

## Ефективність гіалуронової кислоти у лікуванні синдрому діабетичної стопи

### Результати систематичного огляду та метааналізу РКД

*Пропонуємо до вашої уваги огляд статті C.P. Chen, W. Hung та S.H. Lin з Національного університету Тайваню та Гарвардської школи громадської охорони здоров'я (Бостон, штат Массачусетс, США), в якій представлено результати систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) в базах даних Medline, Cochrane, Embase, Google Scholar, що підтвердили ефективність препаратів на основі гіалуронової кислоти (ГК) у поліпшенні повного загоєння ран у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи. Автори дійшли висновку, що застосування аплікацій ГК є необхідною терапевтичною опцією для цієї категорії хворих.*

Синдром діабетичної стопи є одним із основних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Приблизно у 5% хворих на ЦД діагностуються виразки стопи. У 50% випадків нетравматичну ампутацію нижніх кінцівок виконують через синдром діабетичної стопи. Вважається, що основними факторами, що викликають виникнення хронічних виразок стопи, є периферична нейропатія і судинна патологія (Rathur N. M., Boulton A. J., 2005). На сьогоднішній день стандартне лікування виразок стопи передбачає відновлення адекватного кровопостачання тканин, хірургічну обробку рани, купірування інфекцій, а також усунення зовнішнього тиску на шкіру стопи (Saar L.J., Falanga V., 2002).

Останнім часом краще розуміння патофізіології розвитку ран призвело до впровадження в практику фізіологічного підходу в лікуванні синдрому діабетичної стопи. Однією з нових технологій є використання біоматеріалів у формі гелів, мембран, сіток, що містять бензиловий ефір ГК (HYAFF-11), на яких розміщують культивовані з ауто-логічних фібробластів і кератиноцитів трансплантати (Harris P.A. et al., 1999; Galassi G. et al., 2000). Також застосовуються препарати на основі рекомбінантного людського тромбоцитарного фактора росту ВВ (гель бекаплерміну) (Wieman T.J. et al., 1998), двошаровий живий еквівалент людської шкіри (Veves A. et al., 2001), аlogenні замітники шкіри (Grey J. et al., 1998).

ГК – це полісахарид, який в організмі людини входить до складу сполучної, епітеліальної та нервової тканин. ГК сприяє клітинній проліферації та міграції – двом ключовим процесам, необхідним для загоєння рани. Крім того, вона є вираженим гідратуючим агентом тканин, оскільки маса води, яку поглинає молекула ГК, може перевищувати її власну в 3 тис. разів.

Згідно з результатами нещодавно проведеного метааналізу (Voigt J., Driver V.R., 2012), у восьми з дев'яти включених до нього досліджень продемонстровано краще загоєння опіків, хірургічних ран, а також хронічних виразкових дефектів при застосуванні препаратів на основі ГК

у порівнянні з традиційними методами лікування або плацебо. Однак слід пам'ятати, що навіть при правильному виборі методу терапії синдром діабетичної стопи, як і раніше, у половині випадків є причиною нетравматичної ампутації кінцівки. Тому доведений вплив ГК на загоєння ран слід враховувати для призначення лікування хворим цієї категорії. У ряді РКД автори оцінювали ефективність у загоєнні ран різних технологій з використанням ГК у пацієнтів з цим діагнозом у порівнянні з групою контролю (Tankova T. et al., 2001; Caravaggi C. et al., 2003; Abbruzzese L. et al., 2009; Uccioli L. et al., 2011; Prosdociami M. et al., 2012). У цілому нині ці РКД показали перевагу ГК у рубцюванні діабетичних виразок, при цьому більшість із них включало відносно невелику вибірку – від 35 до 180 учасників.

Мета цього метааналізу полягала в порівнянні результатів лікування діабетичних виразок стопи в групах застосування препаратів на основі ГК і контролю.

### Методи дослідження

Було здійснено пошук у базах даних Medline, Cochrane, Embase, Google Scholar (до 31 січня 2014 р.) проспективних РКД, в яких оцінювалася ефективність ГК у лікуванні виразок стопи внаслідок ЦД. При цьому ключовими словами пошуку були:

гіалуронова кислота, гіалуронат, синдром діабетичної стопи, діабетична виразка, рана, гіалуронат. Критерії включення в дослідження: встановлений діагноз ЦД 1-го або 2-го типу, наявність у більшості пацієнтів діабетичних виразок стопи, використання похідних ГК або таких сполук, як гіалуронат цинку, гідрогелів або тампонів з ГК. Ретроспективні або нерандомізовані випробування, коментарі, опис клінічних випадків не аналізувалися.

Первинним результатом, за допомогою якого оцінювалася ефективність лікування за групами, було повне загоєння виразкових дефектів через 12 тижнів терапії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Якісного аналізу зазнали п'ять досліджень, чотири з яких згодом увійшли до кількісного метааналізу.

До систематичного огляду та кількісного метааналізу входило 378 і 328 учасників відповідно. Загальна кількість хворих у різних дослідженнях коливалася від 30 до 160 (табл. 1). Виразкові дефекти у всіх обстежених були діагностовані на стопах, за винятком дослідження L. Abbruzzese et al. (2009), у якому у частини пацієнтів рани мали більш

**Таблиця 1. Характеристики включених до метааналізу РКД**

Автор РКД	Локалізація рани	Лікувальні заходи	Початковий стан рани					К-ть пацієнтів	Вік, Років*
			Ступінь тяжкості за Вагнером	КШ, мм рт. ст.*	Інфекція, %	Нейропатія, %	Площа виразкового дефекту, см <sup>2</sup> *		
L. Uccioli et al., 2011	Стопа	У досліджуваній групі аутологічні тканинно-інженерні трансплантати розміщували на мембрану HYAFF-11 і переносили на рану	1-2	0,9 ± 0,2	0	NA	8,8 ± 9,4	80	61 ± 10
		У групі контролю призначали стандартну терапію.	1-2	0,9 ± 0,7	0	NA	6,7 ± 7,7	80	62 ± 11

L. Abbruzzese et al., 2009	Нога або стопа	Досліджувана група: аплікації ГК (гель vulnamin)	NA	1,1 ± 0,2	0	100	25,9 ± 8,8	15	61,8
		Група контролю: інертний гель + стандартна терапія	NA	1,0 ± 0,1	0	100	27,3 ± 10,4	15	62,4
F. R. Cuevas et al., 2009	Стопа	Досліджувана група: аплікації цинку гіалуронату	1 (n = 2) 2 (n = 18) 3 (n = 5) 4 (n = 0)	1,1 ± 0,2	NA	100	13,3 ± 11,8	25	56,8 ± 8,8
		Група контролю: стандартна терапія	1 (n = 2) 2 (n = 20) 3 (n = 5) 4 (n = 0)	1,0 ± 0,2	NA	96	7,0 ± 5,3	25	60,1 ± 8,4
C. Caravaggi et al., 2003	Стопа	У досліджуваній групі аутологічні тканинно-інженерні трансплантати розміщували на мембрану NYAFF-11 і переносили на рану.	1-2	Медіана 0,7 (між-квартильний розмах 0,3)	0	NA	5,3 ± 6,8	43	NA
		У групі контролю призначали стандартну терапію	1-2	Медіана 0,7 (між-квартильний розмах 0,2)	0	NA	6,2 ± 7,6	36	NA
T. Tankova et al., 2001	Стопа	Досліджувана група: аплікації цинку гіалуронату	1 (n = 20) 2 (n = 16) 3 (n = 5) 4 (n = 2)	КПІ: NA Нейро-ішемічні виразки (n = 16)	67,4 (29/43 виразок)	62,8 (27/43 виразок)	10,32 ± 4,6	35 (43 виразки)	55,7 ± 12,4 в обох групах
		Група контролю: стандартна терапія	1 (n = 13) 2 (n = 10) 3 (n = 3) 4 (n = 2)	КПІ: NA Нейро-ішемічні виразки (n = 11)	71,4 (20/28 виразок)	60,7 (17/28 виразок)	11,46 ± 5,4	24 (28 виразки)	

\*Дані представлено у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення; NA – дані відсутні.  
КПІ - кістчково-плечовий індекс.

**П Р А К Т И К У М** Таблиця 2. Результати лікування та частота розвитку побічних ефектів у учасників РКД, включених у метааналіз

Автор РКД	Групи	Повне загоєння рани через 12 тижнів, %	Повне загоєння рани через 20 тижнів, %	Час до повного загоєння, дні *	Побічні ефекти, %		
					Серйозні побічні ефекти	Будь-які побічні ефекти	Інфекція
L. Uccioli et al., 2011	Досліджувана	24	50	50	8,3	21,4	15,4
	Контрольна	21	43	58	2,2	16,1	11,4
L. Abbruzzese et al., 2009	Досліджувана	93	NA	60,4 ± 24,8	0	53,3	26,7
	Контрольна	60	NA	79,9 ± 18,6	0	66,7	33,3
F. R. Cuevas et al., 2009	Досліджувана	96	100	7,8±3,5 тижнів	NA	NA	NA
	Контрольна	8	NA	NA	NA	NA	NA
C. Caravaggi et al., 2003	Досліджувана	65,3	NA	57	16,3	25,6	NA
	Контрольна	49,6	NA	77	27,8	30,6	NA
T. Tankova et al., 2001	Досліджувана	93	NA	74 ± 31	2,3	2,3	67,4
	Контрольна	82	NA	92 ± 25	7,1	7,1	71,4

\* Дані представлено у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення; NA – дані відсутні.

високу локалізацію. Згідно з даними різних досліджень, ступінь тяжкості виразок за класифікацією Вагнера варіювала від 1-ї до 4-ї, рівень кістково-плечового індексу становив від 0,7 до 1,1 мм рт. ст. У більшості пацієнтів рани не були інфіковані, за винятком дослідження T. Tankova et al. (2001), у якому приблизно у 70% осіб основної та контрольної груп виявлено інфекції (табл. 1). Площа виразкового дефекту коливалася від 6,7 до 27,3 см<sup>2</sup>.

На фоні застосування аплікацій ГК показник повного загоєння ран через 12 тижнів терапії знаходився в діапазоні від 24,0 до 96,0%, середній час до повного загоєння – від 50 до 74 днів; для пацієнтів, які не отримували лікування препаратами на основі ГК (група контролю), – від 8,0 до 82,0 % та від 58 до 92 днів відповідно (табл. 2). L. Uccioli et al. (2011) та F.R. Cuevas et al. (2009) повідомили про повне рубцювання виразок через 20 тижнів у 50-100% випадків у досліджуваній групі та у 43 % – у контрольній (Uccioli L. et al.).

Таким чином, відповідно до сумарного відношення шансів було встановлено, що показник повного загоєння діабетичних

виразок через 12 тижнів лікування був значно вищим у пацієнтів, які використовували аплікації ГК, порівняно з особами, які отримували стандартну терапію.

У різних дослідженнях зафіксовано невелику (від 0 до 27,8%) кількість випадків побічних реакцій, пов'язаних з терапією ГК. Найбільш поширеною з них було інфікування рани (табл. 2). В цілому автори дійшли висновку про добру переносимість лікування.

Останнім часом вчені оцінювали ефективність препаратів ГК у різних формах при лікуванні пацієнтів з синдромом діабетичної стопи. L. Uccioli et al. та C. Caravaggi et al. вивчали результати використання мембран NYAFF та неадгезивних парафінових марлевих серветок у купіруванні діабетичних виразок. У ході цих досліджень виявлено, що хоча показники повного загоєння ран були зіставні при обох лікувальних підходах, зменшення площі виразкового дефекту на 50% було досягнуто значно швидше в групі аплікацій ГК (у середньому через 40 проти 50 днів;  $p=0,018$ ). При цьому виразки на тильній поверхні стопи зарубцювалися значно швидше у пацієнтів цієї підгрупи.

У дослідженні L. Abbruzzese et al. використовували гель vulnamin, який містить у своєму складі ГК. В якості контролю за хворим призначали аплікації інертного гелю. В результаті було встановлено, що швидкість загоєння діабетичних виразок через 3 місяці була суттєво вищою у осіб, які застосовують гель на основі ГК, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Згідно з даними дослідження T. Tankova et al., застосування цинку гіалуронату в лікуванні синдрому діабетичної стопи супроводжувалося значним підвищенням швидкості загоєння ран порівняно з контрольною групою (74 і 92 дні відповідно;  $p = 0,008$ ).

Для подальших досліджень становить інтерес визначення залежності ефективності аплікацій ГК від локалізації діабетичних виразок, доцільності призначення супутньої терапії та ін.

Автори цього метааналізу дійшли висновку, що ГК є ефективним і безпечним засобом лікування діабетичних виразок за рахунок підвищення швидкості їх загоєння незалежно від форми випуску. Отримані результати свідчать про призначення препаратів ГК у цієї категорії хворих.

*Підготувала Марина Малей*

*За матеріалами: C.P. Chen, W. Hung, S.H. Lin.  
Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic  
foot: a systematic review and meta-analysis.  
Dermatologic Therapy; 2014, vol. 27, no. 6,  
pp. 331-336*

*Посилання на оригінальну версію статті:*

[https://drive.google.com/file/d/1\\_ZHLh14bGBP8gpZgRz5hDr\\_gAOJ2YC\\_/view](https://drive.google.com/file/d/1_ZHLh14bGBP8gpZgRz5hDr_gAOJ2YC_/view)