

На правах рукописи

ЛАГВИЛАВА
Темур Олегович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ
У ВЕТЕРАНОВ ВООРУЖЕННЫХ СИЛ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ СИНДРОМЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005059015

16 МАЙ 2013

Санкт-Петербург – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном казенном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель

Зиновьев Евгений Владимирович, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты

Кобиашвили Малхаз Георгиевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, заведующий эндоскопическим отделом

Васильев Андрей Глебович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики

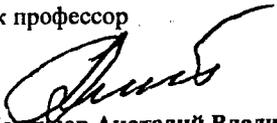
Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 11 июня 2013 г. в 10.00 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.03 на базе Федерального государственного казенного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Автореферат разослан « 29 » 04 2013 года

Ученый секретарь совета
доктор медицинских наук профессор


Дергунов Анатолий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет - одно из наиболее распространенных соматических заболеваний, им страдает 6-8% населения РФ, из которых каждый четвертый - старше 60 лет (Грекова Н.М., 2009; Richard J.L., 2010; Мохеев Р.М., 2010). В мире не менее 255 млн. больных диабетом, из них 30-40% - старшей возрастной группы (Митиш В.А., 2008; Lavery L.A., 2008). Синдром диабетической стопы встречается у 30-80% таких больных, развивается в 80% случаев спустя 15-20 лет после начала заболевания (Павлова М.Г., 2006; Andersen С.А., 2010). Частота ампутации конечностей при СД в 15 раз выше, чем в популяции (Дубошина К.С., 2008; Marks R.M., 2010).

Реабилитация ветеранов ВС, их интеграция в общество является одним из приоритетных направлений социальной политики государства (Медведев Д.А., 2012). Важная роль в системе медицинского обеспечения лиц старших возрастных групп при СДС отводится лечению ран и иммунотерапии (Boulton A.J., 2008). Изучение типовых патологических процессов, нарушений трофики тканей при СД у ветеранов ВС пожилого возраста позволяет обосновать подход к лечению (Митиш В.А., 2008). Нарушения репарации тканей у ветеранов старшей возрастной группы, обусловлены расстройствами обмена, нарушениями межклеточных взаимодействий, окислительным стрессом, нейроангиопатией, атеросклерозом, иммунодефицитом (Lavery L.A. et al., 2008), изменением функциональной активности лейкоцитов (Vuorisalo S. et al., 2009), снижением экспрессии в тканях рецепторов к факторам роста эпидермиса и эндотелия (Bharat B., 2004).

У ветеранов ВС старших возрастных групп при СД патогенетически оправдано использование антисептиков, противовоспалительных агентов, средств направленной стимуляции регенерации (Абаев Ю.К., 2006; Boulton A.J.M., 2005). При СД репарация в условиях влажной среды препятствует формированию вторичного некроза. Алгоритм выбора таких средств у пациентов пожилого возраста не общеприят (Andersen С.А., 2010). Диабет включен в перечень заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом (Липин А.Н., 2009), который является последствием травматической болезни, выявляется у ветеранов ВС в 32-89% наблюдений (Цыган В.Н., 2009). Процессы старения организма сопровождается существенными изменениями иммунной системы (Аметов А.С., 2007; Votek G., 2010). Развитие иммунодефицита — типовой патологический процесс у ветеранов ВС пожилого возраста при СДС. Результаты оценки эффективности иммуномодуляторов у таких пациентов противоречивы (Грекова Н.М., 2009). Эти обстоятельства определили актуальность, цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы исследования. Основанием для выполнения работы служат исследования отечественных и зарубежных ученых (Брискин Б.С. и соавт., 2003, 2007; Грекова Н.М., 2009; Дедов И.И. и соавт., 2005; Дибиров М.Д., 2004; 2006; Armstrong, D.G., 2005), посвященные особенностям типовых патологических процессов (воспаления, нарушений микроциркуляции, гипоксии иммунодефицита) на фоне гипергликемии и диабетической ангионейропатии у лиц пожилого и старческого возраста. Особенности патофизиологических изме-

нений при СДС у ветеранов пожилого возраста представлены в единичных публикациях (Агеевко А.М. и соавт., 2007). Не в полной мере раскрыты особенности патологических изменений с учетом длительности заболевания, прогноз клинического течения в данной группе пациентов. Алгоритма выбора ранозаживляющих и иммуномодулирующих средств не является общепринятым.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическим формами синдрома диабетической стопы путем клинико-патогенетического обоснования выбора технологий местного лечения и иммуномодулирующей терапии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения раневого процесса и развития иммунодефицита у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы.

2. Выявить основные причины неудовлетворительных результатов местного лечения ран и иммуномодулирующей терапии при осложненных формах синдрома диабетической стопы у ветеранов ВС старших возрастных групп.

3. Обосновать патогенетически - обоснованные пути совершенствования методик местного консервативного лечения и иммунотерапии у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы.

4. На основании выявленных особенностей патогенеза гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы обосновать целесообразность разработки и применения ранозаживляющих рецептур на основе гидрогелей акриловых кислот.

5. Разработать алгоритм оказания медицинской помощи ветеранам ВС пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы с учетом патогенетически - обоснованных методов местного лечения и иммуномодулирующей терапии.

Научная новизна исследования. Впервые результаты оказания медицинской помощи ветеранам ВС пожилого и старческого возраста с синдромом диабетической стопы оценены с учетом патофизиологических особенностей течения раневого процесса и иммунодефицита при таких поражениях. Доказано, что использование раневых покрытий из карбоксиметилцеллюлозы, комплекса альгиновых кислот с серебром, масел и кремов на основе сульфадиазина серебра, в т.ч. с эпидермальным фактором роста, курсовая иммунотерапия препаратами дезоксирибонуклеиновой кислоты и рекомбинантным интерлейкином-2 человека являются патогенетически-обоснованными компонентами лечебных мероприятий при рецидивах гнойно-некротического процесса у ветеранов ВС старших возрастных групп с осложненными формами диабетической стопы. Патофизиологически обоснована целесообразность применения при некротических поражениях кожи при диабете ранозаживляющих рецептур на основе гидрогелей акриловых кислот. Сравнительная оценка результатов применения нехирургических методик лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы впервые осуществлена на ос-

новании патофизиологических критериев их эффективности в процессе лечения ветеранов ВС пожилого и старческого возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы позволили оптимизировать методики местной консервативной и иммуноориентированной терапии у ветеранов ВС старших возрастных групп с осложненными формами синдрома диабетической стопы. Доказано, что методами выбора при оказании хирургической помощи ветеранам ВС старших возрастных групп с осложненными формами синдрома диабетической стопы являются местное консервативное лечение ран кремами и мазями сульфадиазина серебра, в т.ч. с эпидермальным фактором роста, раневыми покрытиями из карбоксиметилцеллюлозы или комплекса альгиновых кислот с серебром, а также проведение иммуномодулирующей терапии препаратами дезоксирибонуклеиновой кислоты или рекомбинантного человеческого интерлейкина-2. Патогенетически обоснована целесообразность применения при лечении пациентов с диабетической стопой ранозаживляющих рецептур на основе гидрогелей редкосшитых акриловых полимеров. Разработан алгоритм оказания медицинской помощи ветеранам ВС пожилого и старческого возраста с осложненными формами синдрома диабетической стопы с учетом патогенетических методик местного лечения и иммунотерапии.

Методология и методы исследования. Методологическая основа исследования предусматривала последовательное применение методов научного познания. В экспериментальном разделе с патофизиологических позиций оценена эффективность ранозаживляющих и иммуномодулирующих средств при гипергликемии. Клинический раздел выполнен в дизайне сравнительного рандомизированного открытого исследования (клинические, инструментальные, морфологические, микробиологические, иммунологические, статистические методы).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вторичный иммунодефицит смешанного генеза и токсико-резорбтивная лихорадка относятся к элементам патогенеза диабетической ангионейропатии, которая способствует замедлению процессов демаркации некротических тканей и формированию струпа, развитию рецидивов гнойно-некротического процесса.
2. Основные причины неудовлетворительных результатов при выборе ранозаживляющих средств и средств коррекции иммунодефицита при осложненных формах диабетической стопы у ветеранов ВС старших возрастных групп обусловлены недооценкой патофизиологических особенностей течения раневого процесса, дефектами при проведении антибактериальной и иммуномодулирующей терапии, нерациональной тактикой хирургического лечения.
3. Алгоритм патогенетически — обоснованных методов лечения ран и иммунотропной терапии у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы включает местное применение раневых покрытий, мазей и кремов с антисептиками, обеспечивающими течение раневого процесса в условиях влажной среды, а также курсовое введение препаратов, купирующих системную воспалительную реакцию, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов,

функции фагоцитоза, антителообразования, функциональную активность неспецифических факторов защиты.

4. Гидрогели редкосшитых акриловых полимеров, модифицированные электрическим потенциалом, содержащие антисептики, противовоспалительные, иммуностропные средства и стимуляторы регенерации, позволяют оптимизировать течение процессов репаративной регенерации на фоне декомпенсированного диабета, что сопровождается сокращением сроков заживления ран на 17-20%.

5. Местное применение серебросодержащих кремов или мазей, в т.ч. с эпидермальным фактором роста, раневых покрытий на основе природных полимеров с серебром снижает частоту рецидивов некротического процесса на 34% и сокращает продолжительность периода очищения ран от детрита у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста при диабете на 10 суток.

6. Курсовое назначение иммуномодуляторов при осложненных формах синдрома диабетической стопы у ветеранов ВС старших возрастных групп снижает тяжесть интоксикации, частоту нагноения ран, ускоряет их подготовку к кожной пластике и сокращает частоту ампутаций.

Степень достоверности и апробация материалов исследования

Достоверность исследований определяется репрезентативным объемом групп экспериментальных и клинических наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных, адекватных задачам. Выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа достаточного объема выборок разноплановых исследований.

Апробация и публикация материалов исследования. Материалы диссертации отражены в 17 печатных работах, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований доложены на VII Российском национальном конгрессе “Человек и его здоровье” (Санкт-Петербург, 2002); научной конференции “Новые технологии в лечении осложненных ран” (Санкт-Петербург, 2011); межвузовской конференции с международным участием “Психологические проблемы современного общества” (Санкт-Петербург, 2011); IV международной конференции по технологиям лечения ран (Париж, Франция, 2012); Всероссийской студенческой конференции с международным участием “Актуальные вопросы морфологии и репаративных гистонезов” (Оренбург, 2012); XVIII межгородской конференции “Актуальные проблемы патофизиологии” (Санкт-Петербург, 2012); итоговой конференции Военно-научного общества слушателей ВМедА им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы медицинской науки” (Ярославль, 2012); Всероссийской студенческой научной конференции “Студенческая наука-2012” (Санкт-Петербург, 2012); Всеармейской научно-практической конференции «Инновационная деятельность в Вооруженных Силах РФ» (Санкт-Петербург, 2013).

Реализация результатов исследования. Результаты исследований используются в работе СПб Госпиталя для ветеранов войн, ряда хирургических клиник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ожогового отделения Ленин-

градской областной клинической больницы, ряда МУЗ Ленинградской области. Теоретические и практические результаты исследований используются в учебном процессе на кафедрах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Личный вклад автора заключается в проведении аналитического обзора литературы (100%), составлении программы исследования (95%), разработке карты обработки медицинских документов (95%), сборе и анализе данных (95%), статистической обработке результатов (95%). Соискатель разработал план и провел серии экспериментов с участием лабораторных животных (60%), участвовал в обследовании большинства пациентов, включенных в исследование. Личный вклад в исследование превышает 85%.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы; 220 страниц машинописного текста иллюстрированы 24 рисунками, содержат 58 таблиц. Список литературы - 217 источников, из них 69 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для изучения эффективности ранозаживляющих средств и иммуномодуляторов при СД проведены серии экспериментов с участием 553 белых крыс массой 250-280 г., а также 76 белых мышей массой 18-24 г. (табл. 1). Во время исследований учтены требования "Руководства по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ" (Хабриев Р.У. и соавт., 2005).

Таблица 1 - Основные группы экспериментальных животных

№	Группы животных	Задачи исследования	Число наблюдений
1.	Интактные крысы	Доклиническое исследование безопасности разрабатываемых гелей (общетоксического, местнораздражающего и аллергизирующего действия)	158
2.		Изучение токсического, аллергизирующего действия, местной реакции тканей при наложении применения гелей карбополов при аппликации на раны	124
3.	Крысы с ГНП кожи при СД	Планиметрическая, гистологическая оценка, импедансометрия ран	208
4.		Изучение исходов ГНП кожи на фоне СД с учетом введения иммуномодуляторов	63
5.	Мыши с ГНП кожи при СД	Оценка специфического фармакологического действия иммуномодуляторов на активность иммунокомпетентных клеток при ГНП кожи и СД	76
Всего:			629

Тяжелый СД у животных воспроизводили аллюксаном (Шалимов С.А. и соавт., 1989), ГНП кожи спины - по собственной методике (рационал. предложение №13070/3; 13073/3). Для лечения ран использовали гели Carborol с повнаролом, сукцинатом, сульфадиазином серебра, эпидермальным фактором роста, комплексом фуллеренов C_{60} ("ООО Ренни - 08", Санкт-Петербург); мазь левомеколь; крем

дермазин, аргосульфан; мазь эбермин; покрытия из БЦ с повииарголом; из целлюлозы гидрофайбер с серебром. Репаративные процессы оценивали планиметрически (Феичин К.М., 1979), методами световой микроскопии, цитологическими, бактериологическими методами, а также импедансометрией. Для оценки эффективности иммуномодуляторов при ГНП кожи и СД животным вводили тималин; иммунофан; ликопид; полиоксидоний; деринат; ронколейкин. Изучали выживаемость и среднюю продолжительность жизни (таблицы В.Генеса, 1967). Число АОК в селезенке определяли по Leme N.K., Nordin A.A. (1963), окислительно-восстановительную активность макрофагов оценивали по J. Lokaj (1975).

Клинический раздел включал анализ результатов лечения 405 ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с ГНФ СДС, госпитализированных в СПб ГВВ в 2005-2012 гг., а также 99 пациентов среднего возраста с СДС, госпитализированных в ГБУЗ ЛОКБ в 2000-2012 гг. У 405 ветеранов пожилого и старческого возраста СД I и II типа выявлен в 68 (16,7%) и 337 (83,3%) наблюдениях. Среди 99 больных среднего возраста диабет I и II типа констатирован в 25 (25,25%) и 74 (74,75%) случаях. У ветеранов ВС пожилого возраста при СД I типа нейропатическая и нейроишемическая формы поражения выявлены в 25 (36,7%) и 43 (63,3%), случаях, а при СД II типа — в 147 (43,6%) и 190 (56,4%) наблюдениях. Методы обследования больных представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Перечень лабораторных и инструментальных методов обследования

Виды исследований	Обязательные	Дополнительные
I. Обще-клинические	Клинический и биохимический анализы крови, мочи. ЭКГ. Рентгенография грудной клетки. Коагулограмма	ЭХО. Исследование иммунитета, перекисного окисления
II. Оценка очага поражения	Рентгенограмма стопы. Бактериологическое исследование	Томография стопы, голени.
III. Исследование сосудов	Пальпация артерий. Дуплексное сканирование, ультразвуковое исследование	Транскутанное напряжение кислорода. Ангиография
IV. Оценка нейропатии	Болевая, тактильная, вибрационная чувствительность, сухожильные рефлексы	Электромиография

Проведено открытое ретро- и проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Для решения задач в группах пациентов (табл. 3) выполнена оценка эффективности ранозаживляющих средств при ГНП нижних конечностей на фоне СД; изучение эффективности иммуномодулирующей терапии при ГНФ СДС; оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Математическая обработка данных включала расчет средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, среднеквадратичной (стандартной) ошибки среднего арифметического, доверительного интервала истинного среднего в исследуемой выборке с вероятностью 95% ($p=0,05$). Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали $p < 0,05$.

Таблица 3 - Группы клинических наблюдений

№	Группы пациентов, у которых осуществлялась	Число пациентов
оценка общих результатов лечения		
1.	иммунологические исследования, в т.ч. на фоне введения деривата, роикололейкина, иммунофана, ликопида, полиоксидония	50
2.	тяжесть диабетической нейропатии на фоне введения - препаратов липоевой кислоты (тиоктацид, берлитион) - антиоксидантов (актовегин, цитофлавин, токоферол)	52 31
оценка результатов хирургического лечения		
3.	реконструктивные операции на сосудах	40
4.	местное лечение ран с использованием: - многокомпонентных антибактериальных мазей - мазями с антиоксидантами и иммуномодуляторами - серебросодержащими мазями и кремами - раневых покрытий из природных полимеров	148 52 24 29 43

Основные результаты исследования

Результаты ретроспективных исследований

У ветеранов ВС старших возрастных групп с нейропатической формой синдрома наиболее часто выполнялись вскрытие и дренирование абсцессов и флегмон (до 35% случаев), некрэктомии и остеонекрэктомии – 73-82% наблюдений. Ампутации в этой группе выполнены у 89% больных, что почти на 28% выше ($p < 0,05$), чем у пациентов среднего возраста, у которых пластика полнослойным лоскутом и комплексом тканей выполнялась чаще на 6% и 1% ($p > 0,05$). У ветеранов с нейроишемической формой синдрома, наряду с реконструкцией сосудов (в 34% случаях), выполнялись некрэктомии и остеонекрэктомии (64% наблюдений), ампутации пальцев (29% больных), вскрытие абсцессов, флегмон (23% пациентов), что соответствуют показателям у пациентов средних лет. По сравнению с лицами средних лет, частота ампутаций на уровне голени оказалась выше в 1,9 раз ($p < 0,05$), на уровне бедра - в 2,1 раза ($p < 0,05$).

У пожилых ветеранов при нейропатической форме СДС прогрессирование ГНП отмечено чаще на 12,5% ($p < 0,05$), системного воспаления на 13,9% ($p < 0,05$), сепсиса на 10,1% ($p < 0,05$), тяжелого сепсиса на 3%, пневмоний - на 8,2% ($p < 0,05$), а при нейроишемической форме - прогрессирование ГНП - чаще на 11,6% ($p < 0,05$), системного воспаления - на 10,4% ($p < 0,05$), сепсиса - на 10% ($p < 0,05$), тяжелого сепсиса на 2,1%, пневмоний - на 6,5%. После госпитализации пациентов с нейропатической формой заболевания добиться заживления ран удалось у 67,4% ветеранов ВС, что на 10% меньше ($p < 0,05$) показателя в средней возрастной группе. Среди больных с нейроишемической формой синдрома анализируемый показатель у ветеранов ВС составил 53%, что на 18% меньше ($p < 0,05$) аналогичного у пациентов среднего возраста. При нейропатической форме синдрома наибольшая частота рецидивов у ветеранов ВС отмечается в первый год после госпи-

тализации – 66% случаев. Во второй, третий и последующие годы наблюдения частота рецидивов ГНП одинакова - 8-12%. Наибольшая частота рецидивов при нейроишемическом поражении стоп и голеней у ветеранов ВС отмечается в первый год после госпитализации – в 85% наблюдений, на 33% выше ($p < 0,05$), чем у больных среднего возраста.

При оценке качества жизни при нейропатической форме СДС (опросник SF-36) установлено, что при первичной госпитализации бальная оценка физического функционирования и ролевого физического функционирования у ветеранов ВС старших возрастных групп ниже, соответственно, на 9 и 13% ($p > 0,05$), боли — на 27% ($p < 0,05$), общего здоровья — на 18% ($p > 0,05$), психического здоровья — на 9% ($p > 0,05$), чем у больных средних лет. Спустя 5 лет у ветеранов показатели физического функционирования и ролевого физического функционирования улучшились на 21-22% ($p < 0,05$), жизнеспособности — на 19% ($p > 0,05$), ролевого эмоционального функционирования - на 26% ($p < 0,05$).

Данные об ошибках при ГНФ СДС приводятся в табл. 4, у ветеранов ВС старших возрастных групп отмечается их высокая частота при выявлении протяженности, локализации ГНП, выборе методик местного и иммунологического сопровождения – в 3-5 и более раз чаще, у пациентов средних лет ($p < 0,001$).

Таблица 4 - Дефекты оказания медицинской помощи при ГНФ СДС

Ошибки, дефекты констатированы при	Частота (%), в возрасте	
	пожилом и старческом	среднем
диагностике		
- локализации гнойно-некротического поражения	25,7	3,7
- глубины гнойно-некротического поражения	22,2	4,8
- формы/стадии синдрома диабетической стопы	30,1	1,3
оценке тяжести состояния, отсутствие диагностики		
- диабетической нейропатии	19,8	2,1
- поражения сосудов	23,3	2,6
- гнойных осложнений	17,4	6,6
консервативной терапии, в т.ч.		
- диабетической нейропатии	73,2	8,9
- вазоактивными средствами	32,4	6,7
иммунотерапии, в т.ч.	79,7	6,7
- назначение малоэффективных препаратов	67,7	18,2
- без первичной оценки иммунограммы	39,8	24,2
- неадекватные дозы и режимы введения	34,4	16,2
- отмена курса при наличии терапевтического эффекта	42,7	21,2
методиках местного лечения гнойных ран, в т.ч.	72,6	
- редкие перевязок	38,1	-
- неадекватный выбор перевязочных средств	60,6	-
- применение малоэффективных антисептиков	60,6	2,8
- нарушение технологий применения лекарств	23,1	3,9

Результаты экспериментальных исследований

Наиболее эффективными из апробированных препаратов оказались мазь сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста, покрытия из целлюлозы гидрофайбер с серебром, а также геля Carborol с фуллеренами C_{60} , сократившими срок заживления, соответственно, на 6,7; 6,6 и 8,4 суток ($p < 0,05$), т.е. на 17-20%. (табл. 5). При использовании геля Carborol с повидарголом или сульфадиазином серебра зоны задержки роста микроорганизмов составили 18-34 и 19-33 мм. Наибольшая способность к подавлению роста стафилококка отмечена при использовании гелей с фуллеренами C_{60} , зона задержки - 36 мм.

Таблица 5 – Результаты использования ранозаживляющих средств

Экспериментальная группа животных,	Сроки заживления ран ($M \pm m$), сутки	
	диабета нет	диабет есть
без лечения (контроль), n = 8	34,5 ± 0,8	41,1 ± 0,7 ²
мазью левомеколь, n = 8	32,4 ± 0,4	39,1 ± 0,7 ²
кремом дермазин, n = 8	29,3 ± 0,4 ¹	35,8 ± 0,7 ^{1,2}
мазью эбермин, n = 8	28,8 ± 0,5 ¹	34,4 ± 0,5 ^{1,2}
покрытием из БЦ с повидарголом, n = 8	29,5 ± 0,7 ¹	36,2 ± 0,6 ^{1,2}
покрытием aquasel -Ag, n = 8	28,3 ± 0,9 ¹	34,5 ± 0,6 ^{1,2}
гелем без пропитки (контроль), n = 8	31,2 ± 0,4 ¹	37,5 ± 0,6 ²
гелем с повидарголом, n = 8	30,2 ± 0,3 ¹	36,8 ± 0,6 ^{1,2}
гелем с сульфадиазином серебра, n = 8	29,5 ± 0,5 ¹	37,2 ± 0,6 ^{1,2}
гелем с фуллеренами C_{60} , n = 8	27,6 ± 0,5 ¹	32,7 ± 0,5 ^{1,2}

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (без лечения)

² – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных без диабета

Коэффициента поляризации кожи при применении гидрогеля оказался выше аналогичного при аппликации левосина и дермазина спустя сутки – на 16-27 %, спустя 14 суток – на 42-52 %, $p < 0,01$).

Однократное введение тималина, ликопида, иммунофана, полиоксидония и дерината снижало летальности животных при ГНП кожи и СД на 10% ($p > 0,05$). Однократная инъекция ронколейкина повышала выживаемость крыс на 20% ($p > 0,05$). При двукратном введении иммунофана или полиоксидония выживаемость увеличилась на 15% ($p > 0,05$). Двукратное введение дерината и ронколейкина повысило выживаемость до 55% ($p > 0,05$) и 80% ($p < 0,05$). При гипергликемии ронколейкин оказывал положительное влияние на формирование гуморального иммунного ответа - при курсовом введении мышам ИЛ-2 спустя сутки число АОК на селезенку составляло $15,8 \times 10^3$, тогда как на фоне плацебо - $1,3 \times 10^3$ ($p < 0,05$). У мышей спустя две недели в ответ на развитие ГНП кожи при СД происходило снижение ГЗТ (с 38,4 % до 11 %). Введение ИЛ-2 препятствовало угнетению Т-клеточного реагирования. Индекс ГЗТ - 22% ($p < 0,05$). Корректирующее влияние ИЛ-2 на дисфункцию факторов клеточного иммунитета при ГНП на фоне СД прослеживалось на уровне активности макрофагов. Спустя сутки после ГНП кожи при диабете у мышей, получавших цитокин, способность макрофагов отвечать генерацией активных форм кислорода на зимозан возрастала на 22 % ($p < 0,05$).

Результаты клинических исследований

При использовании серебросодержащих кремов и мази (дермазин, аргосульфан, эбермин), покрытий аквацел, урго-толь и аскина, т.е. препаратов, механизм действия которых, наряду с антибактериальным эффектом, препятствует дегидратации и пересыханию тканей, частота нагноения оказалась ниже на 32-36% ($p < 0,05$), чем при использовании антибактериальной мази левосин ($p < 0,05$). Результаты цитологического и гистологического исследования подтверждают способность серебросодержащих кремов, покрытий из карбоксиметилцеллюлозы и альгиновых с серебром оптимизировать ход раневого процесса, создавая благоприятные условия и стимулируя процессы репарации.

Продолжительность срока очищения ГНП при СДС у ветеранов ВС пожилого возраста от некроза и детрита при использовании серебросодержащих кремов и покрытий сокращалась на 8-12 суток ($p < 0,05$), чем в случаях применения антибактериальной мази или антисептического раствора (рис. 1). У ветеранов ВС пожилого возраста к исходу второй недели применения покрытий Aquacell и Askina бактерицидная активность нейтрофилов увеличивалась в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Финансовый расчет свидетельствует, что использование крема сульфатиазола серебра, покрытий с целлюлозой технологией гидрофайбер или альгинатным комплексом позволяет сократить расходы на курс лечения по сравнению с применением мази левосин и кремом дермазин, на 30, 26 и 27% ($p < 0,05$).

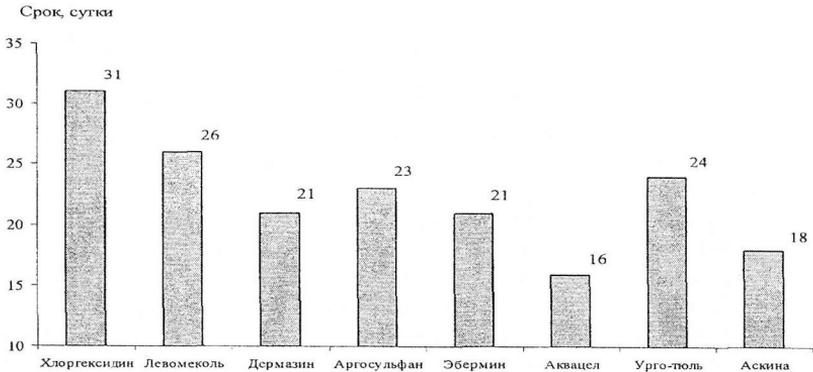


Рисунок 1 – Сроки очищения ран от некротических тканей при СДС у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста

Спустя неделю курса ликопада, полиоксидония, иммунофана или дерината выраженность интоксикации и системной воспалительной реакции у ветеранов ВС снизилась с 47% до, соответственно, 42%, 40%, 43% ($p > 0,05$) и 31% ($p < 0,05$). На фоне применения дерината и ронколейкина срок очищения ран сократился на 6,4 и 5 суток ($p < 0,05$, рис. 2), а частота рецидивов - на 20,9 и 16,9% ($p < 0,05$, рис. 3). Частота малых ампутаций на стопе, а также высоких ампутаций голени и бедра при этом снизилась на 14 и 9; 15 и 11%.

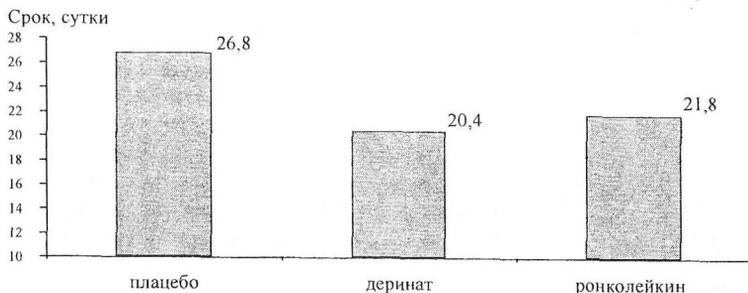


Рисунок 2 – Сроки очищения ран от некроза при СДС у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста

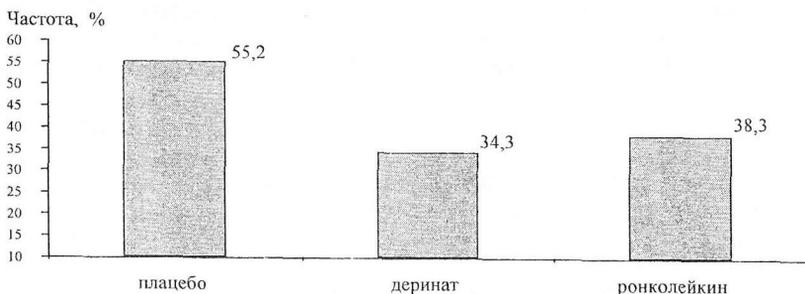


Рисунок 3 – Частота рецидивов ГНП при СДС у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста

Заключение. Патогенетические принципы местного лечения и иммунотерапии у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста при ГНФ СДС, приводимые в алгоритме (схема 1), позволяет улучшить результаты их лечения.

ВЫВОДЫ

1. В 96,5% клинических наблюдений системная реакция организма ветеранов ВС пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы в виде вторичного иммунодефицита смешанного генеза и токсико-резорбтивной лихорадки детерминируют существенные особенности клинико-лабораторных проявлений типовых патологических процессов в пораженном сегменте конечности, в частности, нарушения микроциркуляции, артериальную гипоксемию, венозное полнокровие, лимфостаз, прогрессирующую ангиопатию на фоне диабетической нейропатии, снижение экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста, замедление течения фаз раневого процесса, длительную демаркацию зон гнойно-некротического поражения, высокую частоту рецидивов.

2. Неудовлетворительные результаты оказания медицинской помощи при выборе ранаоказывающих средств и средств коррекции иммунодефицита при

синдроме диабетической стопы у ветеранов ВС старших возрастных групп обусловлены недооценкой патофизиологических особенностей системных реакций организма и типовых патологических процессов, с последующей неправильной оценкой локализации (25,7%), глубины (22,2%) гнойно-некротического процесса, формы и стадии заболевания (30,1%); ошибками при верификации гнойных осложнений (17,4%), в т.ч. остеомиелита (10,3%); дефектами в оценке показаний, выборе схем и режима проведения антибактериальной (81,5%) и иммуномодулирующей (79,7%) терапии, ошибками при определении общей тактики и алгоритме хирургического лечения (72,6%).

3. Патогенетически - обусловленные методики местного лечения и иммунотерапии гнойно-некротических поражений нижних конечностей при диабете у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста должны предусматривать использование кремов и мазей сульфадиазина серебра, в т.ч. с эпидермальным фактором роста, раневых покрытий из природных полимеров с серебром, предотвращающих пересыхание тканей и углубление некроза, а также курсовое введение лекарств, обеспечивающих снижение интоксикации, купирование системной воспалительной реакции, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, фагоцитоз, антителообразование, активность неспецифических факторов защиты.

4. Оптимизировать течение репаративных процессов, ускорить очищение ран, и продолжительность периода их заживления, снизить частоту рецидивов на 17,2-20,5% ($p < 0,05$) позволяет ежедневное местное применение 0,4-08% гидрогелей карбополов, модифицированных электрически, в состав которых целесообразно включать антисептики, противовоспалительные, иммуностропные средства, стимуляторы регенерации (эпидермальный фактор роста).

5. Местное консервативное лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста кремами или мазями с сульфадиазином серебра, в т.ч. с эпидермальным фактором роста, раневыми покрытиями из природных полимеров (карбоксиметилцеллюлозой или альгиновыми кислотами) с серебром сокращает продолжительность периода очищения ран от детрита на 9,7 суток ($p < 0,05$), снижает частоту рецидивов гнойно-некротического процесса на 34,4% ($p < 0,05$), а также целесообразно экономически, сокращая расходы на лечения на 26-31% ($p < 0,05$). Курсовое назначение иммуномодуляторов при осложненных формах синдрома диабетической стопы у ветеранов ВС старших возрастных групп купирует явления интоксикации и системной воспалительной реакции, снижает частоту нагноения и рецидивов гнойно-некротического процесса, продолжительность периода подготовки ран к кожной пластике, а также сокращает частоту выполнения ампутаций на уровне голени и бедра на 13% ($p < 0,05$).

6. Алгоритм оказания медицинской помощи ветеранам ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами диабетической стопы должен предусматривать целенаправленную диагностику локализации, глубины поражения, формы заболевания, а также местное лечение ран в условиях влажной

среды при использовании серебросодержащих кремов и раневых покрытий, предотвращающих пересыхание тканей и углубление некроза, в комплексе с иммуномодулирующей терапией препаратами дезоксирибонуклеиновой кислоты или рекомбинантного интерлейкина-2, обеспечивающих восстановление функциональной недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в стационар ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с синдромом диабетической стопы обследование должно быть направлено на максимально раннюю верификацию локализации и протяженности гнойно-некротического поражения, преимущественно развившейся формы синдрома, наличия гнойных осложнений (остеомиелита), выраженность нейроангиопатии, а также тяжесть клинико-лабораторных признаков иммунодефицита.

2. Для предотвращения прогрессирования нейропатического и нейроишемического поражения конечностей, развития гнойных осложнений, комплексная терапия ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами диабетической стопы должна предусматривать максимально быструю и исчерпывающую коррекцию гипергликемии инсулином короткого действия, терапию диабетической нейроангиопатии (препаратами липосевой кислоты по 600 ед/сутки), антикоагулянты (актовегин по 5,0; цитофлавин по 10 мл; аскорбиновая кислота и токоферол ацетат – по 400 и 300 мг/сутки, соответственно).

3. Патогенетически-обоснованное местное лечение гнойных ран при диабетической стопе у ветеранов ВС старших возрастных групп как на этапах подготовки к пластическому закрытию, так и с целью стимуляции самостоятельного заживления, должно предусматривать использование раневых покрытий из карбоксиметилцеллюлозы, альгиновых кислот с серебром, а также кремов с сульфадиазином серебра, эпидермальным фактором роста.

4. При осложненном течении нейропатической формы синдрома диабетической стопы, развитии критической ишемии конечности (III-IV ст.), в состав комплексной терапии должны включаться препараты фракционированного гепарина (фраксипарин, клексан – по 0,4 мг/сутки), гепариноидов (сулодексид (Весел Дуэ Ф) – по 600 ЛЕ), а также простагландинов (вазапростан – по 40 мкг в течение 2 часов 2 раза в сутки - 10 суток), а также 2,4% раствора эуфиллина – по 5 мл, 1% раствор никотиновой кислоты - 1 мл 2 раза в сутки. При неэффективности вазоактивной терапии и нарастании явлений критической ишемии с целью спасения конечности показано выполнение реконструктивных операций на сосудах.

5. При прогрессировании гнойно-некротического процесса, системной воспалительной реакции, развитии тяжелого сепсиса, в комплексную терапию ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами диабетической стопы целесообразно включать препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты (деринат по 75 мг дважды в сутки, курс 14 инъекций) или человеческого рекомбинантного интерлейкина-2 (по 1 млн МЕ дважды через сутки).

6. Система хирургического лечения ветеранов ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы, наряду с обоснованным выбором средств местного лечения и иммунотерапии, должна предусматривать выполнение реконструктивных операций на стопе или голени (аутодермопластики; малой ампутации; ранней реконструкции с кожной пластикой после резекции стопы или с выполнением первичной реконструкции).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с дальнейшим изучением механизмов нарушений репаративного гистогенеза и развития иммунодефицита при ГНФ СДС у ветеранов ВС пожилого и старческого возраста; с учетом выявленных детерминант разработке принципиально новых видов ранозаживляющих и иммуномодулирующих средств, экспериментально-клинической апробации их эффективности у данной категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Омаров, М.А. Медико-социальные причины инвалидизации больных с заболеваниями нижних конечностей / М.А. Омаров, Т.О. Лагвилава, С.М. Омаров // VII Российский национальный конгресс "Человек и его здоровье". – СПб, 2002. – С. 232.
2. Омаров, М.А. Социально-гигиеническая характеристика контингента инвалидов вследствие патологии нижних конечностей в Санкт-Петербурге / М.А. Омаров, Т.О. Лагвилава, А.В. Абросимов // VII Российский национальный конгресс. "Человек и его здоровье". – СПб, 2002. – С. 233.
3. Складченко, Р.Т. Опыт применения эфферентной терапии у больных пожилого возраста с заболеваниями сосудов нижних конечностей / Р.Т. Складченко, Т.Е. Давыденко, Т.О. Лагвилава // Сборник научных работ СПб ИУВЭ, выпуск II. – СПб, 2001. – С. 83-87.
4. Лагвилава, Т.О. Пути коррекции метаболических расстройств при нейропатической форме синдрома диабетической стопы / Т.О. Лагвилава, Е.В. Барташевич, Е.В. Зиновьев // Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием "Психологические проблемы современного общества". - СПб, 2011. – С. 79-82.
5. Lagvilava, T.O. The possibility of developing wound-healing gels / T.O. Lagvilava, S.A. Eremeev // 4th International Workshop on Wound Technology. – Paris, France, 2012. – P. 121.
6. Зиновьев, Е.В. К вопросу о разработке ранозаживляющих средств на основе карбополов / Е.В. Зиновьев, Г.К. Ивахнюк, Т.О. Лагвилава и соавт. // Научно-практическая конференция "Новые технологии в лечении осложненных ран" – СПб, 2011. – С. 18-21.
7. Жилин, А.В. Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при синдроме диабетической стопы у ветеранов старшей возрастной группы / А.В. Жилин, В.А. Попов, Т.О. Лагвилава // XVIII межгородская конференция "Актуальные проблемы патофизиологии". - СПб, 2012. – С. 57-59.
8. Лагвилава, Т.О. Патофизиологическая оценка эффективности новых гидроколоидных ранозаживляющих средств при экспериментальном сахарном диабете / Т.О. Лагвилава, С.А. Еремеев, Е.В. Барташевич и соавт. // Всероссийская студенческая конференция с международным участием "Актуальные вопросы морфологии и репаративных гистогенезов". - Оренбург, 2012. – С. 27-29.

9. Лагвилава, Т.О. Обоснование целесообразности разработке ранозаживляющих средств на основе карбополов / Т.О. Лагвилава // Итоговая конференция военно-научного общества слушателей ВМедА. – СПб, 2012. – С. 268-269.

10. Эргашев, О.И. Оценка специфического фармакологического действия иммуномодуляторов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток при развитии гнойно-некротического поражения кожи на фоне диабета / О.И. Эргашев, Т.О. Лагвилава, Е.В. Зиновьев и соавт. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 371-374.

11. Зиновьев, Е.В. Об эффективности местного применения гидрогелей карбополов при лечении синдрома диабетической стопы / Е.В. Зиновьев, Г.К. Ивахинок, Т.О. Лагвилава // Вестник Российской Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. – 2012. – №4(40). – С. 200-205.

12. Сенчило, С.И. Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при синдроме диабетической стопы у пациентов старшей возрастной группы / С.И. Сенчило, Т.О. Лагвилава, А.В. Жилин // Всероссийская студенческая научная конференция “Студенческая наука-2012”. - СПб, 2012. – С. 37.

13. Лагвилава, Т.О. Способ оценки эффективности ранозаживляющих средств при синдроме диабетической стопы: рационализаторское предложение / Т.О. Лагвилава, Е.В. Зиновьев, Е.В. Баргашевич // №13073/3 от 28.09.2012. – СПб.: ВМедА, 2012. – 2 с.

14. Лагвилава, Т.О. Способ экспериментальной оценки эффективности иммуномодуляторов при синдроме диабетической стопы: рационализаторское предложение / Т.О. Лагвилава, Е.В. Зиновьев, Е.В. Баргашевич // №13070 28.09.2012. - СПб.: ВМедА, 2012. – 2 с.

15. Мовчан, К.И. Патогенетическое обоснование иммунотерапии при обширных глубоких ожогах и тяжелых гнойно-некротических поражениях кожи / К.И. Мовчан, Е.В. Зиновьев, Т.О. Лагвилава и соавт. // Хирург. – 2013. - № 2. - С. 27-33.

16. Лагвилава, Т.О. Ранозаживляющее средство на основе карбополов / Т.О. Лагвилава, Е.В. Зиновьев, Г.К. Ивахинок и соавт. // Известия Санкт-Петербургского Государственного технологического института. – 2013. - №18 (44). – С. 47-52.

17. Зиновьев, Е.В. Способ иммунотерапии при гнойно-некротических формах синдрома диабетической стопы у ветеранов Вооруженных Сил пожилого и старческого возраста / Е.В. Зиновьев, Т.О. Лагвилава // Всеармейская научно-практическая конференция «Инновационная деятельность в Вооруженных Силах РФ». - СПб, 2013. - С. 164.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОК	- антител-образующие клетки
БЦ	- бактериальная целлюлоза
ВС	- Вооруженные Силы
ГВВ	- госпиталь для ветеранов войн
ГЗТ	- гиперчувствительность замедленного типа
ГНП	- гнойно-некротическое поражение
ГНФ	- гнойно-некротическая форма
ГБУЗ	- государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ИЛ	- интерлейкин
ЛОКБ	- Ленинградская областная клиническая больница
СД	- сахарный диабет
СДС	- синдром диабетической стопы

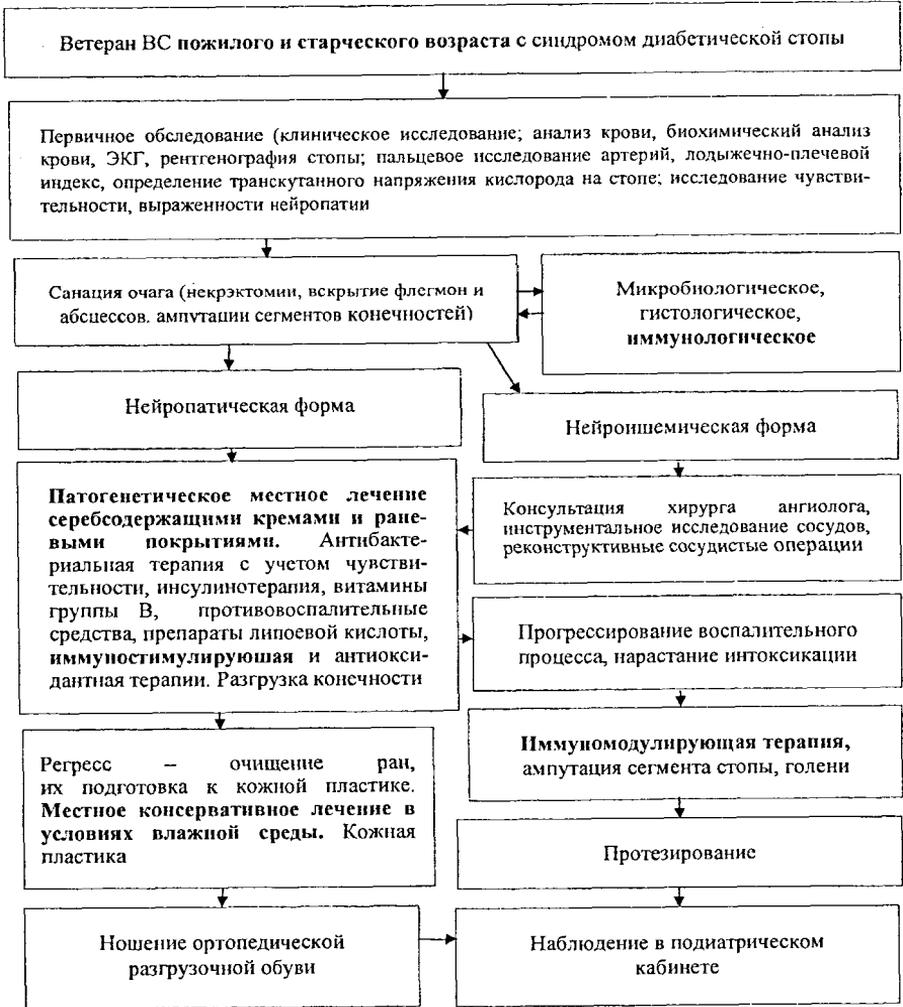


Схема 1 - Алгоритм оказания медицинской помощи ветеранам ВС пожилого и старческого возраста с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы с учетом использования патогенетически-обоснованных способов местного лечения и иммунотерапии

Подписано в печать 23.04.11

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Формат 60×84/16

Заказ № 288

Типография ВМедА,
194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6.