АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕТАЛЬНЫХ И ЗРЕЛЫХ АЛЛОГЕННЫХ ДИПЛОИДНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ

Ледовской С.Н., Бурда Ю.Е., Лазаренко В.А.

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

Курская областная клиническая больница, Курский государственный медицинский университет, Курск

Проблема ожоговой травмы была и остается одной из самых серьезных как в медицинском, так и в экономическом и социальном аспектах. Данному виду поражений подвержены все возрастные категории, часто оно носит профессиональный характер, сопряжено с высокой летальностью и инвалидностью. Ежегодно в РФ регистрируется более 600 тыс. случаев ожоговой травмы. При этом около 70% больных получают ограниченные по площади и не глубокие ожоги. Помощь им оказывается в амбулаторных условиях. Из числа обожжённых, госпитализируемых в стационары, у 60-80% больных также имеются поверхностные и пограничные ожоги II-IIIA степени, не требующие оперативного лечения (Б.С.Вихриев, В.М. Бурмистров, 1986). Однако обширность этих ожогов во многом определяет тяжесть травмы и её прогноз. В частности является аксиомой то, что исход ожоговой травмы зависит не только от площади глубоких ожогов, но и от площади всего поражения кожных покровов.

Пограничные ожоги, или ожоги IIIа степени по классификации, принятой в 1960 г. на XXVII Всесоюзном съезде хирургов, составляют отдельную проблему комбустиологии и пластической хирургии. Несмотря на их способность к самостоятельной эпителизации за счет сохранившихся клеточных элементов дериватов кожи, данный процесс занимает достаточно длительный период, часто сопровождается формированием грубых рубцов, в том числе гипертрофических и келоидных, что представляет не только косметическую проблему, но и формирует различные контрактуры, требующие в дальнейшем выполнения многих реконструктивно-восстановительных и пластических операций. Известно,что для лечения пограничных ожогов используются различные биологические повязки, искусственные покрытия, аэрозоли, мази на гидрофильной и жировой основе, различные методы физиотерапевтического воздействия.

На протяжении более десятка лет в клинической практике успешно применяется трансплантация аллогенных диплоидных фибробластов (АДФ) на ожоговые раны,используемая как самостоятельный метод, так и как способ подготовки ран к аутодермопластике (Алексеев А.А.,1996; Будкевич Л.И. и соавт., 1999). В настоящее время клиническая эффективность трансплантации АДФ, благодаря проведенным исследованиям (Глущенко Е.В.,1994; Рахаев А.М.,2000), уже не вызывает сомнений. Однако в различных медицинских учреждениях используют АДФ различной степени зрелости, получаемые как из эмбриональных тканей (Красноухов А.И. и соавт.1996; Селезнев Ю.Г., 2001), так и из кожи взрослых доноров (Федоров В.Д.и соавт.,1993; Саркисов Д.С. и соавт., 1994).

При этом культуральные условия и, соответственно, себестоимость получаемых клеточных культур значительно отличаются.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности применения трансплантации эмбриональных (ЭФ) и зрелых фибробластов (ЗФ) в лечении ожогов IIIA ст.

У 30 больных, находившихся на лечении в ожоговом отделении Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа, с различной площадью и локализацией поражения кожных покровов IIIAст., проводилось лечение с применением ЭФ, ЗФ и методов традиционного лечения ожоговых ран. Исследуемые и контрольные участки ран были расположены на теле одного итого же пациента, преимущественно на симметричных участках, что позволило исключить возможное влияние на результаты исследования внешних и внутренних дополнительных факторов (сопутствующая патология, общая глубина и распространенность ожоговой травмы, возраст, пол и т. д.), требующих рандомизации пациентов. Площадь контрольных и исследуемых участков была сопоставима (контроль - 206,33±49,65см²; ЭФ – 214,63±47,85см²; ЗФ -234,04±59,96см²).. Возраст больных составил от 1 до 67 лет, однако основной контингент больных был представлен пациентами в возрасте до 50 лет и их средний возраст составил 38,77±5,42 года.. Мужчин было 24(80%), женщин 6 (20%). Причиной ожогов в 63,3 % наблюдений был кипяток и горячие жидкости, у 23,3% больных - пламя, у 10% пациентов были контактные ожоги, у 3,3% - химические ожоги Площадь ожогов составляла от 2% до 18% поверхности тела. В качестве исследуемых препаратов использовалась суспензия аллогенных эмбриональных (ЭФ) и зрелых (ЗФ) фибробластов в физиологическом растворе в концентрации 1×10^5 кл/мл с добавлением 2% донорской сыворотки AB(IV) группы крови и антибиотика широкого спектра действия, а в качестве плацебо на контрольных участках использовался физиологический раствор, содержащий тот же антибиотик, что и исследуемый препарат, в той же концентрации. Выбор антибиотика осуществлялся эмпирически при условии отсутствия его токсичности для клеток млекопитающих.

Следует отметить, что в 16 случаях наблюдений (53%) пограничные ожоги IIIA ст. располагались в функционально активных и косметически важных зонах: в 2-х случаях пограничные ожоги ША степени располагались на шее, в 1 случае - в области молочных желёз и плечевых суставов, в 2 случаях - на кистях, в области локтевых суставов - в 3 случаях. В области коленных суставов – в 2 случаях, голеностопных суставов- в 6 случаях.

Исследуемые препараты и плацебо наносили на отдельные участки ран в виде пропитанных стерильных салфеток с ежедневной их сменой, визуальной и цитологической оценкой ран. Первая оценка ран производилась непосредственно перед первым нанесением препарата, в дальнейшем – ежедневно до окончания срока исследования или заживления раны. После закрытия ран стерильными салфетками в дальнейшем в течение суток, до следующей перевязки, салфетки периодически орошали соответствующим препаратом для предотвращения их высыхания.

Для объективной оценки и сравнительной характеристики эффективности применения различных методов лечения пограничных ожогов ША степени были проведены клиническое и цитологическое исследование ран.

Клиническую оценку результатов лечения пограничных ожогов ША степени проводили по срокам их заживления с начала специализированного лечения, как при трансплантации культуры аллогенных фибробластов (КАФ), так и при традиционном методе.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов дисперсионного анализа повторных измерений и методов множественных сравнений. Уровень значимости различий $p<0,05$.

На первом этапе исследования была предпринята попытка оценить клиническую эффективность применения аллогенных фибробластов различной степени зрелости в лечении пограничных ожогов. С этой целью была введена бальная система оценки по следующим клиническим симптомам:

1. Выраженность экссудации:
обильно пропитывает повязки и постель – 3 балла

умеренно пропитывает повязки – 2 балла

слабо пропитывает повязки – 1 балл

нет – 0

2. Характер экссудации:
серозно-гнойная – 2 балла

серозная – 1 балл

нет – 0

3. Выраженность островковой эпителизации:
нет – 0

единичные – 1 балл

множественные, сливные – 2 балла

Также производилась оценка размера раны и срока окончательной эпителизации.

При общей сопоставимости размеров ожоговой раны на контрольном и исследуемых участках вначале, уже начиная с 7 суток на участках применения аллофибробластов отмечалось уменьшение площади остаточной раны по сравнению с контролем, достигая статистически значимых различий к 9 суткам. Различия в воздействии на данный показатель ЭФ и ЗФ не отмечено.

Изменения в выраженности экссудации со стороны исследуемых участков наблюдались уже к 3-му дню исследования, а, начиная с 5-го дня, менялся и характер экссудации, что проявилось купированием гнойного компонента воспаления.

Появление островковой эпителизации в ранах на участках применения аллофибробластов отмечено уже с 3-го дня наблюдений, в то время как на контрольных участках – лишь на 5-й. При этом достоверная разница в выраженности данного процесса между исследуемыми и контрольными участками сохранялась вплоть до 11-го дня. Выявлено статистически значимое различие и в сроке полной эпителизации исследуемых и контрольных участков ран. В случае использования ЭФ он составил в

среднем 12,27±0,97 суток, ЗФ – 12,63±1,04, а в контроле – 18,43±1,31 суток. Ни по одному из вышеуказанных клинических критериев не отмечалось статистически значимого различия в действии ЭФ и ЗФ.

Следующим аспектом в сравнении клинической эффективности применения ЭФ и ЗФ явилась оценка отдаленных результатов лечения. Наиболее значимыми показателями для этого представляются выраженность рубцовых изменений, особенно с развитием контрактур или других анатомических или функциональных нарушений зоны, необходимость выполнения реконструктивных вмешательств.

Из 30 пролеченных пациентов у 2 человек через 6 мес. отмечено формирование гипертрофического рубца на контрольных участках, в то время, как на исследуемых участках рубцовые изменения носили нормотрофический характер

У 5 участников исследования с нормотрофическими рубцами через 1 год после эпителизации ран была произведена инцизионная биопсия участков в контрольной и исследуемых зонах с последующим морфометрическим анализом, который выявил статистически значимое различие в толщине сформировавшегося рубца на контрольных и исследуемых участках. При этом различий в зонах применения ЭФ и ЗФ вновь не выявлено.

Таким образом, использование как эмбриональных, так и зрелых аллогенных фибробластов значительно сокращает сроки эпителизации ожоговых ран IIIA ст. по сравнению с традиционными методами лечения. и заметно улучшает отдаленные результаты лечения пограничных ожогов, предотвращая формирование гипертрофических рубцов и, в целом, способствуя менее выраженным рубцовым изменениям. При этом достоверного отличия между эффективностью аллогенных фибробластов различной степени зрелости не отмечено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеев, А.А. Комбинированная аутодермопластика с трансплантацией культивированных фибробластов при обширных глубоких ожогах: клинические результаты и перспективы / А.А. Алексеев, А.Ю. Яшин // Междунар. симп. «Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи» (30-31 мая 1996 г., г.Тула). – Тула, 1996. – С.1-3.

2. Будкевич Л.И. И соавт. Использование культивированных аллофибробластов при глубоких ожогах у детей в возрасте до 3 лет. //Материалы 7 Всероссийской научно- практической конференции по проблеме термических поражений.Челябинск, 1999. - С. 273-274.//

3. Вихриев Б.С., Бурмистрова В.М.Ожоги. Руководство для врачей. Л.: медицина, 1986.

4. Глущенко, Е.В. Восстановление кожных покровов у обожженных с помощью культивированных фибробластов человека: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук: (14.00.27). / Е.В.Глущенко; Москва. НИИ хирургии им. А.В.Вишневского. – М., 1994. – 38 с.

5. Клиническая эффективность клеточной трансплантации в комплексном лечении ожоговой травмы / А.И.Красноухов, А.М.Чухраев, С.М.Шевченко, А.М.Гапонов // Междунар. симп. «Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи» (30-31 мая 1996 г. Тула). – Тула, 1996. – С.12.

6. Применение культивированных фибробластов при ожогах кожи / В.Д.Федоров, Д.С.Саркисов, В.П.Туманов, Е.В.Глущенко // Врач. – 1993. – №11. – С. 26-32.

7. Рахаев, А.М. Лечение пограничных ожогов и донорских ран с применением культивированных аллофибробластов: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.00.27) / А.М.Рахаев; Москва. НИИ хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2000. – 18 с.

8. Селезнев, Ю.П. Комплексное лечение нагноительных заболеваний легких и ограниченных плевролегочных полостей: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук (14.00.27) / Ю.П.Селезнев; Москва. ММА им. И.М.Сеченова. – М. – 2001. – 36 с.

9. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении кожных покровов / Д.С.Саркисов, В.Д.Федоров, Е.В.Глущенко и др. // Вестн. Рос. АН. – 1994. – №6. – С. 6-11.