

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2023 March/April; 90(2):42-46

DOI: 10.26779/2786-832X.2023.2.42

Клітинна та тканинна терапія в лікуванні хвороби Бюргера

Ю. В. Іванова¹, С. М. Граматюк², І. А. Криворучко¹, В. О. Прасол³,
І. С. Пуляєва¹, О. О. Зарудний³

¹Харківський національний медичний університет,

²Інститут клітинної біореабілітації МОЗ України, м. Харків,

³Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України, м. Харків

Cellular and the tissue therapy in treatment of Burger's disease

Yu. V. Ivanova¹, S. M. Gramatiuk², I. A. Kryvoruchko¹, V. O. Prasol³,
I. S. Puliaeva¹, O. O. Zarudnyi³

¹Kharkiv National Medical University,

²Institute of Cellular Biorehabilitation, Kharkiv,

³Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkiv

Хвороба Бюргера – рідкісна патологія, найбільш вона поширена у країнах Східної Європи та Азії, притаманний їй облітеруючий тромбангіт був уперше описаний у 1879 р. Феліксом фон Вінвартером, у 1908 р. Лео Бюргер опублікував більш докладний опис цієї патології. Згідно з даними літератури хвороба Бюргера виникає у 0,5 – 5% пацієнтів з порушенням кровообігу у Європі, а в Японії цей показник може сягати 16%. В середньому поширеність захворювання у світі становить від 12 до 20 на 100 000 населення в рік, частіше зустрічається у чоловіків, що палять, тісний зв'язок між активністю хвороби та тютюнопалінням не підлягає сумніву, проявляється, як правило, у віці до 40 – 45 років [1].

Етіологія хвороби Бюргера остаточно невідома. Механізм захворювання може включати імунологічну дисфункцію та гіперчутливість до тютюну, яка пов'язана з підвищеною чутливістю клітин до колагену типів 1 і 3, порушенням ендотеліальної вазорелаксації та підвищенням титрів антитіл до ендотеліальних клітин судин. Генетичний зв'язок може існувати, оскільки у таких хворих підвищена поширеність людських лейкоцитарних антигенів А9, В5, 54, А28, Ах, В53 та Вх [2]. Під дією шкідливих агентів порушується прохідність судин, виникають запалення та тромбоз. В основі патогенезу захворювання може лежати ендотеліальна дисфункція. Відомо, що при хворобі Бюргера підвищується рівень запальних цитокінів, що вивільняються імунними клітинами, при цьому запальна реакція посилює тяжкість захворювання. У плазмі крові також відзначали підвищення рівнів фактора некрозу пухлин–альфа, інтерлейкінів (ІЛ) –1 β , –4, –17 та –23. Підвищений рівень ІЛ–17 та ІЛ–23 вказує на розвиток аутоімунних процесів, що викликані невідомими антигенами (можливо, компонентом нікотину). У пацієнтів із хворобою Бюргера були ідентифіковані різні види аутоантитіл, у тому числі антитіла до ендотеліальних клітин судин, до структур судинної стінки, таких як еластин та колаген, до кардіоліпіну, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла [2].

Клінічно хвороба Бюргера проявляється переміжною кульгавістю, болем у спокої в ураженій кінцівці, появою трофічних виразок на пальцях нижніх кінцівок. В уражених кінцівках з'являється відчуття холоду та знижується чутливість шкіри ступні. Для підтвердження діагнозу хвороби Бюргера необхідно виключити тромбофілію, діабет, емболію та аутоімунні захворювання [1].

Ураховуючи запальний та імунний характер хвороби Бюргера, деякі дослідники вважають важливою протизапальну терапію, однак ця думка залишається спірною [3]. Можливості ендоваскулярних (балонна ангіопластика, стентування, ендопротезування) та стандартних реконструктивних (шунтувальні операції з використанням аутовени або синтетичного трансплантата) втручань при хворобі Бюргера обмежені у зв'язку з переважно дистальною локалізацією судинних уражень, дифузним запальним процесом із залученням як артерій, так і вен, високим ризиком післяопераційного тромбозу. Адже найкращі результати подібних втручань можуть бути досягнуті у разі проксимальної локалізації оклюзивних процесів на рівні клубових або стегнових артерій. Якщо наявні критична ішемія та високий ризик ампутації і немає анатомічних умов для стандартних реконструктивних операцій, вирішують питання про виконання непрямих ревазуляризацій (артеріалізація венозного русла стопи, резекція задніх великогомілкових вен, трансплантація великого сальника на голілку з накладанням мікросудинних анастомозів) [3]. Подібну тактику нами було засто-



Рис. 1.
Трофічні гнійні рани на тильній поверхні (а), пальцях (б) і п'яті (в) лівої стопи на початку лікування.

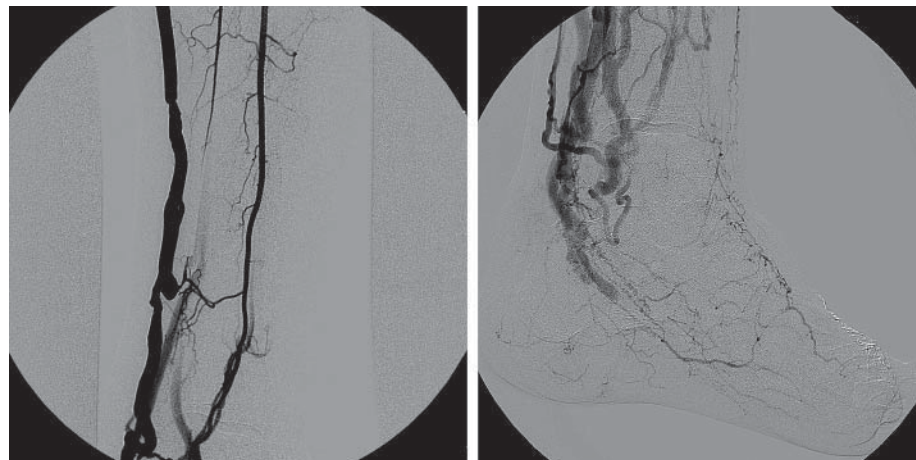


Рис. 2.
Післяопераційна ангиограма
(пояснення в тексті).

совано у пацієнта із встановленим діагнозом облітеруючого тромбангіту. Наводимо клінічне спостереження.

Пацієнт С., 48 років, госпіталізований у відділення гострих захворювань судин Інституту загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України 28.01.2021 р. зі скаргами на біль у спокої в лівій стопі та наявність великих гнійних ран на тильній її поверхні, пальцях і в ділянці п'яти (рис. 1).

Пульс на стопах не пальпується (збережений на стегнових і підколінних артеріях). Гомілково-плечовий індекс (ГПІ) становить 0,3. За даними ангиографії артерії стопи контрастуються. За даними ехокардіоскопії джерело емболії виключено. Серед показників лабораторних досліджень звертали на себе увагу помірні ознаки гіперкоагуляції, рівень С-реактивного білка становив 56 мг/л. Встановлено клінічний діагноз: облітеруючий тромбангіт, хронічна ішемія IV ступеня.

У передопераційному періоді разом із вазодилататорами (ксантинолу нікотинат 600 мг на добу та верапаміл

160 мг на добу внутрішньовенно під контролем артеріального тиску і частоти серцевих скорочень) та дезагрегантами (пентоксифілін 600 мг на добу внутрішньовенно), а також протизапальною терапією (кетопрофен 100 мг внутрішньом'язово 2 рази в день) проведено три сеанси лікувального плазмаферезу. Рівень С-реактивного білка знизився до 5,2 мг/л. Місцеве лікування включало обробку ран антисептиками, після чого ранові поверхні закривали гідрогелевими пов'язками.

Пацієнт 23.03.2021 р. оперований у плановому порядку. Під епідуральною анестезією медіальним доступом на лівій гомілці виділена підколінна артерія (пульсує, стінка м'яка). Проекційним доступом на 2 см вище присередньої кісточки виділені задня великогомілкова артерія (не пульсує, просвіт зменшений) та задні великогомілкові вени (клапанний апарат спроможний).

Як трансплантат використали реверсовану аутовену (ділянка великої підшкірної вени на стегні та гомілці). Виконано поздовжній розтин задньої великогомілкової ве-



Рис. 3.
Трофічні рани стопи
після трансплантації МСК.



Рис. 4.
Епітелізація та ретракція ран стопи
на 50-ту добу лікування.

ни. Після деструкції клапанів вен стопи сформовано анастомоз кінцев у бік з аутоvenoю. На 1 см проксимальніше цього анастомоза сформовано анастомоз аутоvenoзного шунта із задньою великомілковою артерією бік у бік з метою формування розвантажувальної фістули. Проксимально аутовена вшита в підколінну артерію кінцев у бік.

На контрольній ангіограмі (рис. 2) в ранньому післяопераційному періоді візуалізувалися артеріалізація вен стопи та гомілки, ретроградне заповнення артерій гомілки через колатералі. Незважаючи на покращення контрастування судин стопи, судинний малюнок її переднього відділу лишився збідненим.

У післяопераційному періоді пацієнт отримував інфузійно-детоксикаційну, антибактеріальну терапію з урахуванням рівнів контамінації мікрофлори: *S. aureus* ($3,29 \pm 1,4$) $\times 10^6$ колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл та *Ps. aeruginosa* ($2,46 \pm 0,7$) $\times 10^5$ КУО/мл, протизапальну й антикоагулянтну терапію.

25.03.2021 р. під час перев'язки виконані ін'єкції клітинної суспензії під дно ран за допомогою довгої тонкої канюлі. Уведено (10 ± 5) мл (приблизно 50 000 000 клітин) клітинної суспензії. Мезенхімальні стовбурові клітини

(МСК) отримували з периферійної крові пацієнта методом магнітної сепарації та культивували їх. Обов'язковими були контроль якості та інфекційний контроль одержаного матеріалу. Продовжували перев'язки з використанням гідрогелевих пов'язок.

На тлі лікування на 15-ту добу після трансплантації МСК покращилися характеристики рани – вона виповнилася грануляціями (рис. 3), при цьому рівень мікробної контамінації знизився до $(1,60 \pm 0,55) \times 10^3$ КУО/мл. Зменшився больовий синдром. ГПІ становив 0,8.

Ранова поверхня закрита конгруентно амніотичною мембраною (АМ) людини та накладена сітчаста пов'язка «Grassolind». Надалі місцеве лікування проводили з використанням порошкових сорбентів (ксероформ).

До 14-ї доби лікування сформувалась повноцінна грануляційна тканина з одночасною регенерацією епідермісу; до 7 – 14 діб відзначалась крайова контракція незрілого епітелію, а до 21-ї доби сформувався зрілий епітелій. Розміри ран скорочувалися за рахунок епітелізації та контракції рубцевої тканини, і через 50 діб лишилися невеликі ділянки трофічних ран, які переважно гоїлися під струпом (рис. 4).



Рис. 5.
Трофічні рани стопи
на 6-му місяці лікування.

Пацієнт виписаний у задовільному стані, рекомендовано нагляд судинного хірурга, дозована ходьба, відмова від тютюнопаління, постійний прийом клопідогрелю 75 мг на добу та курс плестазолу 100 мг 2 рази на добу протягом 3 міс.

Через 6 міс спостереження у пацієнта не було клінічних ознак критичної ішемії, трофічна виразка в ділянці п'яти повністю загоїлась, в дистальному відділі стопи лишалась трофічна рана $0,6 \times 2,5$ см під струпом (рис. 5). Протягом 1 року після описаного оперативного лікування пацієнту ампутацій на кінцівці не виконували, опорна функція зберігалася.

Обговорення

У даний час не існує «золотого стандарту» лікування хвороби Бюргера. Корекція способу життя спрямована насамперед на відмову від тютюнопаління. Серед методів консервативної терапії антагоністи ендотелінових рецепторів і простаглікліни відносно ефективні щодо зменшення болю у спокої, тоді як дані про їх можливості щодо загоєння великих трофічних ран не переконливі [3].

Можливість та успішність хірургічної ревазуляризації при критичній ішемії кінцівок у пацієнтів з облітеруючим тромбангіїтом залишаються спірними. Дистальна ревазуляризація теоретично приваблива, проте артеріальна ревазуляризація часто неможлива через відсутність анатомічних умов для шунтування артерій. Тоді дистальна венозна артеріалізація може бути застосована як крайній захід для порятунку кінцівки [4, 5]. Після виконання дистальної венозної артеріалізації стопа залишилась збереженою протягом 1 року у 71% пацієнтів (95% довірчий інтервал, 64 – 77%), при цьому показник вторинної прохідності реконструкції протягом 1 року становив 46% (95% довірчий інтервал, 39 – 53%) [6].

Незадовільні результати хірургічного лікування змушують шукати нові підходи до лікування хвороби Бюргера, у тому числі використання імунoadсорбції, факторів росту, терапії на основі генів та стовбурових клітин, а також комбінувати різні методики [2].

Перспективний напрям терапевтичного неоангіогенезу – імплантація аутологічних поліпотентних і стовбурових клітин (моноклеарних клітин кісткового мозку, стовбурових клітин, отриманих з периферичної крові, жирової тканини або кісткового мозку) [7]. Так, трансплантація аутологічних моноклеарних клітин кісткового мозку дозволила запобігти високій ампутації кінцівки протягом більше 10 років спостереження у пацієнтів з тяжкою формою хвороби Бюргера [8]. За даними іншого дослідження при подібній трансплантації ймовірність безампутаційної та загальної виживаності через 3 роки становила 95,5 та 89,5% відповідно [9]. Незважаючи на обнадійливі результати терапевтичного ангіогенезу та поступове накопичення результатів довгострокових спостережень, безпека та ефективність цих методів потребують подальшого вивчення.

Що стосується АМ, то вона відповідає основним вимогам до перев'язувальних засобів, які застосовуються для лікування хронічних ран різної етіології, оскільки утворює фізичний бар'єр, що перешкоджає проникненню запальних медіаторів та активаторів ангіогенезу в патологічне вогнище. АМ має унікальні протизапальні, бактеріостатичні властивості, здатність зменшувати рубцювання та ініціювати епітелізацію.

В АМ виявляється безліч цитокінів, таких як ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10, факторів росту фагоцитів, гепатоцитів, епідермального, трансформуючого, інгібіторів протеаз та альфа-2-макроглобулін. Амніон чинить антимікробний

ефект на низку мікроорганізмів за рахунок наявності базальної мембрани, а також присутності в ньому лізоциму, трансферину, імуноглобуліну, лактоферину, специфічних антитіл [10].

Базальна мембрана амніону є субстратом, що поліпшує міграцію епітеліальних клітин та посилює їх адгезію. Стимулює вона також диференціювання клітин, що сприяє прискоренню процесу епітелізації. В епітеліальних та мезенхімальних клітинах АМ містяться потужні антиангіогенні фактори: ендостатин, тромбостатин-1, тканинні інгібітори металопротеїаз -1,-2,-3,-4 [11].

Протизапальна властивість АМ, мабуть, є результатом продукції протизапальних білків та зниження експресії трансформуючого фактора росту-бета та прозапальних цитокінів. Пригнічуючи експресію трансформуючого фактора росту-бета та його рецепторів фібробластами, АМ тим самим зменшує ризик фіброзу. Крім того, АМ продукує В-дефенсини, інгібітори еластази, еластину та лактоферину, які сприяють її протизапальній та антимікробній дії.

Однією з найбільш важливих властивостей АМ як заміника шкіри є знеболювання, що може бути пов'язане зі зменшенням запалення, кращою гідратацією ранового ложа та захистом відкритих нервових закінчень. АМ експресує мало антигенів, тому її застосування пацієнти добре переносять без реакцій відторгнення [12].

Таким чином, використання АМ може в якійсь мірі моделювати рановий процес, сприяючи правильній епітелізації з пригніченням надмірного фіброзу, створюючи середовище для регенерації ложа хронічної виразки, а не для формування рубцевої тканини.

Висновки

У пацієнтів з тяжкою формою облітеруючого тромбангіїту та критичною ішемією з наявністю великих інфікованих дефектів м'яких тканин додатково обмежує терапевтичні можливості фактор часу. У цих пацієнтів необхідно якнайшвидше покращити кровопостачання тканин стопи та закрити ранові дефекти. Наведене клінічне спостереження демонструє можливості ефективного лікування даної категорії пацієнтів завдяки використанню комбінації непрямой ревазуляризації (артеріалізації вен стопи), трансплантації МСК та закриття ран АМ людини. Застосування АМ людини у лікуванні ран, на наш погляд, перспективне. Низька імуногенність та відсутність реакцій відторгнення, значне прискорення епітелізації, пригнічення ангіогенезу, фіброзу та запалення, відновлення морфології епітеліального покриву є суттєвими перевагами амніопластики.

Фінансування. Використано особисті кошти авторів.

Внесок авторів. Іванова Ю. В. – концепція статті, написання тексту; Граматюк С. М. – надання ресурсів для дослідження; Криворучко І. А. – написання зауважень та редагування; Прасол В. О. – адміністрування, написання зауважень; Пуляева І. С. – збір клінічного матеріалу; Зарудний

О. О. – опрацювання матеріалів клінічного дослідження, оформлення статті.

Конфлікт інтересів. Автори статті, поданої до публікації, декларують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Qaja E, Muco E, Hashmi MF. Buerger Disease. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430858/>
2. Klein-Weigel P, Volz TS, Zange L, Richter J. Buerger's disease: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2016 Oct 12;9:511–8. doi: 10.2147/JMDH.S109985. PMID: 27785045; PMCID: PMC5067065.
3. Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 4;5(5):CD011033. doi: 10.1002/14651858.CD011033.pub4. PMID: 32364620; PMCID: PMC7197514.
4. Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P, Chandra V, Prent A, Lee J, et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg.* 2020 Jun;71(6):2152–60. doi: 10.1016/j.jvs.2019.10.085. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31901360.
5. Sasajima T, Azuma N, Uchida H, Asada H, Inaba M, Akasaka N. Combined distal venous arterialization and free flap for patients with extensive tissue loss. *Ann Vasc Surg.* 2010 Apr;24(3):373–81. doi: 10.1016/j.avsg.2009.07.001. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19765948.
6. Neufang A, Vargas-Gomez C, Ewald P, Vitolianos N, Koskun T, Abu-Salim N, et al. Very distal vein bypass in patients with thromboangiitis obliterans. *Vasa.* 2017 Jul;46(4):304–9. doi: 10.1024/0301-1526/a000624. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28271745.
7. Wahid FSA, Ismail NA, Wan Jamaludin WF, Muhamad NA, Mohamad Idris MA, Lai NM. Efficacy and Safety of Autologous Cell-based Therapy in Patients with No-option Critical Limb Ischaemia: A Meta-Analysis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(4):265–83. doi: 10.2174/1574888X13666180313141416. PMID: 29532760.
8. Mohamad Yusoff F, Kajikawa M, Takaeko Y, Kishimoto S, Hashimoto H, Maruhashi T, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients With Severe Thromboangiitis Obliterans. *Circ J.* 2020 Mar 25;84(4):650–5. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1041. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32132348.
9. Fujioka A, Yanishi K, Shoji K, Hori Y, Kawamata H, Yukawa A, et al. Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Implantation for Patients With Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans – Study Protocol for a Multicenter Prospective Interventional Trial. *Circ Rep.* 2020 Sep 15;2(10):630–4. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0086. PMID: 33693187; PMCID: PMC7932848.
10. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res.* 2012 Aug;349(2):447–58. doi: 10.1007/s00441-012-1424-6. Epub 2012 May 18. PMID: 22592624.
11. Loeffelbein DJ, Rohleder NH, Eddicks M, Baumann CM, Stoeckelhuber M, Wolff KD, et al. Evaluation of human amniotic membrane as a wound dressing for split-thickness skin-graft donor sites. *Biomed Res Int.* 2014;2014:572183. doi: 10.1155/2014/572183. Epub 2014 Jun 9. PMID: 25003117; PMCID: PMC4070483.
12. Roy A, Mantay M, Brannan C, Griffiths S. Placental Tissues as Biomaterials in Regenerative Medicine. *Biomed Res Int.* 2022 Apr 21;2022:6751456. doi: 10.1155/2022/6751456. PMID: 35496035; PMCID: PMC9050314.

Надійшла 03.02.2023