

УДК 616.5-002.44-02:616.8-009.85]-08:616.14-002-008.6

## ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НА ТЛІ ПІСЛЯТРОМБОФЛЕБІТИЧНОГО СИНДРОМУ: МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ ТА ВПЛИВ НА НИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ КЛАСУ E1

Я.Й. Крижановський, В.С. Кульбака, О.М. Коваленко,  
В.А. Петренко, В.Г. Дубина, Л.Л. Сук

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Реферат.** Мета дослідження. Вивчити клініко-морфологічну динаміку ранового процесу трофічних виразок гомілки у хворих з тромбофлебітичним синдромом в комплексному лікуванні при залученні простагландинів E1. Матеріали та методи. Проаналізовані результати лікування 114 хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на фоні післятромбофлебітичного синдрому. Площа дефектів шкіри становила від 12 см<sup>2</sup> до 125 см<sup>2</sup>. Хворим основної групи (62 пацієнта) проводили курс терапії з використанням препаратів простагландинів E1 (вазопростан, алопростан). Ефективність лікування оцінювали ґрунтуючись на даних клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень з урахуванням стадій перебігу ранового процесу. Досліджували цитологічні відбитки грануляційної тканини з поверхні трофічних виразок, забарвлені за Папаніколау в модифікації, з визначенням каріопікнотичного індекса клітин. Результати та їх обговорення. У хворих основної групи перебіг ранового процесу був активним. Грануляції виповнювали виразку за 11,3 ± 0,4 діб, контрольної групи – за 25,4 ± 0,6 діб (p < 0,05). У цитологічних препаратах хворих контрольної групи каріопікнотичний індекс був достовірно більшим, ніж основної групи – 36,1 ± 4,8% проти 5,2 ± 0,6%, що засвідчувало про гальмування програмованої загибелі клітин в грануляційної тканині на фоні застосування препаратів простагландинів класу E1. Повне приживлення аутошкіри після пластики трофічних виразок відмічено у 96% хворих основної групи і у 54% – контрольної. Терміни перебування в стаціонарі хворих основної групи склав 18,4 ± 0,6, контрольної – 34,2 ± 1,4 доби (p < 0,05). Висновки. Використання препаратів простагландинів класу E1 в комплексному лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок на фоні післятромбофлебітичного синдрому є патогенетично і клінічно оправданим та високоефективним. Каріопікнотичний індекс цитологічних відбитків поверхні грануляційної тканини можна використати в якості достовірного критерія визначення придатності рани до аутодермопластики.

**Ключові слова:** трофічна виразка, післятромбофлебітичний синдром, аутодермопластика, каріопікнотичний індекс, простагландини E1.

Трофічні виразки нижніх кінцівок на фоні післятромбофлебітичного синдрому залишаються актуальною проблемою сучасної гнійної хірургії. Вони спостерігаються у 1-2% осіб трудогові віку та у 4-5% осіб похилого віку [1]. Нерідко лікування трофічних виразок, викликаних хронічною венозною недостатністю, є

довготривалим процесом. Згідно даних популяційного дослідження в Великобританії, показник медіани періоду загоєння таких виразок становить 9 місяців, а 20% виразок не гоїлись впродовж 2 років [2]. Це призводить до довготривалої непрацездатності та значних економічних витрат.

Швидкість загоєння виразок можна прискорити використанням аутодермопластики. Ефективність її корелює з морфологічним станом виразкової поверхні, яка в свою чергу безпосередньо залежить від комплексної місцевої та загальної терапії. Навіть, при відсутності мікробної контамінації при регенераторному типі цитологічних відбитків з поверхні трофічних виразок на фоні хронічної венозної недостатності, нерідко спостерігають некроз ділянок аутоотранспланта шкіри.

### Мета дослідження

Вивчити клініко-морфологічну динаміку ранового процесу трофічних виразок гомілки у хворих з тромбофлебітичним синдромом при використанні комплексного лікування з залученням простагландинів E1 для покращення результатів лікування.

### Матеріал та методи

Клінічні дослідження охоплюють 114 хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на фоні післятромбофлебітичного синдрому (59 жінок та 45 чоловіків). Вік пацієнтів коливався від 44 до 72 років. Площа дефектів шкіри складала від 12 см<sup>2</sup> до 125 см<sup>2</sup>. Основна група складала 62 хворих, яких лікували венотоніками за схемою, антикоагулянтами, зовнішніми компресами, протизапальними препаратами з використанням препаратів простагландинів групи E1 (вазопростан, алпростан). Локалізація та фаза ранового процесу в обох групах були подібними. Місцеве лікування полягало в щоденній заміні пов'язок з антисептиками та видаленні гнійно-некротичних тканин з поверхні виразки. В основній та контрольній (52

пацієнта) групах обрано по 12 пацієнтів, яким виконана аутодермопластика вільними розщепленими клаптами товщиною 0,15-0,2мм від 12 см<sup>2</sup> до 125 см<sup>2</sup>.

Результати лікування оцінювали за даними дуплексного дослідження вен нижніх кінцівок, реовазографії та місцевих ознак виразок. Макроскопічне спостереження за динамікою ранового процесу: терміни очищення виразок, поява грануляцій та початку епітелізації. Враховували результати мікробіологічних посівів, мікроскопічних аналізів відбитків з поверхні трофічних виразок, які фарбували за Папаніколау в модифікації з подальшим підрахунком каріопікнотичного індексу клітин.

### **Результати та обговорення**

Вивчення клінічної ефективності комбінованого лікування трофічних виразок у хворих з післятромбофлебітичним синдромом з використанням препаратів простагландинів класу E1 показало, що рановий процес перебігає більш активно, ніж у хворих при класичному консервативному лікуванні. Термін перебування в стаціонарі для хворих основної групи склав 18+0,6 діб, в той час як для контрольної групи – 34+1,4 доби ( $p < 0,05$ ). Тривалість підготовки трофічних виразок до аутодермопластики склала для хворих основної групи 11+0,4 доби, для хворих контрольної групи – 25+0,6 діб ( $p < 0,05$ ). Ефективність передопераційної підготовки характеризувалась зменшенням набряку і больового синдрому, появою дрібнозернистих, яскраво-рожевих грануляцій, які заповнювали виразку. Позитивний клінічний ефект підтверджений результатами бактеріологічного контролю, лабораторними та інструментальними методами. У 49 хворих (79%) основної групи перед аутодермопластикою висівали окремі колонії бактерій в монокультурі, а кількість мікробів в 1 г грануляційної тканини не перевищувала 10<sup>2</sup>/г.

Дослідження структурних змін грануляційної тканини з поверхні трофічних виразок перед аутодермопластикою вказували на високу ефективність використання простагландинів класу E1. Виявлена інтенсифікація утворення грануляційної тканини за рахунок васкулогенезу, активації фібробластів та адвентиційних клітин, зменшення лейкоцитарної інфільтрації.

Варто детальніше зупинитись на зміні каріопікнотичного індексу в цитологічному відбитку грануляційної тканини поверхні виразок. В препараті підраховували відсоток пікнотично-змінених ядер від загальної їх кількості. Відо-

мо, що пікноз ядра є проявом апоптичної або некротичної загибелі клітини. Значна кількість клітин в грануляційній тканині гине запрограмовано. Активаторами апоптозу є цитокіни, які синтезуються нейтрофілами та макрофагами в грануляційній тканині, а також ферментами – металопротеїназами [3]. Особливістю трофічних виразок у хворих із хронічною венозною недостатністю є значна кількість макрофагів, нейтрофілів та накопичення в підлеглих тканинах високої концентрації протеїназ [4].

В цитологічних препаратах контрольної групи хворих каріопікнотичний індекс був достовірно вище, ніж в основній групі – 36+4,8% проти 5+0,6%. Це свідчило про гальмування запрограмованої загибелі клітин в грануляційній тканині на фоні застосування препаратів простагландинів класу E1. Антиапоптичний ефект простагландинів класу E1 описаний в літературі [5].

Очевидно, з цим була пов'язана висока ефективність аутодермопластики в основній групі хворих. У 96% відмічено повне приживлення трансплантату, у 4 % – частковий лізис шкіри без потреби в повторній операції. У хворих контрольної групи повне приживлення аутодермотрансплантатів спостерігалось у 54% пацієнтів. Частковий лізис без необхідності повторної трансплантації спостерігали у 32% хворих, з потребою повторної трансплантації – у 14%.

### **З а к л ю ч е н н я**

Використання препаратів простагландинів класу E1 в комплексному лікуванні хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на фоні післятромбофлебітичного синдрому є патогенетично і клінічно оправданим та високоефективним. Каріопікнотичний індекс цитологічних відбитків поверхні грануляційної тканини можна використати в якості достовірного критерія визначення придатності рани до аутодермопластики.

### **ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НА ФОНЕ ПОСТТРОМБОФЛЕБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ КЛАССА E1**

*Я.Й. Крижановский, В.С. Кульбака, О.Н. Коваленко, В.А. Петренко, В.Г. Дубина, Л.Л. Сук*

**Реферат.** Цель исследования. Изучить динамику клинико-морфологического раневого процесса при комплексной терапии трофических язв голени у больных посттромбофлеботическим синдромом с использованием простагландинов класса E1. Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 114 больных с трофическими язвами ниж-

них конечностей на фоне посттромбофлеботического синдрома. Площадь дефектов кожи составляла от 12 см<sup>2</sup> до 125 см<sup>2</sup>. Больным основной (62 пациента) группы проводили курс лечения препаратами простагландинов группы E1 (вазопростан, алпростан). Оценка эффективности лечения проводилась на основе клинических, инструментальных, лабораторных данных с учетом течения раневого процесса. Исследовали отпечатки из поверхности трофических язв, которые красили по Папаникалау в модификации и вычисляли кариопикнотический индекс клеток. Результаты исследования и их обсуждение. У больных основной группы течение раневого процесса было активнее, грануляции выполняли язвенный дефект за 11 ± 0,4 суток, контрольной группы – за 25 ± 0,6 суток (p < 0,05). В цитологических препаратах больных контрольной группы кариопикнотический индекс был достоверно выше, чем в основной группе – 36,1 ± 4,8% против 5,2 ± 0,6%. Это свидетельствовало о торможении программированной гибели клеток в грануляционной ткани на фоне применения препаратов простагландинов класса E1. Полное приживление аутокожи после пластики трофических язв отмечено у 96% больных основной группы и у 54% – контрольной. Сроки пребывания в стационаре больных основной группы составил 18,4 ± 0,6, контрольной – 34,2 ± 1,4 суток (p < 0,05). Выводы. Использование препаратов простагландинов класса E1 в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей на фоне посттромбофлеботического синдрома является высокоэффективным, патогенетически обоснованным и клинически оправданным. Кариопикнотический индекс цитологических отпечатков грануляционной ткани может быть использован в качестве достоверного критерия определения готовности раны к аутодермопластике.

**Ключевые слова:** трофическая язва, посттромбофлеботический синдром, аутодермопластика, кариопикнотический индекс, простагландины E1.

#### TROPICAL ULCERS' TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS DISEASE: MORPHOLOGICAL CRITERIA OF AUTODERMOPLASTIC EFFICIENCY AND PROSTAGLANDINS E1 POSSIBILITY TO IMPROVE THEM.

*J.I. Krizhanivskiy, V.S. Kulbaka, O.N. Kovalenko, V.A. Petrenko, V.G. Dubyna, L.L. Suk*

**Abstract.** The aim – to research clinics and morphology of wound process dynamic under using prostaglandins E1 (PGE1) in addition to classical therapy in patients with ulcer and chronic venous disease. Material and

methods. Treatment results of 114 patients with ulcer in chronic venous disease analyzed. Ulcer area was from 12 sm<sup>2</sup> to 125 sm<sup>2</sup>. Study group (62 patients) got PGE1 (Vasaprostan or Aloprostan) in addition to classical treatment scheme. Treatment efficiency valued by clinical, instrumental and laboratory data as well as microbiology control and morphological study of cytological specimens of ulcer surface, dyed by Papanikolau using optical microscopy method. Kario-picnotic index was measured on specimens. Results and discussion. Wound dynamic was more active in study group than in control. Granulate tissue had covered ulcer in 11+0,4 days opposite to control – in 25+0,6 (p < 0,05). Kario-picnotic index was lower in the main group than in control (5,2+0,6% opposite to 36,1+4,8%), showing apoptosis inhibition in granular tissue under PGE1 admission. Autoderma transplants were alive in 96% in the main group and in 54% in control. Duration of hospitality treatment was 18,4+0,6 days in control and 34,2 +0,4 in study groups. Conclusion. PGE1 admission is effective addition to complex therapy of lower extremities ulcer in patients with chronic venous disease. Kario-picnotic index could be use as reliable criteria of wound granular tissue maturation to autodermo-plastic.

**Key words:** trophical ulcer, chronic venous disease, autodermo-plastic, kario-picnotic index, prostaglandins E1.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Богданец Л. И., Березина С.С., Кириенко А.И. Концепция влажного заживления венозных язв// Хирургия. – 2007. – №5, с.60-63.
2. Callam M.J., Harper D.R., Dale J.J, Ruckley C.V. Chronic ulcer of the leg: clinical history// Br. Med. J. – 1987. – 294. – P.1389-1391.
3. Ramaswamy M, Clel SY, Cruz AC, Siegel RM. Many Checkpoints on the Road to Cell Death: Regulation of Fas-FasL Interactions and Fas Signaling in Peripheral Immune Responses// Results Probl Cell Differ. – 2009 Jan 9.
4. Дж. Дж. Берган с соавт. Хроническое заболевание вен (патогенез заболевания)// Хірургія України. – 2007. – №1, с.93-101.
5. Coleman RA, Smith WL and Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: Properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes// Pharmacol Rev. -1994. – N46, p.205-229.