

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ

Д. Мильдзихова², Л. Сакания¹, Е. Денисова²,
И. Корсунская¹, доктор медицинских наук

¹Центр теоретических проблем

физико-химической фармакологии РАН, Москва,

²Московский научно-практический центр дерматовенерологии

и косметологии Департамента здравоохранения Москвы

E-mail: marykor@bk.ru

Комплексное лечение, включающее применение сосудистых, антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов, дополненное местным лечением, с учетом фазы раневого процесса, позволяет добиться быстрого очищения и заживления язвенных дефектов, сократить сроки пребывания в стационаре, а также количество осложненных и рецидивных форм заболевания.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, трофические язвы.

Наиболее часто в медицинской практике встречаются трофические язвы, причиной которых является хроническая венозная недостаточность (ХВН) [1].

ХВН — относительно самостоятельное патологическое состояние, возникающее вследствие вызванного венозным стазом каскада патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [2]. Данное патологическое состояние широко распространено у взрослых. Согласно статистике, трофические язвы осложняют течение ХВН в 15–18% случаев и встречаются у 1–2% трудоспособного населения; с возрастом частота их увеличивается до 4–5% среди пациентов старше 65 лет [3, 4]; радикальное устранение заболевания может быть достигнуто лишь у каждого 10-го пациента [5].

В основе развития ХВН лежит прогрессирующее затруднение оттока крови из нижних конечностей, вызванное развитием клапанной недостаточности, а в ряде случаев — и нарушением проходимости различных отделов венозного русла. Повышение венозного давления вызывает расширение подкожных вен, венул, а также снижение перфузионной разницы в микроциркуляторном русле. В результате происходит накопление тканевых метаболитов, активизируются лейкоциты и макрофаги, нарастает клеточный апоптоз, появляется большое количество свободных радикалов, лизосомальных ферментов и местных медиаторов воспаления. В клинически манифестировавшей стадии ХВН проявляется болевым, отечным, судорожным и варикозным синдромами. Наиболее частым осложнением заболевания является прогрессирующее нарушение трофики мягких тканей голени — от гиперпигментации до обширных трофических язв [6].

Осложнение ХВН в виде формирования трофических язв встречается у 2% людей трудоспособного возраста, а у пожилых его частота достигает 4–5% [7–9]. Следует отметить, что венозные трофические язвы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и являются серьезной медико-социальной проблемой, адекватное решение которой требует активного участия врачей разных специальностей [8, 10].

Язва представляет собой дефект тканей с невысокой тенденцией к заживлению, возникающий на фоне нарушенной реактивности тканей вследствие внешних или внутренних причин, которые по интенсивности выходят за пределы адаптационных возможностей организма [7]. Из приведенного определения ясно, что образование трофической язвы — следствие системных патологических изменений в самом организме, усугубляющееся под воздействием внешних факторов.

Современная программа лечения трофических язв венозной этиологии базируется на принципе этапности и рационального сочетания компрессионного, хирургического и медикаментозного лечения с учетом стадии ХВН, превалирующего синдрома и наличия осложнений [11, 12]. Так, первоочередной задачей является закрытие язвенного дефекта, а в последующем — хирургические или терапевтические мероприятия, направленные на профилактику рецидива и стабилизацию патологического процесса [8].

Лечение большинства пациентов с трофическими язвами венозной этиологии проводят в амбулаторных условиях, реже больных госпитализируют (обычно при отсутствии эффекта). По данным зарубежных авторов [13], большинство язв рецидивируют в течение 2 мес после выписки из стационара, причем независимо от метода лечения и причины изъязвления.

Многочисленные известные методы лечения трофических язв венозной этиологии зачастую не дают удовлетворительных результатов. Одной из причин низкого терапевтического эффекта является недооценка имеющегося при этом значительного общего угнетения тканевой регенерации в зоне тканевого дефекта. Поэтому в последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении механизма действия биорегуляторов восстановительных процессов.

Известно 3 составляющих механизма возникновения трофических язв:

- сосудистый фактор: венозная гипертензия, микроциркуляторные расстройства;
- хронический воспалительный процесс;
- активация макрофагального звена с постоянным поступлением в область патологического очага прооксидантов и цитокинов. Из цитокинов, особенно важно накопление фактора некроза опухоли- α , токсического белка, усугубляющего сосудистые расстройства.

Таким образом, формируется порочный круг, который сегодня можно прервать только с помощью хирургического вмешательства. Но вместе с тем увеличивается число больных, которым хирургическое лечение противопоказано из-за наличия сопутствующей патологии или из-за отказа больного от операции [14].

Характерными изменениями в иммунном статусе при трофических язвах нижних конечностей, развившихся на фоне как сахарного диабета, так и ХВН, являются слабость супрессорного звена, снижение уровня лимфоцитов-хелперов, увеличение уровня иммуноглобулинов (Ig) M, A, циркулирующих иммунных комплексов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, т.е. интенсивность кислородозависимого метаболизма в нейтрофилах, снижение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, церулоплазмينا [15].

Расстройства иммунной реактивности у больных с трофическими нарушениями приводят к поражению кожи; в дальнейшем происходит быстрая контаминация трофических язв, способная в ряде случаев приобретать генерализованный характер, что, в свою очередь, затрудняет процесс заживления кожного дефекта.

С учетом особенностей иммунного статуса у больных с хроническими язвами на фоне ХВН, при их лечении применяются иммуномодуляторы [16].

Кроме того, установлено ведущее значение микроорганизмов рода *Staphylococcus* (56,8%) с доминирующим положением как в монокультуре, так и в ассоциациях штаммов *S. aureus*. Анализ персистентных свойств микрофлоры, выделенной при различных вариантах течения заболевания, определил их роль при затяжном течении процесса.

До лечения наиболее часто в раневом экссудате определялись *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *S. epidermidis*. В 10% случаев роста флоры не отмечено, микробное число в среднем составило 10^7 – 10^9 КОЕ/мл.

Показано, что применение антибиотиков для подавления патологической микрофлоры при необходимости длительного их назначения приводит к развитию резистентности штаммов микроорганизмов и неэффективности лечения.

Под нашим наблюдением находилось 16 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей, осложненными вторичной инфекцией на фоне ХВН, и 8 пациентов с диагнозом язвено-некротического васкулита. Возраст пациентов колебался от 42 до 70 лет. У 11 обследованных сопутствующим заболеванием был сахарный диабет, у 9 – ИБС.

Чувствительность микрофлоры к антибиотикам

Антибактериальный препарат	Чувствительность, %
Цефалексин	62,0–84,2
Канамидин	30,3–55,2
Гентамицин	69,4–86,4
Ципрофлоксацин	67,2–84,7
Клиндамицин	49,3–69,3
Эритромицин	11,2–27,2
Линкомицин	14,5–36,4
Офлоксацин	29,0–96,3
Доксициклин	30,1–62,8
Бензилпенициллин	3,6–15,3
Амоксициллин	18,4–90,1
Левифлоксацин	61,1–91,0
Левомецетин	39,2–74,5

Изучение видового состава микрофлоры, колонизирующей венозно-трофические язвы нижних конечностей, показало, что в 26% случаев возбудители выделялись в монокультуре, в 62,4% – в ассоциациях; в 11,6% случаев роста микроорганизмов не отмечено. Из язвы чаще выделялись стафилококки (63,8%), преимущественно *S. aureus* (39,1%), и энтеробактерии (18,1%), в том числе *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.; реже встречались неферментирующие бактерии, представленные *Pseudomonas* spp. (12,3%), грибы рода *Candida* (8,2%), *Streptococcus* spp. (6,3%) и *Enterococcus* spp. (5,1%).

При исследовании чувствительности микрофлоры к антибиотикам обнаружена довольно низкая чувствительность как к топическим, так и к системным антибиотикам (см. таблицу).

Как видно из таблицы, у наиболее часто применяемых топических антибиотиков чувствительность была низкая, особенно к эритромицину и линкомицину, а также к системно назначаемым препаратам пенициллинового ряда и доксициклину, причем чувствительность к антибиотикам была ниже у пациентов с ассоциацией микроорганизмов.

Последнее заставило нас применить препарат СТЕМОКИН в комплексной терапии данных пациентов. СТЕМОКИН (L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль) относится к группе препаратов с иммуномодулирующим действием. СТЕМОКИН является натриевой солью синтетического пептида, состоящего из L-аминокислотных остатков изолейцина, глутаминовой кислоты и триптофана. Препарат оказывает иммуномодулирующее действие, увеличивает резистентность организма по отношению к локальным и генерализованным инфекциям, обеспечивает нормализацию измененных иммунологических показателей.

В основе механизма действия лежат прямое воздействие препарата на процесс пролиферации и дифференцировки ранних клеток – предшественников гемопоэза, регуляторное воздействие на реакции клеточного и гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма. Препарат влияет на процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию дифференцировочных антигенов на лейкоцитах. Показанием к его применению является хронический фурункулез.

Препарат назначали по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, а затем через день (еще 5 инъекций). На фоне применения препарата язвы очистились от гнойных наложений и появились грануляции на дне язвенных дефектов. Началась выраженная эпителизация мелких дефектов (см. рисунок). Более выраженная положительная динамика наблюдалась при

сроке появления язвенных дефектов <2 мес до начала терапии. В дальнейшем пациентам рекомендовали пройти курс лечения СТЕМОКИНОМ интраназально в течение 1 мес.

Лечение трофических язв нижних конечностей, возникших на фоне ХВН или сахарного диабета, остается труднейшей задачей в хирургии, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении этих заболеваний [17]. Комплексное лечение, включающее применение сосудистых, антиоксидантных и иммуномо-



Трофические язвы нижней конечности у больного до лечения (а) и через 18 дней (б)

дулирующих препаратов, дополненное местным лечением, с учетом фазы раневого процесса, позволяет добиться быстрого очищения и заживления язвенных дефектов, сократить сроки пребывания в стационаре, а также частоту осложненных и рецидивных форм заболевания.

Литература

1. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г. и др. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы // Рус. мед. журн. – 2009; 25: 1647–63.
2. Савельев В.С. Флебология / М.: Медицина, 2001.
3. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность // Флебологический журнал. – 2000; 11: 5–10.
4. Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В., Ермаков Н.А. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств // Consilium Medicum. – 2001; Прил.: 28–31.
5. Золотухин И.А., Богачев В.Ю. Топические средства в лечении хронических заболеваний вен // Справочник поликлинического врача. – 2007; 4: 87–90.
6. Богачев В.Ю. Системная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Современное состояние вопроса // Рус. мед. журн. – 2004; 12 (17): 994–1000.
7. Толстых П.И., Тамразова О.Б., Павленко В.В. и др. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение) / М.: Дипак, 2009.
8. Васютков В.Я. Венозные трофические язвы нижних конечностей // Рус. мед. журн. – 1999; 13: 616–21.
9. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Григорян Р.А. и др. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Consilium Medicum. – 2000; 2 (4): 42–4.
10. Yavuz C., Demirtas S., Guclu O. et al. An alternative therapy for recurrent stasis ulcers in chronic venous insufficiency: venocuff // Case Rep. Vasc. Med. – 2012; 2012: 315147.
11. Богданец Л.И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы // Рус. мед. журн. – 2010; 17: 1060–4.
12. Богачев В.Ю., Богданец Л.И., Кириенко А.И. и др. Местное лечение венозных трофических язв // Consilium Medicum. – 2001; 2: 45–50.
13. Reeder S., de Roos K., de Maeseneer M. et al. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration // Br. J. Dermatol. – 2013; 168 (5): 999–1002.
14. Чернов В.Н. Средство для лечения трофических язв // Научно-технический прогресс в медицине и медицинской технике / Ростов-на-Дону, 2003; с. 64–5.
15. Чернов В.Н., Белик Б.М., Шарковская Т.Е. Современный подход к местному лечению венозных трофических язв. Актуальные проблемы современной хирургии. Международный хирургический конгресс. М., 2003; с. 200.
16. Гусейнов А.З., Молчанов Д.А., Чиглашвили Д.С. и др. Антиоксиданты и иммуномодуляторы в комплексном лечении венозных трофических язв // Вестник новых медицинских технологий. – 2009; 16 (4): 106–7.

17. Плечев В.В. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей различной этиологии // Клин. хирургия. – 1999; 3: 5.

IMMUNOMODULATORS IN THE COMBINATION THERAPY OF SKIN ULCER DEFECTS

D. Mildzikhova², L. Sakania¹, E. Denisova², I. Korsunskaya¹, MD

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

²Moscow Research-and-Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department

Combination therapy encompassing vascular, antioxidant, and immunomodulatory agents, added by topical treatment in terms of the phase of a wound process, makes it possible to rapidly cleanse and heal ulcer defects and to reduce both the length of hospital stay and the number of complicated and recurrent forms of the disease.

Key words: chronic venous insufficiency, trophic ulcers.





www.stemokin.ru

СТЕМОКИН®

НОВЫЙ ИММУНОКОРРЕКТОР

- эффективно
- безопасно
- длительная ремиссия

- вызывает нормализацию иммунологических показателей;
- обладает повышенным профилем безопасности благодаря пептидной природе препарата;
- увеличивает резистентность организма против инфекций;
- положительно влияет на фагоцитоз и выработку цитокинов;
- усиливает адгезию лимфоцитов на эпителии, фагоцитарную активность нейтрофилов и апоптоз активированных Т-клеток.

- * СТЕМОКИН® является синтетическим пептидом, состоящим из лейцина, тираниновой кислоты и триптофана.
- * СТЕМОКИН® – обладает иммунокорректирующим действием:
 - увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций;
 - вызывает нормализацию измененных иммунологических показателей (относительного и абсолютного количества CD3+, CD8+, CD19+, CD16+ лимфоцитов).
- * Препарат хорошо переносится и отличается повышенной безопасностью.
- * В основе механизма действия СТЕМОКИНА® лежит прямое воздействие на процесс пролиферации и дифференцировки ранних клеток - предшественников Т-лимфоцитов, регуляторное воздействие на реакцию клеточного и гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма.
- * В экспериментальных исследованиях установлено, что СТЕМОКИН® ускоряет восстановление популяции коммитированных и популяционных клеток - предшественников Т-лимфоцитов после облучения или приема цитостатических препаратов.

