

МЕТОД МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРУДНОЗАЖИВАЮЩИХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА $\alpha 2\beta$

Ваганов А.Г.¹, Асланов А.Д.², Кузнецов М.Р.³, Артыков А.Б.⁴, Эдигов А.Т.²,
Кутогов А.Х.², Карданова Л.Ю.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»,
Москва, e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru;

³Институт кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru;

⁴ООО «Медицинский центр АЛЛОРО», Фрязино, e-mail: artykov.azat@yandex.ru

Разработка местного лечения длительно не заживающих трофических язв при тяжелом облитерирующем атеросклерозе является актуальной задачей современной хирургии. Цель исследования - изучение эффективности применения мази с интерфероном $\alpha 2\beta$ при лечении пациентов с длительно не заживающими трофическими язвами. В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 32 человека, имеющие трофический дефект голени или стопы после тяжелой артериальной реконструкции в отделении сосудистой хирургии Республиканской больницы г. Нальчик. Первую группу (n=15) составили пациенты, которым в послеоперационном периоде ежедневно проводились перевязки с мазью, содержащей интерферон $\alpha 2\beta$, вторую группу (n=17) – пациенты, которым при перевязке применяли атраumaticкие повязки (колитекс, брандолин), а также мазь с левомицетином. Продолжительность наблюдения составила 30 дней. В процессе исследования оценивались скорость заживления трофической язвы и микробный пейзаж на ее поверхности. Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. В первой группе исследования заживление трофики к 30-му дню отмечалось в 22,5% случаев, во второй группе исследования – в 17,2%. Процесс регенерации в обеих группах исследования к 21-му дню наблюдения характеризовался уменьшением площади раны на $0,53 \pm 0,03$ см² в опытной группе и $0,39 \pm 0,04$ см² - в контрольной (p < 0,05). В опытной группе площадь грануляционной ткани к 12-х суток становится выше, чем в группе контроля (p < 0,05). По результатам последнего посева, в опытной группе сохранились лишь сапрофитные стафилококки в виде изолированных колоний, в то время как в группе контроля отмечался рост протей и кишечной палочки, хоть и в меньшем количестве. Использование местной терапии мазями, содержащими интерферон $\alpha 2\beta$, при лечении трофических язв после тяжелых артериальных реконструкций ускоряет процессы их регенерации.

Ключевые слова: трофическая язва, критическая ишемия нижних конечностей, рекомбинантный интерферон, сосудистая реконструкция, ангиосомный принцип, «АналиРан», регенерация ран.

A METHOD OF LOCAL TREATMENT OF DIFFICULT-TO-HEAL TROPHIC ULCERS USING RECOMBINANT INTERFERON $\alpha 2\beta$ PREPARATIONS

Vaganov A.G.¹, Aslanov A.D.², Kuznetsov M.R.³, Artykov A.B.⁴, Edigov A.T.²,
Kutogov A.H.², Kardanova L.Y.²

¹The state Budgetary healthcare Institution of the city of Moscow "City Clinical Hospital 29 named after N.E. Bauman of the Department of Health of the City of Moscow", Moscow, e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov", Nalchik, e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru;

³Levshin Institute of Cluster Oncology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow I.M. Sechenov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru;

⁴ALLORO Medical Center, Fryazino, e-mail: artykov.azat@yandex.ru

The development of local treatment of long-term non-healing trophic ulcers in severe obliterating atherosclerosis is an urgent task of modern surgery. The aim of the study was to study the effectiveness of using interferon $\alpha 2\beta$ ointment in the treatment of patients with long-term non-healing trophic ulcers. A prospective controlled randomized trial involved 32 people with a trophic defect of the lower leg or foot after severe arterial reconstruction in the Department of Vascular Surgery at the Nalchik Republican Hospital. The first group (n=15) consisted of patients who underwent daily bandages with an ointment containing interferon $\alpha 2\beta$ in the postoperative period, the second group (n=17) consisted of patients who received bandages from patients who received atraumatic bandages (colitex, brandolin), as well as ointment with levomycetin. The follow-up period was 30 days. The study assessed the healing rate of trophic ulcers and the microbial landscape on its surface. The SPSS Statistics 17.0 software was used for statistical data processing when comparing study groups. In the 1st group of the study, trophic healing by day 30 was noted in 22.5% of cases, in the second group of the study – in 17.2%. The regeneration process in both study groups by the 21st day of follow-up was characterized by a decrease in the wound area by 0.53 ± 0.03 cm² in the experimental group and 0.39 ± 0.04 cm² in the control group ($p < 0.05$). In the experimental group, the area of granulation tissue becomes higher from day 12 than in the control group ($p < 0.05$). According to the results of the last sowing, only saprophytic staphylococci remained in the experimental group in the form of isolated colonies, while in the control group there was an increase in proteus and E. coli, albeit in smaller quantities. The use of local therapy with ointments containing interferon $\alpha 2\beta$ in the treatment of trophic ulcers after severe arterial reconstructions accelerates their regeneration processes.

Keywords: trophic ulcer, critical ischemia of the lower extremities, recombinant interferon, vascular reconstruction, angiosomal principle, "AnalyRan", wound regeneration.

Введение

В подавляющем большинстве случаев причиной трофических язв, являющихся признаком критической ишемии нижних конечностей, является облитерирующий атеросклероз [1-3]. Скорость их заживления напрямую зависит от степени реваскуляризации конечности в результате сосудистых или эндоваскулярных вмешательств. Однако при тяжелом атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей только 25% пациентов может быть выполнена первичная артериальная реконструкция, кроме того, в послеоперационном периоде имеется риск рестеноза [4; 5]. Так, после баллонной ангиопластики в подколенно-берцовом сегменте рестеноз артерий голени может наступать уже через 3-6 месяцев, приводя к образованию новых трофических язв [6; 7].

В настоящее время руководством к действию при определении хирургической тактики при многососудистом поражении артерий голени является ангиосомная теория. Согласно последней, восстанавливать кровоснабжение необходимо лишь в той артерии голени, которая питает ангиосом с трофическими дефектами. Полная реваскуляризация голени не требуется [8]. Однако выполнение требований данной стратегии зачастую невозможно. Техническая невыполнимость реваскуляризации ангиосомной артерии может быть связана с ее, как правило, наиболее тяжелым атеросклеротическим поражением либо атерокальцинозом [9]. В этой связи в заживлении трофики ключевую роль играет развитие коллатеральной артериальной сети на голени и стопе [10].

В связи с этим разработка местного лечения длительно не заживающих трофических язв при тяжелом облитерирующем атеросклерозе является актуальной задачей современной хирургии. Интересен опыт лечения различных долго не заживающих ран с использованием различных иммуномодулирующих мазей. К последним относятся препараты, содержащие

рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$, стимулирующий защитные функции организма, улучшающий регенерацию тканей и снижающий вирусную нагрузку на организм [11; 12]. В основном мазь с рекомбинантным интерфероном используется в профилактике вирусных респираторных инфекций, герпеса и папиллом [13].

Цель исследования - изучение эффективности применения мази с интерфероном $\alpha 2\beta$ при лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и длительно не заживающими трофическими язвами.

Материалы и методы исследования. В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании приняли участие 32 человека, страдающие КИНК и имеющие трофический дефект голени или стопы, оперированные в объеме дистальной гибридной артериальной реконструкции в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской республики. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу ($n=15$) составили пациенты, которым в послеоперационном периоде ежедневно проводились перевязки с мазью, содержащей интерферон $\alpha 2\beta$, вторую группу ($n=17$) – пациенты, которым при перевязке применяли атравматические повязки (колитекс, брандолин), а также мазь с левомецетином.

По сопутствующей патологии пациенты были компенсированы и сопоставимы.

Критериями включения в группу исследования явились: 1. Площадь трофических дефектов не более 20 см^2 . 2. Отсутствие гнойной патологии, гангрены пальцев стопы или голени. 3. Отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии. 4. Тяжелый характер атеросклеротического поражения голени, технические сложности баллонной ангиопластики, высокий риск рестеноза артерий голени. 5. Схожий вариант развития коллатеральной сети кровоснабжения с заполнением одной из двух (плантарной или тыльной) артериальной дуг стопы.

Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 0,8$ года; мужчин было 25, женщин – 7. Пациентам, участвовавшим в исследовании, измерялась площадь трофической язвы с использованием теста Л.Н. Поповой (1942) [14], который заключался в определении процента уменьшения площади ран в сутки, и вычислялся в период 1-5, 5-10, 10-15-е сутки раневого процесса по формуле:

$$A = (S - S_n) \times 100 / S \times t,$$

где A - искомый тест, S - начальная площадь, S_n - площадь в указанный момент времени, t - число дней, прошедших между измерениями площади. Площадь трофической язвы измерялась с помощью полиэтиленовой пленки, через которую обводился ее контур. Затем полученное изображение язвы накладывали на лист миллиметровой бумаги, после чего

подсчитывали количество квадратных сантиметров и миллиметров, заключенных внутри границ контура. После выписки из стационара динамика заживления язв оценивалась амбулаторно с помощью компьютерной программы «АналиРан» [15]. Данная программа позволяет с использованием фотокамеры получать оперативные данные о площади язвы и ее структурных элементах: некроз, фибрин и грануляции.

Средняя площадь трофической язвы перед началом исследования в обеих группах была сопоставима и составляла $17,3 \pm 2,8 \text{ см}^2$.

Продолжительность стационарного и амбулаторного этапа перевязок составила 30 дней. Антибактериальная терапия респондентам не проводилась, осуществлялось только местное лечение. В процессе исследования 1 раз в 3 дня оценивались скорость заживления трофической язвы, а также микробный пейзаж на ее поверхности на 5, 10, 15 и 21-е сутки. Первичной конечной точкой исследования являлось заживление трофической язвы, рестеноз зоны сосудистой реконструкции с необходимостью повторного вмешательства.

Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. Результаты исследования были разнесены по шкале среднеарифметических значений (mean) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Различия средних значений (p) в основных показателях послеоперационного периода оценивали с применением парного t -критерия Стьюдента, который считали достоверным при $p < 0,05$. Для оценки различий между двумя малыми независимыми выборками использовали U -критерий Манна – Уитни. Для определения корреляционной зависимости между показателями использовали определение коэффициента корреляции Спирмена. Статистическую гетерогенность групп оценивали с помощью χ^2 -теста. При $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$ гетерогенность считали статистически значимой.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении процента заживления язвенно-трофических дефектов в группах исследования выяснено, что при равных условиях реваскуляризации конечности и степени развития коллатерального кровообращения в первой группе исследования заживление трофики к 30-му дню отмечалось в 22,5% случаев, в то время как во второй группе исследования – в 17,2% ($p=0,024$) (рис.).



А



Б

Динамика заживления трофических язв на фоне применения мази, содержащей интерферон $\alpha 2\beta$: А – 3-и сутки от начала лечения, Б – 21-е сутки от начала лечения

Скорость заживления трофических язв в обеих группах в первые 9 суток исследования была сопоставима, однако затем отмечалось достоверное увеличение скорости заживления язв в опытной группе. Процесс регенерации в обеих группах исследования к 21-му дню наблюдения характеризовался уменьшением площади раны на $0,53 \pm 0,03 \text{ см}^2$ в опытной группе и на $0,39 \pm 0,04 \text{ см}^2$ - в контрольной ($p < 0,05$) (табл.).

Скорость заживления трофических язв у пациентов в группах исследования
(1 – метод Л.Н. Поповой, 2 - метод «АналиРан»)

№	3-и сутки		9-е сутки		15-е сутки		18-е сутки	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1-я группа	$0,11 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,02^*$	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,48 \pm 0,13^*$	$0,49 \pm 0,04^*$
2-я группа	$0,13 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$

Примечание: различия в группах статистически значимы, * - $p < 0,05$.

Качественные изменения на поверхности трофического дефекта оценены с применением компьютерной программы «АналиРан», которая позволяет оценить долю грануляционной ткани, некроза и фибринозных наложений на раневой поверхности. С 12-х суток исследования отмечается преобладание в опытной и контрольной группах суммарной площади грануляционной ткани над общей долей некротических и фибринозных наложений

(опытная группа – грануляционная ткань $13,25 \pm 1,15 \text{ см}^2$, некроз и фибрин – $5,33 \pm 1,15 \text{ см}^2$, $p=0,009$; группа контроля – грануляционная ткань $9,25 \pm 1,02 \text{ см}^2$; некроз и фибрин – $6,24 \pm 1,16 \text{ см}^2$, $p=0,043$). В опытной группе площадь грануляционной ткани с 12-х суток становится выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

При оценке биоценоза кожи на 5-е сутки после начала лечения необходимо отметить преобладание колониеобразующих форм стафилококка (*Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* $10^3 - 10^4$ КОЕ/тамп.) в сопоставимых количественных значениях в группах исследования. Кроме этого, отмечается наличие патогенной флоры *Escherichia coli* 10^4 КОЕ/тамп. и *Proteus mirabilis* 10^4 /тамп. Встречаемость данных штаммов в таком количестве соответствует в первой группе 79,3%, во второй – 81,3% ($p=0,122$).

На 10-е сутки отмечается снижение патогенной флоры в опытной группе *Escherichia coli* 10^1 КОЕ/тамп. (у 80,4% респондентов) и *Proteus mirabilis* 10^1 КОЭ/тамп. (у 85,4% респондентов) ($p=0,012$). В группе контроля уровень и спектр обсемененности остался прежним, лишь у 11,4% исследуемых отмечено снижение микробных ассоциаций кишечной палочки до 10^2 КОЕ/тамп. Необходимо отметить, что данная тенденция сохранится в группах исследования вплоть до 21-х суток. По результатам последнего посева, в опытной группе сохранились лишь сапрофитные стафилококки в виде изолированных колоний, в то время как в группе контроля отмечался рост протей и кишечной палочки, хоть и в меньшем количестве.

Примененная авторами мазь, содержащая интерферон $\alpha 2\beta$, с целью лечения долго не заживающих трофических язв показала обнадеживающие результаты по сравнению с традиционными способами обработки раневой поверхности.

Данная мазь является рекомбинантным препаратом человеческого интерферона, механизм действия которого заключается в связывании со специфическими белками на поверхности клеточных мембран, что приводит к активизации антиоксидантных систем организма. Важным механизмом, поддерживающим хроническое воспаление в зоне трофической язвы, является повышенный уровень интерлейкинов. Эти вещества пролонгируют «респираторный взрыв» в нейтрофилах, сопровождающийся выходом большого количества активных форм кислорода, которые имеют высокую цитотоксичную активность как в отношении собственных разрушенных клеток, так и в отношении бактериальных агентов. Необходимо отметить, что свободные радикалы кислорода вызывают ускорение процессов перекисного окисления липидов, субстратом которого являются фосфолипиды клеток и бактерии.

Местное использование препаратов, содержащих интерферон, способствует гармонизации процессов оксидантного стресса. Кроме того, он активизирует активность макрофагов и Т-киллеров, что способствует очищению раневой поверхности и формированию

грануляционной ткани. В данном исследовании продемонстрировано, что скорость регенерации труднозаживаемых трофических язв при местном применении препаратов, содержащих рекомбинантный интерферон, ускоряется по сравнению с группой, где применялось стандартное местное лечение.

Кроме того, необходимо отметить, что интерферон $\alpha 2\beta$ активизирует процесс трехклеточной кооперации в рамках местного иммунного ответа, что, в совокупности с проводимой антибактериальной терапией, способствует эрадикации бактериального микроокружения. Это было доказано в проведенном авторами исследовании снижением степени обсемененности патогенной микрофлорой в опытной группе с 10-х суток исследования.

В третьей фазе воспаления, которая характеризуется образованием рубца и активной эпителизацией, интерфероны также играют довольно важное значение. Интерферон $\alpha 2\beta$ вызывает усиление фибриллогенеза, сочетающееся с уменьшением количества тканевого отека. При этом сохраняется ритмичность процессов эпителизации и созревания соединительной ткани, которое сопровождается рассасыванием грануляции. Данные процессы наглядно продемонстрированы в проведенном исследовании с помощью программы «АналиРан», которая позволила оценить преобладание процессов формирования грануляционной ткани с 12-х суток исследования и их преобладание в группе, где в качестве местной терапии был применен человеческий интерферон.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность использования местной терапии мазями, содержащими интерферон $\alpha 2\beta$, при лечении трофических язв после тяжелых артериальных реконструкций, выполненных по поводу критической ишемии нижних конечностей. Данное исследование является частным примером применения данного метода в узком диапазоне возможностей, в связи с этим необходимо дальнейшее изучение возможностей препаратов на основе интерферона при лечении хронических трофических язв.

Список литературы

1. Белов Ю.В., Винокуров И.А. Концепция подхода к хирургическому лечению критической ишемии нижних конечностей // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8. № 5. С. 9-13. DOI: 10.17116/kardio2015859-13.
2. Popitiu M.I., Alexandrescu V.A., Clerici G., Ionac S., Gavrila-Ardelean G., Ion M.G., Ionac M.E. Angiosome-Targeted Infrapopliteal Angioplasty: Impact on Clinical Outcomes-An Observational Study // J Clin Med. 2024. 13(3):883. DOI: 10.3390/jcm13030883.

3. Tarricone A., Gee A., de la Mata K., Rogers L., Wiley J., Lavery L.A., Krishnan P. Outcomes for Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia After Direct and Indirect Endovascular and Surgical Revascularization: A Meta-Analysis and Systematic Review // J Endovasc Ther. 2024 Apr 30;15266028241248524. DOI: 10.1177/15266028241248524.
4. Папоян С.А., Щеголев А.А., Громов Д.Г., Асатуриян К.С. Ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием при заболеваниях артерий нижних конечностей // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6. № 4. С. 177-181. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-177-181.
5. Косенков А.Н., Винокуров И.А., Киселева А.К. Лечение критической ишемии нижних конечностей с язвенно-некротическими поражениями // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 12. № 4. С. 302-307. DOI: 10.17116/kardio201912041302.
6. Iida O., Nakamura M. Reply: 3-year outcome of the OLIVE Registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia // JACC. Cardiovasc. Interv. 2016. Vol. 8. № 11. P. 1493–1502. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.07.005.
7. Wang C., Chen J., Lei J., Shao J., Lai Z., Li K., Cao W., Liu X., Yuan J., Liu B. Angiosome-directed endovascular intervention and infrapopliteal disease: Intraoperative evaluation of distal hemodynamic changes and foot blood volume of lower extremity // Front Surg. 2022 Sep 15;9:988639. DOI: 10.3389/fsurg.2022.988639.
8. Платонов С.А., Завацкий В.В., Кандыба Д.В., Дуданов И.П., Ерошкин А.И. Ангиосомный принцип реваскуляризации: роль при критической ишемии нижних конечностей, ограничения, альтернативы // Диагностическая и интервенционная радиология. 2017. Т. 11. № 4. С. 55-61. DOI: 10.25512/DIR.2017.11.4.07.
9. Zhou M., Qi L., Gu Y. Cool Excimer Laser-Assisted Angioplasty vs. Percutaneous Transluminal Angioplasty for Infrapopliteal Arterial Occlusion: A Meta-Analysis and Systematic Review // Front Cardiovasc Med. 2022 Feb 2;8:783358. DOI: 10.3389/fcvm.2021.783358.
10. Giles K.A., Farber A., Menard M.T., Conte M.S., Nolan B.W., Siracuse J.J., Strong M.B., Doros G., Venermo M., Azene E., Rosenfield K., Powell R.J. Surgery or endovascular therapy for patients with chronic limb-threatening ischemia requiring infrapopliteal interventions // J Vasc Surg. 2024 Nov;80(5):1515-1524. DOI: 10.1016/j.jvs.2024.05.049.
11. Жмайлик Р.Р., Богдан В.Г., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Морфологические особенности раневой регенерации при местном применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в эксперименте // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 10. № 3. С. 225-230. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-3-225-230.

12. Олифирова О.С., Козка А.А. Способ оптимизации лечения ран различного генеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 80-83. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.80-83.
13. Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В., Хохлова О.В., Пржедецкая В.Ю., Захарова Н.А., Лысенко Е.П. Внутритканевая терапия интерфероном в лечении длительно незаживающих ран // Уральский медицинский журнал. 2018. № 10. С. 117-121. DOI: 10.25694/URMJ.2018.10.27.
14. Воронцов А.В., Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Галстян Г.Р., Шестакова М. В. Методы оценки размеров раневого дефекта при синдроме диабетической стопы. Раны и раневые инфекции // Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка. 2018. Т. 5. № 1. С. 28–33. DOI: 10.25199/2408-9613-2018-5-1-28-33.
15. Иванов Г.Г., Ярош В.Н., Балашов И.А. Определение размеров и структурных элементов ран на основе компьютерной планиметрии. Фотопротокол в оценке течения раневого процесса // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костючёнка. 2023. Т. 10. № 1. С. 38-44. DOI: 10.25199/2408-9613-2023-10-1-38-44.