

ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ ГОЛЕНИ – ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Л.Ф.Чернецова, П.Б.Зотов, А.Р.Зиганшин,
Б.К.Гиберт, И.В.Макиенок

Тюменская государственная медицинская Академия
Поликлиника №11, г.Тюмень
Областная клиническая больница, г.Тюмень
МСЧ «Ноябрьскнефтегаз», г.Ноябрьск

Лечение больных хронической венозной недостаточностью, осложненной трофическими язвами, является сложной задачей, несмотря на большой выбор консервативных и хирургических подходов [2, 3]. Традиционная терапия трофических язв направлена на восстановление венозного оттока, улучшения микроциркуляции и т.д. [5, 6]. Между тем, известно, что у многих больных наблюдаются иммунные нарушения, как правило, клинически реализующиеся инфекционной и аллергической (аллергический дерматит) патологией. Поэтому коррекция показателей иммунитета может способствовать улучшению результатов лечения больных трофическими язвами в целом.

Целью настоящей работы явилось улучшение результатов консервативного лечения больных трофическими язвами голени.

Обследовано 56 больных трофическими язвами голени венозной этиологии в возрасте от 58 до 72 лет. У большинства пациентов наблюдалась преимущественно единичные язвы, расположенные на внутренней стороне голени, со средней площадью язвенного дефекта $4,8 \pm 0,37$ см². Длительность язвенного анамнеза составляла от 7 месяцев до 4,5 лет.

Комплексная оценка состояния здоровья исследуемых выявила сопутствующие заболевания в 100% случаев. Наиболее часто патологические изменения диагностировались в сердечно-сосудистой (96,6%), бронхо-лёгочной (64,3%) и пищеварительной системах (58,0%).

Сбор иммунологического анамнеза показал высокий процент (82,2%) иммунопатологических синдромов (ИПС), среди которых ведущее место занимал инфекционный синдром (77,0%). Большой удельный вес иммунопатологических синдромов в структуре выявленной патологии у больных ХВН сопровождался фоновым иммунодефицитным состоянием (ИДС), что подтверждалось и результатами лабораторных исследований. Оценка иммунного статуса пациентов свидетельствовала о комбинированном характере иммунологических нарушений с преимущественным поражением Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы.

Бактериологическое исследование язв показало, что раневой процесс сопровождался мик-

робной контаминацией с уровнем микробной обсеменённости $10^6\text{--}10^7$ микробных тел на 1 грамм ткани. На раневой поверхности определялась преимущественно ассоциативная аэробная бактериальная микрофлора.

По результатам цитологического исследования у больных диагностировался дегенеративный и дегенеративно-воспалительный типы цитограммы.

После обследования в зависимости от типа консервативной терапии все больные были распределены на 2 группы. Пациенты контрольной группы (n=32) получали традиционную базисную медикаментозную терапию, которая проводилась дифференцированно, в зависимости от фазы раневого процесса. В fazu экссудации раневого процесса больные получали антибактериальные препараты широкого спектра действия, антиагреганты, неспецифические противовоспалительные препараты, топические препараты в виде растворов антисептиков и мази с антибактериальной и осмотической активностью. В fazu пролиферации раневого процесса больные продолжали получать антиагреганты, а также флебопротекторы и антиоксиданты, топические препараты с reparативной активностью. В fazu reparации больные принимали флеботоники, антиоксиданты и топические препараты с ранозаживляющим действием.

Другая часть пациентов - основная группа исследования (n=24) - помимо базисной терапии, получала иммуномодулятор ликопид и местно гиалуронат цинка (куриозин). Выбор иммуномодулятора определялся результатами иммунологического обследования больных до лечения. Комбинированный характер иммунологических нарушений с преимущественными изменениями на уровне Т-клеточного и фагоцитарного звеньев определил выбор поливалентного иммуномодулятора.

Иммуномодулирующая активность ликопида нацелена на коррекцию количественно-качественного состояния фагоцитирующих клеток, которые являются начальным звеном специфических иммунологических реакций. Восстановление клеточных и гуморальных иммунологических реакций специфического иммунного ответа определяет поливалентный характер им-

муномодулирующего воздействия ликопида. Больным трофическими язвами нижних конечностей ликопид назначался в начальный период базисной терапии в комбинации с антибактериальными препаратами. Ликопид в сочетании с антибиотиками формирует систему «двойного удара» на инфекционные антигены, создавая условия для адекватного иммунного ответа со стороны самого организма [1, 4, 7, 8].

В настоящем исследовании ликопид применялся в fazu экссудации раневого процесса для повышения эффективности лечебного медикаментозного воздействия на процесс очищения раневой поверхности от инфекционных агентов и некротических масс.

Ликопид применялся по схеме: по 1 таблетке (1 мг) сублингвально 2 раза в день в течение 10 дней.

Все пациенты основной группы исследования дополнительно применяли гиалуронат цинка (куриозин). Куриозин начинали при появлении грануляций и в последующем в течение всего периода эпителизации язвенного дефекта. При нанесении на поражённую область гиалуронат цинка (куриозин) создаёт дисперсный матрикс, способствующий активации, миграции и делению гранулоцитов, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов. Таким образом, куриозин применялся в пролиферативную и репаративную фазы раневого процесса.

Выбор препарата (куриозин) был обусловлен так же наличием иммунодефицитного состояния у больных. Известно, что ИДС влияет не только на течение инфекционного процесса, но и репаративные способности организма. Учитывая данное обстоятельство, локально проводилась стимуляция процессов заживления язвенного дефекта с помощью куриозина.

Куриозин наносили после предварительной обработки раневой поверхности физиологическим раствором непосредственно на поражённую область из расчёта 1 капля раствора на 1 см² поверхности. Обработку язвенного дефекта куриозином проводили 2 раза в сутки.

При оценке результатов лечения учитывали изменения клинической эффективности (по состоянию раны и окружающих тканей), степени бактериальной обсеменённости, цитологическую картину язвы.

В комплексную оценку эффективности лечения входили также результаты иммунологического обследования в динамике и оценка качества жизни наблюдаемых пациентов.

Проведимое исследование показало следующую динамику состояния язвенного дефекта у пациентов контрольной группы (n=32) на фоне лечения.

В начальный период лечения процесс очищения раневой поверхности отмечался у всех больных контрольной группы и в среднем про-

должался 16±1,5 дней. У большинства пациентов после курса антибактериальной терапии (7±1,6 дней) гнойные и серозно-гнойные выделения сменялись серозными. Отмечалось значительное уменьшение количества раневого отделяемого. Уменьшение экссудации сопровождалось уменьшением отёка тканей в области язвы. В контрольной группе на 25 день лечения отсутствие отёка периултцерозных тканей регистрировалось у 68,8% больных. У 75,0% больных отмечалось отсутствие либо минимальная воспалительная инфильтрация вокруг язвенного дефекта, исчезла гиперемия кожи.

Фаза пролиферации раневого процесса в контрольной группе в среднем продолжалась 12±1,8 дней. В этот период у пациентов отмечались медленные темпы образования грануляций. К периоду окончания пролиферативной фазы (28 день от начала лечения) отсутствие экссудации наблюдалось у 34,4% больных, незначительная экссудация - у 46,9%, у 18,7% сохранялась умеренная экссудация.

Сравнительная оценка эффективности лечения проводилась на 7-й день репаративной фазы раневого процесса (30-й день от начала лечения), (диаграмма 2). К 30 дню лечения эпителизация язвы в контрольной группе отмечалась у 7 больных (21,9%), уменьшение площади язвенного дефекта более 50% наблюдалось у 8 пациентов (25,0%), менее 50% - в 15 случаях (46,9%). У 2-х больных базисное медикаментозное лечение положительных результатов не дало.

Оценка степени бактериальной обсеменённости раневой поверхности осуществлялась после антибактериальной терапии. Материал с поверхности язв исследовали с помощью культуральной диагностики. Бактериологическое исследование в контрольной группе было выполнено у 8 пациентов (25,0%). Результаты бактериологического исследования показали, что микробная контаминация раневой поверхности снизилась до уровня 10⁴ микробных тел в 1 грамме ткани.

Цитологическое исследование раневой поверхности осуществлялось на фоне лечения в сроки 5-7 и 10-12 дни от начала медикаментозной терапии. Цитологическое исследование было выполнено у 9 больных (28,1%). На 5-7 день цитологическое исследование диагностировало воспалительный тип цитограммы. На 10-12 день – воспалительный и воспалительно-регенераторный типы.

В комплексную оценку эффективности лечения были так же включены результаты иммунологического обследования пациентов контрольной группы. Повторное иммунологическое исследование проводилось на 20-й день от начала лечения.

В ходе анализа иммунограмм были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица I

Иммунный статус больных
на фоне базисной терапии (n=32)

Показатель	Средние значения (M±m)	
	На фоне лечения (n=32)	До лечения (n=56)
Лейкоциты (кл /мкл)	7000±278	7280±182
Лимфоциты (%)	31,4±1,3	30,2±1,6
Лимфоциты кл/мкл	2080±134	1860±143
CD3 ⁺ -Т-лимфоциты (%)	55,1±2,2	54,3±2,4
CD3 ⁺ (кл/мкл)	1164±112	1080±100
CD4 ⁺ - Т-хелперы (%)	30,9±1,3	29,8±1,1
CD4 ⁺ (кл/мкл)	646±72	658±64
CD8 ⁺ - Т-цитотоксические / супрессоры (%)	20,8±1,2	21,1±1,0
CD8 ⁺ (кл/мкл)	416±48	422±36
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,46±0,1	1,45±0,1
CD56 ⁺ -NK-клетки (%)	8,2±1,0	8,8±0,9
CD56 ⁺ (кл/мкл)	176±28	184±32
CD20 ⁺ - В-лимфоциты (%)	7,8±1,3	8,4±1,2
CD20 ⁺ (кл/мкл)	148±27	156±24
Иммуноглобулин А (мг%)	238±28	242±22
Иммуноглобулин М (мг%)	148±22	166±18
Иммуноглобулин G (мг%)	1380±114	1260±88
Нейтрофильный фагоцитоз поглощения (%)	60,8±2,8	62,2±2,4
НСТ-спонтанный (%)	7,8±2,2	8,9±1,6
-стимулированный (%)	16±3,1	14±2,8

Из таблицы 1 видно, что иммунологические показатели пациентов контрольной группы на фоне базисной терапии по сравнению со средними значениями пациентов до начала лечения достоверных изменений не претерпели (n=56). Основной характер нарушений по-прежнему сохранялся на уровне Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. В связи с этим можно сделать вывод о том, что у пациентов контрольной группы на фоне базисной терапии трофических язв сохраняется иммунодефицитное состояние, которое влияет на течение инфекционного воспаления и заживление язвенного дефекта. Стандартная медикаментозная терапия в лечении трофических язв нижних конечностей не оказывает корректирующего влияния на системные иммунологические показатели.

Отличные результаты были получены у больных, получавших в составе комплексной терапии ликопид. Результаты исследования показали, что комбинация антибактериальных препаратов с ликопидом привела к достоверному ($P<0,05$) сокращению фазы экссудации раневого процесса по сравнению с контрольной группой. Средняя продолжительность очищения раневой поверхности от инфекционной микро-

флоры и некротических масс составила $10\pm1,2$ дней. У всех пациентов этой группы к окончанию фазы экссудации отмечалось исключительно серозное раневое отделяемое, а также тенденции к уменьшению количества экссудации и стиханию патологических признаков воспаления, которые у большинства пациентов отсутствовали к концу пролиферативной фазы.

Пролиферативная фаза раневого процесса в этой группе в среднем продолжалась $5\pm1,5$ дней ($P<0,01$). С начала пролиферативной фазы больные местно применяли куриозин. К 15-17 дню от начала лечения (конец пролиферативной фазы) у 19 пациентов (79,2%) отмечалось полное исчезновение или минимальное количество экссудации, исчезновение отёка окружающих язву тканей и воспалительной инфильтрации. В течение пролиферативной фазы наблюдались быстрые темпы образования краевой грануляции и центральной эпителизации язвы.

30-й день от начала лечения в этой группе приходился на конец репаративной фазы, которая составила в среднем $14\pm1,8$ дней. Полная эпителизация раневой поверхности в рассматриваемый период произошла у 17 больных (70,8%), уменьшение площади язвенного дефекта более 50% отмечалось у 5 пациентов (20,8%), менее 50% - у 2 (8,4%), (диаграмма 1).

Бактериологическое исследование было выполнено у 7 пациентов (29,2%). Результаты показали, что у части пациентов (12,5%) микробная флора на раневой поверхности отсутствует у остальных - микробная контаминация снизилась до уровня 10 во 2-й степени микробных тел на 1 грамм ткани.

Диаграмма 1
Динамика размера язв у больных сравниваемых групп



Цитологическое исследование в группе сравнения проводили у пациентов (33,3%). На 5-7 сутки от начала лечения в большинства больных регистрировался воспалительно-регенераторный тип, а на 10-12 сутки в составляющем большинстве случаев определялся регенераторный тип цитограммы.

Иммунологическое исследование в динамике выполнялись на 20 день от начала лечения и 10 день после завершения иммуномодулирующей терапии ликопидом (таблица 2).

Таблица 2

Иммунный статус больных на фоне лечения ликопидом и куриозином (n=24)

Показатели	Средние значения (M±m)	
	На фоне лечения (n=24)	До лечения (n=56)
Лейкоциты (кл/мкл)	6240±208	7280±182
Лимфоциты (%)	31,8±1,9	30,2±1,6
Лимфоциты (кл/мкл)	2100±138	1860±143
CD3 ⁺ -T-лифоциты (%)	58,8±2,4	54,3±2,4
CD3 ⁺ (кл/мкл)	1230±122	1080±100
CD4 ⁺ -T-хеллеры (%)	35,8±3,1	29,8±1,1
CD4 ⁺ (кл/мкл)	870±118	658±64
CD8 ⁺ -T-цитотоксические / супрессоры (%)	22,3±1,4	21,1±1,0
CD8 ⁺ (кл/мкл)	448±46	422±36
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,62±0,2	1,45±0,1
CD56 ⁺ -NK-клетки (%)	10,8±1,7	8,8±0,9
CD56 ⁺ (кл/мкл)	224±42	184±32
CD20 ⁺ -B-лимфоциты (%)	8,2±2,2	8,4±1,2
CD20 ⁺ (кл/мкл)	162±54	156±24
Иммуноглобулин А (мг%)	226±23	242±22
Иммуноглобулин М (мг%)	152±18	166±18
Иммуноглобулин G (мг%)	1340±102	1260±88
Нейтрофильный фагоцитоз поглощения (%)	80,7±3,4*	62,2±2,4
НСТ-тест - спонтанный (%)	5,4±2,3	8,9±1,6
- стимулир. (%)	27,9±2,8**	14±2,8

*P<0,05; **P<0,01

В сравниваемой группе на фоне медикаментозной и иммуномодулирующей терапии ликопидом в иммунном статусе отмечаются положительные тенденции в Т-клеточном звене иммунной системы в виде повышения относительного и абсолютного количества Т-лимфцитов (CD3⁺), Т-хеллеров (CD4⁺), иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺). Наметилась тенденция к увеличению естественных киллерных клеток (CD56⁺). Указанные изменения не носят достоверный характер.

В тоже время терапия ликопидом привела к изменениям показателей фагоцитарного звена

иммунитета. Достоверно увеличился нейтрофильный фагоцитоз поглощения и резервный лизитический потенциал нейтрофилов по результатам НСТ-теста.

Выявленные изменения в иммунном статусе пациентов основной группы приближают иммунологические показатели к вариабельным нормальным значениям и свидетельствуют о частичном нивелировании иммунодефицитного состояния, которое регистрировалось у всех пациентов с хронической венозной недостаточностью до начала лечения.

Иммуномодулирующая терапия ликопидом являлась составной частью базисного медикаментозного лечения трофических язв нижних конечностей и не имела самостоятельной задачи восстановления иммунологических показателей. Именно этим объясняется частичный характер восстановления показателей иммунного статуса больных ХВН на фоне лечения ликопидом.

Стимуляция противоинфекционной активности и репаративных процессов объективно сопровождалась сокращением периода очищения язвенного дефекта до 10±1,2 дней (Р<0,05), а также пролиферативной фазы раневого процесса до 5±1,5 дней (Р<0,01). Фаза репарации в этой группе в среднем продолжалась 14±1,8 дней.

Помимо сокращения общей продолжительности лечения в сравниваемой группе отмечалась большая эффективность консервативной терапии по сравнению с контрольной группой. Процент больных с полной эпителизацией язвенного дефекта в 3,2 раза больше в группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии иммуномодулятор ликопид и топический препарат куриозин.

Таким образом, комплексное применение ликопида и куриозина в составе традиционной базисной терапии улучшает эффективность консервативного лечения трофических язв голени венозной этиологии.

Литература:

1. Андронова Т.М., Пинегин Б.В. // Медицинская картотека МиРа. –1999, №3. –С.26-29.
2. Бабаджанов Б.Р., Султанов И.А. // Хирургия. –1998, №4. –С.42-45.
3. Богданец Л.И., Алексеева Е.А. // «Гедеон Рихтер в СНГ». –2000, №2. –С.58-60.
4. Винницкий Л.И., Бунягин К.А., Пинегин Б.В. и соавт. // Вестник РАМН. –1997, №11. –С.46-49.
5. Кириенко А.И., Григорян Р.А., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. // Consilium-medicum. –2000. –Т.2, №4. –С.1-10.
6. Кутин А.А., Мосиенко Н.И., Амелин В.М. и др. // Хирургия. –1999, №3. –С.66-71.
7. Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Хайтов Р.М. // Medical market. –1996, №5-6. –Р.10-13.
8. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Андронова Т.М. // Лечащий врач. –1998, №4. –С.46-51.