

# Вакуум-терапия в лечении хронических ран

Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*Проблема хронических ран у больных сахарным диабетом является одной из наиболее актуальных в современной диабетологии и хирургии. В связи с ростом заболеваемости диабетом увеличивается число пациентов с хроническими ранами различного генеза. Вакуум-терапия является новым перспективным методом местного лечения длительно незаживающих раневых дефектов различной этиологии. Представлен обзор литературных данных по использованию данного метода как в эксперименте, так и в клинике.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хронические раны, вакуум-терапия, ростовые факторы

## Vacuum therapy for chronic wounds

Zaytseva E.L., Tokmakova A.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*Chronic wound in patients with diabetes mellitus (DM) is one of the most urgent problems of modern diabetology and surgery. Number of patients suffering from different types of chronic wounds follows increase in DM incidence. Vacuum therapy is a novel perspective method of topical treatment for non-healing chronic wounds of various etiology. Current review addresses experimental and clinical evidence for this method.*

**Key words:** diabetes mellitus, chronic wound, vacuum therapy, growth factors

**В** структуре заболеваемости жителей экономически развитых стран сахарный диабет (СД) занимает одно из первых мест. Его распространенность составляет 1,5–6% [1]. Предположительно, число пациентов с СД в мире к 2030 г. достигнет 552 млн человек. Поражения нижних конечностей различного генеза встречаются у 30–80% лиц с нарушенным углеводным обменом [2]. Зачастую эти поражения осложняются развитием хронических язвенных дефектов, что при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении ведет к ампутации пораженной конечности. По данным эпидемиологических исследований, ампутации выполняются пациентам с СД в 10–15 раз чаще, чем в общей популяции, на их долю приходится от 50 до 70% всех выполненных оперативных вмешательств [3]. Таким образом, можно говорить о существенном медико-социальном значении этого заболевания. Даже в том случае, когда радикального хирургического вмешательства удастся избежать, длительное и крайне дорогостоящее лечение трофических нарушений мягких тканей стоп и голени ведет к огромным затратам как материальных средств, так и времени медицинского персонала [4]. У 15% больных СД диагностируются трофические язвы нижних конечностей [5]. Исследования последних лет посвящены таким важным аспектам изучения этого вопроса, как ранняя диагностика поражений мягких тканей конечностей у лиц с СД, разработка методов лечения, направленных на предотвращение ампутаций, облегчение последующей реабилитации пациентов. Одним из новых методов лечения раневых дефектов, в том числе и у пациентов с синдромом диабетической стопы, является вакуум-терапия.

Вакуум-терапия (Vacuum-assisted closure, VAC) – один из методов терапии, применяемой для улучшения заживления ран. Он используется как для первичного лечения хронических и осложненных ран, так и в дополнение к консервативной терапии или для подготовки раны к хирургической обработке. Данная методика в настоящее время широко и успешно применяется в большинстве клиник, хотя полностью физиологические основы данного метода не до конца ясны.

VAC была разработана сотрудниками медицинского университета Wake Forest (США) в 90-х гг. XX в. как альтернативный метод лечения пациентов с хроническими ранами и сопутствующей патологией. Это дополнительный метод лечения, использующий отрицательное давление для удаления экссудата из раны через герметичную повязку и специальную трубку, соединенную с контейнером.

Полученные данные об эффектах VAC могут быть разделены на следующие группы:

1. внеклеточные (усиление кровотока и уменьшение отека, что положительно влияет на раневую среду);
2. клеточные (формирование грануляционной ткани и клеточный синтез);
3. комплексные (очищение раны, контроль инфекции, возможность анализа полученного экссудата).

## Внеклеточные эффекты

В первом исследовании VAC на экспериментальных моделях после применения давления в 125 мм рт.ст. в течение 5–7 минут было отмечено максимальное усиление кровотока, оцененное с помощью дуплексного ультразвукового сканирования. Давление в 400 мм рт.ст. при-

водило к снижению кровотока. Использование аппарата в прерывистом режиме приводило к повторному усилению кровотока, однако данных о длительности этого эффекта нет [6]. Область усиленного кровотока была больше самой раны. Зона, расположенная дальше 3,5 см от краев дефекта, не поддавалась воздействию. Эффект усиления кровотока на 50% сохранялся около 10 минут, после чего скорость кровотока снижалась ниже исходного уровня. Был сделан вывод о целесообразности использования прерывистого режима VAC для улучшения кровоснабжения в ране [7].

В другой экспериментальной работе было зарегистрировано усиление кровотока, по результатам капилляроскопии, вследствие увеличения диаметра сосудов, скорости кровотока, а также усиление ангиогенеза и пролиферации эндотелия по данным морфологического исследования материала [8].

В ходе проспективного рандомизированного клинического исследования влияния эффектов вакуума на состояние периферического кровотока с помощью ультразвукового дуплексного сканирования выявлено усиление кровотока в интактной коже предплечья в ответ на воздействие отрицательного давления различной интенсивности (25–500 мм рт.ст.). Значимое увеличение кровотока возникало при давлении 300 мм рт.ст. Был сделан вывод о прямой зависимости степени и длительности гиперемии от величины отрицательного давления [9]. Вопрос оптимального уровня отрицательного давления и режима его поддержания для данного эффекта остается открытым.

Многие авторы указывают, что VAC может уменьшить отек мягких тканей, однако эти данные базируются только на клинических наблюдениях и не имеют объективного подтверждения.

Доказано, что необходимым условием заживления раневых дефектов является поддержание влажной среды, при этом соблюдается баланс между уровнем цитокинов и ингибиторов протеаз, отвечающих за синтез и деградацию грануляционной ткани. Некоторые авторы предполагают, что терапия отрицательным давлением может приводить к выраженному снижению уровня протеаз, что стимулирует рост грануляций [10].

## Клеточные эффекты

В одной из первых экспериментальных работ по изучению влияния различных режимов отрицательного давления на искусственно созданные раны у лабораторных животных было обнаружено ускорение формирования грануляционной ткани в случае применения VAC в прерывистом режиме (5 минут отрицательное давление включено, 2 минуты – отключено), по сравнению с постоянным [6].

В ходе одного из проведенных экспериментов изучались эффекты от различных уровней отрицательного давления на заживление ран у лабораторных животных. Авторы выявили максимальное формирование грануляционной ткани и улучшение заживления ран при отри-

цательном давлении 125 мм рт.ст., в то время как другие его уровни (25 мм рт.ст. и 500 мм рт.ст.) приводили к увеличению площади раневого дефекта [11].

Отмечен и значимый прирост грануляционной ткани при использовании VAC на модели ишемической раны в эксперименте [12]. В ходе клинического испытания на 8 животных были изучены образцы ткани, взятые из дна и краев раны до и после 5 дней терапии отрицательным давлением. Авторы, используя методы иммуногистохимического анализа, отметили увеличение формирования и пролиферации эндотелиальной ткани на 200% [13].

В литературе имеется указание на значимое уменьшение площади раны у 50 крыс Wistar после 2 недель VAC, в том числе и при низких величинах отрицательного давления (50–125 мм рт.ст.), в сравнении с группой, не получавшей VAC, или давлением – 25 мм рт.ст. [14]. В ходе другого исследования выявлена эпителизация донорских графтов (участков кожи с волосяными фолликулами) разной толщины при терапии отрицательным давлением на лабораторной модели и в группе из 15 пациентов. На другой участок донорского графта наносилось повязка Opsite, что расценивалось как контроль. Гистологическое исследование биопсий пересаженных фрагментов кожи выявило значимое и более раннее ускорение эпителизации в группе, получавшей VAC [15].

В контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 30 пациентов с синдромом диабетической стопы, выявлено увеличение содержания ростовых факторов (фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- $\beta$ )) на фоне терапии отрицательным давлением. Уровни данных ростовых факторов были изучены на 0, 2, 4, 6 и 8 день исследования в раневой жидкости в группе, получавшей VAC, и в контрольной, где использовались гидроколлоидные повязки. Известно, что PDGF влияет на усиление митоза фибробластов и гладкомышечных клеток, а TGF- $\beta$  стимулирует продукцию коллагена и эластина и ингибирует образование металлопротеиназ (ММП). Однако раневые протеазы оказывают ингибирующее действие на активность цитокинов. Вакуум-терапия потенциально может влиять на заживление ран, ингибируя протеазы, однако на сегодняшний день однозначных выводов о том, какой эффект доминирует при лечении отрицательным давлением (синтез цитокинов или ингибирование протеаз), нет [16]. В другом исследовании выявлено снижение уровня ММП в экссудате хронических ран 5 пациентов, получавших VAC [17]. Авторы заключили, что меньшая экспрессия ММП-1, ММП-13, ММП-2-мРНК является следствием применения VAC, что и приводило к лучшему заживлению раневых дефектов.

## Эффективность комплексной VAC

Представляют существенный интерес работы, посвященные изучению влияния сочетания отрицательного давления с антимикробными и антисептическими средствами на развитие инфекции в ране.

В ходе проспективного контролируемого исследования Морукуас М.Д. и соавт. выявили значимое снижение количества бактерий на 5 день эксперимента на искусственно созданной ране у лабораторных животных, в лечении которой применялась VAC в течение 2 недель, по отношению к группе сравнения, где раны обрабатывались физиологическим раствором. После 5 дня значимого уменьшения количества бактерий не наблюдалось [11].

В другом контролируемом рандомизированном слепом исследовании была изучена концентрация бактерий в хронических ранах у 29 пациентов, получавших VAC, и в контрольной группе, где раны обрабатывались физиологическим раствором. В результате не выявлено разницы в концентрации бактерий между обеими группами. Хотя концентрация культур *St. aureus* возросла, количество грамотрицательных кокков значимо уменьшилось в группе, получавшей VAC [18].

Проводились исследования использования терапии отрицательным давлением в комбинации с обработкой раны антисептиками и местным использованием антимикробных препаратов [19]. Авторы пришли к выводу, что исследуемая комбинированная терапия приводит к ликвидации инфекции и, как следствие, к более быстрому заживлению раны.

Описан эффект комбинированной терапии отрицательным давлением и обработки антисептиками в купировании инфекционного процесса, вызванного синегнойной палочкой. В модели хронической раны *in vitro* выявлено уменьшение бактериальной контаминации (подсчет КОЕ, флуоресцентная и электронная микроскопия) приблизительно в 100 раз при использовании перевязок с Повидон-йодом в сочетании с VAC, по сравнению с использованием только перевязок с данным антисептическим раствором [20].

## Системные эффекты

М.Д. Морукуас и соавт. оценили влияние VAC на посттравматические раны у лабораторных животных через 2, 4, 6 часов после повреждения. Они изучили уровень миоглобина сыворотки крови и выявили значимое снижение уровня данного показателя в случаях, где использовался VAC, по сравнению с контрольной группой [11].

В рандомизированном клиническом исследовании обнаружено влияние VAC-терапии на уровень системного воспалительного TGF- $\beta$  [21]. Проведен сравнительный анализ групп пациентов с переломами костей голени. Одна группа подверглась хирургическому лечению, другая – VAC-терапии. Через 30 минут после хирургического закрытия раны отмечалось значимое повышение эндотоксинов, по сравнению с группой на VAC-терапии. Другие показатели, такие как гаптоглобин, трансферрин, С-реактивный белок, ИЛ-6,  $\alpha$ -1-антитрипсин и факторы комплемента C3 и C4 оставались одинаковыми. Авторы пришли к выводу, что незначительный системный ответ при VAC-терапии касался случаев с малым размером раневых дефектов.

Изучалась эффективность лечения отрицательным давлением при трансплантации кожи.

В эксперименте описан эффект VAC-терапии (-125 мм рт.ст.) на плохо кровоснабжаемых трансплантатах (отношение длины к ширине – 1:4) [22]. Обнаружено значимое ускорение приживления трансплантатов, меньшая потеря тканей в сравнении группы на VAC-терапии и контроля. Также имеются данные о 100% приживлении трансплантата при критическом снижении кровоснабжения с помощью использования VAC – 100 мм рт.ст. в прерывистом режиме.

Анализ данных исследований показал, что VAC-терапия на ранних стадиях является эффективным методом в случае острых процессов и коротких интервалов лечения, а применение антисептиков или антибиотиков приводит к лучшей эпителизации хронических ран.

До сих пор до конца не ясны механизмы усиления кровотока при различной длительности применения VAC-терапии.

Обширные раневые дефекты и глубокие дефекты мягких тканей до сих пор остаются прерогативой хирургов.

Многие пациенты с хроническими раневыми дефектами не являются кандидатами на реконструктивные операции. Анализируя Кохрейновскую базу данных 2001 г. и AWMA (Association of the Scientific Medical Societies in Germany) 2006 г., М. Augustin и М. Herberger [19] обнаружили 269 оригинальных статей среди 674 публикаций о VAC-терапии, которые подтверждали эффективность и преимущества VAC при хронических раневых дефектах у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) (уровень доказательности Ib (24 исследования)), хронических венозных язвах (уровень доказательности Ib (32 исследования)) и пролежнях (уровень доказательности Ib (27 исследований)). Применительно к острым ранам они оценили уровень доказательности как II для посттравматических дефектов тканей (73 исследования), IV – для ожогов (12 исследований), IV – для послеоперационных инфекций (94 исследования), IV – для неинфицированных послеоперационных ран (20 исследований), II – для фистул (24 исследования) и Ib – для приживления кожных графтов (33 исследования) [23].

В 2008 г. Всемирной организацией по изучению заживления ран и Международной группой экспертов были сформулированы и опубликованы рекомендации по применению VAC-терапии [24].

1. В первую очередь следует обратить внимание на этиологию раны, а также сопутствующую патологию, что является основой для стабилизации физического, метаболического и психологического состояний пациента. Это позволит обеспечить максимальную индивидуальную адаптацию терапии, которая будет наиболее эффективной.
2. Прежде, чем начать VAC-терапию, важно определить цели лечения, приоритеты и возможные клинические результаты. Надо постараться предотвратить отдаленные осложнения, тщательно контролировать симптоматику, что позволит сократить продолжительность лечения.

3. Основными целями вакуумной терапии являются:
  - удаление экссудата и уменьшение перираневого отека;
  - усиление микроциркуляции в мягких тканях;
  - активизация формирования грануляционной ткани;
  - уменьшение размеров и глубины раны;
  - сокращение количества возможных осложнений и объема необходимого хирургического вмешательства.
4. VAC обеспечивает закрытую влажную среду раны, что служит барьером для бактерий и распространения инфекционного процесса. Данное техническое устройство повышает мобильность и комфорт пациента, уменьшает продолжительность его пребывания в стационаре.
5. Для принятия решения о проведении лечения отрицательным давлением необходима уверенность в чистоте раны, отсутствии некротических участков, а также большой глубины дефекта.
6. Важно регулярно проводить оценку динамики размера раны. Если скорость заживления составляет 15% за 1–2 недели, необходимо продолжать терапию. Повторная оценка раневого дефекта необходима после каждой последующей недели терапии. Если же улучшения состояния раны не отмечается, необходимо прервать вакуум-терапию для проведения альтернативного лечения с возможным возвратом на другом этапе лечения.
7. Показателями эффективности лечения хронических ран являются:
  - прекращение увеличения раны после начала вакуум-терапии. В противном случае следует прекратить вакуум-терапию;
  - появление эпителия в краевой зоне дефекта;
  - появление полноценных ярких сочных грануляций; темное раневое ложе указывает на неадекватную сосудистую трофику ткани. Грануляционная ткань должна увеличиваться на 3–5% за каждый день лечения.
8. VAC не может использоваться в качестве монотерапии при наличии раневой инфекции, однако возможно включение данного метода в комплексную терапию инфицированной раны в сочетании с антибактериальной терапией, защитой краев раны, частой сменой повязок и использованием перфорированных антибактериальных покрытий. Необходим более частый контроль размеров дефекта, а также состояния дна, качества экссудата и т.д. Если инфекционный процесс развивается в процессе проведения VAC, последнюю необходимо прекратить и начать системную антибиотикотерапию.
 

На сегодняшний день основной категорией пациентов, которым показано проведение вакуум-терапии, являются больные с СДС. При этом необходимо учитывать клиническую форму данного синдрома. VAC может быть противопоказана при наличии глубоких нейроишемических дефектов. У пациентов с ишемическими язвами проведение хирургической реваскуляризации является приоритетным по отношению к VAC. Вакуум-терапия противопоказана при флегмоне, выраженной ишемии конечности, а также при наличии неконтролируемого остеомиелитического процесса. При использовании VAC-терапии в лечении больного с СДС необходимо помнить, что ее использование целесообразно только после полноценной хирургической обработки раневого дефекта, контроля инфекции путем назначения системной антибактериальной терапии и коррекции имеющейся ишемии. Проведение терапии требует адекватной разгрузки пораженной конечности.

Таким образом, на основании литературных данных можно сделать вывод об эффективности использования отрицательного давления в комплексной терапии хронических ран. Механизмы влияния данного метода лечения на различные звенья раневого процесса требуют дальнейшего изучения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке публикации.*

### Список литературы

1. Балаболкин МИ. Диабетология. М; 2000. 672 с.
2. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Arch Dermatol. 1994 Apr;130(4):489–493.
3. Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Levin and O`Neal`s The Diabetic Foot (6<sup>th</sup> ed.). Mosby; 2001. p.13–32.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999 Mar;22(3):382–387.
5. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлен Международной группой по диабетической стопе. Составлено Международной группой по диабетической стопе. М: Берг; 2000. 96 с.
6. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment:clinical experience. Ann Plast Surg. 1997 Jun;38(6):553–562.
7. Wackenfors A, Sjögren J, Gustafsson R, Algotsson L, Ingemansson R, Malmström M. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. Wound Repair Regen. 2004 Nov–Dec;12(6):600–606.
8. Chen SZ, Li J, Li XY, Xu LS. Effects of vacuumassisted closure on wound microcirculation: an experimental study. Asian J Surg. 2005 Jul;28(3):211–217.
9. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. Ann Plast Surg. 2005; 55 (6): 665–671.
10. Ono I, Gunji H, Suda K, Iwatsuki K, Kaneko F. Evaluation of cytokines in donor site wound fluids. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1994;24:269–273.
11. Morykwas MJ, Falser BJ, Pearse DJ, Argenta LC. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation



- tissue formation in experimental wounds in swine. *Ann Plast Surg.* 2001;47(5):547–551.
12. Fabian TS, Kaufman HJ, Lett ED, Thomas JB, Rawl DK, Lewis PL, Summitt JB, Merryman JI, Schaeffer TD, Sargent LA, Burns RP. The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing. *Am Surg.* 2000 Dec;66(12):1136–1143.
  13. Walgenbach KJ, Starck JB. Induction of angiogenesis following vacuum sealing. *ZfW.* 2000; 13:9–10.
  14. Isago T, Nozaki M, Kikuchi Y, Honda T, Nakazawa H. Effects of different negative pressures on reduction of wounds in negative pressure dressing. *J Dermatol.* 2003 Aug;30(8):596–601.
  15. Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. Pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelisation. *Ann Plast Surg.* 1998 Mar;40(3):219–225.
  16. Kopp J, Hoff C, Rosenberg B, et al. Application of VAC therapy upregulates growth factor levels in neuropathic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Reg.* 2003;11(5):0.007.
  17. Shi B, Chen SZ, Zhang P, Li JQ. Effects of vacuum-assisted closure (VAC) on the expressions of MMP-1, 2, 13 in human granulation wound. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2003 Jul;19(4):279–281.
  18. Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen.* 2004 Jan–Feb;12(1):11–17.
  19. Augustin M, Herberger K. Benefits and limitations of vacuum therapy in wounds. *Hautarzt.* 2007 Nov;58(11):945–951.
  20. Ngo QD, Vickery K, Deva AK. The effect of topical negative pressure on wound biofilms using in vitro wound model. *Wound Repair Regen.* 2012 Jan–Feb;20(1):83–90. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00747.x. Epub 2011 Nov 29.
  21. Buttenschoen K, Fleischmann W, Haupt U, Kinzl L, Buttenschoen DC. The influence of vacuum-assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fracture. *Foot Ankle Surg.* 2001;7(3):165–173. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9584.2001.00258.x>
  22. Morykwas MJ, Howell H, Bleyer AJ, Molnar JA, Argenta LC. The effect of experimentally applied subatmospheric pressure on serum myoglobin levels after a prolonged crush/ ischemia injury. *J Trauma.* 2002;53(3):537–540.
  23. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:72–77.
  24. Expert Working Group. World Union of Wound Healing Societies' Initiative. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J.* 2008. 10p.

**Зайцева Екатерина Леонидовна**

ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: zai.kate@gmail.com**

Токмакова Алла Юрьевна

д.м.н., гл.н.с. отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва