

Комбинированное лечение трофической язвы пяточной области с использованием вакуум – терапии в сочетании с прямой генной терапией: клинический случай

Р.И. Муллин¹, Р.Ф. Масгутов^{1,2}, И.И. Салафутдинов², А.А. Ризванов², А.А. Богов¹

¹ Республиканская клиническая больница, Казань

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Combined treatment of trophic ulcer of the heel using vacuum therapy with direct gene therapy: case report

R.I. Mullin¹, R.F. Masgutov^{1,2}, I.I. Salafutdinov², A.A. Rizvanov², A.A. Bogov¹

¹ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

² Kazan Federal University, Kazan, Russia

В статье представлен клинический случай успешного лечения нейротрофической язвы пяточной области с использованием классических хирургических методов, таких как некрэктомия и аутодермопластика в сочетании с вакуум-терапией и инъекцией двухкассетной экспрессионной плазмиды, кодирующей кДНК генов сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов 2.

Результат терапии открывает новые горизонты в лечении подобной патологии в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: трофическая язва стопы, вакуум-терапия, двухкассетная экспрессионная плаزمида, VEGF, FGF2.

In this article we describe a clinical case of successful treatment of neurotrophic ulcers of heel region using classical surgical techniques such as debridement and autodermoplastics combined with vacuum therapy and injection of double cassette expression plasmid encoding cDNAs of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2.

The outcome of therapy opens new horizons in the treatment of such diseases in short period of time.

Key words: trophic ulcer of the foot, vacuum therapy, double cassette expression plasmid, VEGF, FGF2.

Трофическую язву стопы можно характеризовать как длительно незаживающий дефект кожи соответствующей области, возникший вследствие нарушения кровообращения этого участка. Нарушение кровоснабжения и развитие расстройств микроциркуляции ведет к грубым метаболическим нарушениям в тканях. Развивающийся последующий некроз кожного покрова и присоединение инфекции приводят к трофической язве. Язва возникает как осложнение при различных заболеваниях, например, хроническая артериальная или венозная недостаточность, сахарный диабет, периферическая полинейропатия конечностей и др. [1].

Лечение трофической раны и сегодня является трудной задачей. Несмотря на введение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, перевязочного материала, новых методов хирургического лечения доля положительных исходов лечения остается низкой [2]. Только венозные язвы в Европе и Северной Америке распространены среди 0,8–3,6% населения в зависимости от возраста пациентов. Из них, по данным разных авторов, от 10 до 67 % больных становятся инвалидами [3].

Одним из перспективных методов лечения трофической язвы стопы является применение вакуум-терапии пораженной области. Лечение отрицательным давлением — современная методика лечения ран, которая приводит к ускорению их заживления,

оптимизируя течение раневого процесса. Длительное воздействие отрицательным давлением на рану, помимо ускорения её очищения, существенно улучшает микроциркуляцию и лимфоотток в области воздействия. Кроме того, микродеформации раневой поверхности и создаваемая гипоксия тканей способствует выработке факторов, влияющих на ангиогенез и пролиферацию эндотелия [2].

Однако, несмотря на применение метода вакуум-терапии, не исключаются рецидивы возникновения язвы, так как в основе патогенеза лежит нарушение трофики пораженного участка.

Перспективным представляется использование вакуум-терапии в сочетании с непрямым методом реваскуляризации пораженной области. В предыдущих наших исследованиях при использовании не прямых методов васкуляризации ткани, а именно прямой генной терапией двухкассетной плазмидой, кодирующей кДНК генов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов 2 (FGF2), мы получили обнадеживающие результаты как в эксперименте на модели травмы периферического нерва крысы, так и в клинике у пациента с критической ишемией нижних конечностей [4, 5]. Более того, исследования других авторов указывают на терапевтический потенциал прямой генной терапии ростовыми факторами заболеваний, связанных с ишемией тканей [6, 7].

e-mail: e-mail: rusdan@mail.ru

При трофических язвах представляется перспективным использование геннотерапевтического препарата, позволяющего повысить эффективность лечения трофической язвы стопы за счет одновременной экспрессии двух высокоактивных факторов роста — VEGF и FGF2.

Целью нашего исследования стало определение эффективности применения двухкассетного экспрессионного плазмидного вектора pBud-VEGF165-FGF2 в сочетании с вакуум-терапией при лечении пациентов с трофическими язвами стоп различной этиологии.

Материал и методы

Пациентка Д. 52 лет поступила в отделение микрохирургии в ноябре 2012 г. с жалобами на длительно незаживающую рану правой стопы. Больной считала себя в течение 10 лет, с декабря 2002 г., когда после удаления грыжи поясничного отдела позвоночника на уровне L4-L5 перестала чувствовать стопу и голень по типу «высокого сапога». Двигательная функция стопы и пальцев сохранилась в полном объеме. В июле 2007 г. пациентка случайно наступила на гвоздь и не заметила этого. После чего в течение 3 мес. образовалась нейротрофическая язва пяточной области правой стопы. Пациентка в течение 5 лет неоднократно получала как стандартное консервативное, так и хирургическое лечение. В том числе в 2010 г. была произведена попытка васкуляризированной кожной пластики дефекта пяточной области правой стопы ротационным лоскутом. Однако лоскут некротизировался и дефект образовался снова в течение 1 мес. после операции.

С учетом ранее перенесенных безуспешных попыток хирургического лечения и отсутствия эффекта от проводимой лекарственной терапии пациентке было предложено произвести инъекцию двухкассетного экспрессионного плазмидного вектора pBud-VEGF165-FGF2 в сочетании с вакуум-терапией. Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено. Процедура выполнена с разрешения Этического комитета в рамках темы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» «Разработка новых методов лечения у больных с посттравматическими дефектами покровных тканей, дефектами костей с использованием васкуляризированной кожной и костной пластики, генно-клеточных технологий». В работе использовали плазмиду pBud-VEGF165-FGF2 [4, 5, 8, 9]. Высокоочищенный препарат плазмидной ДНК получен хроматографическим методом с применением колонок «PlasmidSelect Xtra Starter Kit» (GE Healthcare Life Sciences, США), обеспечивающих получение ДНК, удовлетворяющей стандартам GMP [10].

Ход терапии:

1. В условиях перевязочной была произведена некрэктомия нежизнеспособных тканей вокруг язвы пяточной области правой стопы (рис. 1).

2. Была произведена инфилтрация равными дозами в равноудаленных точках препаратом плазмидной ДНК pBud-VEGF165-FGF2 мягких тканей пяточной области стопы вокруг язвы в количестве 1 мг, объемом 8 мл (рис. 2).



Рис. 1. Нейротрофическая язва стопы, состояние после иссечения нежизнеспособных тканей



Рис. 2. Нейротрофическая язва стопы. Инъекция раствора с плазмидами (1 мг) в паравульнарные ткани

3. Непосредственно после инъекции на область язвы был установлен вакуум-аспиратор VivaNoTec с режимом работы 125/75 мм рт. ст. на 5 и 2 мин соответственно, в течение 48 ч непрерывной работы аспиратора (рис. 3).



Рис. 3. Нейротрофическая язва стопы с установленным вакуум-аспиратором VivaNoTec

4. Через 48 ч после снятия аспиратора наблюдается процесс формирования грануляционной ткани, размеры язвы значительно уменьшились в объеме (рис. 4).

5. Произведена повторная установка вакуум-аспиратора VivaPoTec в том же режиме еще на 48 ч (рис. 5).

6. Через 48 ч в условиях операционной была произведена аутодермопластика гранулирующей раны расщепленным лоскутом (рис. 6).



Рис. 4. Нейротрофическая язва стопы. Состояние послеоперационной раны через 48 ч после инъекции плазмид и установки вакуум-аспиратора



Рис. 5. Нейротрофическая язва стопы. Послеоперационная рана с повторно установленным вакуум-аспиратором VivaPoTec



Рис. 6. Нейротрофическая язва стопы. Послеоперационная рана после аутодермопластики свободным расщепленным лоскутом

Результаты

Через 5 мес. после операции наблюдалось полное заживление пяточной области правой стопы (рис. 7). Пациентка довольна достигнутым результатом лечения. В целях предотвращения рецидива пациентке даны рекомендации о ношении ортопедических стелек. Представленное клиническое наблюдение показывает возможность применения прямой генной терапии в сочетании с вакуум-терапией и классическими хирургическими методами для заживления трофических язв стопы в кратчайшие сроки и открывает новые горизонты лечения данной патологии.



Рис. 7. Стопа через 5 мес. после комбинированной терапии по поводу нейротрофической язвы стопы

Благодарности

Работа финансировалась в рамках темы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» «Разработка новых методов лечения у больных с посттравматическими дефектами покровных тканей, дефектами костей с использованием васкуляризированной кожной и костной пластики, генно-клеточных технологий» и грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых докторов наук МД-433.2013.4. Работа частично выполнена на оборудовании Федерального центра коллективного пользования физико-химических исследований веществ и материалов (ФЦКП ФХИ) и Научно-образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Puri V., Venkateshwaran N., Khare N. Trophic ulcers-Practical management guidelines. Indian J. Plast. Surg. 2012; 45(2): 340–51.
2. Антонюк А.В. Вакуум-терапия в комплексном лечении хронических ран. Автореферат диссертации. 2007; 23 с.
3. Grey J.E., Harding K.G., Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. BMJ 2006; 332(7537): 347–50.

4. Масгутов Р.Ф., Салафутдинов И.И., Богов А.А. и др. Стимулирование посттравматической регенерации седалищного нерва крысы с помощью плазмиды, экспрессирующей сосудистый эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6(3): 67–70.

5. Плотников М.В., Ризванов А.А., Масгутов Р.Ф. и др. Первый клинический опыт применения прямой генной терапии VEGF и bFGF при лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2012; VII(3): 180–4.

6. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В. и др. Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний. Ангиология и сосудистая хирургия 2011; 17(2): 145–54.

7. Хорев Н.Г., Елыкомов В.А., Залозный Д.А. Терапевтический клеточный ангиогенез в лечении заболеваний периферических артерий. Ангиология и сосудистая хирургия 2011; 17(2): 36–44.

8. Салафутдинов И.И., Шафигуллина А.К., Ялвач М.Э. и др. Эффект одновременной экспрессии различных изоформ фактора

роста эндотелия сосудов VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF2 на пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2010; 5(2): 62–7.

9. Rizvanov A.A., Guseva D.S., Salafutdinov I.I. et al. Genetically modified human umbilical cord blood cells expressing vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 differentiate into glial cells after transplantation into amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. Exp. Biol. Med. 2011; 236(1): 91–8.

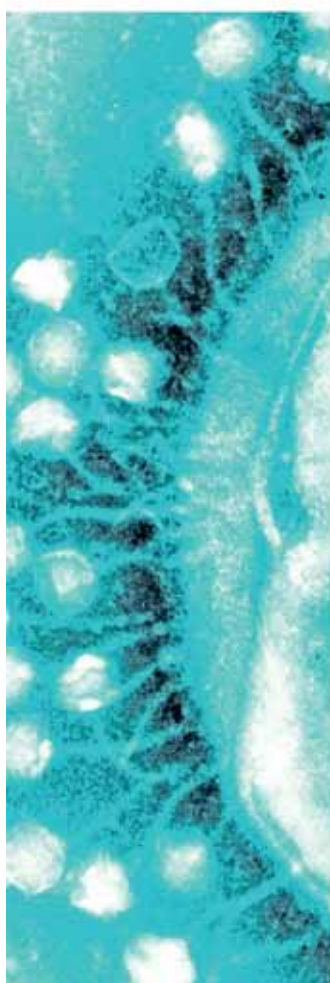
10. Романова Ю.Д., Салафутдинов И.И., Замалютдинова Н.М. и др. Хроматографическая очистка плазмидной ДНК для клинического применения (генной терапии). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2012; 7(3): 142–5.

Поступила 05.09.2013



ООО «КэмБио»

Лучшее для Ваших исследований



► Выделение клеток из любого биологического образца за 25 минут



► Стандартизованные решения для культивирования стволовых клеток



► Платформа для исследования индуцированных плюрипотентных клеток



► Новейшие разработки получения клеточных линий. Селективные антибиотики.



► Лабораторное оборудование и расходные материалы для клеточных технологий

+7 (495) 223 9279
+7 (495) 223 9289
info@chembio.ru

