

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

NEW TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE AT THE STAGE OF TROPHIC DISORDERS

**Yu. Shutov
K. Atamanov
Ya. Veryatin
O. Shumkov**

Summary. Trophic ulcers of the leg are the most common complication of chronic venous insufficiency of the lower extremities. It is currently believed that venous trophic ulcers occur in 2 % to 4–5 % of the adult population of industrialized countries. After 65 years, the frequency of venous trophic ulcers increases 3 or more times, reaching 3–6 %. According to the European Community, in the next 10 years the number of patients with venous ulcers will increase by 20 %. In the general structure of skin trophic disorders, ulcers of venous etiology account for 70–75 %. Despite significant progress in diagnosis and treatment, only 50% of venous trophic ulcers with complex treatment heal within the next 4 months, 20 % of patients remain non-healing within 2 years, and in 8 % ulcers do not heal within 5–summer observation. Even in the case of complete closure of the ulcer, the relapse rate remains at 6–15 %. It follows from this that the treatment of trophic ulcers is a difficult and not always solvable process. Data obtained in recent years on the biological processes occurring in chronic wounds at the cellular and molecular level have made it possible to expand the understanding of the pathogenesis of trophic ulcers and propose new approaches to the treatment of venous trophic ulcers. In our opinion, the most justified and promising in the treatment of long-term non-healing ulcers is the use of regenerative medicine methods, including those based on the use of platelet-enriched autoplasm containing growth factors in natural biological concentrations, especially those that manifest themselves in conditions of restoring the drainage and detoxification function of a given anatomical region. We have developed and put into practice a method for treating venous trophic ulcers through injection subulcerous use of platelet-enriched autoplasm in combination with regional lymphostimulation (Patent No. 2639123 dated 12/19/2017). As the results of the study showed, using this method of treatment in 4 weeks, complete epithelization of the venous trophic ulcer was achieved in 70 % of patients, i.e. accelerate the process of epithelization of venous trophic ulcers by 3.5 times compared to the second comparison group.

Keywords: chronic venous insufficiency, lymphostimulation platelet-enriched autoplasm, varicose veins, trophic ulcer.

Шутов Юрий Миронович

д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
yumshutov@mail.ru

Атаманов Константин Викторович

д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
atamanov@hotmail.com

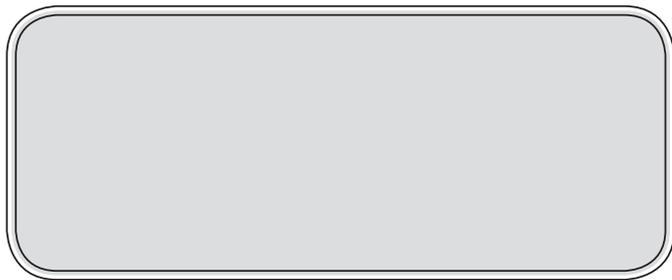
Верятин Яков Альбертович

Ассистент, ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
12.jacov@gmail.com

Шумков Олег Анатольевич

д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр. Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Новосибирск
Shumkov@gmail.com

Аннотация. Трофические язвы голени являются самым распространенным осложнением хронической венозной недостаточности нижних конечностей. В настоящее время считается, что венозные трофические язвы встречаются от 2 % до 4–5 % взрослого населения индустриально развитых стран. После 65 лет частота венозных трофических язв возрастает в 3 и более раз, достигая 3–6 %. По данным Европейского сообщества в ближайшие 10 лет количества больных с венозными язвами увеличится на 20 %. В общей структуре нарушений трофики кожи язвы венозной этиологии составляют 70–75 %. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, только у 50 % венозных трофических язв при комплексном лечении заживают в течении 4-х ближайших месяцев, незаживающими в течении 2-х лет остаются у 20 % больных, а в 8 % язвы не заживают при 5-летнем наблюдении. Даже в случае полного закрытия язвенного дефекта частота рецидивов остается на уровне 6–15 %. Из этого следует, что лечение трофических язв трудный и далеко не всегда решаемый процесс. Полученные в последние годы данные о биологических процессах, протекающих в хронических ранах на клеточно-молекулярном уровне, позволили расширить представление о патогенезе трофической язвы и предложить новые подходы к лечению венозной трофической язвы. По нашему мнению, наиболее оправданным и перспективным в лечении длительной незаживающей язвы является применение методов регенеративной медицины, в том числе основанных на использовании обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, содержащих факторы роста в естественных биологических концентрациях, особенно, проявляющих себя в условиях восстановления дренажно-детоксикационной функции данного анатомического региона. Нами разработан и применен на практике способ лечения венозных трофических язв путем инъекционного субульцерозного использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с регионарной лимфостимуляцией (Патент



Введение

Венозная трофическая язва представляет собой дефект кожи и глубжележащих тканей голени, возникающий в результате хронического нарушения венозного оттока и не заживающий в течение 6 недель. По мнению Сапелкина С.В. (2006) «Трофическая язва — это дефект тканей с малой тенденцией к заживлению, возникший на фоне нарушений реактивности, вследствие внешних и внутренних причин и который по своей интенсивности выходит за пределы адаптационных возможностей организма».

Длительно существующая варикозная болезнь нижних конечностей, приводящая к хронической венозной недостаточности, создают условия для присоединения гнойной и микотической инфекции, частота которых достигает около 75 % [1].

В условиях венозного стаза и флебогипертензии, имеющиеся на поверхности эндотелиальных клеток специфические адгезивные молекулы выборочно связываются с Т-лимфоцитами и макрофагами, которые замедляют движение и начинают «перекачиваться» по поверхности эндотелия. Затем они прочно связываются со стенкой микрососудов за счет реакции интегринов лейкоцитов с иммуноглобулинами. Фиксированные таким образом лейкоциты становятся причиной обструкции капилляров, создавая условия для агрегации эритроцитов и тромбоцитов [2].

В результате образуются многочисленные микротромбы, блокирующие капиллярный кровоток, что ведет к снижению перфузии тканей и развитию очагов некроза. В последующем, дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла сопровождается миграцией лейкоцитов в паравасальные ткани. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты и фактор активации тромбоцитов, приводят к развитию хронического воспаления и вызывают некроз кожи [3].

В результате экстравазации плазменных протеинов вокруг артериального и венозного колен капилляра образуются «муфты», основной составляющей которых служит фибрин. Это усугубляет метаболические нару-

№2639123 от 19.12-2017 г). Как показали результаты исследования, применяя данный способ лечения за 4 недели полной эпителизации венозной трофической язвы удалось добиться у 70 % больных, т.е. ускорить процесс эпителизации венозной трофической язвы в 3,5 раза по сравнению со второй группой сравнения.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, лимфостимуляция обогащенная тромбоцитами аутоплазма, варикозная болезнь, трофическая язва.

шения. Возникает артериоло-венулярное (прекапиллярное) шунтирование, как фактор, обеспечивающий постоянство венозного возврата при повышении периферического сосудистого сопротивления. Открытие шунтов сопровождается гипотензией в артериальном и гипертензией в венозном коленах капилляра. Юкстакапиллярное шунтирование резко нарушает транспорт кислорода и питательных веществ. Длительное функционирование артериоловенулярных шунтов и увеличение объема шунтируемой артериальной крови приводит к запустению капилляров и редукции микроциркуляторного русла. В результате происходит замещение эластических структур подкожно-жировой клетчатки и фасции рубцовой тканью — мышечно-венозная помпа голени оказывается в соединительно-тканном футляре, значительно ухудшающим ее работу. Подобные патологические изменения в мировой литературе обозначаются как компартментсиндром. Его возникновение усугубляет прогрессирование трофических изменений, обусловленных недостаточностью перфорантных вен. т.е. формируется порочный круг, когда патологический венозный кровоток вызывает значительные трофические нарушения в кожных покровах и подкожно-жировой клетчатке, которые, в свою очередь, резко ухудшают условия региональной гемодинамики. По мере прогрессирования венозные трофические язвы меняют форму и увеличивают площадь за счет расширения границ одного язвенного дефекта или слияния нескольких язв.

Существует большое количество исследований, публикаций на тему лечения больных с трофическими язвами, описаны различные методы лечения, влияющих на скорость и заживления трофической язвы.

Однако, как в отечественной, так и зарубежной литературе нет четких данных, говорящих об эффективности проведенного лечения, частоте рецидивов и особенно длительности безрецидивного лечения [4].

В настоящее время продолжают использовать различные методы хирургического лечения, большинство из которых были предложены еще в прошлом веке. Однако эти операции имеют и свои существенные недостатки. Нередко возникают осложнения, связанные с повреждением подкожных нервов, лимфатических протоков, образования обширных гематом. Все это при-

водит к выраженному болевому синдрому, увеличиваются сроки реабилитации больных. Операции Коккета и Линтона часто не позволяют удалить полностью коммуникантные вены, остаются различной формы и длины «слепые мешки». Они могут соединяться с подкожной венозной сетью, а при венозной гипертензии способствуют рецидиву заболевания. «Венозные слепые мешки» сами могут становиться источником тромбообразования. Довольно высокая частота рецидивов и осложнений после подобных операций (от 20 до 48 %), явилась причиной, что на смену им пришли малоинвазивные технологии. Причем, наблюдается тенденция к более частому возникновению данной патологии у лиц молодого возраста, и несомненно, отражает важную социально-экономическую проблему.

Известно, средством стимуляции репаративных процессов является введение в ткани аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами за счет улучшения фибробластической реакции. В настоящее время это новое направление тканевой биоинженерии и клеточной терапии, привлекает все больший интерес медицинского общества [5].

Тромбоциты кроме кровоостанавливающей функции, также играют ключевую роль как промежуточное звено в процессе заживления поврежденной ткани, которая реализуется посредством возможности выделять из своих α -гранул факторы роста. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат факторы роста естественные полипептиды, обладающие широким спектром биологического локального воздействия молекулярный вес которых колеблется от 5000 до 50000 дальтон. Они обладают широким рядом биологических свойств, с помощью которых способны воздействовать на многие клетки, регулируя их рост и деление, активизируя внутренние механизмы обновления тканей [6]. В отличие от гормонов факторы роста действуют локально и не существуют в крови в свободной форме []. Ряд авторов выделяют следующие факторы роста:

1. Тромбоцитарный фактор роста (Platelet Derived Growth Factor (PDGF)). Его основным источником в сыворотке крови являются α -гранулы тромбоцитов, также макрофаги, моноциты, клетки эндотелия могут продуцировать этот фактор. Тромбоцитарный фактор роста отвечает за активацию фибробластов и миоцитов гладкомышечной ткани, клеточного роста, стимуляцию синтеза коллагена и гликозаминогликанов, усиление образования грануляционной ткани, формирование матрикса коллагена, и с участием морфогенетических белков, стимулирование ангиогенеза. «Факторы роста» не воздействуют на наследственный хромосомный аппарат клетки, а влияют на мембранные клеточные рецепторы I и II типа, что способствует ускорению роста и дифференцировки здоровых клеток-предшественников.
2. Трансформирующий фактор роста — β (Transforming Growth Factor- β (TGF- β)), источником которого являются тромбоциты, лимфоциты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы. Основная функция трансформирующего фактор роста — β заключается в регуляции метаболизма поврежденной ткани, апоптоза, усиления синтеза белков межклеточного матрикса.
3. Ангиогенный фактор роста (Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF)). По данным литературы его источником являются тромбоциты, эндотелиальные клетки. Ангиогенный фактор роста способствует усилению ангиогенеза, увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует митогенез эндотелиальных клеток, также является гепаринсвязывающим белком.
4. Инсулиноподобный фактор роста (Insuline Like Growth Factor (IGF)) — осуществляет стимуляцию пролиферации макрофагов, фибробластов, моноцитов, активацию ангиогенеза, стимуляцию заживления мышечной ткани. Подобный механизм осуществляется через аутокринные, паракринные и эндокринные системы.
5. Эпидермальный фактор роста (Platelet Derived Epidermal GrowthFactor (PDEGF)). Источником данного фактора роста являются тромбоциты, макрофаги, моноциты. Эпидермальный фактор роста способствует активации пролиферативных процессов в эпидермальных и эпителиальных клетках, закрытию кожной раны, стимуляции ангиогенеза.

Помимо факторов роста, также альфа-гранулы являются источником цитокинов, хемокинов и многих других белков, вовлеченных по-разному в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию клеток и созревание, модуляцию подстрекательских молекул и привлечение лейкоцитов. Как известно, тромбоциты способны хранить антибактериальные и фунгицидные белки, которые предотвращают попадание инфекции, протеаз.

Следует учитывать, что обогащенная тромбоцитами плазма является неотъемлемой частью собственной крови пациента, ее преимуществом является отсутствие риска парентеральной передачи ВИЧ инфекции, вирусного гепатита или возникновение иммунных реакций.

Между венозной и лимфатической системами существует тесная функциональная связь. Венозные и лимфатические системы являются двумя составными частями единой дренажной системы и имеют сходную микро и макро структуру. При флебопатических отеках и нарушении функции мышечно-венозной помпы понижается и субфасциальный лимфоток. В результате венозная недостаточность трансформируется в лимфовенозную. Известно, что лимфатическая система более эффектив-

на для дренирования в случае венозной акклюзии, чем венозная система при лимфостазе. Однако компенсаторные возможности лимфатической системы не безграничны. В результате ее декомпенсации формируются переходящие, а затем постоянные отеки нижних конечностей. Следовательно, венозная недостаточность способствует развитию лимфатической недостаточности, а последнее при декомпенсации усугубляет проявление венозной недостаточности.

В этой связи необходима разработка эффективных способов лечения трофической венозной язвы, обеспечивающих, особенно в условиях противопоказаний к хирургическим методам, эпителизацию язвенного дефекта и длительный безрецидивный период. Особое внимания заслуживает более детальное изучение нарушений микроциркуляции в зоне трофических расстройств при различных формах хронической венозной недостаточности с целью определения мероприятий, направленных на ее восстановление. Это заставило нас искать пути решения этой проблемы, — модифицировать методику применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, применить лимфостимулирующие технологии, провести сравнительный анализ полученных результатов по лечению венозной трофической язвы различными методами.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены наблюдение и лечение больных с трофическими язвами нижних конечностей, при хронической венозной недостаточности находящихся на лечении в хирургическом отделении 34 больницы и в поликлинике №13 г. Новосибирска.

Всего обследовано и пролечено 90 больных, из них женщин 72 (80 %), мужчин 18 (20 %). Дизайн исследования: проспективное, одноцентровое, открытое, рандомизированное, продленное.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента трофической язвы площадью до 10 см², находящейся в состоянии любой фазы раневого процесса; хроническая венозная недостаточность III степени по классификации L.R. Widmer (1987) в модификации Е.Г. Яблокова и соав.

Основную группу составили 30 больных в которой применяли субульцерозные инъекции обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с регионарной лимфостимуляцией. Первая группа сравнения — 30 пациентов, где применяли только субульцерозные инъекции обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, лимфостимулирующие инъекции не применяли.

Вторая группа сравнения — 30 пациентов, в которой лечение трофических язв проводили по распро-

страненной общепризнанной методике. Больные распределялись в группы случайным образом (принцип рандомизации — с помощью генератора случайных чисел), Больные проходили полное клиническое обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ вен нижних конечностей. Биохимические методы обследования включали определение С-реактивного белка в плазме крови, изучение показателей гемостаза (время кровотечения, время свертываемости, активированное частичное тромбопластическое время, фибриноген и протромбиновый индекс) Аутоплазму готовят *ex tempore*. У больного из вены забирают кровь в количестве 20,0 мл с добавлением 2 тыс. ед. гепарина.

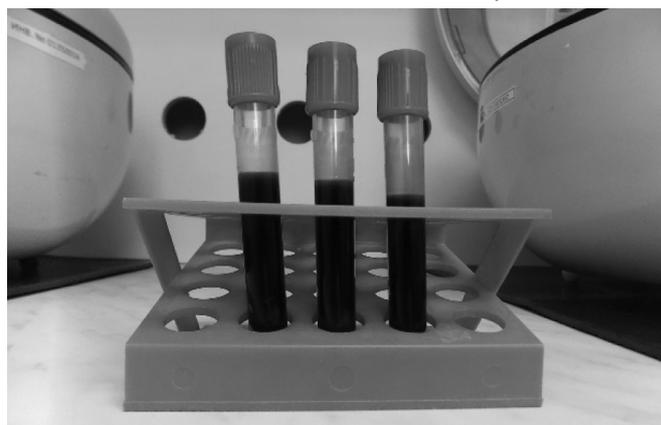


Рис. 1. Взятая кровь из вены 20 мл + гепарин 2 тыс ед. Кровь центрифугируют при ускорении 250 g в течение 10 минут. Оседают только эритроциты, тромбоциты и лейкоциты остаются в аутоплазме. Надосадочную фазу (аутоплазму с клетками) отсасывают шприцем. Присутствие лейкоцитов обеспечивает усиление антимикробного воздействия аутоплазмы.



Рис. 2. Центрифуга, ускорение 250 g

Аутоплазму вводят субульцерозно (под дно язвы), в мезотерапевтической инъекционной технике, отступая примерно 5 мм от края язвы наружу, за пределы фиброзного вала. Иглу шприца держат наклонно, проводят под дном язвы по направлению к центральной части язвы, куда и вводят аутоплазму.

Обогащенную тромбоцитами аутоплазму вводят пациенту в объеме 8–10 мл из одного места, чтобы избе-

жать травматизации окружающих тканей дополнительными инъекциями, что особенно важно при наличии у пациента сопутствующей патологии или тяжелой хронической венозной недостаточности. С целью восстановления дренажной функции лимфатической системы, и, следовательно, уменьшения локального отека и улучшения тканевой проницаемости в пораженной конечности, пациенту вводят лимфостимулирующие препараты. Лимфостимуляция осуществляется, следующим образом: в первый межпальцевой промежуток стопы той конечности, где находится трофическая язва, сразу после субульцерозного введения обогащенной тромбоцитами плазмы подкожно вводят, 4 мл 2 % раствора лидокаина и 60 ед. гиалуронидазы

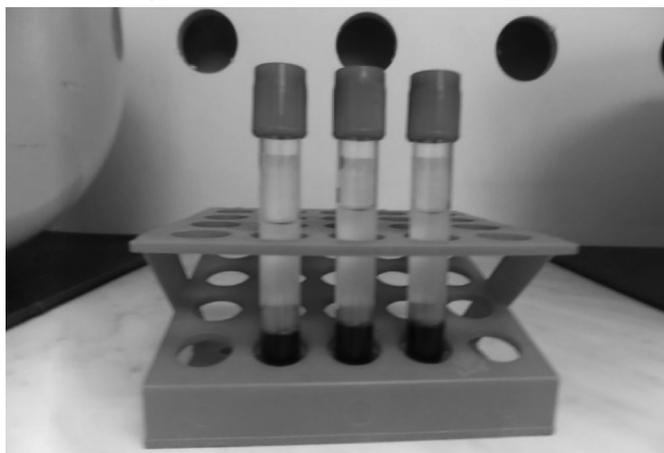


Рис. 3. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма



Рис. 4. Субульцерозное введение аутоплазмы

Обсуждение результатов

В зависимости от проводимого лечения пациенты были распределены на 3 группы. Основную группу составили 30 больных в которой применяли субульцерозные инъекции обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с регионарной лимфостимуляцией. Группы сравнения представлены двумя группами. Первая группа сравнения — 30 пациентов, где использовались только су-

бальцерозные инъекции обогащенной тромбоцитами аутоплазмы без регионарной лимфостимуляции. Вторая группа сравнения — 30 пациентов, в которой лечение трофических язв проводили по распространенной общепризнанной методике. Полученные результаты лечения в основной группе сравнивали с результатами лечения в первой и второй группах сравнения.

Как показали проведенные исследования, наиболее эффективным методом воздействия на венозную трофическую язву, способствующей ее быстрой эпителизации оказалось лечение по разработанной нами схеме — сочетанного применения субульцерозного введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексе с регионарной лимфостимуляцией. Обогащенная тромбоцитами плазма, ускоряет наступление фазы регенерации, активирует пролиферацию клеток фибропластического дифферона и продукцию компонентов внеклеточного матрикса, вызывая повышение функциональной активности фибробластов. Через 4 недели лечения в основной группе уменьшение площади язвы составило $88,2 \pm 5,7 \%$, в первой группе сравнения через 4 недели лечения — $64,1 \pm 5,7 \%$ (разница $24,1 \%$) во второй группе сравнения уменьшение площади составило $37,1 \pm 5,7 \%$ (разница с с основной группой составила $51,1 \pm 5,2 \%$) Уменьшение площади в 1,7 раза быстрее в основной группе. Скорость заживления язвы за 4 недели составила: в основной группе при применении обогащенной тромбоцитами плазмы с регионарной лимфостимуляцией — $22,1 \pm 5,2 \%$. В первой группе сравнения при отсутствии лимфостимуляции — $16,0 \pm 4,8 \%$, разница $6,1 \pm 5,2 \%$ во второй группе сравнения при применении традиционных методов лечения составила — $9,2 \pm 4,4 \%$. Различия с основной группой составило $12,9 \%$. Скорость уменьшения язвы в основной группе была в 2,4 раза быстрее по сравнению с традиционной методикой. Полная эпителизация язвы в основной группе была у 21 пациента что составило 70% , в первой группе сравнения у 13 пациентов во второй группе, что соответствует $43,3 \%$. При применении традиционной методики терапии заживление язвы наступило только у 6 пациентов, что составило 20% . Разница с основной группой 50% . Полная эпителизация язвы в основной группе по сравнению с первой группой сравнения увеличилась в 1,6 раза, со второй группой сравнения (при традиционной терапии) увеличилась в 3,5 раз.

Это свидетельствует о том, что разработанный и примененный нами метод лечения венозной трофической язвы, путем субульцерозного применения обогащенной тромбоцитами плазмы с участием регионарной лимфостимуляции за 4 недели позволяет значительно улучшить результаты лечения с благоприятным исходом у $88,2 \%$ пациентов. Скорость заживления в основной группе по сравнению с I-ой группой сравнения была интенсивнее в 1,6 раза, а со II-ой группой сравнения (общепринятая методика) эффективнее в 3,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян, А.А. Морфометрическая оценка эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы для лечения длительно незаживающих ран кожи / А.А. Айвазян, Е.В. Липова, Н.В. Просянникова. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2014. — № 1. — С. 3–5.
2. Васильев П.В., Маргарянц Н.Б., Ерофеев Н.П. Лазерная доплеровская флоуметрия в исследовании микролимфодинамики. Современные технологии в медицине. 2019;11(2):92–97.
3. Бородин Ю.И. Лимфокоррекция в клинической практике с позиций концепции многоуровневой детоксикации/Ю.И. Бородин// Бюллетень — СО РАМН, — 1999, — №2. — С. 8–12
4. Rasmussen JC, Aldrich MB, Tan IC, Darne C, Zhu B, O'Donnell TF Jr et al. Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016;4(1):9–17. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.06.001>.
5. Аралова, М.В. Кинетика раневого процесса при различных методах стимуляции регенерации в ранах. — Текст: непосредственный /М.В. Аралова, А.А. Глухов, А.П. Остроушко // Вестник экспериментальной клинической хирургии. — 2018 — Т. 11. — № 3. — С. 173–178.
6. Винник, Ю.С. Функциональная активность клеток гранулоцитарного звена с длительно не заживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности / Ю.С. Винник, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочеткова, Р.А. Пахомова — Текст электронный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — №1. — С.37–42.
7. Зубков, Д.С. Сравнительный анализ клинических рекомендаций по хроническим заболеваниям вен./ Д.С. Зубков. //Амбулаторная хирургия. — 2021. — Т.18. — №1. — С.9–12.

© Шутов Юрий Миронович (yumshutov@mail.ru); Атаманов Константин Викторович (atamanov@hotmail.com);
Верятин Яков Альбертович (12.jacov@gmail.com); Шумков Олег Анатольевич (Shumkov@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»