

Pokročilá liečba diabetickej nohy

VYPRACOVALI

*Jozef Lang, Nemocničná a.s.
Nemocnica Malacky
jozeflang@gmail.com*

*Pavol Janega
Medirex Group Academy, n. o.,
Nitra*

Diabetes mellitus (cukrovka) sa nepochybne stal významným problémom verejného zdravia dvadsiateho prvého storočia. Odhaduje sa, že cukrovkou trpí asi 422 miliónov ľudí na svete. Prevalencia diabetu mellitus v Slovenskej republike sa za posledných 30 rokov takmer strojnásobila. V Európe patríme ku krajinám s najvyšším výskytom tejto choroby. Diabetické vredy predstavujú významnú a rýchlo sa vyvíjajúcu komplikáciu cukrovky, ktorá zhoršuje kvalitu života a je príčinou významnej chorobnosti. U jedného zo 4 diabetikov sa počas života vyvinie diabetický vred. U viac ako polovice, u ktorých sa vyvinul jeden vred, následne sa rozvíja aj ďalší vred, z väčšiny ktorých sa stanú chronické nehojace sa rany. Jedna tretina vedie až k amputácii dolnej končatiny.

Súčasnú liečebnú protokoly diabetických ulcerácií odporúčajú štandardnú liečbu zahŕňajúcu:

- odľahčovanie v spolupráci s protetikami,
- chirurgické vyčistenie rany (debridement) a obnovenie prekrvenia pokožky,
- v prípade infekcie lokálnu a celkovú ATB liečbu podľa kultivácie, vlhkú terapiu, hyperbarickú oxygenoterapiu, neuroprotektívnu liečbu, optimálnu metabolickú kontrolu diabetu.

Klinický efekt súčasných liečebných protokolov je však limitovaný, komplikovaný častými recidívami, infekciou a ďalšími komplikáciami vedúcimi až k nutnosti amputácie.

Lokálnu liečbu vredov u diabetikov limitujú predovšetkým funkčne a anatomicky zmenené tkanivá glykáciou, infekciou,

chronickým zápalom, neuropatiou, angiopatiou aj rôznym stupňom ischémie. Limitom je aj znížená reakcia tkanív v ich povrchových vrstvách, a to degradácia proteázami secerňovanými defektom, zvýšená bakteriálna záťaž, deficit rastových faktorov. Obmedzený je účinok štandardne používaných liečiv v hlbších vrstvách tkanív, ktoré nie sú také zmenené.

Preto sa hľadajú postupy aplikácie liečiv do hlbších vrstiev spodiny a okrajov defektu pre lepší účinok podporujúci bunkovú proliferáciu a migráciu v menej zmenenej vrstve tkaniva s očakávaním lepšej terapeutickojej odpovede.

Oblasť regeneratívnej medicíny sa neustále vyvíja a nedávne štúdie urobili veľký pokrok v lepšom porozumení spôsobu aplikácie kmeňových buniek v rôznych terapiách. Najmodernejšia terapia kmeňovými bunkami môže zahŕňať využitie kmeňových buniek aj z pupočníkovej krvi. Pupočnicková krv je krv, ktorá zostáva po narodení v placentе a pripojenej pupočníkovej šnúre.

Táto krv je zdrojom kmeňových buniek, ktoré sú podobné kmeňovým bunkám nachádzajúcim sa v ľudskej kostnej dreni a majú potenciál množiť sa do krvníc a buniek, ktoré podporujú zdravé fungovanie imunitného systému. Liečba je založená na predpoklade, že tieto bunky produkujú modulatory, ktoré ovplyvňujú ako zápalovú reakciu (zápalové cytokíny), rastové faktory potrebné na regeneráciu tkanív (dermálny kolagén, angiogenéza, ukladanie kolagénu). Priznáva sa im aj antimikrobiálna aktivita. Ďalším dôležitým faktorom ich využitia je, že majú fetálne charakteristiky a nemajú povrchové antigény, preto neindukujú odmietnutie štepu proti hostiteľovi.

V tejto oblasti prebieha celosvetovo rozsiahly výskum s mnohými procesmi, ktoré sa zaoberajú problematikou liečby kmeňovými bunkami. Podľa databázy klinických skúšok spravovanej americkým národným inštitútom zdravia (clinicaltrials.gov) odštartovalo, prebieha alebo prebehlo viacero klinických štúdií aplikácie kmeňových buniek u pacientov s diabetom mellitus, z toho 31 štúdií sa týka priamo diabetickej nohy. Podľa metaanalýzy 6 klinických štúdií (Guo, et al.) konštatujú, že aplikácia kmeňových buniek signifikantne zlepšila proces hojenia, a to aj pri léziách väčších ako 5 cm² a aj vo vekovej skupine nad 70 rokov. Analýza však poukázala na viaceré limitácie, doposiaľ ani nebol vytvorený vhodný jednotný protokol odporúčanej liečby. Spoločným menovateľom realizovaných štúdií je však aplikácia samostatných kmeňových buniek.

V nemocnici v Malackách sa liečba chronických rán kmeňovými bunkami začala realizovať v roku 2017 a prebieha doteraz. Všetky kmeňové bunky, ktoré získame prostredníctvom spoločnosti, s ktorou spolupracujeme, pochádzajú z eticky získaných zdravých živých pôrodov cisárskym rezom. Matky darujú svojvoľne a musia absolvovať rozsiahly dotazník o anamnéze a niekoľko krvných testov, aby sa ubezpečili, že sú zdravé a bez všetkých prenosných chorôb.

V rokoch 2019 a 2020 sme realizovali štúdiu, v ktorej boli kmeňové bunky aplikované 44 pacientom s neuropatickými vredmi alebo po nízkych amputáciách. U týchto pacientov bola realizovaná liečba len samotnými kmeňovými bunkami doplnená štandardnou liečbou alebo v kombinácii s inými biologickými spôsobmi liečby, ako napríklad larválnou terapiou. Larválna terapia sa dnes používa často ako



posledná pomoc (ako alternatíva k amputácii). Viaceré štúdie však odporúčajú, aby bola použitá už skôr v priebehu liečby. Predpokladom sú najmä jej priaznivé účinky pri komplikovaných vredoch v porovnaní s konzervatívnou liečbou. V doteraz realizovaných štúdiách rany liečené larválnou terapiou zmenšili svoju veľkosť, pripravili ich na uzavretie rýchlejšie ako bežne liečené rany. Celková rýchlosť uzavretia rán však nebola významne vyššia ako pri štandardnej liečbe. Teoreticky bolo možné predpokladať synergický efekt použitia týchto dvoch biologických liečebných metód. Predpokladáme, že práve kombinácia biologického debridementu a aplikácie mezenchymálnych kmeňových buniek by mohla prispieť k rýchlejšiemu uzavretiu rán.

Cieľom bolo posúdiť možnosti využitia terapie kmeňovými bunkami v kombinácii s inými formami biologickej liečby v terapii komplikácie diabetu mellitus. Predpokladali sme, že práve synergický efekt viacerých foriem biologickej liečby môže pozitívne ovplyvniť efektivitu a účinnosť liečby a tým môže mať pozitívne dôsledky pre pacienta.

Výsledky štúdie boli pozitívne, u pacientov, ktorým sme aplikovali kmeňové bunky, sme

pozorovali viac zhojených defektov a skrátenie priemernej dĺžky hojenia. Priemerný čas hojenia u pacientov s diabetickou gangrénou a s aplikovanými kmeňovými bunkami bol 15,5 týždňa v porovnaní s pacientmi bez aplikovaných kmeňových buniek, kde to bolo 24 týždňov. Priemerný čas hojenia u pacientov s neuropatickými vredmi bol 13,7 týždňa, bez aplikovaných kmeňových buniek 45 týždňov v prípadoch, keď sa defekty zhojili. Výsledky realizovanej štúdie preukázali aj optimalizáciu histologických zmien v postihnutom tkanive s vplyvom na čistočnú úpravu histologickej stavby novotvorených kapilár v granulačnom tkanive a tvorbu zápalových cytokínov a NO syntáz. Ani po aplikácii kmeňových buniek sa však nezhojili všetky defekty

a u niektorých pacientov sme neskôr zaznamenali recidívu. Je preto dôležité pochopiť, že kmeňové bunky nie sú zaručeným liekom pre ktorýkoľvek typ diabetickej rany. Efektivita liečby pre konkrétnu ranu závisí od mnohých ďalších faktorov – veľkosti a hĺbky defektu, pretrvávania lokálneho tlaku, stavu prekrvenia končatiny, dodržiavania následných režimových opatrení, kompenzácie diabetu, vrodenej predispozície aj od životného štýlu.

Štúdia bola realizovaná s podporou projektu APVV-17-0526 „Využitie mezenchymálnych kmeňových buniek v kombinácii s ďalšími podpornými biologickými postupmi v liečbe chronického diabetickeho vradu“.

Literatúra

Guo J, Dardik A, Fang K, et al. Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells. *Stem Cell Res Ther* 8(1):2017;228.

Kajsik M, Janega P. Mikrobiálne spoločenstvá a ich vplyv na liečbu diabetickej nohy. *NewsLab* 12(2):2021;79–82.

Lang J. Experimentálna terapia kmeňovými bunkami je perspektívna v liečbe chronického diabetickeho vradu – prípadová štúdia. *NewsLab* 10(2):2019,77–79.