

Пржедецкый Ю.В., Позднякова В.В., Хохлова О.В.,
Пржедецкая В.Ю., Захарова Н.А., Лысенко Е.П.

УДК 615.37:16-002
DOI 10.25694/URMJ.2018.10.27

Внутриклеточная терапия интерфероном длительно незаживающих ран

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Przhedetsky Yu.V., Pozdnyakova V.V., Khokhlova O.V., Przhedetskaya V.Yu., Zakharova N.A., Lysenko E.P.

Interstitial interferon therapy in the treatment of long-term non-healing wounds

Резюме

Цель исследования улучшение результатов лечения длительно незаживающих послеоперационных ран путем внутритканевого применения альфа-интерферона у больных меланомой кожи. Материал и методы исследования. Для лечения длительно незаживающих ран больных меланомой кожи (T1-2N0M0) вводили раствор альфа-интерферона в дно и вдоль краев раны (основная группа-37 человек), а в контроле (n=35) продолжали традиционное лечение ран. Оценивали клинические и цитологические показатели течения раневого процесса. Результаты. Показаны выраженные различия в сроках очищения раны и появления грануляций - уменьшение показателей в 3 и 2 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. В основной группе время окончательного заживления раны ниже в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой. На 3-и сутки в основной группе цитологически выявлена картина выраженного снижения воспалительного процесса. Спустя 10 суток после начала применения альфа-интерферона отмечалась положительная динамика течения раневого процесса (снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов и возрастание клеток соединительной ткани и макрофагов). На 14-е сутки после начала лечения в основной группе цитологическая картина отражает активацию репаративных процессов. При цитологическом исследовании в контрольной группе вышеописанные изменения происходят в более поздние сроки, что соответствует клинической картине течения раневого процесса. Выводы. Внутриклеточное применение альфа-интерферона для лечения длительно незаживающих послеоперационных ран больных меланомой кожи позволяет значительно сократить сроки заживления послеоперационной раны за счёт стимуляции местных иммунных реакций с последующим развитием активных грануляций и быстрой эпителизации раны.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны, внутритканевая интерферонотерапия, меланома кожи

Summary

The aim of the study was to improve the results of treatment of long-term non-healing postoperative wounds by interstitial application of interferon in patients with skin melanoma. Methods. A solution of interferon alpha was injected into the bottom and along the edges of the wound (the main group was 37 people), and in the control (n = 35) traditional wound healing continued to treat the long-term non-healing wounds of skin melanoma patients (T1-2N0M0). Clinical and cytological parameters of the course of the wound process were reevaluated. Results. The pronounced differences in the wound cleansing and the appearance of granulations - a 3 and 2-fold decrease in the parameters, respectively, compared with the control group are shown. In the main group, the time of final wound healing is 2.5 times lower in comparison with the control group. On day 3 in the main group, the cytological picture of the inflammatory process was revealed. There was a positive dynamics of the course of the wound process (a decrease in the leukocytes and lymphocytes and an increase in the fibroblasts and macrophages) after 10 days the beginning of the interferon therapy. On the 14th day after the start of treatment in the main group, the cytological picture reflects the activation of reparative processes. In a cytological study in the control group, the above changes occur at a later time, which corresponds to the clinical picture of the course of the wound process. Conclusions. The interstitial application of interferon for the treatment of long-term non-healing postoperative wounds of patients with skin melanoma can significantly shorten the healing time of the postoperative wound by stimulating local immune responses, followed by the development of active granulations and rapid epithelization of the wound.

Keywords: long-term non-healing wounds, interstitial interferon therapy, skin melanoma

Введение

Хирургические вмешательства, сопровождающиеся обширным травмированием тканей, сопряжены с нарушением ряда биохимических процессов, задействованных в репарационных процессах [1-3]. Изменения согласованной секреции трофических факторов, цитокинов, поверхностных и внутриклеточных белков ведет к нарушению инициации, поддержания или прекращения процессов восстановления ткани и может сопровождаться некрозом, фиброзом или даже раком [4].

Послеоперационные осложнения при хирургическом лечении злокачественных новообразований кожи и регионарных метастазов характеризуются достаточно длительным течением, а проведенное в неоадьювантом или адьювантом режимах химиолучевое лечение, снижая общий и местный иммунный статус, дополнительно увеличивает сроки заживления раны. Лечение послеоперационной раны диастазом краев, может затягиваться на месяцы, ухудшая качество жизни пациента и отодвигая сроки начала дополнительного специального лечения.

Ежедневная перевязка раны с аппликацией различных антибактериальных, противовоспалительных мазей, долгое время являлась традиционным методом лечения данного осложнения. В настоящее время существует множество различных подходов в лечении длительно незаживающих ран [5]. Однако, сложный патогенез раневого процесса предполагает дифференцированные подходы с выбором лекарственных препаратов, соответствующих стадии раневого процесса.

Анализ литературы свидетельствует о положительном эффекте при лечении ран средствами, основанными на различных компонентах иммунной системы. Так, применение интерлейкина 1 β (IL-1 β) способствовало ускорению процессов клеточной дифференцировки, а также более интенсивному очищению раны от микроорганизмов [6]. Ключевая роль IL-1 в процессе заживления ран состоит в регуляции функций клеток и индукции других цитокинов, вовлеченных в раневую процесс. В экспериментальном исследовании авторами показано, что ежедневное нанесение препарата рекомбинантного человеческого IL-1 β в виде мази на гидрофобной основе приводило к быстрому уменьшению площади раны, увеличению числа нейтрофилов в грануляционной ткани уже на 3-и сутки раневого процесса, а полная эпителизация ран наступала в среднем на 7-е сутки, в отличие от более поздних сроков в группе плацебо.

Применение препарата на основе лактоферрина при сочетании системного и местного воздействия в дополнение к стандартному лечению приводило к снижению сроков заживления послеоперационной раны и общего числа гнойно-некротических осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта [7,8].

Повышение эффективности лечения заболеваний, требующих стимуляции иммунитета и репаративных процессов отмечено при применении лейкоцитарной сыворотки [9]. Лейкоцитарную сыворотку, полученную при инкубации в течение 24, 48 и 66-68 часов цельной крови самого больного, вводили под кожу в дозе 2-5 мл еже-

дневно или через два дня на третий, что обеспечивало сокращение сроков рубцевания длительно незаживающих ран.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось улучшение результатов лечения длительно незаживающих послеоперационных ран путем внутритканевого применения альфа-интерферона у больных меланомой кожи.

Материал и методы

В исследование включены 71 пациент в возрасте 25 - 70 летс длительно незаживающими ранами, возникшими после хирургического лечения меланомы кожи (T1-2N0M0), оперированные в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России в 2013-2017 гг. Распределение больных по локализации первичного очага: голень – 48%, стопа - 36%, туловище – 16%.

Всем пациентам было выполнено широкое иссечение опухоли кожи с пластикой дефекта полнослойным аутодермотрансплантатом. Послеоперационный период осложнился полным или частичным некрозом трансплантата (на 8-12 сутки послеоперационного периода), после чего была выполнена некрэктомия с последующим традиционным лечением (ежедневные перевязки с антибактериальными мазями). Площадь раневой поверхности составила от 8 до 20 см². Критерием включения пациентов в исследование была длительность раневого процесса более 20 дней. Под критерии невключения в исследование попали пациенты с длительно незаживающими ранами сосудистого и эндокринного генеза при наличии соответствующей сопутствующей патологии.

При отсутствии положительного эффекта от традиционного лечения в течении 20 суток, применяли внутритканевую интерферонотерапию (ИФТ), в связи с чем были выделены 2 группы пациентов: основная группа – 37 человек, которым проводилось лечение длительно незаживающих ран с применением интерферонотерапии и контрольная группа – 34 человека, которым продолжали традиционное лечение. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, площади раневой поверхности и длительности раневого процесса (таблица 1). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Больным основной группы в 1, 4, 7, 10 и 13 дни лечения длительно незаживающей раны после обработки антисептиком (бетадин), равномерно в дно и вдоль краев раны, на глубину 10 мм, путем множественных инъекций вводили раствор альфа-интерферона в дозе 3 млн ЕД [10].

Анализ результатов проводили по клиническим показателям течения раневого процесса и цитологическим данным. Для цитологического исследования с поверхности ран до начала лечения альфа-интерфероном, а также на 3-е, 10-е и 14-е сутки после начала лечения, делали мазки-отпечатки стандартным методом. Определяли процент не разрушенных лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Отмечали присутствие микроорганизмов и их расположение (внеклеточное или внутриклеточное).

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Исследуемые группы		P
	Основная	Контрольная	
Возраст, лет	47,7±2,9	49,1±2,1	>0,05
Мужчины, %	54,3	52,6	-
Женщины, %	45,7	47,4	-
Средняя площадь раневой поверхности, см ²	15,8±2,1	14,9±2,8	>0,05
Длительность раневого процесса до ИФГ, сутки	22,2±1,9	23,1±2,1	>0,05

Таблица 2. Основные параметры течения раневого процесса пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Исследуемые группы		P
	Основная	Контрольная	
Сроки очищения раны, сутки	3,2±0,2	9,1±2,1	0,006704
Сроки появления грануляций, сутки	5,4±0,3	12,1±2,5	0,009714
Сроки эпителизации, сутки	14,7±2,2	34,4±6,3	0,004328

Таблица 3. Показатели цитологического исследования раневых поверхностей у пациентов основной и контрольной групп

Сроки	Группы	Цитологические показатели, %				
		Сохранность лейкоцитов	Нейтрофилы	Лимфоциты	Макрофаги	Фибробласты
До лечения	О	59,9±3,4	90,1±1,1	2,9±0,2	4,3±0,6	2,7±0,7
	К	58,8±5,3	92,1±0,9	3,1±0,3	3,3±0,3	1,3±0,4
3 сутки	О	78,5±3,9 ^{1,2}	84,4±1,7 ^{1,2}	4,6±0,5 ^{1,2}	6,4±0,5 ^{1,2}	4,5±0,5 ^{1,2}
	К	60,1±5,4	91,7±1,2	3,1±0,3	3,5±0,5	1,5±0,2
10 сутки	О	87,3±5,2 ^{1,2}	83,6±1,0 ²	3,8±0,2 ²	5,6±0,6 ^{1,2}	6,7±0,5 ^{1,2}
	К	65,1±3,8	90,6±0,9	3,9±0,3	3,8±0,3	1,5±0,3
14 сутки	О	94,1±5,5 ²	82,5±0,7 ²	3,4±0,3 ¹	5,7±0,5 ^{1,2}	7,9±0,4 ^{1,2}
	К	69,5±3,1 ²	87,6±0,8	4,5±0,5 ²	4,6±0,3 ²	2,2±0,2 ²

Примечание. 1-различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); 2-различия достоверны по сравнению с данными до начала лечения ($p < 0,01$). О – основная группа, К-контрольная группа.

Исследованные величины представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты и обсуждение

При проведении сравнительного анализа результатов применения внутритканевой интерферонотерапии при лечении длительно незаживающих ран у больных меланомой кожи после хирургического лечения выявлены значительные различия по показателям течения раневого процесса. Результаты этого анализа представлены в таблице 2.

Так, у пациентов основной группы практически после первого введения интерферона отмечается положительная динамика раневого процесса. На 3-и сутки от-

мечалось уменьшение фибринового налета, на 5-е сутки после начала применяемой терапии появлялись грануляции, усиливалась кровоточивость раны. После четвертого введения раны были полностью очищены, и покрыты грануляциями красно-розового цвета. Показаны выраженные различия в сроках очищения раны и появления грануляций - уменьшение показателей в 3и 2 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

При анализе показателей обнаружено значительное сокращение времени окончательного заживления раны (полной эпителизации). В основной группе этот показатель оказался ниже в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Результаты цитологического анализа мазков-отпечатков из ран у пациентов после хирургического лечения меланомы кожи с длительно незаживающими ранами представлены в таблице 3.

До начала лечения альфа-интерфероном в обеих группах пациентов цитологически были выявлены признаки воспалительного процесса, о чем свидетельствовало большое количество нейтрофилов и микроорганизмов (внеклеточное расположение) на фоне сниженного содержания макрофагов и лимфоцитов. При этом, на препаратах не выявлялись фибробласты и эпителиальные клетки.

На третьи сутки после начала лечения в основной

группе выявлена картина выраженного снижения воспалительного процесса. Показано значительное уменьшение количества нейтрофилов при увеличении содержания неразрушенных лейкоцитов, а также доли макрофагов и лимфоцитов по сравнению с предыдущим сроком лечения. На препаратах появились клетки соединительной ткани в небольших количествах. Возросло количество микроорганизмов внутриклеточного расположения.

Спустя 10 суток после начала применения альфа-интерферона отмечалась положительная динамика течения раневого процесса. Количество лейкоцитов и лимфоцитов снизилось и на препаратах выявлялось значительное количество клеток соединительной ткани и макрофагов.

На 14-е сутки после начала лечения в основной группе сохранялись вышеописанные изменения, а количество клеток соединительной ткани продолжало возрастать по сравнению с исходными значениями, то есть цитологическая картина отражала активацию репаративных процессов.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков в контрольной группе вышеописанные изменения происходили в более поздние сроки, что соответствовало клинической картине течения раневого процесса.

Заключение

Таким образом, показано, что внутритканевое применение альфа-интерферона для лечения длительно незаживающих послеоперационных ран больных меланомой кожи положительно влияет на течение раневого процесса. Используемый метод позволяет значительно сократить сроки заживления послеоперационной раны за счёт стимуляции местных иммунных реакций с последующим развитием активных грануляций и быстрой эпителизации раны. ■

Конфликт интересов. Потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах отсутствуют.

Пржедецкий Юрий Валентинович - д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Позднякова Виктория Вадимовна - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Хохлова Ольга Викторовна - к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Пржедецкая Виктория Юрьевна - врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Захарова Наталья Александровна - к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Лысенко Екатерина Петровна - к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №2, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку — Хохлова Ольга Викторовна, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия 63, +79034012916, e-mail: ysol@yandex.ru

Литература:

1. Максимова Н.В., Ляндуп А.В., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. Вестник РАМН. 2014; 11–12: 110–117 [Maksimova N.V., Lyundup A.V., Lyubimov R.O., Mel'nichenko G.A., Nikolenko V.N. Pathophysiological aspects of the wound healing process in normal and with diabetic foot syndrome. Vestnik RAMN. 2014; 11–12: 110–117 (In Russ.)]
2. Глухов А.А., Аралов М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. Новости хирургии. 2015. 6: 673–9 [Gluhov A.A., Aralov M.V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process. Novostihirurgii. 2015. 6: 673–9 (In Russ.)]
3. Orgill D. P., Blanco C. Biomaterials for Treating Skin Loss. Elsevier, 2009. – 256 P. [Orgill D. P., Blanco S. Biomaterials for Treating Skin Loss. Elsevier, 2009. – 256 R.]
4. Rieger S., Zhao H., Martin P., Abe K., Lisse T.S. The role of nuclear hormone receptors in cutaneous wound repair. Cell Biochem Funct. 2015. 33(1):1–13. [Rieger S., Zhao H., Martin P., Abe K., Lisse T.S. The role of nuclear hormone receptors in cutaneous wound repair. Cell Biochem Funct. 2015. 33(1):1–13.]
5. Олифирова О. С., Козка А. А. Современный комплексный подход к лечению обширных длительно незаживающих ран. Сибирское медицинское обозрение. 2017. 3: 21–25. [Olifirova O. S., Kozka A. A. Modern complex approach to the treatment of extensive long-term non-healing wounds.

- Sibirskoemedicinskoeobozrenie. 2017. 3: 21-25. (In Russ.)]*
6. Варюшина Е.А., Розломий В.Л., Александров Г.В., Рыбальченко О.В., Потокин И.Л., Исаева Е.Н., Симбирцев А.С. Влияние местного применения интерлейкина 1β на цитологические параметры заживления кожной раны. Цитокины и воспаление. 2010. 9 (2): 7–12. [Varyushina E.A., Rozlomij V.L., Aleksandrov G.V., Rybal'chenko O.V., Potokin I.L., Isaeva E.N., Simbircev A.S. Effect of topical application of interleukin 1β on cytological parameters of skin wound healing. *Citokinyivospalenie. 2010. 9 (2): 7–12. (In Russ.)]*
 7. Кононенко В.И., Кит О.И., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Максимов А.Ю., Новикова И.А., Коробейникова Е.П., Демидова А.А. Оценка применения препарата на основе лактоферрина для профилактики и лечения послеоперационных гнойно-некротических осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта. Международный журнал экспериментального образования. 2016. 10 (2):248. [Kononenko V.I., Kit O.I., Komarova E.F., Pozdnyakova V.V., Maksimov A.YU., Novikova I.A., Korobejnikova E.P., Demidova A.A. Evaluation of the use of the drug on the basis of lactoferrin for the prevention and treatment of postoperative purulent-necrotic complications of the oral mucosacancer patients. *Mezhdunarodnyzhurnalehksperimental'nogoobrazovaniya. 2016. 10 (2): 248 (In Russ.)]*
 8. Кит О.И., Кононенко В.И., Максьюков С.Ю., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Дашикова И.Р. Патогенетическое обоснование лечебного действия препарата на основе лактоферрина у больных раком слизистой оболочки полости рта. Успехи современной науки и образования. 2017. 4 (9):23-29. [Kit O.I., Kononenko V.I., Maksyukov S.Yu., Komarova E.F., Pozdnyakova V.V., Dashkova I.R. Pathogeneticsubstantiation of the curative effect of on the lactoferrin-based drug in patients with oral mucosacancer. *Uspekhisovremennoj nauki i obrazovaniya. 2017. 4 (9):23-29. (In Russ.)]*
 9. Кит О.И., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А., Хохлова О.В., Позднякова В.В. Способ лечения длительно незаживающих ран. Патент РФ 2620336; 2017. [Kit O.I., Przhedeckij Yu.V., Zaharova N.A., Hohlova O.V., Pozdnyakova V.V. The Method of treatment of long-term non-healing wounds. Patent RF 2620336; 2017. (In Russ.)]
 10. Антонишкис Ю.А., Несмеянов А.А. Способ лечения заболеваний, требующих стимуляции иммунитета и репаративных процессов. Патент РФ 2517060; 2014. [Antonishkis YU.A., Nesmeyanov A.A. The method of treatment of diseases requiring stimulation of immunity and reparative processes. Patent RF 2517060; 2014. (In Russ.)].