

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616-001.4-022-085.032

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ДЕРМАЛЬНОГО МАТРИКСА С АЛЛОГЕННЫМИ КЛЕТКАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБШИРНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ РАН

*М.Ш. Хубутия, Д.Ю. Похитонов, Н.В. Боровкова, О.П. Филиппов,
И.Ю. Клюквин, В.Б. Хватов, И.Н. Пономарёв, С.В. Шугай, Ю.В. Андреев*

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, г. Москва

В статье представлен сравнительный анализ эффективности комбинации аллогенных прогениторных клеток с различными биологическими носителями для подготовки обширных травматических ран с дефицитом кожи к аутодермопластике. В качестве носителей для сравнения выбраны дермальный матрикс и коллаген первого типа человека. В статье представлены результаты лечения 43 пациентов. На основании полученных данных показана эффективность комбинации аллогенных прогениторных клеток и дермального матрикса, которая позволяет снизить частоту гнойных осложнений и сократить время подготовки ран к аутодермопластике.

Ключевые слова: аллогенные прогениторные клетки, дермальный матрикс, обширная рана, аутодермопластика.

До сих пор единственной альтернативой для закрытия обширного раневого дефекта кожи остаётся пластическая операция. Несмотря на достижения в разработке раневых покрытий, подготовка раны к аутодермопластике (АДП) занимает длительное время, что приводит к формированию гипергрануляций и повышает риск развития гнойных осложнений [1]. В настоящее время распространена концепция двуслойного закрытия ожоговой раневой поверхности повязками на основе коллагена I типа, например Apligraf®, который представляет собой двуслойный продукт, содержащий живые фибробласты дермы и кератиноциты эпидермиса в матриксе из коллагена I типа. Эффективность методики показана в лечении пограничных ожогов, когда сохранен источник регенерации кожи. Так в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского разработан способ лечения ожоговых ран IIIа степени, заключающийся в наложении повязки на основе коллагена I типа человека, содержащей аллофибробласты [4]. Их клини-

ческая эффективность реализуется за счет стимуляции резидентных прогениторных клеток [2]. В отличие от ожогов, для которых характерна послойность повреждения, при глубоких обширных ранах повреждаются дериваты кожи и отсутствуют резидентные прогениторные клетки дериватов кожи, что обуславливает иные требования к биологическим раневым покрытиям. Современные повязки на основе дермы человека (дермальный матрикс, деэпителизированный аллотрансплантат Alloderm) хорошо себя зарекомендовали в лечении ран и глубоких ожогов, поскольку обеспечивают механическую защиту, формируют оптимальную среду, предотвращают контаминацию, обладают абсорбирующим эффектом [5]. Однако в литературных источниках имеются единичные исследования о попытках комбинации подобных матриксов с аллогенными или аутологичными прогениторными клетками для стимуляции регенераторных процессов.

Целью нашего исследования являлся сравнительный анализ эффективности применения комбинации аллогенных прогениторных клеток с разными биосовместимыми носителями (дермальный матрикс, коллаген I типа человека) для подготовки раны к АДП.

Материалы и методы

В клиническое исследование включено 43 пациента, 24 из которых вошли в основную группу и 19 в группу сравнения. У всех пациентов дно раны было представлено подкожно-жировой клетчаткой, мышцами или фасцией. Площадь ран варьировала от 0,5% до 2,5% поверхности тела.

У 25 больных имелись обширные укушенные раны, у 13 – рвано-ушибленные раны, у 2 огнестрельные раны.

Всем пациентам при поступлении производили первичную хирургическую обработку (ПХО) ран. В случае обширных укушенных ран она заключалась в обильном промывании ран мыльным раствором и растворами антисептиков (приказ МЗ РФ №297 от 07.10.1997). В условиях стационара пациентам проводили антибактериальную терапию (Цефотаксим 1,0 в/м х2 №5). Всем пациентам назначали физиотерапию и гипербарическую оксигенацию.

В зависимости от применяемой методики подготовки раны к АДП пациенты разделены на следующие группы.

В 1 группе в качестве раневого покрытия использовалась комбинация аллогенных прогениторных клеток с коллагеном I типа человека (10 человек). Методика заключалась в следующем: на первые сутки от момента выполнения ПХО на дно раны после тщательного туалета раны растворами антисептиков накладывали повязку на основе коллагена I типа, с культивированными на ней аллофибробластами. Повязку накладывали клеточным слоем к дну раны. После чего фиксировали салфеткой смоченной 3% водным раствором хлоргексидина и бинтом. Смену повязок производили ежедневно, до появления мелкозернистых грануляций по всей площади дна раны.

Во 2 группе в качестве раневого покрытия использовалась комбинация аллогенных прогениторных клеток с дермальным матриксом (9 человек). На первые сутки от момента выполнения ПХО после тщательного туалета раны растворами антисептиков с соблюдением правил асептики и антисептики производили трансплантацию аллогенных мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) – в дно раны и окружающие мягкие ткани вводили суспензию, содержащую 0,5-2 млн ММСК, на глубину 0,1-0,3 мм с частотой 10 инъекций на 1 см², объем каждой инъекции 0,05-0,1 мл. Затем, рану укрывали стерильным дермальным матриксом, моделированным по форме раны, с перфорациями для создания оттока раневого отделяемого, затем рану укрывали стерильной марлевой повязкой. Первую перевязку производили через двое суток. В дальнейшем перевязки производили каждые 48 часов. На перевязках оценивали наличие признаков воспаления, характер и количество раневого отделяемого, степень фиксации дермального матрикса. Дермальный матрикс оставался на ране до появления выраженного роста краевого эпителиального пласта. Покрытие снимали за сутки до АДП, или оставляли на ране до её полного заживления вторичным натяжением.

В 3 группе в качестве раневого покрытия использовался дермальный матрикс (5 человек). На первые сутки от момента выполнения ПХО после тщательного туалета раны растворами антисептиков на ее дно накладывали стерильный дермальный матрикс, моделированный по форме раны, с перфорациями для создания оттока раневого отделяемого, затем рану укрывали стерильной марлевой повязкой. Первую перевязку производили через двое суток. В дальнейшем перевязки производили каждые 48 часов. На перевязках оценивали наличие признаков воспаления, характер и количество раневого отделяемого, степень фиксации дермального матрикса. Дермальный матрикс оставался на ране до появления выраженного роста краевого эпителиально-

го пласта. Покрытие снимали за сутки до АДП, или оставляли на ране до её полного заживления вторичным натяжением.

В 4 группе сравнения – проводили традиционное лечение влажно-высыхающими марлевыми повязками (19 человек). После тщательного туалета раны растворами антисептиков дно раны укрывали влажно-высыхающей повязкой, смоченной 3% водным раствором хлоргексидина. Смену повязок производили ежедневно, до появления мелкозернистых грануляций по всей площади дна раны.

Результаты клинического применения оценивали по количеству осложнений, скорости заполнения дна раны мелкозернистой грануляционной тканью, появлению краевой эпителизации и по срокам выполнения АДП.

Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной статистики.

Результаты и их обсуждение

Проведённый анализ полученных данных показал, что использование коллагеновых повязок с аллофибробластами в 1 группе не позволяет сократить сроки подготовки к АДП, относительно традиционного лечения влажно-высыхающими повязками (группа 4). В то же время, мы не наблюдали у пациентов этой группы гнойных осложнений или развития вторичных некрозов. Несмотря на показанную эффективность подобных повязок для лечения пограничных ожоговых ран [2], при лечении обширных глубоких травматических дефектов эти повязки не могут быть достаточно эффективны, так как при глубоких травматических дефектах в ране отсутствуют дериваты кожи, эти повязки не обладают достаточной механической прочностью.

Во 2 группе при использовании комбинированного раневого покрытия (ДМ совместно с инъекциями прогениторных клеток костного мозга), в 1 случае из 9 наблюдали развитие вторичного некроза. Помимо отсутствия необходимости ежедневной смены повязок, сроки подготовки к АДП в этой группе были наиболее короткие. По нашему мнению,

подобные результаты достигнуты за счёт сложения эффектов ДМ, выполняющего роль оптимального биосовместимого покрытия, и стимулирующего действия ММСК.

При использовании в качестве раневого покрытия дермального матрикса в 3 группе так же нет необходимости в ежедневных сменах повязки. Развития гнойных осложнений или вторичных некрозов не выявлено. Использование дермального матрикса в качестве раневого покрытия в 3 группе позволяет незначительно ускорить сроки выполнения АДП. Сходные результаты описаны при использовании современных атравматичных раневых покрытий, таких как Vranolind N или Hydrotul [4].

Наибольшее количество вторичных некрозов (12 случаев), отграничение и иссечение которых на длительный срок отсрочило выполнение АДП, наблюдали в 4 группе. У двух пациентов отмечалось нагноение в области раны, которое проявлялось активной экссудацией гнойного отделяемого. Из недостатков традиционного метода можно отметить ежедневную травматичную смену повязок, которая зачастую требует введения обезболивающих препаратов. Помимо выраженного болевого синдрома, при смене повязок происходит повреждение грануляционной ткани и краевого эпителиального пласта, что так же способствует увеличению сроков подготовки к АДП.

Таким образом, использование комбинации ДМ с прогениторными клетками позволяет сократить сроки подготовки пациента к АДП и предотвратить развитие вторичных некрозов и гнойных осложнений.

Сравнительные данные о сроках подготовки ран к АДП в сутках представлены в диаграмме 1.

Клинический пример

Пациентка Х. 49 лет находилась на лечении в отделении неотложной травматологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом обширная рвано-укушенная рана области левого локтевого сустава. Рана размерами 7,0х5,0см и площадью 35 см² находилась в проекции

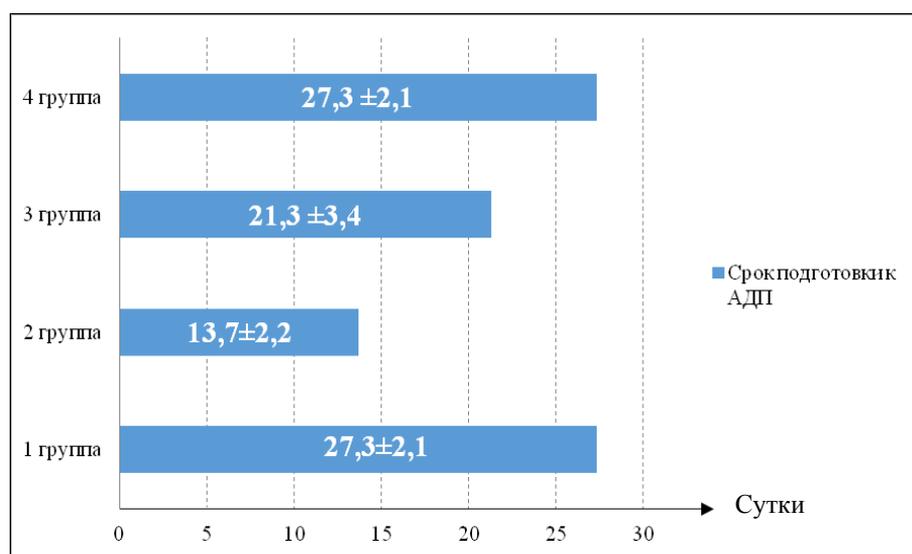


Диаграмма 1. Сравнительные данные о сроках подготовки ран к АДП

внутреннего надмышелка левой плечевой кости. Дном раны являлась подкожно-жировая клетчатка (рис. 1). Расположение раны в функциональной зоне диктует необходимость наиболее тщательного лечения, так как необходимо предотвратить формирование грубого рубца для избежания развития рубцовой контрактуры. Для стимуляции процессов регенерации в область раны и окружающие мягкие ткани было введено 5 мл суспензии, содержащей 2 млн ММСК, после чего рана была укрыта перфорированным

ДМ (рис. 2).

Через 2 недели с момента травмы после снятия ДМ отмечается сокращение размеров раны, дно покрыто яркими, мелкозернистыми грануляциями, отмечается выраженная краевая эпителизация (рис. 3).

На 17е сутки с момента травмы произведена операция: АДП свободным расщепленным кожным лоскутом (рис. 4). Для предотвращения смещения лоскута на левый локтевой сустав наложена гипсовая лонгета.



Рис. 1. Вид раны на первые сутки от момента поступления. Дно раны подкожно-жировая клетчатка



Рис. 2. Вид раны на 10е сутки с момента травмы. ДМ плотно спаян с дном раны, отделяемое скудное, серозное. Видна краевая эпителизация



Рис. 3. Вид раны после снятия ДМ. Дно раны покрыто мелкозернистыми грануляциями



Рис. 4. Вид раны до и после выполнения АДП свободным расщеплённым кожным лоскутом

Первая перевязка произведена на 5е сутки с момента операции. Пересаженный лоскут прижился полностью. Паци-

ентке разрешены движения в левом локтевом суставе (рис. 5).



Рис. 5. Вид раны на первой перевязке после АДП. Лоскут прижился полностью, рана зажила полностью

Заключение

Комбинация аллогенных прогениторных клеток с дермальным матриксом представляет собой биологически-активную повязку соответствующую всем требованиям, предъявляемым к современным раневым покрытиям. Клиническое применение биологического раневого покрытия у пациентов позволило снизить частоту гнойных осложнений и сократить время подготовки обширных травматических ран с дефицитом кожи к аутодермопластике.

Литература

1. Губин М.А. Ранние реконструктивно-пластические операции в лечении больных, перенесших термическую травму головы и шеи / М.А. Губин, В.Н. Эктов, К.О. Лакатош // Человек и его здоровье. – Курск, 2000. – Вып. 3. – С. 83-84.
2. Копань Г.А., Воробьев А.А., Утенков

Д.Г. // Материалы конференции. – Волгоград, 2004. – Т. 60, вып. 3. – С. 127.

3. Парамонов Б.А. Современные раневые покрытия / Б.А. Парамонов, Д.Ю. Андреев, А.М. Мухтарова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – № 3. – Ч. I. – С. 98-102.
4. Эффективность трансплантации аллофибробластов в ранние сроки после получения травмы у пострадавших с ожогами IIIA степени / Е.А. Жиркова [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. XIII Рос. нац. конгр. (Москва, 3-7 апр. 2006 г.). – М., 2006. – С. 627.
5. Tissue-engineered human skin substitutes developed from collagen-populated hydrated gels: clinical and fundamental applications / F.A. Auger [et al.] // Med Biol Eng Comput. – 1998. – Vol. 36. – P. 801-812.

USING OF COMBINATION OF THE DERMAL MATRIX WITH ALLOGENEIC CELLS FOR TREATMENT OF EXTENSIVE TRAUMATIC WOUNDS

*M.S. Khubutia, D.Y. Pokhitonov, N.V. Borovkova, O.P. Filippov, I.Y. Kljukvin,
V.B. Khvatov, I.N. Ponomarev, S.V. Shugay, Y.V. Andreev*

The article presents a comparative analysis of the efficiency of allogeneic progenitor cells with different biological carriers for preparation of extensive traumatic wounds to autodermoplasty. As carriers were selected dermal matrix and collagen first type of human. The article presents the results of treatment of 43 patients. Based on these data the effectiveness of the combination of allogeneic progenitor cells and dermal matrix is demonstrated. This combination reduces the incidence of purulent complications and reduce the time of prepare wounds for autodermoplasty.

Keywords: allogeneic progenitor cells, dermal matrix, extensive wounds, autodermoplasty.

Хубутия М.Ш. – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, г. Москва.

Похитонов Д.Ю. – аспирант отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, г. Москва.

E-mail: madbrat@list.ru.

Боровкова Н.В. – д-р мед. наук, зав. лабораторией трансплантации клеток и иммунотипирования, г. Москва.

Филиппов О.П. – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Клюквин И.Ю. – д-р мед. наук, проф., рук. отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, г. Москва.

Хватов В.Б. – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории трансфузиологии, консервирования и культивирования тканей, г. Москва.

Пономарёв И.Н. – науч. сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования, г. Москва.

Шугай С.В. – науч. сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования, г. Москва.

Андреев Ю.В. – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования, г. Москва.