



УДК 616.34-002.44

Ю.Ю. ЛЕВИЧЕВА¹, Е.И. ШАЦ¹, Н.М. ГАБИТОВА¹, Е.П. СОЛОВЬЕВА²¹Научно-исследовательский институт по изучению лепры МЗ РФ, г. Астрахань²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

Технология «Аллоплант» в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой

Контактная информация:**Левичева Юлия Юрьевна** – заведующая клиническим отделением**Адрес:** 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, д. 3, **тел.** (8512) 33–39–33, **e-mail:** levicheva@700200.ru

Цель исследования – совершенствование способов реабилитационных мероприятий при лепре, ускорение сроков заживления нейротрофических язв.

Материал и методы: отечественная технология «Аллоплант», биоматериал получаемый из аллогенных тканей, содержащий весь спектр тканевых компонентов, участвующих в построении и регулировке процессов роста и дифференцировки клеток. Использовался для местного лечения нейротрофических язв на примере 10 больных лепрой. Лечение проводилось под клинико-лабораторным контролем, включая клинический, микробиологический и гистологический метод исследования.

Результаты: показано улучшение процессов репарации и микроциркуляции, сокращение сроков заживления без образования грубых келоидных рубцов.

Выводы: применение технологии «Аллоплант» у больных лепрой ускоряет регенеративную активность тканей, позволяет добиться заживления нейротрофических язв в более короткие сроки, повышает эффективность медицинской реабилитации больных лепрой.

Ключевые слова: лепра, осложнения, трофические язвы, технология «Аллоплант».

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-123-126

(Для цитирования: Левичева Ю.Ю., Шац Е.И., Габитова Н.М., Соловьева Е.П. Технология «Аллоплант» в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 123–126)

Ju.Yu. LEVICHEVA¹, E.I. SHATS¹, N.M. GABITOVA¹, E.P. SOLOVIEVA²¹Scientific and Research Institute for the Study of Leprosy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation²Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

«Alloplant» technology in complex therapy of neurotrophic ulcers in patients with leprosy

Contact details:**Levicheva Ju.Yu.** – Head of the Clinical Department**Address:** 3 N.Ostrovskogo driveway, Astrakhan, Russian Federation, 414057, **tel.** (8512) 33–39–33, **e-mail:** levicheva@700200.ru

The purpose of the study is to improve the methods of rehabilitation measures for leprosy, accelerating the healing of neurotrophic ulcers.

Material and methods: Alloplant domestic technology, biomaterial derived from allogeneic tissues and containing the entire spectrum of tissue components involved in the construction and regulation of cell growth and differentiation processes. This biomaterial was for the local treatment of neurotrophic ulcers on the example of 10 patients with leprosy. Treatment was carried out under clinical and laboratory control, including clinical, microbiological and histological methods of research.

Results: improvement of the processes of reparation and microcirculation, and reduction of the healing time, without the formation of coarse keloid scars, are demonstrated.

Conclusions: application of Alloplant technology in patients with leprosy accelerates the regenerative activity of tissues, allows for the healing of neurotrophic ulcers in a shorter time, increases the efficiency of medical rehabilitation of patients with leprosy.

Key words: leprosy, complications, trophic ulcers, Alloplant technology.

(For citation: Levicheva Ju.Yu., Shats E.I., Gabitova N.M., Solovieva E.P. «Alloplant» technology in complex therapy of neurotrophic ulcers in patients with leprosy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 123–126)

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое патогенной для человека *Mycobacterium leprae*, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в химиотерапии лепры, лечение инвалидизирующих последствий лепрозного процесса, а именно, трофических язв стоп остается сложной задачей для исследователей и клиницистов.

В ряде случаев у больных лепрой прогрессирование нейротрофических осложнений продолжается и после окончания стандартной антибактериальной терапии, что приводит к необратимой тяжелой инвалидности с потерей трудоспособности и социальной активности личности. К таким нейротрофическим осложнениям относятся лепрозные нейропатии и трофические язвы. По литературным данным и по расчетам экспертов ВОЗ, частота трофических язв у больных лепрой в различных регионах мира достигает 10–50% [1, 2, 14].

Нейротрофические язвы у больных лепрой появляются обычно на фоне длительного течения основного заболевания, отличаются упорным течением, нередко сочетаются с остеомиелитом костей стоп [8]. Присоединяющиеся сосудистые изменения приводят к нарушению трофики тканей, в том числе и самих периферических нервов. Характерным признаком поражения сосудистого аппарата у больных лепрой, страдающих нейротрофическими язвами, является спастико-атоническое состояние периферических сосудов, особенно артериол. Вместе с тем в сосудистой системе происходят компенсаторные изменения, направленные на улучшение обменных процессов на периферии, что проявляется увеличением кровенаполнения пораженного сегмента конечностей и развитием коллатерального кровообращения [12, 13]. Специфическое поражение периферических нервов ведет к развитию анестезии кожи, нарушению ее трофики. Кожа становится менее эластичной, упругой. Нарушается динамика акта ходьбы, пропорциональность распределения подошвенного давления в точках опоры, что приводит к образованию локусов избыточного давления в проекции которых и развиваются в последствии травматические дефекты. Наиболее часто нейротрофические язвы локализуются в проекции костных выступов стопы; проксимальной фаланги большого пальца, головок плюсневых костей, пяточного бугорка, бугорка основания пятой плюсневой кости, подушечек пальцев стоп. Нейротрофические язвы стоп в зависимости от временного фактора подразделяются на первичные и рецидивирующие, в зависимости от глубины поражения —

на поверхностные и глубокие (прободные), в зависимости от инфицирования — на неосложненные и осложненные вторичной инфекцией. Первичная язва в своем развитии претерпевает ряд стадий: «предъязвенного состояния», «асептического пузыря», «септического пузыря», и, наконец, «первичной язвы». Остеомиелит костей стоп является одной из основных причин хронизации язвенного процесса [5, 7, 12].

Важную роль в патогенезе нейротрофических язв играет вторичное инфицирование. Бактериологическое исследование отделяемого язв выявляет широкий спектр патогенных микроорганизмов как аэробного, так и анаэробного характера, причем в большинстве случаев превалирует сочетанная микрофлора [3].

Необходимо учитывать, что развитие язв стоп у больных лепрой приводит к утяжелению инвалидизации, затруднению ходьбы, а наличие длительно существующего и рецидивирующего очага биодеструкции затрудняет лечение основного заболевания, порою приводит к развитию амилоидоза почек. Кроме того, периодически появляются сообщения о злокачественном перерождении нейротрофических язв стоп у больных лепрой [10, 11, 14].

В истории лепрологии использовались различные методы лечения таких язв с разной степенью эффективности [2, 10, 11]. Описанное большое количество средств и способов лечения нейротрофических язв у больных лепрой само по себе свидетельствует о нерешенности проблемы.

Целью данного исследования являлось ускорение сроков заживления трофических язв и изучение особенностей регенеративных процессов у больных лепрой при использовании аллогенного биоматериала.

Материал и методы

В ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России в последнее время в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой используется отечественная технология для местного лечения — «Аллоплант».

«Аллоплант» (регистрационное удостоверение ФС01033583/3159-06 от 15.05.2011) представляет собой биоматериал, получаемый из аллогенных тканей. Донорский материал подвергается многоступенчатой физико-химической обработке, которая позволяет достигнуть мембранолиза и способствует экстракции наиболее иммуногенных компонентов тканей с сохранением коллагенового и эластичного каркаса и биологически активных компонентов аморфного матрикса. Материал содержит весь спектр тканевых компонентов, участвующих в по-



строении основного вещества соединительной и эпителиальной тканей, регулировке процессов роста и дифференцировки клеток. Для «Аллопланта» характерна низкая антигенность и способность активировать регенеративные процессы в тканях, способствуя их селективному росту [4,6,9].

Технология применения «Аллопланта» заключалась в ведении в дно и края язвенного дефекта 1-3 мл разведенного порошкообразного диспергированного аллотрансплантата, с последующим местным использованием аппликаций биоматериала в виде присыпки до полной регенерации тканей в области дефекта. Кратность использования составляла 1-3 раза с интервалом 14 дней.

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении: 10 больных лепрой (2 мужчин и 8 женщин). Возраст больных варьировал от 63 до 82 лет. Давность существования НТЯ: до 1 года – у 6 пациентов, до 5 лет – у 2 пациентов, свыше 5 лет – у 2 пациентов. Основной диагноз: Лепра, лепроматозный тип в стадии регресса. Осложнения: хроническая специфическая полинейропатия, нейротрофические язвы нижних конечностей.

Нейротрофические язвы располагались на подошвенной поверхности стопы в точках опоры, наиболее часто в проекции головок плюсневых костей. Язвы имели хронически рецидивирующий характер, ранее данные пациенты лечились по поводу нейротрофических язв, отличались торпидностью к проводимому лечению.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ эффективности применяемой технологии с использованием местных аппликаций 2% крема Сульфатазол серебра, входящего в стандарт лечения лепры.

Результаты и обсуждение

В настоящем сообщении представлены результаты лечения нейротрофических язв у 10 больных лепрой. Со всеми пациентами группы было заключено согласие на добровольное участие в исследовании и лечении с применением биоматериала.

Пациенты в ходе исследования отметили хорошую эффективность и переносимость используемого биоматериала. Побочных и отрицательных явлений на фоне проводимой терапии у больных не наблюдалось. Лечение проводилось под клинико-лабораторным контролем до начала лечения, во время, по окончании курса и через месяц после лечения. В ходе исследования больные получали комплексную терапию, включавшую противолепрозные средства, нейро- и ангиопротекторы, витамины.

Для оценки процессов, происходящих в тканях под воздействием стимулятора регенерации «Аллоплант» производился контроль состояния капиллярного русла и микроциркуляции нижних конечностей, определялся микробиологический пейзаж язв, просматривалась гистологическая картина биопсийного материала трофической язвы.

Исследование состояния капиллярного русла и процессов микроциркуляции проводилось с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК – 01. Нами регистрировались и подвергались статистической обработке лазерные доплеровские флоуограммы (ЛДФ) нижних конечностей до, на фоне и после применения технологии. Проведенные исследования достоверно показали, что на фоне применения технологии «Аллоплант»

происходит улучшение микроциркуляторных процессов в тканях за счет возрастания расчетных индексов активного механизма регуляции кровотока (Amax CFI/ Amax LF) с 0,27 до 0,33; пассивного механизма регуляции кровотока (Amax HFI/Amax LF) с 0,51 до 0,62; коэффициента вариации микроциркуляции M (Kv) с 33,64 до 44,71%.

Микробиологический пейзаж отделяемого язв был достаточно многообразным. Выявлялись *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus* (без определения вида). Наиболее часто выделялись *St.aureus*, *Ps.aeruginosa* и *Pr. mirabilis*. Нередко микрофлора была сочетанной. *St.aureus* оказался наиболее чувствителен к цефтриаксону, гентамицину, левомицетину. *Ps.aeruginosa* оказалась высокочувствительной к гентамицину, но высокоустойчивой к цефтриаксону. *Pr. mirabilis* оказался высокочувствительным к имепену. Для рода *Streptococcus* выявлена высокая устойчивость к ципрофлоксацину, к эритромицину обнаружены как мало- так и абсолютно устойчивые штаммы. При наличии вторичного инфицирования язв антибактериальная терапия назначалась при необходимости с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Гистологическое исследование биопсийного материала по краям язвенного дефекта до лечения выявляло признаки дезинтеграции эпителия и соединительной ткани (СТ). Подлежащая соединительная ткань была атрофична с явлениями резорбции волокнистого внеклеточного матрикса, редукции микроциркуляторного русла, выпадения фибронектина. На фоне введения «Аллопланта» оптимизировалась пролиферация грануляционной ткани (ГТ) и кератиноцитов, причем процессы пролиферации и формирования эпителиального покрова коррелировали по времени и в пространстве. Так, на 10-12 сутки ГТ содержит богатое капиллярное русло, активно пролиферирующие клетки фибробластического дифферона, начинается синтез коллагеновых фибрилл. Грануляционная ткань в виде сосочков вдаётся в формирующийся эпителиальный покров. В этих зонах происходит пролиферация кератиноцитов базального слоя. Ведущими факторами описываемых морфогенетических процессов являлась мобилизация фибробластических и макрофагальных дифферонов при активном ангиогенезе и последующем восстановлении эпителиально-соединительнотканых взаимоотношений.

Для оценки эффективности лечения учитывалось: время ликвидации боли, отека, гиперемии, очищения раны, появления грануляций, начала эпителизации.

После начала применения технологии «Аллоплант» эффект анальгезии отмечался спустя 1-2 часа, к третьим суткам полностью ликвидировался отек и гиперемия. При рутинных методах лечения стихание боли, отека и гиперемии отмечалось только к 5-10 дню. После 2-3-х кратной смены повязки раны очищались от некротических тканей, что соответствовало примерно 5 суткам от начала применения, после чего начиналась активная эпителизация.

Сроки заживления первичных нейротрофических язв кожи варьировали от 14-35 дней (средние сроки составили 25,1 суток). Длительно существующие, рецидивные нейротрофические язвы заживали в течение 30-60 дней (средние сроки эпителизации составили 46,2 суток). Следует отметить, что

заживление язвенных дефектов происходило без образования грубых келоидных рубцов.

Средние сроки заживления при использовании аппликаций 2% крема Сульфатазол серебра составили: при первичных язвах – 45,6; рецидивных – 72, 6 суток.

Использование «Аллопланта» показало высокую эффективность данной технологии, во всех случаях наблюдалась выраженная стимуляция регенерации, что обеспечило селективный рост тканей, без эффекта отторжения биоматериала тканями организма.

Выводы

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о том, что применение технологии «Аллоплант» у больных лепрой повышает регенераторную активность тканей, улучшает микроциркуляцию. Использование «Аллопланта» позволяет добиться заживления язв, без образования грубых келоидных рубцов, причем в более короткие сроки лечения. Применение этой технологии повышает эффективность медицинской реабилитации и социальной реадaptации больных лепрой с осложнениями лепрозного процесса, улучшает качество их жизни.

Левичева Ю.Ю. - ORCID ID: 0000-0002-1962-4193

ЛИТЕРАТУРА

1. Barreto JG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing: a randomized clinical trial // *BMC Infect Dis.* – 2010, № 10. – 237 p.
2. Fritschi EP. In: Surgical reconstruction and rehabilitation in leprosy. 2nd ed. New Delhi: The Leprosy Mission // *Ulcers of the foot and their sequelae.* – 1984. – P. 182–226.
3. Иртуганова О.А., Калянина О.В., Шац Е.И. Бактериологическое изучение микрофлоры трофических язв у больных лепрой // Областная науч.-практ. конф. сотр. мед. ин-та и врачей Астраханской обл.: Тез. докл. – Астрахань, 1989. – С. 169-170.
4. Кийко Ю.И. Сенильная макулярная дегенерация. Регенеративная хирургия биоматериалами «Аллоплант». – Уфа, 2002. – 152 с.
5. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Местное лечение ран и ожогов // Журнал Российские Аптеки – 2005. – №4. – С. 21-24.
6. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа, 2000. – 166 с.
7. Современные методы профилактики и лечения нейротрофических язв у больных лепрой: Пособие для врачей / Сост. Е.И. Шац. – Астрахань, 2000. – 26 с.
8. Шац Е.И., Ющенко А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика нейротрофических язв стоп у больных лепрой // Вестн. дерматологии и венерологии. –1988. – №12. – С. 37-41.
9. Шац Е.И., Левичева Ю.Ю., Нигматуллин Р.Т. Современные технологии лечения нейротрофических язв и ожогов у больных лепрой // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания; тезисы конференции. – Сочи, 2017. – С. 265-266.
10. Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Савин Л.А., Аюпова А.К. К вопросу о лечении длительно незаживающих нейротрофических язв // Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем и хронических дерматозов: тезисы научных работ. – Екатеринбург, 2002. – С. 236-236.
11. Ющенко А. А., Шац Е. И., Васильев А. Э. Комплексное лечение и профилактика рецидивов нейротрофических язв стоп у больных лепрой // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1991. – №2. – С. 57-62.
12. Agrawal B. R., Agrawal R.L. Arteriography in leprosy // *Ind. J. Lepr.* – 1985. – Vol. 57, №1. – P. 138-145.
13. Gigi J Ebenezer, Sheela Daniel, Sujai Suneetha, Esther Reuben, Partheebharajan S, Samuel Solomon. Bacteriological study of pus isolates from neuropathic plantar ulcers associated with acute inflammatory phase // *Int. J. Lepr.* – 2001.– Vol.69. 2 (Suppl.). – P.171-171.
14. E.I.Shats,V.V.Duiko.Actual aspects of rehabilitation of leprosy patients in Russia // 18-th Int. Leprosy Congress: Book of Abstracts. – Brussel, Belgium, 2013.– P. 184-185.