jan;41(1):117-25. Doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.025.
4. Management of Patients With Venous Leg Ulcers: Challenges and Current Best Practice. / J Wound Care. 2016 Jun;25 Suppl 6:S1-S67. Doi: 10.12968/jowc.2016.25.Suppl6.S1.
5. Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS) and the American Venous Forum (AVF) Management of venous leg ulcers / J VascSurg. 2014 Aug;60(2 Suppl):1S-2S. Doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.058.
6. Ляховський В.І. Особливості лікування та загоювання трофічних виразок нижніх кінцівок змішаного генезу/ В.І. Ляховський, О.М. Безкорвайний, А.В. Сидоренко Клінічна хірургія Klinichnakhirurgiia. 2019 July;86(7):36-41. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.07.36.

Стаття надійшла до редакції: 23.12.2019 р.