

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.42>

*Н. А. Роговой¹, С. А. Алексеев¹, Д. В. Кресс²,
С. С. Калинин², У. А. Шитикова², А. В. Лудчик³,
Д. С. Алексеев¹*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко»²,
ПФ «ГиалСин Технолоджи», Минск, Беларусь³*

Трофические расстройства, появившиеся вследствие хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), являются актуальной и сложной задачей хирургического лечения. Немаловажную роль после реваскуляризации имеет местное лечение язвенного дефекта. Препараты гиалуроновой кислоты являются одними из перспективных в этом отношении. Обеспечивают повышение резистентности тканей к ишемии, подавление воспалительной реакции, стимуляцию и ускорение регенерации в тканях. ГК обеспечивает формирование в свежей ране временного матрикса, способствующего диффузии питательных веществ и очищению раны от продуктов клеточного метаболизма. Во-вторых, принимает активное участие в пролиферации и миграции кератиноцитов, составляющих основную массу эпидермиса. В связи с незначительным использованием ГК в местной терапии трофических нарушений ХОЗАНК, представляет интерес дальнейшее изучение влияния в составе комплексного и патогенетически ориентированного лечения у пациентов данной группы.

Ключевые слова: *хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, трофические язвы, гиалуроновая кислота.*

*N. A. Rogovoy, S. A. Alekseev, D. V. Kress, S. S. Kalinin,
U. A. Shitikova, A. V. Ludchik, D. S. Alekseev*

USING OF HYALURONIC ACID PREPARATIONS TO STIMULATE REGENERATION WITH TROPHIC DISORDERS AS A RESULT OF CHRONIC VASCULAR DISEASES OF THE LOWER EXTREMITIES

Trophic ulcers as a result of chronic vascular diseases of the lower extremities are an urgent and complex task of surgical treatment. Local treatment of the ulcer is an important role after revascularization. Hyaluronic acid (HA) preparations are among the most promising in this regard. HA provides increased tissue resistance to ischemia, suppression of the inflammatory response, stimulation and acceleration of tissue regeneration. HA ensures the formation of a temporary matrix in a fresh wound, facilitates the diffusion of nutrients and cleans the wound from products of cellular metabolism. Secondly, it takes an active part in the proliferation and migration of keratinocytes, which make up the bulk

of the epidermis. Due to the insignificant use of HA in local therapy of trophic disorders of chronic vascular diseases of the lower extremities, it is interesting to further study the effect as part of complex and pathogenetically oriented treatment in patients of this group.

Key words: *chronic arterial diseases of the lower extremities, trophic ulcers, hyaluronic acid.*

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) – гетерогенная группа системных заболеваний артерий, главным патогенетическим механизмом развития которых является утолщение, пролиферация всех слоев стенки сосуда, приводящая к сужению просвета или окклюзии, уменьшению объемного кровотока, ишемии и гипоксии тканей, что приводит к функциональным, а затем морфологическим изменениям в мягких тканях [1].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, ХОЗАНК являются актуальной проблемой сосудистой хирургии и занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, являясь основной проблемой нетрудоспособности и летальности [2].

Симптомы хронической ишемии нижних конечностей отмечаются по разным оценкам у 7,5 % мужской популяции в целом и до 35 % в старшей возрастной группе; у трети из них через 6–8 лет после появления первых признаков заболевания развивается критическая ишемия [1, 3, 4]. Критическая ишемия (хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности в современной классификации) – термин, введенный Р. R. F. Bell в 1982 г. Для обозначения состояния практически полного прекращения притока артериальной крови к тканям нижних конечностей, характеризующееся болями в состоянии покоя, трофическими язвами и дистальными некрозами нижних конечностей [5], что соответствует IV стадии по классификации Фонтейн-Покровского от 500 до 1000 новых случаев критической ишемии нижних конечностей на 1 миллион человек [2].

Трофические расстройства, появившиеся вследствие ХОЗАНК представляют актуальную и сложную задачу современной хирургии.

Причиной появления трофических нарушений при ХОЗАНК является резкое снижение перфузионного давления в артериальном русле, результатом чего становится тяжелая гипоксия тканей. Изучение уровня показателей транскутанного напряжения кислорода (pO_2) у пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей показало, что уровень перфузионного давления 20–30 мм рт. ст. является критическим, при нахождении конечности в горизонтальном положении. Как правило, подобная картина подтверждается показателем снижения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) ниже 0,6.

На облитерирующий атеросклероз приходится до 80 % от всех других форм ХОЗАНК. При атеросклерозе нарушения трофики кожи развиваются на фоне тяжелых форм хронической артериальной ишемии. Как правило, формирование трофических нарушений сопровождается выраженным болевым синдромом и локализуется в областях, испытывающих наиболее частые функциональные нагрузки (тыльная и подошвенная поверхность стопы, пальцы, область пятки и лодыжек.

Основным направлением в лечении артериальных язв является адекватное восстановление магистрального кровотока путем как эндоваскулярных реваскуляризирующих вмешательств, так и открытых реконструкций, что улучшает питание тканей и приводит к быстрому заживлению трофических дефектов. В случае невозможности артериальной реконструкции

прибегают к непрямой реваскуляризации. После восстановления кровотока проводят лечение трофических изменений в зависимости от стадии язвенного процесса.

Фаза экссудации характеризуется обильным раневым отделяемым, выраженной перифокальной воспалительной реакцией мягких тканей и частой бактериальной обсемененностью язвы. В связи с этим, главной задачей лечения в этих условиях является санация трофической язвы от патогенной микрофлоры, некротических тканей, подавление системного и местного воспаления. Перед назначением антибактериального лечения производится микробиологический анализ с целью выведения спектра патогенных микроорганизмов и определения их антибиотикочувствительности. Активное воспаление периульцерозных тканей и выраженный болевой синдром определяют целесообразность системного применения неспецифических противовоспалительных средств.

Ключевую роль имеет местная терапия язвы. Зачастую начинать ее следует с дебридмента – освобождения язвы от некротических тканей и массивных наложений фибрина. По типу воздействия различают механический, химический и биологический виды дебридмента. Важен ежедневный двух-трехкратный туалет язвенной поверхности. Для этого следует использовать индивидуальную мягкую губку и антисептический раствор. В данную фазу оправдано использование готовых сорбирующих биodeградируемых покрытий с антибактериальным компонентом на основе олигодинамического действия ионов металлов содержащих антисептик, сорбенты и протеолитические ферменты. Для предотвращения мацерации периульцерозных тканей по периферии трофической язвы целесообразно нанести цинк-оксидную мазь или обработать кожу слабым раствором нитрата серебра или цинка (препарат Курioзин).

Переход язвы в фазу репарации характеризуется очищением раневой поверхности, появлением грануляций, стиханием перифокального воспаления и уменьшением экссудации. Основной задачей лечения становится стимуляция роста и созревания соединительной ткани. С целью ускорения репарации используют композиции на основе природных препаратов, белковых полисахаридов, коллагена хиптозана, коллагена III типа, клеевых биodeградируемых композиций на основе полиэтиленгликоля, а также фибринотромбиновый, протеиновый либо коллагеновый клей. Выраженный репаративный эффект получен при применении биоэквивалентов холина, полученных из силиконовых клеток – кератиноцитов и фибробластов, рекомбинантный тромбоцитарный эпидермальный фактор роста при их местном применении [6]. Вместе с тем данные методики (препарат Эберпрот П) не нашли еще широкого клинического применения из-за высокой стоимости.

В фазу эпителизации, характеризующуюся началом эпителизации трофической язвы и созреванием соединительнотканного рубца, среди средств местного воздействия оптимальным является применение раневых покрытий, которые существенно ускоряют процессы, происходящие в язве. С учетом высокой контаминированности антибиотикорезистентными штаммами, распространения коморбидности и, как следствие, полипрагмазии, в настоящее время большую роль в лечении трофических язв играют физиотерапевтические методики. Среди ключевых технологий можно назвать фотодинамическое воздействие, озонотерапию и NO-терапию, метод биолиза и лечение в управляемой абактериальной среде (СБТ), основными точками приложения которых является деконтаминация язвенного дефекта. От стандартного антибактериального лечения их отличает отсутствие медикаментозной на-

грузки, тотальный спектр воздействия, невозможность появления резистентности, отсутствие аллергических реакций. Также с целью улучшения раневого дренажа эффективно применение вакуум-ассистированного закрытия ран (Vacuum Assisted Closure – VAC-терапия).

Основными механизмами действия VAC-терапии являются: уменьшение отека (посредством удаления интерстициального транссудата из окружающих тканей), удаление из раны растворимых ингибиторов фибробластов и пролиферации эндотелиальных клеток, ускоренного образования грануляций. Вместе с тем применение VAC-терапии может быть ограничено при сохранении ишемии периферических тканей ввиду неадекватного кровотока либо невозможности использования реконструктивно-восстановительных вмешательств.

С учетом многокомпонентности местного лечения трофических нарушений у пациентов с ХОЗАНК актуальным является поиск лекарственных средств, способных воздействовать на несколько патогенетических звеньев. Наиболее важными из них является повышение резистентности тканей к ишемии, подавление избыточной, деструктивной формы воспалительной реакции в тканях, стимуляция и ускорение репаративных процессов путем обеспечения высокой степени дифференцировки клеток. Одними из перспективных в этом отношении препаратов согласно современным научным исследованиям являются препараты гиалуроновой кислоты (ГК).

Структура ГК и название вещества были предложены в 1934 году учеными К. Meyer и J. W. Palmer, которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза. Название происходит от греч. Hyalos – стекловидный и уроновая кислота [7].

ГК представляет собой полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных по-

очередно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. Она синтезируется классом встроенных мембранных белков, называемых гиалуронат-синтетазами. В организме человека содержатся три типа гиалуронат-синтетаз: HAS1, HAS2 и HAS3. Эти ферменты удлиняют молекулу гиалуроновой кислоты, поочередно присоединяя к исходному полисахариду глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин, при этом экструдируя полимер через клеточную мембрану в межклеточное пространство [8].

Различают соответственно среднемолекулярный гиалуронат (СМГ) с массой 250–1000 кДа и низкомолекулярный гиалуронат (НМГ) с массой 10–250 кДа, являющихся полидисперсными фракциями с прерывающимися молекулярными массами, проявляющие различные клинические эффекты. Так СМГ способствует дифференцировке мезенхимальных клеток (хондроцитов, кератиноцитов, фибробластов, включая индукцию экспрессии факторов роста и эндотелиоцитов), опосредуя нормальный ответ на повреждение [9]. В свою очередь НМГ ускоряет заживление ран путем индукции экспрессии CD44+, RHAMM и накоплению коллагена третьего типа. НМГ, при взаимодействии с TLR4+, индуцирует апоптоз нейтрофилов, ограничивая избыточную восстановительную активность [10]. Также установлено, что ГК в любой концентрации способна к подавлению полиморфноядерных микроцитов, а также генерации ими свободных радикалов.

В организм человека ГК входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей. Задействованная в клеточной пролиферации и миграции ГК выполняет две важные функции в заживлении раны. Во-первых, она обеспечивает формирование в свежей ране временного матрикса, способствующего диффузии питательных веществ и очищению раны от продуктов клеточного метаболизма. Во-вторых, экзо-

генно внесенная ГК принимает активное участие в пролиферации и миграции кератиноцитов, составляющих основную массу эпидермиса. В конечном итоге эта временная структура замещается по мере стяжения раны белковыми молекулами – протеогликанами (обеспечивающими тканевую гидратацию и давление набухания, препятствующее компрессионным воздействиям) и коллагеном. Поскольку ГК является гигроскопичной макромолекулой, она имеет высокую осмолярность, что позволяет контролировать гидратацию на этапах заживления раны и связанной с ним воспалительной реакции (когда уровни ГК повышены). Наличие повышенного содержания ГК во время этого процесса также имеет особое значение для клеточной пролиферации и миграции. Отчасти благодаря наличию ГК, фиксация клеток к экстрацеллюлярному матриксу ослабевает, приводя к отсоединению, облегчению их миграции и делению.

По мере созревания грануляционной ткани ГК деградирует. При снижении ее уровня производится все большее количество белковых молекул. Белки связываются с ГК для трансформации в протеогликаны. Масса воды, которую поглощает молекула ГК, может повышать ее собственную в 3 тыс. раз, поэтому ГК является важным гидратирующим агентом тканей.

Согласно данным различных рандомизированных клинических исследований, была доказана эффективность препарата на основе ГК в лечении хронических ран нижних конечностей различной этиологии (ишемические, язвы венозного генеза, диабетические, ожоговые раны и др.), полное заживление либо значительное уменьшение размеров раневого дефекта вне зависимости от формы препарата (растворы, гели, тампоны, пленки, мембраны) [11]. В большинстве случаев метод применения препаратов ГК был аппликационным.

Представляется интересным то, что аппликации ГК эффективны в отношении заживления наиболее трудно купируемых и длительно незаживающих ран, например, при синдроме диабетической стопы. Начальное образование грануляционной ткани – это воспалительный процесс с высокой степенью активности и интенсивным тканевым обменом. ГК способствует этому процессу, находясь в большом количестве в свежей грануляционной ткани. Иными словами, она принимает участие в воспалительном процессе на наиболее ранней стадии. Наряду с этим ГК также может ослаблять воспаление при заживлении ран [12]. При использовании производных ГК, вероятно, проявляется их модулирующее влияние на хронический воспалительный процесс, который часто имеет место при сахарном диабете. Более того, ГК индуцирует ангиогенез и образование внеклеточного матрикса, продукцию и дифференцировку фибробластов и кератиноцитов [13]. Одним из важных механизмов ГК в тканевой регенерации является её способность участвовать в утилизации свободных радикалов [14]. Хорошо известно, что одной из отличительных черт хронических ран является пролонгированная фаза воспаления, вызванная образованием свободных радикалов и протеаз, разрушающих матрикс. ГК способна предотвращать повреждающее действие свободных радикалов на грануляционную ткань, способствуя заживлению раны.

Несмотря на перечисленные положительные результаты применения препаратов ГК, их многокомпонентный эффект, частота их использования в местной терапии трофических нарушений пациентов с ХОЗАНК все еще остается незначительным. В связи с этим, представляет интерес дальнейшее изучение действия препаратов ГК в составе комплексного и патогенетически ориентированного лечения местных трофических нарушений у пациентов данной группы.

Литература

1. *Основы ангиохирургии: учебное пособие / С. А. Алексеев [и др.]; под ред. С. А. Алексеева, В. А. Янушко. – Минск: Вышэйшая школа, 2021. – 239 с.*

2. *Сажинов, А. П. Эффективность различных видов бедренно-подколенно-берцовых шунтирований / А. П. Сажинов, А. В. Чупин, А. В. Лукинский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3.*

3. *Савельев, В. С., Сосудистая хирургия: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 464 с.*

4. *Кошкин, В. М., Стойко Ю. М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132–5.*

5. *Янушко, В. А. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко, Д. В. Турлюк, П. А. Ладыгин, Д. В. Исачкин // Новости Хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115–128.*

6. *Хосе Фернандес, Монтекин, Липси Сантестебан Боначеа, Хорхе Берланга Акоста, Каликсто Валдес Перес, Уильям Савинье Гутьеррес, Гектор Альварес Дуарте. Инъекции эпидермального фактора роста в зону язвенных дефектов стопы у больных сахарным диабетом // Ангиохирургия и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 33–37.*

7. *Meyer, K., Palmer J. W. The polysaccharide of the vitreous humor / J. Biol. Chem. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.*

8. *Kayo, Masuko, Minako Murata, Kazuo Yudoh, Tomohiro Kato, Hiroshi Nakamura. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity // Int J Gen Med. – 2009. – № 2. – P. 77–81.*

9. *Atmuri, V., Martin D. S., Hemming R. Hyaluronidase 3 (HYAL3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation // Matrix Biol. – 2008. – Vol. 27. – P. 653–600. – DOI: 10.1016/j.matbio.2008.07.006.*

10. *Arnold, F., Jia C., Cherry G. W. Hyaluronan, heterogeneity, and healing: the effects of ultrapure hyaluronan of defined molecular size on the repair of full-thickness pig skin wounds // Wound Repair Regen. – 1995. – № 3. – P. 299–310. – DOI: 10.1046/j.1524-475X.1995.30310.x.*

11. *Voigt, J., Driver V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Wound Repair and Regeneration. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 317–331.*

12. *Chen, W. Y. J., Abatangelo G. Functions of Hyaluronan in Wound Repair // Wound Repair and Regeneration. – 1999. – № 7. – P. 79–89.*

13. *Passi, A., Sadeghi P., Kawamura H., Anand S., Sato N., White L. E., Hascall V. C., Maytin E. V. Hyaluronan suppresses epidermal differentiation in organotypic cultures of rat keratinocytes // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 296. – P. 123–134.*

14. *Kvam, B. J., Fragonas E., Degraasi A., Kvam C., Matulova M., Pollesello P., Zanetti F., Vittur F. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. – 1995. – Vol. 218 (1). – P. 79–86.*

References

1. *Osnovy angiohirurgii: uchebnoe posobie / S. A. Alekseev [et al.]; pod red. S. A. Alekseeva, V. A. Yanushko. – Minsk: Vyshejschaya school, 2021. – 239 s.*

2. *Sazhinov, A. P. Effektivnost' razlichnyh vidov bedrenno-podkollenno-bercovykh shuntirovanij / A. P. Sazhinov, A. V. Chupin, A. V. Lukinskij // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2014. – T. 20, № 3.*

3. *Savel'ev V. S., Sosudistaya hirurgiya: Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. V. S. Savel'eva, A. I. Kirienko. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 464 s.*

4. *Koshkin, V. M., Stojko Yu. M. Strategiya i takтика konservativnoj terapii bol'nyh hronicheskimi obliteriruyushchimi zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej // Angiol. i sosud. hir. – 2005. – T. 11, № 1. – S. 132–5.*

5. *Yanushko, V. A. Sovremennye podhody diagnostiki i lecheniya mnogourovnevnykh porazhenij arterij nizhnih konechnostej nizhe pahovoj skladki v stadii kriticheskoj ishemii / V. A. Yanushko, D. V. Turlyuk, P. A. Ladygin, D. V. Isachkin // Novosti Hirurgii. – 2011. – T. 19, № 6. – P. 115–128.*

6. *Hose, Fernandes Montekin, Llipsi Santiesteban Bonachea, Horhe Berlanga Akosta, Kaliksto Valdes Peres, Uil'yam Savin'e Gutierres, Gektor Al'vares Duarte In»ekcii epidermal'nogo faktora rosta v zonu yazvennykh defektov stopy u bol'nyh saharным diabetom // Angiohirurgiya i sosudistaya hirurgiya. – 2018. – T. 24, № 4. – S. 33–37.*

7. Meyer, K., Palmer J. W. The polysaccharide of the vitreous humor / J. Biol. Chem. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.
8. Kayo, Masuko, Minako Murata, Kazuo Yudoh, Tomohiro Kato, Hiroshi Nakamura. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity // Int J Gen Med. – 2009. – № 2. – P. 77–81.
9. Atmuri, V., Martin D. S., Hemming R. Hyaluronidase 3 (HYAL3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation // Matrix Biol. – 2008. – Vol. 27. – P. 653–600. – DOI: 10.1016/j.matbio.2008.07.006.
10. Arnold, F., Jia C., Cherry G. W. Hyaluronan, heterogeneity, and healing: the effects of ultrapure hyaluronan of defined molecular size on the repair of full-thickness pig skin wounds // Wound Repair Regen. – 1995. – № 3. – P. 299–310. – DOI: 10.1046/j.1524-475X.1995.30310.x
11. Voigt, J., Driver V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Wound Repair and Regeneration. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 317–331.
12. Chen, W. Y. J., Abatangelo G. Functions of Hyaluronan in Wound Repair // Wound Repair and Regeneration. – 1999. – № 7. – P. 79–89.
13. Passi, A., Sadeghi P., Kawamura H., Anand S., Sato N., White L. E., Hascall V. C., Maytin E. V. Hyaluronan suppresses epidermal differentiation in organotypic cultures of rat keratinocytes // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 296. – P. 123–134.
14. Kvam, B. J., Fragonas E., Degrassi A., Kvam C., Matulova M., Pollesello P., Zanetti F., Vittur F. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. – 1995. – Vol. 218 (1). – P. 79–86.

Поступила 01.11.2023 г.