

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕГИОНАРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Родин А.Н., Захватов А.Н., Беляев А.Н., Тарасова Т.А., Захаркин И.А.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: rodin.alexey@yandex.ru

На основании анализа некоторых показателей свободнорадикального окисления липидов, гемостаза и течения раневого процесса проведена оценка эффективности включения регионарной внутрикостной антиоксидантной и фибринолитической терапии в комплексное лечение синдрома диабетической стопы. Под наблюдением находились 88 пациентов с синдромом диабетической стопы. В зависимости от применяемой лечебной тактики больные были разделены на три группы. Больным первой группы проводилось только адекватная традиционная терапия. Лечение проводилось с учетом осложнений и сопутствующих заболеваний. Больным второй группы, наряду с традиционным лечением, проводили регионарное внутрикостное вливание мексидола. Больным третьей группы в комплексе лечебных мероприятий проводили регионарное внутрикостное введение урокиназы-медак и мексидола. Внутрикостные вливания осуществляли в пяточную кость пораженной конечности. Внутрикостный путь введения урокиназы-медак и мексидола в лечении синдрома диабетической стопы существенно нормализует процессы коагуляции и течение раневого процесса, при этом снижается интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов с последующим возрастанием концентрации ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, мексидол, урокиназа-медак, внутрикостный, свободнорадикальное окисление, гемостаз, раневой процесс.

EFFICIENCY OF REGIONAL PHARMACOTHERAPY IN A COMPREHENSIVE TREATMENT OF PURULO-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETES

Rodin A.N., Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Tarasova T.A., Zakharkin I.A.

FGBOU VO «National Research N. P. Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: rodin.alexey@yandex.ru

Based on the analysis of free-radical lipid oxidation, hemostasis and wound process efficiency of regional intrabone antioxidant and fibrinolytic therapy in a comprehensive treatment of diabetic foot infection was studied and evaluated. 88 patients with diabetic foot infection were examined. Depending on a treatment approach the patients were divided into three groups. An adequate conventional therapy was carried out for the patients of Group 1. The treatment was conducted with account of complications and comorbidities. The patients of Group 2, along with a course of conventional treatment, received a regional intrabone injection of Mexidol. The patients of Group 3, along with a course of medical treatment, were given a regional intrabone injection of Urokinase-Medac and Mexidol. These substances were intraosseously injected in a heel bone of the affected limb. Intrabone injections of Urokinase-Medac and Mexidol in the treatment of diabetic foot infection significantly normalize increased processes of conglutination and a course of wound process. Moreover, the decreased intensity of free-radical oxidation process and increased enzyme concentration of antioxidant defence are observed.

Keywords: diabetes, diabetic foot infection, mexidol, urokinase-medac, intrabone, free-radical oxidation, hemostasis, wound process.

Проблема сахарного диабета в последние годы приобретает всё большее медико-социальное значение во всём мире, что объясняется непрерывным увеличением числа больных этим заболеванием. Синдром диабетической стопы в настоящее время рассматривается как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений сахарного диабета [1-3].

Теории патогенеза поздних осложнений сахарного диабета сводятся к двум основным направлениям – метаболическому и сосудистому, при этом неоспоримый приоритет отдаётся нарушениям микроциркуляции [4]. Фармакологическая коррекция нарастающих

метаболических нарушений, нарушений реологических свойств крови и системы гемостаза, у больных с гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета, может реализовываться путем включения в комплексную терапию лекарственных средств, обладающих тромболитическими и антиоксидантными свойствами [5, 6].

Одним из основных факторов, характеризующих рациональность проводимой терапии, является выбор путей введения препаратов в организм, который определяет действие на основные механизмы развития патологического процесса, что особенно актуально при лечении диабетических ангиопатий нижних конечностей [5, 6].

Цель работы. На основании изучения процессов перекисного окисления липидов, гемостаза и течения раневого процесса оценить эффективность применения внутрикостного пути введения лекарственных препаратов в комплексном лечении синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 88 больных сахарным диабетом. В зависимости от применяемой лечебной тактики больные были разделены на три сопоставимые группы.

I группу образовали 30 больных. Больные I группы получали базисную терапию с учетом сопутствующей патологии.

II группу составили 29 больных. Больным II группы, наряду с базисной терапией, проводили регионарное внутрикостное вливание 400 мг мексидола на 15 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день, ежедневно, в течение 5 дней.

В III группу вошли 29 пациентов. Больным III группы в комплексе лечебных мероприятий проводили регионарное внутрикостное введение урокиназы-медак (Германия) в дозе 100000 ЕД и мексидола в дозе 400 мг. Препараты вводились последовательно, предварительно разведенные в 15 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, один раз в сутки, ежедневно, в течение 5 дней.

Внутрикостные вливания осуществляли в пяточную кость пораженной конечности. С целью предотвращения поступления вводимых препаратов в общий кровоток, перед их введением на нижнюю треть голени накладывали резиновый бинт и сохраняли его в течение 15 минут после окончания внутрикостной инъекции. Игла оставлялась в пяточной кости для последующих внутрикостных вливаний.

Оценку интенсивности перекисного окисления липидов проводили по накоплению в плазме крови и эритроцитах больных малонового диальдегида (МДА) при спонтанной и железоиндуцированной липопероксидации. О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности каталазы в плазме крови и эритроцитах [5].

Подсчёт тромбоцитов производили микроскопическим методом. Агрегационную способность тромбоцитов оценивали по экспресс-методу визуальной оценки агрегации тромбоцитов по А.С. Шитиковой. Состояние коагуляционного гемостаза оценивали по следующим тестам: время рекальцификации плазмы, тромбиновое время, протромбиновое время с расчетом ПТИ в процентах, фибриноген, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активность фактора XIII (фибрин – стабилизирующего фактора) [5].

Изучение первичных физиологических антикоагулянтов осуществляли методом определения прогрессивной активности антитромбина.

Для определения в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов использовали орто-фенантролиновый тест.

Фибринолитическую активность крови оценивали по определению естественного лизиса фибринового сгустка и определению XIIIa-зависимого (Хагеман-зависимого) фибринолиза. Эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности местных признаков воспаления: отеку мягких тканей, гиперемии окружающей рану кожи, наличию некроза, характеру отделяемого, состоянию дна и краев раны. При этом учитывались сроки очищения раны от некротических масс, появления в ране грануляционной ткани и признаков краевой эпителизации, а также уменьшение площади раны.

С целью изучения динамики репаративных процессов в ране использовалось цитологическое исследование раневого экссудата, полученного при поверхностной биопсии раны [6]. Оценку типов цитогамм раневого экссудата проводили по Кузину М.И.

Изучаемые показатели регистрировали при поступлении больных в стационар, на 12–14 и 20–22 сутки лечения.

Результаты исследования и их обсуждение. На момент поступления пациентов в стационар отмечалась выраженная активность перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной системы. Наблюдалось повышение в 3,8 раза содержания МДА в плазме крови. Также было выявлено усиление процессов липопероксидации в эритроцитах.

Определение малонового диальдегида при спонтанном окислении липидов выявляло повышение определяемого показателя на 95 % ($P < 0,001$), а при Fe-индуцированном окислении – на 93 % ($P < 0,001$) относительно нормы. Активность каталазы плазмы снижалась на 68 % ($P < 0,001$), эритроцитов – на 65,5 % ($P < 0,001$).

При поступлении больных с синдромом диабетической стопы в стационар наблюдали выраженные нарушения свертывающей системы крови с явлением гиперкоагуляции. Это подтверждалось укорочением времени рекальцификации плазмы на 47 % ($P < 0,001$). АПТВ укорачивалось на 48 % ($P < 0,001$), а протромбиновый индекс возрастал на 25 % ($P < 0,01$).

Концентрация фибриногена плазмы относительно нормы возросла на 51 % ($P < 0,001$), что, по-видимому, следует считать компенсаторной реакцией на повреждение тканей гнойно-некротическим процессом. Наличие в крови больных повышенного уровня растворимого фибрина в 2,6 раза при уменьшении на 58 % ($P < 0,001$) фибриназы, свидетельствовало о тромбинемии и высоком риске тромбообразования.

При обследовании пациентов в момент поступления в клинику, в крови отмечали нарушение баланса между коагулянтной и антикоагулянтной системами. Активация системы гемостаза приводила к потреблению антитромбина III, что проявлялось его снижением у данной категории больных на 55 % ($P < 0,001$). Логично предположить при данной ситуации активацию фибринолитического звена, однако спонтанный фибринолиз угнетался на 20 % ($P < 0,001$), а время индуцированного фибринолиза каолином удлинялось в 2,7 раза.

Базисная терапия, проводимая в первой группе больных, способствовала уменьшению активности процессов липопероксидации и стимулировало выработку каталазы в плазме и эритроцитах, однако достоверная разница в изучаемых показателях наблюдалась на 22 сутки проводимого лечения: малоновый диальдегид в плазме уменьшался на 19 % ($P < 0,01$), Fe - МДА плазмы – на 8 % ($P < 0,01$). Содержание малонового диальдегида в эритроцитах уменьшалось на 11 % ($P < 0,01$), Fe - МДА в эритроцитах – на 10 % ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

Каталазная активность плазмы и эритроцитов увеличилась на 25 % и 34 % ($P < 0,001$) соответственно. Таким образом, базисная терапия приводила к незначительному уменьшению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и стимуляции антиоксидантной защиты организма лишь к 20–22 суткам.

На 10–12 сутки традиционного лечения наблюдалось незначительное уменьшение агрегационно-адгезивной и свертывающей активности крови, сохраняющееся к 20–22-м суткам, однако достоверных изменений показателей антикоагулянтной и фибринолитической систем не наблюдалось, что объяснялось угнетением системы первичных антикоагулянтов.

Внутрикостное введение мексидола, у больных с синдромом диабетической стопы, на 12–14 сутки приводило к уменьшению малонового диальдегида в плазме на 20 % ($P < 0,001$) и увеличению каталазы – на 44 % ($P < 0,001$), по отношению к данным при базисной терапии. На 20–22 сутки уровень малонового диальдегида в плазме и эритроцитах уменьшался на 27 % и 17 % ($P < 0,001$) соответственно, каталаза плазмы и эритроцитов возросла на 39 % и 54 % ($P < 0,001$). Регионарное внутрикостное введение мексидола существенно влияло на показатели АПТВ и время рекальцификации плазмы. Относительно данных после базисной терапии АПТВ возросло на 21 % ($P < 0,001$), а время рекальцификации плазмы – на 23 % ($P < 0,001$), подтверждая значительное снижение активности коагуляции.

После применения регионарной антиоксидантной терапии к 22 суткам регистрировалось снижение на 25 % ($P<0,001$) уровня фибриногена, по сравнению с данными первой группы пациентов, получавших базисную терапию, что на фоне возрастания концентрации фибриназы на 33 % ($P<0,001$) и уменьшения уровня РФМК на 27 % ($P<0,001$) подтверждало возможности мексидола по предупреждению гиперкоагулопатического состояния и блокады микроциркуляции. На это также указывало увеличение активности системы антикоагулянтов, выявленная уже к 5 суткам регионарной антиоксидантной терапии, а на 20–22 сутки уровень антитромбина III, спонтанного фибринолиза и XIIa-зависимого фибринолиза возрастали на 25 %, 16 % и 29 % ($P<0,001$) соответственно, по отношению к данным после традиционного лечения.

На фоне внутрикостного применения урокиназы и мексидола уже к 14 суткам лечения регистрировалось выраженное снижение показателей, характеризующих процессы перекисного окисления липидов. Уровень малонового диальдегида в плазме и эритроцитах снижался на 36 % и 17 % ($P<0,001$) соответственно. Каталазная активность плазмы и эритроцитов увеличивалась на 74 % и 90 % ($P<0,001$), по отношению к данным при базисной терапии.

На 20–22 сутки комплексной терапии с применением регионарного внутрикостного пути введения урокиназы и мексидола малоновый диальдегид в плазме и эритроцитах уменьшался на 43 и 26 % ($P<0,001$) соответственно. На фоне снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов увеличивался уровень каталазы в плазме и эритроцитах на 69 % и 84 % ($P<0,001$), по отношению к данным пациентов первой группы.

При включении регионарной внутрикостной фибринолитической и антиоксидантной терапии в комплексное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы, в сравнительном аспекте с базисной терапией, получены следующие результаты. На 20–22 сутки время визуальной агрегации тромбоцитов удлинялось на 17 % ($P<0,01$), а время рекальцификации плазмы и АПТВ – на 40 % и 36 % ($P<0,001$) соответственно. Отмечалось уменьшение уровня фибриногена на 20–22 сутки на 30 % ($P<0,001$), фибрин-стабилизирующего фактора увеличивался – на 31 % ($P<0,001$). Содержание РФМК в плазме крови снижалось на 34 %, уровень антитромбина III повышался на 38 % ($P<0,001$).

При осмотре раны в момент поступления больных в клинику обнаруживались участки некротизированных тканей, отек и гиперемия мягких тканей вокруг раны, отделяемое из раны имело гнойный характер.

Проводимая базисная терапия способствовала уменьшению отека и гиперемии тканей вокруг раны на $13,4\pm 0,4$ сутки. Время очищения ран от некротических масс составило $18,2\pm 0,6$ дня, что совпадало с появлением грануляционной ткани. Появление краевой

эпителизации и заполнение раны грануляциями наблюдалось на $27,6 \pm 0,7$ сутки с момента поступления.

Внутрикостное вливание мексидола достоверно на 2,2–2,6 суток ускоряло как очищение ран, так и их заживление.

Применение внутрикостного введения урокиназы и мексидола оказывало выраженный стимулирующий эффект на течение раневого процесса. Сроки стихания воспалительного процесса опережали данные при традиционном лечении на 4,2–5,5 суток.

При проведении анализа скорости заживления ран выявлено, что при поступлении больных в стационар, средняя площадь ран составляла $597 \pm 19,6$ мм². На 20–22 сутки на фоне проводимой традиционной терапии площадь ран сокращалась до $394 \pm 14,7$ мм². У больных второй группы площадь ран уменьшилась с $620 \pm 15,7$ до $216 \pm 7,5$ мм². В третьей группе больных наблюдалось сокращение площади ран с $647 \pm 18,7$ мм² до $133,8 \pm 8,3$ мм².

Учитывая высокую эффективность регионарной терапии в процессе заживления ран, представляли интерес механизмы ускорения заживления ран под её воздействием. Для этого проведено цитологическое исследование раневого отделяемого и определение типа цитогрaмм по соотношению клеточных элементов.

При исследовании раневого экссудата у пациентов с синдромом диабетической стопы в момент поступления в стационар цитологически отмечалось преобладание нейтрофильных лейкоцитов до 68 ± 4 в поле зрения, из которых сохраненные нейтрофилы составляли $6,4 \pm 0,7$ %. $81,6 \pm 5,5$ % составили нейтрофилы с признаками дегенеративных изменений, характеризующиеся резкой вакуолизацией цитоплазмы, нечеткими контурами, неправильной формой ядра, набуханием и распадом на отдельные сегменты. Количество разрушенных нейтрофилов составляло $11,7 \pm 0,8$ %. В большом количестве в цитогрaммах присутствовали тканевой детрит и микроорганизмы кокковой флоры. В $75 \pm 4,2$ % фагоцитоз в нейтрофилах был незавершенный. Отсутствовали полибласты и макрофаги. Таким образом, до начала лечения цитогрaмма раневого экссудата соответствовала дегенеративно-воспалительному типу.

К 20–22 суткам в цитогрaммах у больных первой группы $53,1 \pm 3,1$ % составляли дегенеративно-измененные нейтрофилы, количество нейтрофилов с нормальной структурой ядер и цитоплазмы увеличивалось до $42,6 \pm 2,3$ %. Полибласты и макрофаги наблюдались до 2–3 в поле зрения. Незавершенный фагоцитоз составлял $44,2 \pm 2,1$ %. Анализ цитологического исследования раневого отделяемого показал, что в группе больных, получавших базисную терапию, на 20–22 сутки преобладал воспалительный тип цитогрaммы.

К 20–22 суткам, на фоне внутрикостного введения мексидола, $55,2 \pm 4,5$ % составили нейтрофилы с нормальной структурой ядер и цитоплазмы, дегенеративно-измененных нейтрофилов отмечалось $45,2 \pm 2,9$ %. Наблюдалось появление до 1–3 в поле зрения соединительнотканых клеток – профибробластов и фибробластов. У больных второй группы преобладал воспалительно-регенераторный тип цитограммы.

На 20–22 сутки, после внутрикостного введения урокиназы и мексидола, в цитограммах раневого экссудата, дегенеративно-измененных нейтрофилов составляло $25,7 \pm 2,5$ %, количество нейтрофилов с нормальной структурой ядер и цитоплазмы возросло до $74,1 \pm 2,5$ %. Макрофаги и полибласты наблюдались до 6–8 в поле зрения, что свидетельствовало об очищении раны от некротических масс и развитии грануляционной ткани. Обнаруживались единичные клетки эпителия, характеризующие начало процесса краевой эпителизации. Тип цитограмм, в третьей группе больных, носил регенераторно-воспалительный характер.

Заключение. Таким образом, базисная терапия способствовала незначительному снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и гемостаза, однако достоверных изменений показателей активности антикоагулянтов и фибринолиза не наблюдалось. Анализ цитологического исследования раневого отделяемого показал, что при традиционном лечении к 20–22 суткам тип цитограммы имел воспалительный характер.

Включение регионарной внутрикостной антиоксидантной и фибринолитической терапии в комплексное лечение гнойно-некротических осложнений сахарного диабета способствует существенной коррекции коагулирующей активности крови, реакций свободнорадикального окисления липидов и приводит к более ранней активации репаративных процессов в ране по сравнению традиционной терапией.

Список литературы

1. Беляев А.Н. Диабетическая ангиопатия конечностей, новые технологии лечения / А.Н. Беляев, Е.А. Рыгин. – Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 2004. – 25 с.
2. Стряпухин В.В. Хирургическое лечение диабетической стопы / В.В. Стряпухин, А.Н. Лищенко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 73-78.
3. Строков И.А. Поздние осложнения сахарного диабета: новые возможности диагностики и лечения / И.А. Строков, И.В. Гурьева, Циглер Дан // Вестник семейной медицины. – 2010. – № 1. – С. 34–39.

4. Солун М.Н. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете / М.Н. Солун, В.Ф. Киричук, Н.И. Дихт // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 6. – С. 67–69.
5. Гулин А.Н. Некоторые патогенные механизмы развития осложненных форм диабетической стопы и их коррекция димефосфоном, аплегином и мексидолом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2006. – 20 с.
6. Павелкин А.Г. Регионарная тромболитическая терапия при гнойно-некротических осложнениях диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2013. – 22 с.