

Использование производных гиалуроновой кислоты в лечении длительно незаживающих ран

Систематический обзор и метаанализ РКИ

J. Voigt и V.R. Driver из школы медицины Бостонского университета (Бостон, штат Массачусетс, США) провели систематический обзор литературы и метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты (ГК) в лечении длительно незаживающих ран, в т.ч. при сахарном диабете (СД), нейропатической и хронической венозной недостаточности (ХВН). По сравнению с традиционными терапевтическими подходами и плацебо на фоне применения ГК у этих категорий больных отмечено либо полное заживление, либо значительное уменьшение размеров раневого дефекта. Предлагаем вашему вниманию обзорение статьи вышеуказанных авторов.

В начале 90-х годов прошлого столетия учеными был открыт механизм связывания ГК с бензиловым спиртом (процесс этерификации), который позволил применять ее у людей в таких формах, как тампоны и пленки, без потери уникальных свойств или функций. С тех пор ГК и ее производные используются для лечения кожных и подкожных ран различной этиологии.

Поскольку ГК является гидрофильным соединением, ее можно рассматривать в качестве биологического смазочного вещества. Согласно данным РКИ, использование препаратов ГК для внутрисуставных инъекций (в коленные, голеностопные суставы) при остеоартрозе, после артроскопии, а также при других поражениях суставов сопровождается устойчивым купированием боли и улучшением их функции по сравнению с противовоспалительной терапией кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и плацебо (введение солевых растворов). Ввиду того, что ГК активизирует гидродинамику тканей (в т.ч. движение клеток), мембраны на ее основе снижают частоту возникновения и степень выраженности спаечного процесса в абдоминальной хирургии.

ГК — это полисахарид, который в организме человека 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, 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, продления процесса заживления раны и повышения эластичности тканей. Масса воды, которую поглощает молекула ГК, может превышать ее собственную в 3 тыс. раз. Поэтому, как уже упоминалось ранее, ГК является важным гидратирующим агентом тканей.

Цель данного исследования заключалась в изучении исходов лечения длительно незаживающих ран препаратами на основе ГК и ее производных в сравнении с другими терапевтическими методами или плацебо.

Методы исследования

С помощью систематических обзоров авторы исследования попытались обобщить все эмпирические доказательства, соответствующие заданным критериям, чтобы ответить на определенный исследовательский вопрос. В этих обзорах использовались точные систематические методы для сведения к минимуму необъективности и получения более надежных данных. Систематические обзоры могли также включать метаанализы, которыми предполагалось применение статистических методов для обобщения результатов независимых исследований со схожими исходами. При отборе исследований для включения в метаанализ учитывались такие критерии, их как качество (РКИ с наиболее высоким уровнем качества); наличие четко сформулированного исследовательского вопроса (например, влияют ли препараты ГК на заживление ран); принятие решения, какой тип данных использовать: опубликованные или неопубликованные и др.

Типы исследований: проспективные и РКИ, в которых сравнивали эффективность препаратов на основе ГК с другими лечебными мероприятиями и плацебо.

Группы участников: пациенты с диабетической стопой с поражением вплоть до костей (4-я степень по Вагнеру), диабетическими и нейропатическими язвами, а также трофическими язвами нижних конечностей вследствие ХВН.

Назначенные препараты: пропитанные раствором ГК тампоны, гели и кремы с ГК; повязки, полностью состоящие из ГК (например hyalofill или hyalomatrix); мембраны с ГК, используемые в качестве субстрата для последующей трансплантации аутологичных тканей.

Исходы лечения: первичная конечная точка – полное заживление раны (определялось как полная эпителизация пораженного участка при отсутствии гнойного отделяемого); вторичная – уменьшение площади раневого дефекта.

В ходе поиска исследований в базе данных PubMed, Кокрановской библиотеки, на веб-сайтах ряда авторитетных научных организаций и специализированных журналов были идентифицированы девять РКИ. Они соответствовали критериям включения в систематический обзор и метаанализ, а также заданным клиническим конечным точкам (полное заживление раны и уменьшение размера раневого дефекта при использовании препаратов ГК по сравнению с другими лечебными агентами или плацебо).

Результаты исследования

Детальные характеристики проанализированных РКИ по изучению исходов лечения длительно незаживающих ран нижних конечностей с использованием препаратов на основе ГК и ее производных (отдельно либо в комбинации с другими лекарственными средствами) представлены в таблице.

Таблица. Характеристика РКИ с использованием препаратов на основе ГК и ее производных в лечении хронических ран нижних конечностей различной этиологии

Исследование	Участники	Лечебные мероприятия	Исходы	Этиология раны
J.P. Ortonne, 1996	Группа применения ГК: средний возраст – 66,2±3,1 года; м/ж – 16/10; площадь раневой поверхности в начале исследования – 20,8±4,4 см ² ; рана существует не менее 3 мес Группа декстраномера: средний возраст – 69,7±3,6 года; м/ж – 17/7; площадь раневой поверхности в начале исследования – 23,18±4,4 см ² ; наличие раны по меньшей мере 3 мес Не отмечено никакой разницы между группами в начале исследования	После первичной хирургической обработки на язву накладывали пропитанный ГК тампон ежедневно в течение 21 дня (n=26); рану очищали ежедневно перед аппликацией ГК Пасту на основе декстраномера (стандарт лечения) ежедневно накладывали на пораженный участок (n=24); рану очищали ежедневно перед аппликацией декстраномера	Установлены статистически значимые различия в уменьшении площади раневой поверхности (см ²) в пользу применения ГК в конце 21-дневного лечения (p < 0,05; тест Манна – Уитни) Применение ГК сопровождалось существенным снижением частоты встречаемости и выраженности отека (p < 0,001) по сравнению с незначительным подобным эффектом в группе стандартной терапии Значительное снижение частоты возникновения и степени тяжести мокнутия наблюдалось в группе ГК на 14-й день (p < 0,001). Такое действие в группе декстраномера не выявлено вплоть до 21-го дня лечения (p < 0,001)	Трофические язвы нижних конечностей при ХВН
M. Edmonds, A. Foster, 2000	Группа использования повязок hyalofill: средний возраст – 58±12 лет; средняя длительность существования язвы – 45±55 нед; у 15 включенных пациентов насчитывалось 13 язв со свищами и 13 с поражением до костей Контрольная группа: средний возраст – 55±12 лет; средняя длительность существования язвы – 48±64 нед; у 15 больных обнаружено 9 язв со свищами и 9 с поражением до костей	Повязки hyalofill + стандартная терапия (первичная хирургическая обработка раны, устранение внешнего давления на кожу стопы и контроль инфицирования) (n=15). Повязки hyalofill накладывались с недельными интервалами в течение 12 нед или до заживления язвы Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение (n=15)	Статистически значимая разница в пользу группы аппликаций ГК в сравнении с контрольной группой по частоте заживления раны через 12 нед: язва зарубцевалась соответственно у 10 из 15 и у 3 из 15 пациентов этих групп (p < 0,05)	Диабетическая стопа

Исследование	Участники	Лечебные мероприятия	Исходы	Этиология раны
J.R. Mekkes, M. Nahuys, 2001	В рандомизированном порядке десяти больным с длительно незаживающими язвами вследствие ХВН (n=8) или васкулита (n=2) на одну сторону раны накладывали повязку с ГК, на другую – гелевую повязку intrasite gel	Повязки с ГК (n=10), покрытые полиуретановой пленкой, накладывались 1 раз в день до тех пор, пока 80-100% раневой поверхности не покрылось грануляционной тканью. Затем раневой дефект закрывался трансплантатом Гелевые повязки intrasite gel (n=10), покрытые полиуретановой пленкой, накладывались 1 раз в день до тех пор, пока 80-100% раневой поверхности не покрылось грануляционной тканью. Затем раневой дефект закрывался трансплантатом	Временной интервал до трансплантации сократился на 29% при применении повязок с ГК (p=0,004). Общее время, необходимое для заживления язвы, уменьшилось на 31% при использовании ГК (p=0,0003)	Трофические язвы нижних конечностей при ХВН и васкулите
C. Caravaggi et al., 2003	В одной группе у пациентов на композитной мембране, содержащей бензиловый эфир ГК (HYAFF 11), размещали аутологичные тканеинженерные трансплантаты: площадь язвенного дефекта – 5,3±6,76 см ² ; наличие раны в течение 4,0±10 мес; СД 1/2-го типа – 9/34; ЛПИ – 0,73±0,3; уровень HbA _{1c} – 7,9±2,13%; 1-2-я степень по Вагнеру В другой группе на рану накладывали парафиновые марлевые салфетки: площадь язвенного дефекта – 6,2 ±7,58 см ² ; наличие раны в течение 4,0±6 мес; СД 1/2-го типа – 3/33; ЛПИ – 0,7±0,22; уровень HbA _{1c} – 8,1±2,25%; 1-2-я степень по Вагнеру Не отмечено никакой разницы между группами в начале исследования	Перед началом лечения все раны были хирургически обработаны Аутологичные тканеинженерные трансплантаты размещали на мембрану HYAFF-11 и переносили на рану (n=43) Исходы оценивали по полному заживлению язв через 11 нед В группе контроля (n=36) использовали парафиновые марлевые салфетки и дополнительно накладывали стерильные марлевые повязки	Между группами не выявлено статистической разницы в показателях полного заживления ран (на подошвенной и тыльной поверхностях стопы) через 11 нед лечения (p=0,191) Тем не менее отмечены статистически значимые различия по полному заживлению язв в пользу использования мембран HYAFF-11 в подгруппе больных с язвами на тыльной поверхности стопы (p=0,049) В конце исследования раневой экссудат отсутствовал у 86 против 69,4% пациентов групп HYAFF-11 и контроля соответственно со значительной разницей в отношении заживления язв на тыльной поверхности стопы	Диабетические язвы на тыльной и подошвенной поверхностях стопы
L. Abbruzzese et al., 2009	Группа пациентов с аппликациями ГК (гель vulnamin): средний возраст – 61,8±8,9 года; СД 1/2-го типа – 2/13; продолжительность СД – 21,9±6,7 года; уровень HbA _{1c} – 8,8±1%; ЛПИ – 1,1±0,2; площадь язвы – 25,8±8,8 см ² ; наличие раны в течение 30,8±16,7 нед Группа использования инертного геля (плацебо): средний возраст – 62,4±7,4 года; СД 1/2-го типа – 3/12; продолжительность СД – 19,8±4,2 года; уровень HbA _{1c} – 8,6±1,2%; ЛПИ – 1,0±0,1; площадь язвы – 27,3±10,4 см ² ; наличие раны в течение 22,9±18,6 нед Не отмечено никакой разницы между группами участников в начале исследования, за исключением длительности существования язв	Аппликации ГК + наложение эластичных компрессионных повязок (n=15) в течение 3 мес или до рубцевания язвы Использование инертного геля (плацебо) + наложение эластичных компрессионных повязок (группа контроля) (n=15) в течение 3 мес или до рубцевания язвы	Поверхность язвенного дефекта значительно уменьшилась в группе ГК через 4 нед лечения в сравнении с группой контроля -58,7 и -23,4% соответственно; p < 0,05) Процент язвенных поражений, покрывшихся грануляционной тканью через 4 нед, был достоверно выше на фоне аппликаций ГК по сравнению с группой контроля (62,8±14,7 и 28,3±10,2% соответственно; p < 0,01)	Нейропатические язвы нижних конечностей
L. Uccioli et al., 2011	В одной группе у пациентов на композитной мембране, содержащей бензиловый эфир ГК (HYAFF 11), размещали аутологичные тканеинженерные трансплантаты: площадь язвенного дефекта – 8,8±9,4 см ² ; наличие раны в течение 7,4±6,6 мес; СД 1/2-го типа – 11/68; ЛПИ – 0,9±0,2 В другой группе на рану накладывали парафиновые марлевые салфетки: площадь язвенного дефекта – 6,7±7,7 см ² ; наличие раны в течение 7,3±7,8 мес; СД 1/2-го типа – 6/74; ЛПИ – 0,9±0,7 NB! Площадь язвенного дефекта была большей в группе аппликаций ГК (p=0,016)	Аутологичные тканеинженерные трансплантаты размещали на мембрану HYAFF-11 и переносили на рану (n=80). Исходы оценивали по скорости заживления язв, полному их рубцеванию на 12-й и 20-й неделях, а также через 18 мес В группе контроля (n=80) использовали парафиновые марлевые салфетки и дополнительно накладывали стерильные марлевые повязки	Уменьшение площади язвенного дефекта на 50% было достигнуто значительно быстрее в группе аппликаций ГК (в среднем через 40 против 50 дней; p=0,018); язвы на тыльной поверхности стопы зарубцевались значительно быстрее у пациентов этой подгруппы (p=0,047)	Диабетическая стопа

М/ж – мужчины/женщины; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин.

Исследования по изучению эффективности аппликаций ГК по сравнению с традиционными лечебными мероприятиями у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне ХВН

В двух РКИ авторы изучали исходы применения аппликаций ГК против стандартной терапии у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей при ХВН. В одном из них (Ortonne J.P., 1996) установлено, что процент уменьшения площади раны через 3-8 нед был значительно выше в группе ГК по сравнению с группой стандартного лечения. В другом исследовании (Mekkes J.R., Nahuys M., 2001) больным этой категории на одну сторону раны накладывали повязку с ГК, на другую — гелевую повязку *intrasite gel*. На фоне аппликаций ГК значительно сократились временной интервал до трансплантации кожи, а также время, необходимое для заживления язвы.

Исследования эффективности аппликаций ГК и стандартного лечения у больных с диабетическими язвами на тыльной и подошвенной поверхности стопы (1, 2 или 4-я степень по Вагнеру)

В двух РКИ ученые оценивали целесообразность применения препаратов ГК у пациентов с диабетической стопой. В исследовании С. Caravaggi et al., (2003) у больных с диабетическими язвами стопы 1-2-й степени по Вагнеру использовали мембраны на основе ГК с кератиноцитами + последующий перенос аутологичных тканеинженерных трансплантатов (трансплантацию осуществляли примерно через 7-10 дней после аппликации ГК). Согласно полученным результатам, в подгруппе пациентов с язвами на тыльной поверхности стопы их заживление наступало значительно быстрее по сравнению со стандартным лечением. В более позднем исследовании L. Uccioli et al. (2011) была задействована аналогичная категория больных, однако размер выборки и длительность наблюдения были большими. После 20 нед лечения установлено, что в подгруппе пациентов с язвами на тыльной поверхности стопы аппликации ГК + кератиноциты с последующим переносом аутологичных тканеинженерных трансплантатов по сравнению со стандартной терапией (накладывание на рану парафиновых марлевых салфеток) оказали значительное влияние на заживление ран. Кроме того, уменьшение площади язвенного дефекта на 50% было достигнуто значительно быстрее в группе аппликаций ГК (в среднем через 40 против 50 дней).

Исследования влияния на заживление нейропатических язв нижних конечностей препаратов на основе ГК по сравнению с традиционной терапией

В исследовании М. Edmonds, А. Foster (2000), в котором принимали участие пациенты

с синдромом диабетической стопы (язвы 4-й степени по Вагнеру с поражением до костей), при сравнении исходов стандартной терапии и аппликаций ГК установлено, что полное заживление раны через 12 нед наблюдалось в большем количестве случаев при применении ГК. В другом РКИ (Abbruzzese L. et al., 2009) ученые сравнивали эффективность ГК в форме геля + стандартное лечение против инертного геля (плацебо) + стандартная терапия. В результате был продемонстрирован статистически значимый эффект по уменьшению размеров язвенного дефекта после 4 нед лечения у больных группы ГК.

Согласно метаанализу данных этих двух РКИ (Edmonds M., Foster A., 2000; Abbruzzese L. et al., 2009), через 12 нед после инициации лечения у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы на фоне аппликаций производных ГК отмечены значительно более высокая скорость заживления язв и меньшее количество непокрытых грануляционной тканью раневых дефектов по сравнению со стандартным лечением.

Обсуждение результатов исследования

Согласно данным шести вышеупомянутых исследований, была доказана эффективность препаратов на основе ГК в лечении хронических ран нижних конечностей различной этиологии — полное заживление либо значительное уменьшение размеров раневого дефекта независимо от их формы (растворы, гели, тампоны, пленки, мембраны).

Представляется интересным то, что аппликации ГК эффективны в отношении заживления наиболее трудно купируемых длительно незаживающих ран, например при синдроме диабетической стопы. Это является неожиданным выводом с учетом того обстоятельства, что патогенез СД связан с хроническим воспалением. 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 (Chen W.Y. J., Abatangelo G., 1999). При использовании производных ГК, вероятно, проявляется их «модулирующее» влияние на хронический воспалительный процесс, который часто имеет место при СД. Таким образом, происходит ускорение заживления ран. При других заболеваниях, таких как остеоартрит, препараты на основе ГК продемонстрировали противовоспалительный и анальгезирующий эффект (Neustadt D., Altman R.D., 2007).

Касательно диабетических язв на подошвенной поверхности стопы и отсутствия различий

в исходах лечения между группами аппликаций ГК и контроля в исследовании как С. Caravaggi et al. (2003), так и L. Uccioli et al. (2011) следует отметить, что этот тип диабетических язв может быть более чувствителен к воздействию внешнего давления на кожу стопы и нагрузки на рану (Spencer S.A., 2000; Wu S.C. et al., 2005). С. Caravaggi et al. пришли к выводу, что основополагающее значение для заживления подошвенных язв при СД имеет разгрузка стопы, а не применяемые лекарственные средства по уходу за ними. Этот вопрос также изучался в РКИ D.G. Armstrong et al. (2001), которые сравнили эффективность использования несъемных (total contact casts), съемных иммобилизирующих разгрузочных повязок на голень и стопу, а также разгрузочных полуботинок в купировании нейропатических язв стопы у больных СД. Было установлено, что наиболее эффективное снижение давления на стопу и ее максимальная разгрузка достигались с помощью несъемных иммобилизирующих разгрузочных повязок. При их применении в течение 12 нед значительно большее количество пациентов было излечено по сравнению с другими методами разгрузки стопы ($p=0,026$).

Еще одним важным аспектом, касающимся заживления язв при синдроме диабетической стопы, являются их размеры на момент начала лечения. Известно, что по прогнозам рана площадью $> 5 \text{ см}^2$ должна зарубцеваться примерно через 4 мес (Margolis D.J. et al., 2000; Oyibo S.O. et

al., 2001). У участников исследований С. Caravaggi et al. (2003) и L. Uccioli et al. (2011) размеры язв превышали этот показатель. Согласно полученным результатам, через 11 нед лечения не отмечено статистической разницы в заживлении ран на подошвенной и тыльной поверхностях стопы между группами аппликаций ГК и стандартной терапии. Поэтому с учетом больших размеров язв у пациентов обоих этих исследований исходы их лечения следовало бы оценивать после более длительного периода наблюдения.

Выводы

Вышеописанные РКИ подтверждают эффективность препаратов на основе ГК и ее производных в лечении длительно незаживающих ран нижних конечностей различной этиологии по сравнению с традиционной терапией. В дальнейшем необходимо проводить более длительные клинические исследования (> 12 нед), особенно при участии больных с ранами больших размеров ($> 5 \text{ см}^2$). Также целесообразно выполнять РКИ по изучению влияния терапии ГК на язвы артериального генеза.

Подготовила Марина Малей

По материалам: J. Voigt, V.R. Driver.

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, no. 3, pp. 317-331.

□