

© Коллектив авторов, 2013
УДК 617.584-002.44-089.844:616.5

Д. Ю. Андреев, Н. В. Абрамова, М. И. Блинова, Г. П. Пинаев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОЖНОЙ ПЛАСТИКИ И ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА В ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ЯЗВ ГОЛЕНИ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов) ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» МЗСР РФ; отдел клеточных культур (зав. — проф. Г. П. Пинаев) Института цитологии РАН, Санкт-Петербург

Ключевые слова: трофические язвы, пиодермия, кожная пластика

Трофические язвы нижних конечностей являются распространенной патологией. Ими страдают 1% взрослого населения, а среди лиц пожилого возраста (старше 65 лет) этот показатель возрастает до 3–5%. В настоящее время в развитых странах частота этого заболевания повышается, что связывают со старением населения и распространением факторов риска для облитерирующего атеросклероза — таких как курение, сахарный диабет и ожирение. Самыми частыми причинами трофических язв нижних конечностей (90–95% от всех язв) являются хроническая венозная недостаточность (45–60%), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (10–20%), сахарный диабет (15–25%) или их сочетания (10–15%). Язвы нижних конечностей, обусловленные гангренозной пиодермией (ГП), являются редким, но тяжелым вариантом данной патологии, который очень часто не распознается. Название «гангренозная пиодермия» сложилось исторически и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией. Наиболее вероятной представляется его аутоиммунная природа. С наибольшей частотой ГП встречается в возрасте 20–50 лет, причем среди пациентов преобладают женщины [9]. Более чем у половины пациентов наблюдаются системные заболевания, включающие артриты, воспалительные заболевания кишечника и др. В настоящее время ГП диагностируется путем исключения других возможных заболеваний. Диагноз осно-

вывается на клинических данных и результатах гистологического исследования при биопсии. Следует отметить, что гистологические данные при ГП неспецифичны и изменяются в зависимости от стадии раневого процесса. Описаны несколько форм ГП: язвенная, пустулезная, буллезная и вегетирующая [8]. Наиболее типичной является язвенная форма, когда одна или несколько стерильных пустул быстро превращаются в резко болезненные язвы с синюшными подрывными краями. В зависимости от тяжести заболевания лечение занимает от недель до многих месяцев и иногда бывает безуспешным. В некоторых сериях наблюдений смертность (в том числе связанная с побочными эффектами лечения) достигает 30% [6].

Гангренозная пиодермия иногда осложняет течение трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. Как правило, это обширные язвы с многолетней историей существования. Причина, по-видимому, в том, что у данной категории пациентов возникают нарушения иммунной системы, которые и приводят к возникновению пиодермии.

В статье анализируется опыт лечения больной с обширными трофическими язвами голени смешанной этиологии. Их причина — гангренозная пиодермия и хроническая венозная недостаточность вследствие варикозной болезни.

Больная С., 1951 г. р., обратилась в клинику 03.10.2009 г. Пациентку беспокоили очень сильные боли в области обширных трофических язв обеих голени (рис. 1).

Обе трофические язвы появились после повреждения кожи голени, левая — летом 2007 г., а правая — летом 2008 г. Пациентка лечилась в различных медучреждениях.

Сведения об авторах:

Андреев Дмитрий Юрьевич (e-mail: dy.andreev@mail.ru), Абрамова Наталья Викторовна, Блинова Миральда Ивановна (e-mail: mira.blinova@mail.ru), Пинаев Георгий Петрович, ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8; Институт цитологии РАН, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4



Рис. 1. Голень больной С., 1951 г., при поступлении в клинику 03.10.2009 г. Видны обширные язвы обеих голеней



Рис. 2. Трофическая язва правой голени той же больной через 1 мес.

Стрелкой показан шов на малоберцовой артерии

ях Санкт-Петербурга с диагнозами: варикозная болезнь, синдром Марторелла, облитерирующий атеросклероз, спровоцированные язвы голени на фоне длительного приема гормональных препаратов. Несмотря на применение множества средств для местного лечения на фоне компрессионной терапии и внутривенные инфузии вазопростана, язвы прогрессировали.

В мае 2009 г. из краев и дна язв были взяты ткани для гистологического исследования, при котором специфических изменений выявлено не было.

В мае—июне и в сентябре 2009 г. больная лечилась в дерматологическом стационаре с диагнозом: гангренозная пиодермия. Получала антибактериальную и иммуносупрессивную терапию. На момент выписки из стационара ежедневно принимала 3 таблетки дексаметазона и 250 мг (примерно 3 мг/кг массы тела) циклоспорина А. Эластическое бинтование не применялось. Местно использовались аргосульфан, дерматоловая мазь и адвантан. Тем не менее язвы увеличивались в размерах, боль прогрессировала. Пациентка была вынуждена принимать 4–6 таблеток паноксена и 2–3 таблетки кетанова ежедневно.

Из сопутствующих заболеваний — гипертоническая болезнь III степени и бронхиальная астма, по поводу которой больная длительно (более 30 лет) принимала таблетированные кортикостероидные препараты (на момент поступления в дерматологический стационар — 1 таблетка полкортолона ежедневно).

При осмотре обнаружены отчетливая пульсация задних большеберцовых артерий на стопах, варикозное расширение больших подкожных вен на голенях с обеих сторон.

Установлен диагноз: гангренозная пиодермия. Варикозная болезнь обеих нижних конечностей. Обширные трофические язвы обеих голеней смешанного генеза. Иммуносупрессивная терапия была признана недостаточной. Было решено увеличить дозу кортикостероидов (заменив дексаметазон на метилпреднизолон). К 29.10.2009 г. доза кортикостероидов была увеличена до 20 таблеток метилпреднизолона в сутки. Доза же циклоспорина А, в связи с возросшим креатинином крови, была снижена в 2 раза, до 125 мг/сут (примерно 1,5 мг/кг массы тела). Выполнялись регулярные перевязки с аргосульфамом и раневыми покрытиями (гидроколлоиды, альгинаты, гидрофибры, аморфные

гидрогели) на фоне постоянной компрессии эластичными бинтами.

Болевой синдром уменьшился, но язвы углублялись, с их дна исчезала грануляционная ткань, и 29.10.2009 г. произошло артериальное кровотечение из малоберцовой артерии на дне язвы правой голени. Для его остановки потребовалось выполнить прошивание артерии (рис. 2).

Возникла реальная угроза ампутации обеих голеней. Во избежание повторного кровотечения необходимо было простимулировать рост грануляционной ткани. Оптимальным вариантом для этого была бы аутодермопластика, но при такой высокой суточной дозе кортикостероидов существовала опасность превращения донорских зон в новые язвы. Поэтому было принято решение пересадить кожу от родной сестры пациентки [с которой имелось совпадение по группам крови — у обеих 0(I), Rh+] и постепенно снижать дозу метилпреднизолона, тем более что стало очевидным отсутствие положительной динамики на терапию кортикостероидами. 02.11.2009 г. выполнена аллодермопластика трофических язв обеих голеней расщепленными перфорированными трансплантатами, которые были забраны с бедра сестры пациентки. Через несколько суток после операции практически полностью прошла боль в области трофических язв. С 09.11.2009 г. к системной терапии был добавлен фраксипарин 0,8 мл 2 раза/день подкожно. Следует отметить, что уже с 13.11.2009 г. (с 10-х суток после аллодермопластики) на части пересаженных лоскутов стала определяться капиллярная реакция. К 26.11.2009 г. удалось снизить дозу метилпреднизолона до 1 таблетки в сутки. При этом доза циклоспорина А была увеличена до 350 мг/сут (примерно 4 мг/кг массы тела в сутки).

Аллотрансплантаты отторглись и были удалены с язв в конце декабря 2009 г. К этому времени наблюдался значительный прирост грануляционной ткани, которая покрыла обнажившиеся артерии, мышцы и сухожилия.

26.12.2009 г. выполнена аутодермопластика язв обеих голеней расщепленными перфорированными трансплантатами.

На 9-е сутки после пластики, 04.01.2009 г. на пересаженных лоскутах стала появляться капиллярная реакция. Полное заживление донорской зоны произошло через 3 нед после операции. Через 1,5 мес после трансплантации наблюдалось приживание лишь отдельных участков лоскутов на язвах.



Рис. 3. Зона аутодермопластики правой голени больной С. на 4-е сутки после операции 10.02.2010 г.



Рис. 4. Правая голень больной С. через 1 мес (06.03.2010 г.) после аутодермопластики с использованием дермального эквивалента, видно полное заживление трофической язвы

06.02.2010 г. выполнена вторая аутодермопластика расщепленными перфорированными трансплантатами с обеих сторон. При этом с целью стимуляции приживления лоскутов на них были наложены дермальные эквиваленты (под атравматическое сетчатое раневое покрытие «Adaptic®»). Благодаря множественным перфорациям в трансплантатах, был обеспечен хороший контакт дермального эквивалента как с лоскутами, так и с грануляционной тканью дна язв.

Появление капиллярной реакции на пересаженных лоскутах отмечалось на 4-е сутки (рис. 3).

Через 1 мес после трансплантации имело место полное заживление трофических язв. Неприжившихся участков лоскутов не наблюдалось (рис. 4). Полная эпителизация донорской зоны — через 25 дней после пластики.

После заживления язв были отменены инъекции фраксипарина; постепенно, в течение 2 нед снижена суточная дозировка и затем полностью отменен циклоспорин А. Больная продолжала ежедневный прием 1 таблетки метилпреднизолона по поводу бронхиальной астмы. Ей были подобраны эластичные гольфы II компрессионного класса для постоянного ношения в дневное время суток. Пациентка наблюдается на протяжении 8 мес. Рецидивов трофических язв не отмечается.

Наблюдение демонстрирует сложности диагностики и лечения пиодермических трофических язв, возникших на фоне хронической венозной недостаточности. Предотвратить ампутацию удалось лишь за счет трех трансплантаций кожи (1 — алло- и 2 — аутоотрансплантаций) с применением клеточной терапии.

Для гангренозной пиодермии характерен феномен патергии — запуск воспалительного процесса и появление язв при травмах кожи. Этиология патергии неясна, но может быть вызвана извращенным иммунным ответом на травму кожи [7]. Этим феноменом и объяснялось то, что хирургическая обработка ран и их аутодермопластика при ГП были ранее категорически противопоказаны. Считалось, что донорская зона неизбежно превратится в новую язву, а травматизация краев язвы

при подшивании к ним пересаживаемого лоскута приведет к ее прогрессированию. Признавалось только консервативное лечение с обязательной системной терапией кортикостероидами, циклоспорином А и другими иммуносупрессантами. Лишь в последнее время появились публикации, оправдывающие применение аутодермопластики при условии системной иммуносупрессивной терапии.

Наш опыт подтверждает эффективность данной технологии. Представляется, что опасности применения аутодермопластики у данной категории больных преувеличены. При этой методике не требуется подшивания лоскута к краям язвы, а забор расщепленного (толщина — 0,2 мл), а не полнослойного лоскута позволяет сохранить придатки кожи, являющиеся источником реэпителизации, по всей площади донорской зоны. Это приводит к быстрому ее заживлению.

В зарубежной литературе было сообщение об эффективности системно назначенного гепарина при ГП [5]. Авторы связывали это с широким спектром противовоспалительных эффектов гепарина. Сюда относятся: ингибция местного образования тромбина, который обладает способностью активировать нейтрофилы и повышать проницаемость слоя эндотелиальных клеток; ингибция эластазы нейтрофилов, необходимой для пенетрации ими эндотелия; связывание хемокинов, задействованных в маргинации и адгезии лейкоцитов; ингибция лейкоцитарной гепариназы и связывание лактоферрина. Нами с этой целью использовался фраксипарин 0,8 мл подкожно 2 раза в день.

Заслуживает внимания впечатляющая разница эффективности стандартной аутодермопластики и аутодермопластики с использованием дермального эквивалента. Капиллярная реакция на

пересаженной коже в первом случае появилась на 9-е сутки после операции, а во втором — уже на 4-е сутки. Если в первом случае удалось достигнуть приживления только 30–40% пересаженной кожи, то во втором — неприжившихся участков трансплантатов не наблюдалось.

Дермальный эквивалент представляет собой клеточный продукт — аналог дермы, состоящий из культивируемых дермальных фибробластов кожи человека, заключенных в коллагеновый гель. Дермальный эквивалент оказывает положительное влияние на формирование грануляционной ткани и способствует эпителизации при заживлении ран различного происхождения (ожоги, трофические язвы, свищи, пролежни, огнестрельные раны и др.) [1–3]. Выраженный клинический эффект при местном использовании культуры фибробластов объясняется тем, что фибробласты синтезируют ростовые факторы и белки внеклеточного матрикса, а также обладают иммуносупрессивными свойствами [4]. Таким образом, на раневой поверхности создаются микроокружение и условия, оптимальные для функционирования эпителиальных клеток.

Таким образом, использование дермального эквивалента вместе с аутодермопластикой расщепленными перфорированными трансплантатами является действенным способом лечения обширных язв при гангренозной пиодермии, возникшей на фоне хронической венозной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блинова М. И., Калмыкова Н. В., Юдинцева Н. М. и др. Использование культивируемых клеток кожи человека для лечения трофических язв // Информ. бюл. «Клеточные культуры». 2006. Вып. 21. С. 33–44.
2. Григорян А. С. Фибробласты в качестве иммуносупрессоров — функциональный эквивалент мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // Клеточная трансплантология. 2007. № 2. С. 24–25.
3. Мельцова А. Ж., Гриценко В. В., Орловский П. И. и др. Применение дермальных фибробластов в комплексном лечении больных трофическими язвами венозной этиологии // Вестн. хир. 2007. № 1. С. 72–77.
4. Мельцова А. Ж., Сабельников В. В., Гриценко В. В. и др. Применение аллогенных дермальных фибробластов в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2005. № 3. С. 34–36.
5. Dwarakanath A. D., Yu L. G., Brookes C. et al. Sticky neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis // Gut. 1995. Vol. 37, № 4. P. 585–588.
6. Hafner J., Kühne A., Trüeb R. M. Successful grafting with EpiDex in pyoderma gangrenosum // Dermatology. 2006. Vol. 212, № 3. P. 258–259.
7. Powell F. C., Schroeter A. L., Su W. P., Perry H. O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients // Q. J. Med. 1985. Vol. 55, № 217. P. 173–186.
8. Powell F. C., Su W. P., Perry H. O. Pyoderma gangrenosum: Classification and management // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34, № 3. P. 395–409.
9. Wollina U. Pyoderma gangrenosum — a review // Orphanet J. Rare Dis. 2007. Vol. 2. P. 19.

Поступила в редакцию 31.10.2012 г.

D. Yu. Andreev, N. V. Abramova, M. I. Blinova,
G. P. Pinaev

EFFICACY OF DERMOPLASTY AND THE DERMAL EQUIVALENT IN TREATMENT OF VAST LEG ULCERS OF MIXED GENESIS

Department of faculty surgery of the State Pavlov Medical University; Department of cell cultures of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

The most frequent causes of leg ulcers (90–95%) are chronic venous insufficiency (45–60%), obliterating atherosclerosis of the lower extremity arteries (10–20%), diabetes mellitus (15–25%) and their combinations (10–15%). The leg ulcers, specified as pyoderma gangrenosum, are the rare and severe pathology, which is very often misdiagnosed. The case history of a 58-year old female patient with vast leg ulcers of the both shanks is analyzed. The leg ulcers were caused by pyoderma gangrenosum and chronic venous insufficiency due to the varicose disease. Complete epithelization of both ulcers was achieved by means of dermo-plasty combined using the dermal equivalent against the background of system immunosuppressive therapy.

Key words: trophic ulcers, pyoderma gangrenosum, dermal equivalent, dermo-plasty