

© Д.Ю. Андреев, 2011
УДК 616.5-002.3-089:617.5-089.844

Д.Ю. Андреев

АУТОДЕРМОПЛАСТИКА РАСЩЕПЛЕННЫМИ ЛОСКУТАМИ В ЛЕЧЕНИИ ГАНГРЕНОЗНОЙ ПИОДЕРМИИ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Росздрава

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, аутодермопластика, клеточная терапия.

Введение. Гангренозная пиодермия (ГП) — редкое неинфекционное заболевание, которое обычно проявляется резко болезненными язвами на голених. Название сложилось исторически и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангренной, ни пиодермией. В настоящее время наиболее вероятной представляется аутоиммунная природа заболевания. С наибольшей частотой ГП встречается в возрасте 20–50 лет, причем среди пациентов преобладают женщины. Более чем у половины пациентов наблюдаются системные заболевания: артриты, воспалительные заболевания кишечника и др. [7].

Диагноз ГП в настоящее время ставится путем исключения других возможных заболеваний. Он основывается на клинических данных и результатах гистологического исследования при биопсии. Необходимо отметить, что гистологические данные при ГП неспецифичны и изменяются в зависимости от стадии раневого процесса.

Описаны несколько форм ГП: язвенная, пустулезная, буллезная и вегетирующая [6]. Наиболее типичной является язвенная форма, когда одна или несколько стерильных пустул быстро превращаются в резко болезненные язвы с синюшными подрытыми краями. В зависимости от тяжести заболевания лечение занимает от нескольких недель до многих месяцев и иногда бывает безуспешным. В некоторых сериях наблюдений смертность (в том числе связанная с побочными эффектами лечения) достигает 30% [3].

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

В статье приводится наш опыт лечения 12 больных с обширными трофическими язвами при гангренозной пиодермии, для лечения которых использовали аутодермопластику.

Материал и методы. Анализируется опыт лечения 12 пациентов с ГП, поступивших в клинику за последние 5 лет.

Среди больных — 9 женщин, 3 — мужчин. Возраст — от 30 до 65 лет. У большинства (11 больных) язвы имели смешанную этиологию (хроническая венозная недостаточность и гангренозная пиодермия). Диагноз ГП ставили после гистологического исследования биоптатов из краев и дна язвы, после исключения других возможных причин изъязвления. У 10 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 1 — на обеих и еще у 1 (его история болезни приведена ниже) — на животе. При расположении язв на нижних конечностях их локализация — нижняя треть голени (иногда — при обширных язвах — с захватом средней трети).

У всех 12 больных на разных этапах лечения использовали местные кортикостероидные препараты (кремы, мази). У 1 пациента выполнено обкалывание язвенных дефектов дипроспаном. Системную терапию назначали лишь в случае неэффективности местных кортикостероидов.

Традиционная системная иммуносупрессия кортикостероидами и(или) циклоспорином А была применена только у 2 пациентов. В первом случае циклоспорин А использовали совместно с пероральной терапией дексаметазоном и позднее метилпреднизолоном, во втором — была назначена пульс-терапия дексаметазоном. У 2 больных для системной терапии применяли низкомолекулярный гепарин (фраксипарин или клексан, подкожно), у 2 — никотин (никоретте — жевательные резинки или пластыри).

В 5 случаях для лечения язв использовали клеточную терапию фетальными фибробластами, выращенными на раневом покрытии «Фолидерм»TM. Применялись клетки штамма 11 00/14, выделенные из легких человеческого плода в Институте гриппа РАМН. Клетки с 6-го по 30-й пассажи выращивали в условиях CO₂-инкубатора на раневом покрытии «Фолидерм»TM (ООО «Фолиум», Санкт-Петербург) до образования слитного монослоя. Пересадку клеток на рану осуществляли со строгим соблюдением правил асептики в инвертированном положении монослоя, когда клетки непосредственно контактируют с раной.

Для лечения всех 12 пациентов была использована аутодермопластика (у 1 — совместно с аллодермопластикой).

Ниже приводится история болезни одного из наших пациентов.



Фотография передней стенки живота больной Х., 35 лет.

а — трофическая язва на момент обращения в клинику (05.05.2009 г.); б — 12-е сутки после модифицированной марочной аутодермопластики расщепленными лоскутами 27.09.2009 г.; в — прогрессирование язвенных дефектов в зоне аутодермопластики 05.10.2009 г.; г — пересадка фетальных фибробластов, выращенных на раневом покрытии «Фолидерм» 08.10.2009 г.; д — видно значительное уменьшение язвенных дефектов под пленкой с фибробластами 23.11.2009 г.; е — полная эпителизация трофической язвы 11.01.2010 г.

Больная Х., 35 лет, из г. Перми обратилась в клинику 05.05.2009 г. с жалобами на незначительные боли в области трофической язвы на передней поверхности живота (рисунок, а).

Язва возникла в январе 2009 г. в области послеоперационного рубца (абдоминопластика — апрель 2007 г.) на месте пятна, появившегося после одной из косметологических процедур. В марте 2009 г. было выполнено иссечение язвы, однако последняя — рецидивировала. Несмотря на применение

множества антибактериальных, кортикостероидных и ранозаживляющих препаратов, язва разрасталась.

Из анамнеза известно, что в 22-летнем возрасте, вскоре после родов, больная резко набрала массу тела (на момент поступления в клинику она составляла 130 кг). Кроме того, на протяжении последних 10 лет у пациентки постоянно наблюдается повышенная СОЭ (порядка 30 мм/ч), периодически возникают боли и отеки обоих коленных суставов.

При гистологическом исследовании тканей из краев язвы специфических изменений выявлено не было.

Пациентке был поставлен диагноз: «Гангренозная пиодермия». Ввиду того, что больная категорически отказалась от системной терапии, было решено начать лечение без нее. Язва была подготовлена к аутодермопластике, и 17.05.2009 г. выполнена пересадка расщепленного трансплантата.

В послеоперационном периоде имело место смещение лоскута, наблюдались кровоизлияния в него, однако за счет использования кортикостероидных препаратов и мазей на гидрофильной гиперосмолярной основе к 16.06.2009 г. удалось добиться приживления большей части трансплантата.

Донорская зона полностью зажила через 20 сут после пластики.

Далее больная лечилась по месту жительства (г. Пермь), где выполняла перевязки (по той же схеме) самостоятельно. Язва сначала уменьшалась, затем опять стала увеличиваться в размерах, что заставило больную вернуться в клинику 10.08.2009 г.

За счет нескольких перевязок было достигнуто очищение язвенной поверхности, и 15.08.2009 г. выполнена модифицированная марочная аутодермопластика расщепленными трансплантатами.

Пациентке назначен клексан 1,0 мл подкожно 2 раза в день, в течение 12 дней. Через 12 дней, 27.09.2009 г. наблюдалось практически полное приживление пересаженных трансплантатов, но, в то же время, небольшое кровоизлияние в кожу рядом с зоной пластики (рисунок, б). Заживление донорской зоны — через 17 дней после пластики.

Далее, несмотря на проводимое местное лечение, на месте этого кровоизлияния и по краям зоны пластики образовались язвенные дефекты. Они не реагировали на обкалывание дипроспаном и на пульс-терапию дексаметазоном (100 мг дексаметазона внутривенно, капельно, 1 раз в сутки, в течение 3 дней), разрастались (рисунок, в; состояние на 05.10.2009 г.), от системной терапии пероральными кортикостероидами и цитостатиками пациентка по-прежнему категорически отказывалась.

С 05.10.2009 г. возобновлена терапия низкомолекулярным гепарином (фраксипарин 1,0 мл, подкожно, 2 раза в день), начат прием никотина (8 мг/сут), и 08.10.2009 г. пересажены эмбриональные фибробласты на пленке «Фолидерм» (рисунок, г).

К 23.11.2009 г. все язвы были покрыты корками, под которыми шла активная краевая эпителизация (рисунок, д).

К сожалению, больная самостоятельно уменьшила ежедневную дозу фраксипарина в 2 раза, и 27.11.2009 г. под пленкой наблюдался лизис одной из корок. Она отторглась, открыв язву с подрытыми краями. Было возобновлено введение фраксипарина в прежней дозировке, наложена еще одна пленка с фибробластами. К 11.01.2010 г. наблюдалось полное заживление трофической язвы (рисунок, е).

Результаты и обсуждение. Для ГП 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 [5]. 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 прогрес-

сированию. Признавалось лишь 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. К сожалению, последняя связана с большим числом серьезных побочных эффектов, которые иногда даже могут приводить к смерти больного.

Наш опыт применения аутодермопластики расщепленными лоскутами у 12 пациентов с ГП свидетельствует о том, что данная технология является эффективным методом лечения обширных пиодермических язв. Так, у всех 12 пациентов достигнуто полное заживление язв. Среднее время лечения составило $(18 \pm 4,4)$ нед. Нам 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 мм), а не полнослойного лоскута позволяет сохранить придатки кожи, являющиеся источником реэпителизации, по всей площади донорской зоны. Это приводит к быстрому ее заживлению. В нашей серии полное заживление донорской зоны у 9 пациентов произошло в сроки от 1,5 до 3 нед, без применения системных или местных иммуносупрессивных препаратов. У оставшихся 3 больных в процессе заживления донорской зоны на ней наблюдалось образование пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержанием и дальнейшим изъязвлением. Все эти пациенты были излечены с использованием кортикостероидов для местного применения, но время реэпителизации донорской зоны составило у них от 4 до 8 нед.

Необходимым условием эффективности аутодермопластики у больных с ГП является местная и/или системная иммуносупрессивная терапия. Местная терапия кортикостероидными препаратами оказалась эффективной у 10 из 12 наших пациентов. Лишь в двух случаях (один из них описан выше) ее использование было безрезультатным. Важно отметить, что в обоих случаях безуспешным было и системное применение кортикостероидов. Добиться успеха в лечении язв у этих больных позволило системное назначение циклоспорина А в дозировке 6 мг/кг массы тела в сутки совместно с фраксипарином — в первом случае и фраксипарина с местным использованием клеточной терапии — во втором.

В зарубежной литературе было сообщение об эффективности системно назначенного гепарина при ГП [2]. 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.

Клеточную терапию фетальными фибробластами мы использовали при неэффективности других методов лечения. Выраженный клинический эффект, возможно, объясняется иммуносупрессивными свойствами этих клеток [1].

У 2 наших больных для системной терапии использовали никотин (никоретте, в виде пластыря или жевательной резинки). Обоснованием для его назначения также послужили данные о способности никотина подавлять иммунный ответ [7]. К сожалению, у нас пока недостаточно данных, чтобы сделать заключение об эффективности никотина при ГП.

Таким образом, аутодермопластика расщепленными трансплантатами является действенным способом лечения обширных язв при ГП. Наш опыт подтверждает необходимость дополнения этой операции терапией иммуносупрессивными препаратами. При этом во многих случаях можно избежать их системного применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорян А.С. Фибробласты в качестве иммуносупрессоров — функциональный эквивалент мультипотент-

ных мезенхимальных стромальных клеток // Клет. транспл.—2007.—№ 3.—С. 24–25.

2. 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.
3. Hafner J., Kühne A., Trüeb R.M. Successful grafting with EpiDex in pyoderma gangrenosum // Dermatology.—2006.—Vol. 212, № 3.—P. 258–259.
4. Mehta J.N., Martin A.G. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking // Arch. Dermatol.—2000.—Vol. 136, № 1.—P. 15–17.
5. 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.
6. 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.
7. Wollina U. Pyoderma gangrenosum — a review // Orphanet. J. Rare Dis.—2007.—Vol. 2.—P. 19.

Поступила в редакцию 10.11.2010 г.

D.Yu.Andreev

AUTODERMOPLASTY WITH SPLIT SKIN GRAFTS IN TREATMENT OF PYODERMA GANGRENOSUM

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare infectious disease which usually shows itself as painful ulcers on the lower leg. At the present time the autoimmune nature of the disease seems to be most probable. PG is characterized by a phenomenon of pathergy- actuation of the inflammatory process and appearance of ulcers in traumas of the skin. So autodermplasty of the ulcers in case of PG was «under a ban». In the recent time there appeared publications justifying using methods under conditions of systemic immunosuppressive therapy. Unfortunately the latter is often associated with a great number of side effects which sometimes can result in death.