

## Використання похідних гіалуронової кислоти в лікуванні ран, що довго не загоюються Систематичний огляд та метааналіз РКД

*J. Voigt та V.R. Driver зі школи медицини Бостонського університету (Бостон, штат Массачусетс, США) провели систематичний огляд літератури та метааналіз результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що підтвердили ефективність препаратів на основі гіалуронової кислоти (ГК) у лікуванні ран, що тривало не загоюються, зокрема при цукровому діабеті (ЦД), нейропатичній та хронічній венозній недостатності (ХВН). Порівняно з традиційними терапевтичними підходами та плацебо на фоні застосування ГК у цих категорій хворих відмічено або повне загоєння, або значне зменшення розмірів ранового дефекту. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті вищезгаданих авторів.*

На початку 90-х років минулого століття вченими було відкрито механізм зв'язування ГК з бензиловим спиртом (процес етерифікації), який дозволив застосовувати її у людей у таких формах, як тампони та плівки, без втрати унікальних властивостей або функцій. З того часу ГК та її похідні використовуються для лікування шкірних та підшкірних ран різної етіології.

Оскільки ГК є гідрофільною сполукою, її можна розглядати як біологічну змащувальну речовину. Згідно з даними РКД, використання препаратів ГК для внутрішньосуглобових ін'єкцій (в колінні, гомілковостопні суглоби) при остеоартрозі, після артроскопії, а також при інших ураженнях суглобів супроводжується стійким купіруванням болю та поліпшенням їх функції порівняно з протизапальною терапією кортикостероїдами, нестероїдними протизапальними препаратами та плацебо (введення сольових розчинів). Зважаючи на

те, що ГК активізує гідродинаміку тканин (зокрема рух клітин), мембрани на її основі знижують частоту виникнення та ступінь вираженості спайкового процесу в абдомінальній хірургії.

ГК – це полісахарид, який в організмі людини входить до складу сполучної, епітеліальної та нервової тканин. Задіяна у клітинній проліферації та міграції ГК виконує дві важливі функції у загоєнні рани. По-перше, вона забезпечує формування у свіжій рані тимчасового матриксу, що сприяє дифузії поживних речовин та очищенню рани від продуктів клітинного метаболізму. По-друге, ГК бере активну участь у проліферації та міграції кератиноцитів, що становлять основну масу епідермісу. У кінцевому підсумку ця тимчасова структура заміщується в міру стягнення рани білковими молекулами – протеогліканами (що забезпечують тканинну гідратацію і тиск набухання, що перешкоджає компресійним впливам) і колагеном. Оскільки ГК є гігроскопічною макромолекулою, вона має високу осмолярність, що дозволяє контролювати гідратацію на етапах загоєння рани та пов'язаної з ним запальної реакції (коли рівні ГК підвищені). Наявність підвищеного вмісту ГК під час цього процесу також має особливе значення для клітинної проліферації та міграції. Частково завдяки наявності ГК фіксація клітин до екстрацелюлярного матриксу слабшає, приводячи до від'єднання, полегшення їх міграції та поділу.

У міру дозрівання грануляційної тканини ГК деградує, при зниженні рівня виробляється все більша кількість білкових молекул. Білки зв'язуються з ГК для трансформації в протеоглікани, продовження процесу загоєння рани та підвищення еластичності тканин. Маса води, яку поглинає молекула ГК, може перевищувати її власну у 3 тис. разів.

Тому, як згадувалося раніше, ГК є важливим гідратуючим агентом тканин.

Мета цього дослідження полягала у вивченні результатів лікування ран, що довго не загоюються, препаратами на основі ГК та її похідних порівняно з іншими терапевтичними методами або плацебо.

### Методи дослідження

За допомогою систематичних оглядів автори дослідження спробували узагальнити всі емпіричні докази, що відповідають заданим критеріям, щоб відповісти на певне дослідницьке питання. У цих оглядах використовувалися точні систематичні методи для мінімізації необ'єктивності та отримання більш надійних даних. Систематичні огляди також могли включати метааналізи, якими передбачалося застосування статистичних методів для узагальнення результатів незалежних досліджень з подібними результатами. При відборі досліджень для включення до метааналізу враховувалися такі критерії, як якість (РКД з найвищим рівнем якості); наявність чітко сформульованого дослідницького питання (наприклад, чи впливають препарати ГК на загоєння ран); прийняття рішення, який тип даних використовувати: опубліковані або неопубліковані та ін.

*Типи досліджень:* проспективні та РКД, в яких порівнювали ефективність препаратів на основі ГК з іншими лікувальними заходами та плацебо.

*Групи учасників:* пацієнти з діабетичною стопою з ураженням аж до кісток (4-й

ступінь за Вагнером), діабетичними та нейропатичними виразками, а також трофічними виразками нижніх кінцівок внаслідок ХВН.

*Призначені препарати:* просочені розчином ГК тампони, гелі та креми з ГК; пов'язки, що повністю складаються з ГК (наприклад hyalofill або hyalomatrix); мембрани з ГК, що використовуються як субстрат для подальшої трансплантації аутологічних тканин.

*Результати лікування:* первинна кінцева точка – повне загоєння рани (визначалося як повна епітелізація ураженої ділянки за відсутності гнійного відокремлюваного); вторинна – зменшення площі ранового дефекту.

Під час пошуку досліджень у базі даних PubMed, Кокранівської бібліотеки, на веб-сайтах низки авторитетних наукових організацій та спеціалізованих журналів було ідентифіковано дев'ять РКД. Вони відповідали критеріям включення до систематичного огляду та метааналізу, а також заданим клінічним кінцевим точкам (повне загоєння рани та зменшення розміру ранового дефекту при використанні препаратів ГК порівняно з іншими лікувальними агентами або плацебо).

### Результати дослідження

Детальні характеристики проаналізованих РКД з вивчення результатів лікування ран нижніх кінцівок, що довго не загоюються, з використанням препаратів на основі ГК та її похідних (окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами) наведено в таблиці.

**Таблиця. Характеристика РКД з використанням препаратів на основі ГК та її похідних у лікуванні хронічних ран нижніх кінцівок різної етіології**

Дослідження	Учасники	Лікувальні заходи	Результати	Етіологія рани
J. P. Ortonne, 1996	Група застосування ГК: середній вік – 662±31 роки; ч/ж – 16/10; площа ранової поверхні на початку дослідження – 208±44 см <sup>2</sup> ; рана існує не менше 3 міс  Група декстраномеру: середній вік – 69,7±3,6 роки; ч/ж – 17/7; площа ранової поверхні на початку дослідження – 23,18±4,4 см <sup>2</sup> ; наявність рани щонайменше 3 міс Не спостерігалось жодної	Після первинної хірургічної обробки на виразку накладали просочений ГК тампон щодня протягом 21 дня (n=26); рану очищали щодня перед аплікацією ГК  Пасту на основі декстраномеру (стандарт лікування) щодня накладали на уражену ділянку (n=24); рану очищали щодня перед аплікацією декстраномеру	Встановлено статистично значущі відмінності у зменшенні площі ранової поверхні (см <sup>2</sup> ) на користь застосування ГК наприкінці 21-денного лікування (p<0,05; тест Манна – Уїтні) Застосування ГК супроводжувалося суттєвим зниженням частоти зустрічальності та вираженості набряку (p < 0,001) порівняно з	Трофічні виразки нижніх кінцівок при ХВН

Дослідження	Учасники	Лікувальні заходи	Результати	Етіологія рани
	різниця між групами на початку дослідження		незначним подібним ефектом у групі стандартної терапії Значне зниження частоти виникнення та ступеня тяжкості мокнення спостерігалось у групі ГК на 14-й день ( $p < 0,001$ ). Таку дію у групі декстраномеру не виявлено аж до 21-го дня лікування ( $p < 0,001$ )	
M. Edmonds, A. Foster, 2000	Група використання пов'язок hyalofill: середній вік – $58 \pm 12$ років; середня тривалість існування виразки – $45 \pm 55$ тижнів; у 15 включених пацієнтів налічувалося 13 виразок зі свищами та 13 із ураженням до кісток Контрольна група: середній вік – $55 \pm 12$ років; середня тривалість існування виразки – $48 \pm 64$ тижнів; у 15 хворих виявлено 9 виразок зі свищами та 9 з ураженням до кісток	Пов'язки hyalofill + стандартна терапія (первинна хірургічна обробка рани, усунення зовнішнього тиску на шкіру стопи та контроль інфікування) ( $n=15$ ). Пов'язки hyalofill накладалися з тижневими інтервалами протягом 12 тижнів або до загоєння виразки. Пацієнти контрольної групи отримували лише стандартне лікування ( $n = 15$ )	Статистично значуща різниця на користь групи аплікацій ГК порівняно з контрольною групою за частотою загоєння рани через 12 тижнів: виразка зарубцювалася відповідно у 10 з 15 і у 3 з 15 пацієнтів цих груп ( $p < 0,05$ )	Діабетична стопа
J. R. Mekkes, M. Nahuys, 2001	У рандомізованому порядку десяти хворим з виразками, що довго не загоюються, внаслідок ХВН ( $n = 8$ ) або васкуліту ( $n = 2$ ) на один бік рани накладали пов'язку з ГК, на інший – гелеву пов'язку intrasite gel	Пов'язки з ГК ( $n = 10$ ), покриті поліуретановою плівкою, накладалися 1 раз на день до тих пір, поки 80-100% ранової поверхні не покрилося грануляційною тканиною. Потім рановий дефект закривався трансплантатом Гелеві пов'язки intrasite gel ( $n = 10$ ), покриті поліуретановою плівкою, накладалися 1 раз на день до тих пір, поки 80-100% ранової поверхні не покрилося грануляційною тканиною. Потім рановий дефект закривався трансплантатом	Тимчасовий інтервал до трансплантації скоротився на 29% при застосуванні пов'язок із ГК ( $p = 0,004$ ). Загальний час, необхідний для загоєння виразки, зменшився на 31% при використанні ГК ( $p = 0,0003$ )	Трофічні виразки нижніх кінцівок при ХВН та васкуліті
C. Caravaggi et al., 2003	В одній групі у пацієнтів на композитній мембрані, що містить бензиловий ефір ГК (HYAFF 11), розмішували аутологічні тканинно-інженерні трансплантати: площа виразкового дефекту – $5,3 \pm 6,76$ см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом $4,0 \pm 10$ місяців; ЦД 1/2 типу – 9/34; КПП - $0,73 \pm 0,3$ ; рівень HbA1c – $7,9 \pm 2,13\%$ ; 1-2-й ступінь за Вагнером В іншій групі на рану накладали парафінові марлеві серветки: площа виразкового дефекту – $62 \pm 7,58$ см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом $4,0 \pm 6$ місяців; ЦД 1/2 типу – 3/33; КПП - $0,7 \pm 0,22$ ; рівень HbA1c - $8,1 \pm 2,25\%$ ; 1-2-й ступінь за Вагнером	Перед початком лікування всі рани було хірургічно оброблено Аутологічні тканинно-інженерні трансплантати розмішували на мембрану HYAFF-11 і переносили на рану ( $n = 43$ ) Результати оцінювали за повним загоєнням виразок через 11 тижнів У групі контролю ( $n = 36$ ) використовували парафінові марлеві серветки та додатково накладали стерильні марлеві пов'язки	Між групами не виявлено статистичної різниці у показниках повного загоєння ран (на підшовній та тильній поверхнях стопи) через 11 тижнів лікування ( $p = 0,191$ ) Проте відзначено статистично значущі відмінності щодо повного загоєння виразок на користь використання мембран HYAFF-11 у підгрупі хворих з виразками на тильній поверхні стопи ( $p = 0,049$ ) Наприкінці дослідження рановий ексудат був відсутній у 86 проти 69,4 % пацієнтів груп HYAFF-11 та контролю відповідно зі значною різницею щодо	Діабетичні виразки на тильній та підшовній поверхнях стопи

Дослідження	Учасники	Лікувальні заходи	Результати	Етіологія рани
	Не спостерігалось жодної різниці між групами на початку дослідження		загоєння виразок на тильній поверхні стопи	
L. Abbruzzese et al., 2009	Група пацієнтів з аплікаціями ГК (гель vulnamin): середній вік – 61,8±8,9 років; ЦД 1/2 типу – 2/13; тривалість ЦД – 21,9±6,7 роки; рівень HbA1c – 8,8±1%; КПП – 1,1±0,2; площа виразки – 25,8±8,8 см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом 30,8±16,7 тижнів Група використання інертного гелю (плацебо): середній вік – 62,4±7,4; ЦД 1/2 типу – 3/12; тривалість ЦД – 19,8±4,2 роки; рівень HbA1c – 8,6±1,2%; КПП – 1,0±0,1; площа виразки – 27,3±10,4 см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом 22,9±18,6 тижнів Не спостерігалось жодної різниці між групами учасників на початку дослідження, за винятком тривалості існування виразок	Аплікації ГК + накладання еластичних компресійних пов'язок (n = 15) протягом 3 місяців або до рубцювання виразки Використання інертного гелю (плацебо) + накладання еластичних компресійних пов'язок (група контролю) (n = 15) протягом 3 місяців або до рубцювання виразки	Поверхня виразкового дефекту значно зменшилася у групі ГК через 4 тижні лікування порівняно з групою контролю -58,7 та -23,4% відповідно; p < 0,05) Відсоток виразкових уражень, що покрилися грануляційною тканиною через 4 тижні, був достовірно вищим на тлі аплікацій ГК порівняно з групою контролю (62,8±14,7 та 28,3±10,2 % відповідно; p < 0,01)	Нейропатичні виразки нижніх кінцівок
L. Uccioli et al., 2011	В одній групі у пацієнтів на композитній мембрані, що містить бензиловий ефір ГК (HYAFF 11), розміщували аутологічні тканинно-інженерні трансплантати: площа виразкового дефекту – 8,8±9,4 см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом 74±66 міс; ЦД 1/2 типу – 11/68; КПП – 0,9±0,2 В іншій групі на рану накладали парафінові марлеві серветки: площа виразкового дефекту – 6,7±7,7 см <sup>2</sup> ; наявність рани протягом 73±78 міс; ЦД 1/2 типу – 6/74; КПП – 0,9±0,7 NB! Площа виразкового дефекту була більшою у групі аплікацій ГК (p = 0,016)	Аутологічні тканинно-інженерні трансплантати розміщували на мембрану HYAFF-11 і переносили на рану (n = 80). Результати оцінювали за швидкістю загоєння виразок, повним їхнім рубцюванням на 12-му та 20-му тижнях, а також через 18 міс. У групі контролю (n = 80) використовували парафінові марлеві серветки і додатково накладали стерильні марлеві пов'язки	Зменшення площі виразкового дефекту на 50% було досягнуто значно швидше групи аплікацій ГК (у середньому через 40 проти 50 днів; p = 0,018); виразки на тильній поверхні стопи зарубцювалися значно швидше у пацієнтів цієї підгрупи (p = 0,047)	Діабетична стопа

Ч/ж – чоловіки/жінки; КПП - кістково-плечовий індекс; HbA1c – глікозильований гемоглобін.

### **Дослідження з вивчення ефективності аплікацій ГК порівняно з традиційними лікувальними заходами у пацієнтів з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН**

У двох РКД автори вивчали результати застосування аплікацій ГК проти стандартної терапії у пацієнтів з трофічними виразками нижніх кінцівок при ХВН. В одному з них (Ortonne J.P., 1996) встановлено, що відсоток зменшення площі рани через 3-8 тижнів був значно вищим у групі ГК порівняно з групою стандартного лікування. В іншому дослідженні

(Mekkes J. R., Nahuys M., 2001) хворим цієї категорії на один бік рани накладали пов'язку з ГК, на інший – гелеву пов'язку intrasite gel. На фоні аплікацій ГК значно скоротилися часовий інтервал до трансплантації шкіри, а також час, необхідний для загоєння виразки.

### **Дослідження ефективності аплікацій ГК та стандартного лікування у хворих з діабетичними виразками на тильній та підшовній поверхнях стопи (1, 2 або 4-й ступінь за Вагнером)**

У двох РКД вчені оцінювали доцільність застосування препаратів ГК у пацієнтів з

**П** діабетичною стопою. У дослідженні **С. Р** Caravaggi et al., (2003) у хворих з **А** діабетичними виразками стопи 1-2-го **К** ступеня за Вагнером використовували **Т** мембрани на основі ГК з кератиноцитами + **И** подальше перенесення аутологічних **К** тканинно-інженерних трансплантатів **У** (трансплантацію здійснювали приблизно **М** через 7-10 днів) після аплікації ГК). Згідно з отриманими результатами, у підгрупі пацієнтів з виразками на тильній поверхні стопи їх загоєння наставало значно швидше порівняно зі стандартним лікуванням. У більш пізньому дослідженні L. Uccioli та ін. (2011) було задіяно аналогічну категорію хворих, проте розмір вибірки та тривалість спостереження були більшими. Після 20 тижнів лікування встановлено, що в підгрупі пацієнтів з виразками на тильній поверхні стопи аплікації ГК + кератиноцити з подальшим перенесенням аутологічних трансплантатів тканини порівняно зі стандартною терапією (накладання на рану парафінових марлевих серветок) мали значний вплив на загоєння ран. Крім того, зменшення площі виразкового дефекту на 50% було досягнуто значно швидше у групі аплікацій ГК (у середньому через 40 проти 50 днів).

#### ***Дослідження впливу на загоєння нейропатичних виразок нижніх кінцівок препаратів на основі ГК порівняно з традиційною терапією***

У дослідженні M. Edmonds, A. Foster (2000), в якому брали участь пацієнти із синдромом діабетичної стопи (виразки 4-го ступеня за Вагнером з ураженням до кісток), при порівнянні результатів стандартної терапії та аплікацій ГК встановлено, що повне загоєння рани через 12 тижнів спостерігалось у більшій кількості випадків при застосуванні ГК. В іншому РКД (Abbruzzese L. et al., 2009) вчені порівнювали ефективність ГК у формі гелю + стандартне лікування проти інертного гелю (плацебо) + стандартна терапія. В результаті було продемонстровано статистично значущий ефект зменшення розмірів виразкового дефекту після 4 тижнів лікування у хворих групи ГК.

Згідно з метааналізом даних цих двох РКД (Edmonds M., Foster A., 2000; Abbruzzese L. et al., 2009), через 12 тижнів після ініціації лікування у пацієнтів з нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи на фоні аплікацій похідних ГК відзначено значно більш висока швидкість загоєння виразок і менша кількість ранових дефектів, що не покрилися грануляційною тканиною, порівняно зі стандартним лікуванням.

#### **Обговорення результатів дослідження**

Згідно з даними шести вищезгаданих досліджень, було доведено ефективність препаратів на основі ГК у лікуванні хронічних ран нижніх кінцівок різної етіології – повне загоєння або значне зменшення розмірів ранового дефекту незалежно від їхньої форми (розчини, гелі, тампони, плівки, мембрани).

Видається цікавим те, що аплікації ГК ефективні щодо загоєння ран, що довго не загоюються, які найбільш важко купіруються, наприклад при синдромі діабетичної стопи. Це є несподіваним висновком з урахуванням тієї обставини, що патогенез ЦД пов'язаний із хронічним запаленням. Початкове утворення грануляційної тканини – це запальний процес із високим ступенем активності та інтенсивним тканинним обміном. ГК сприяє цьому процесу, знаходячись у великій кількості у свіжій грануляційній тканині. Іншими словами, вона бере участь у запальному процесі на найбільш ранній стадії. При цьому ГК також може послаблювати запалення при загоєнні ран (Chen W. Y. J., Abatangelo G., 1999). При використанні похідних ГК, ймовірно, проявляється їх «модулюючий» вплив на хронічний запальний процес, який часто має місце при ЦД. Таким чином, відбувається прискорення загоєння ран. При інших захворюваннях, таких як остеоартрит, препарати на основі ГК продемонстрували протизапальний та анальгезуючий ефект (Neustadt D., Altman R. D., 2007).

Стосовно діабетичних виразок на підшовній поверхні стопи та відсутності відмінностей у результатах лікування між групами аплікацій ГК та контролю у дослідженні як С. Caravaggi et al. (2003), так і L. Uccioli та ін. (2011) слід зазначити, що цей тип діабетичних виразок може бути більш

чутливим до впливу зовнішнього тиску на шкіру стопи та навантаження на рану (Spencer S. A., 2000; Wu S. C. et al., 2005). С. Caravaggi та ін. дійшли висновку, що основне значення для загоєння підошовних виразок при ЦД має розвантаження стопи, а не застосовувані лікарські засоби для догляду за ними. Це питання також вивчалось в РКД D. G. Armstrong et al. (2001), які порівняли ефективність використання незнімних (total contact casts), знімних мобілізуючих розвантажувальних пов'язок на гомілку та стопу, а також розвантажувальних напівчеревиків у купіруванні нейропатичних виразок стопи у хворих на ЦД. Було встановлено, що найбільш ефективно зниження тиску на стопу та її максимальне розвантаження досягалися за допомогою незнімних розвантажувальних пов'язок, що іммобілізують. При їх застосуванні протягом 12 тижнів значно більшу кількість пацієнтів було виліковано порівняно з іншими методами розвантаження стопи ( $p = 0,026$ ).

Ще одним важливим аспектом, що стосується загоєння виразок при синдромі діабетичної стопи, є їх розміри на момент початку лікування. Відомо, що за прогнозами рана площею  $> 5 \text{ см}^2$  повинна зарубцюватись приблизно через 4 міс (Margolis D. J. et al., 2000; Oyibo S. O. et al., 2001).

В учасників досліджень С. Caravaggi et al. (2003) та L. Uccioli et al. (2011) розміри виразок перевищували цей показник. Згідно з отриманими результатами, через 11 тижнів лікування не відмічено статистичної різниці в загоєнні ран на підошовній і тильній поверхнях стопи між групами аплікацій ГК і стандартної терапії. Тому з урахуванням великих розмірів виразок у пацієнтів обох цих досліджень результати лікування слід було б оцінювати після більш тривалого періоду спостереження.

## Висновки

Вищеописані РКД підтверджують ефективність препаратів на основі ГК і її похідних у лікуванні ран нижніх кінцівок різної етіології, що довго не загоюються, порівняно з традиційною терапією. Надалі необхідно проводити більш тривалі клінічні дослідження ( $>12$  тижнів), особливо за участю хворих із ранами великих розмірів ( $>5 \text{ см}^2$ ). Також доцільно виконувати РКД з вивчення впливу терапії ГК на виразки артеріального генезу.

*Підготувала Марина Малей*

*За матеріалами: J. Voigt, V. R. Driver.*

*Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Wound Repair and Regeneration; 2012, vol. 20, no. 3, pp. 317-331.*

Посилання на оригінальну версію статті:

<https://drive.google.com/file/d/16zLmiR3lpoaDCihNPEOWdf4zK9z8QjUx/view>