

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНЫХ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ
(клинический случай)**

А.М. МОРОЗОВ, Ю.Е. МИНАКОВА, А.Н. ПИЧУГОВА, Т.С. РЫЖОВА, М.А. ПАХОМОВ

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. На примере клинического случая рассматривается один из нерешенных вопросов современной хирургии – проблема лечения трофических язв, характеризующихся длительным течением за счет слабо выраженного процесса регенерации. Основное внимание уделяется применению содержащих молекулы цитокинов иммуностимулирующих фармакологических препаратов, как одному из современных методов при лечении трофических язв. В ходе исследования для стимуляции регенерационного процесса используется мазь «Виферон», которая относится к фармакологической группе цитокинов. Действующим веществом выбранного препарата является интерферон α -2b человеческий рекомбинантный, (40000 МЕ/1), обладающий противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, а также подавляющий процесс репликации РНК- и ДНК-содержащих вирусов. В данном клиническом случае ключевым является опосредованное иммуномодулирующее действие препарата. Для анализа динамики заживления была разработана трех балльная шкала оценки основных характеристик воспалительного процесса, а также использована формула определения скорости заживления по методу Л.Н. Поповой. В результате курса применения мази «Виферон», длительность которого составила один месяц, наблюдалось увеличение скорости заживления раневого процесса и значительное уменьшение проявления признаков воспалительной реакции, что является положительным результатом в лечении трофических язв.

Ключевые слова: иммуностимулирующие препараты; цитокины; хемоаттрактанты; трофические язвы.

**EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF LOCAL IMMUNOSTIMULATING DRUGS
IN THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS: A CLINICAL CASE**

A.M. MOROZOV, Yu.E. MINAKOVA, A.N. PICHUGOVA, T.S. RYZHOVA, M.A. PAKHOMOV

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

Abstract. In this article, as an example of a clinical case, one of the unresolved issues of modern surgery is considered - the problem of treating trophic ulcers characterized by a long course due to a weakly expressed regeneration process. The main attention is paid to the use of immunostimulating pharmacological preparations containing cytokine molecules, as one of the modern methods in therapy of trophic ulcers. During the study, Viferon ointment, which belongs to the pharmacological group of cytokines, is used to stimulate the regeneration process. The active substance of the chosen drug is human recombinant interferon α -2b, (40,000 IU/1), which has antiviral, immunomodulating, antiproliferative properties, as well as an inhibitory process for the replication of RNA and DNA viruses. In this clinical case, the key is the secondary immunomodulatory effect of the drug. To analyze the dynamics of healing, a three-point scale for assessing the main characteristics of the inflammatory process was developed, and the formula for determining the healing rate by the method of L.N. Popova. As a result of the course of application of Viferon ointment, the duration of which was one month, there was an increase in the healing rate of the wound process and a significant decrease in the manifestation of signs of an inflammatory reaction, which is a positive result in the treatment of trophic ulcers.

Key words: immunostimulating drugs; cytokines; chemo-attractants; trophic ulcers.

Введение. Нерешенным вопросом современной хирургии является лечение трофических язв нижних конечностей. Трофическая язва — дефект кожи или слизистых оболочек, развивающийся вследствие отторжения некротизированных тканей и длительно сохраняющийся за счет слабо выраженной регенерации (без склонности к спонтанному заживлению) [2]. Появление трофических язв на нижних конечностях является следствием ряда заболеваний, нарушающих локальную гемодинамику артериальной, венозной, лимфатической систем, включая микроциркуляторный уровень кровообращения, а также различные травмы кожи, мягких тканей и периферических нервов. В индустриально развитых странах Европы количество пациентов с данной патологией составляет 2% от всех хирургических больных. В России трофические язвы при первичном обращении к хирургу выявляются у двух миллионов пациентов в год. Проведенные в последние годы исследования говорят о прогрессирующем распространении данной

патологии [1]. Актуальность проблемы обусловлена рядом факторов: во-первых, неоднозначностью патогенеза трофических язв; во-вторых, устойчивостью их к консервативному лечению; в-третьих, социально-бытовыми аспектами проблемы, связанными с ухудшением качества жизни больных; в-четвертых, сложностью и длительностью лечения; в-пятых, неуклонным их рецидивированием [4].

На заживление язв влияет множество факторов, в том числе появление устойчивых к антибактериальным средствам штаммов микроорганизмов, снижение общей и местной иммунобиологической реактивности организма, недостаточная эффективность местного лечения, обусловленная нерациональным использованием лекарственных средств, травма регенераторных тканей в зоне язвы и другие. Данные факторы не только препятствуют эпителизации язв, но и создают предпосылки для их рецидива [8].

Для лечения трофических язв, кроме препаратов улучшающих трофику тканей, обязательны антибактериальные препараты как для местного, так и для системного применения. Не редкость промывание язв растворами антисептиков содержащие местный анестетик для купирования неприятных болевых ощущений, которые могут быть весьма выраженными до 4-5 баллов по *визуально аналоговой шкале* (ВАШ) [5-7]. Данные мероприятия позволяют не допустить развития инфекционного процесса в ране, но не являются этиотропным лечением.

Одним из современных методов терапии трофических язв является применение иммуностимулирующих препаратов, содержащих молекулы цитокинов, эффективность которых обусловлена иммунотропным влиянием, выражающимся в изменении интенсивности иммунного ответа, обусловленного стимуляцией ряда клеток иммунной системы - макрофагов и естественных киллеров, а также благоприятным влиянием локальной терапии цитокинами на заживление раневого процесса, регуляцию синтеза коллагена и пролиферативную активность фибробластов слизистых оболочек и кожи [3].

Цель исследования – на примере клинического случая изучить эффективность применения местных иммуностимулирующих препаратов, содержащих молекулы цитокинов, при лечении трофических язв.

Материалы и методы исследования. Пациент обратился в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Городская клиническая больница №7» с ранее выявленными хроническими трофическими язвами нижних конечностей. Для стимуляции регенерационного процесса хронической язвы была использована мазь «Виферон». Для анализа динамики заживления была разработана трех балльная шкала оценки основных характеристик воспалительного процесса, а также использована формула определения скорости заживления по методу Л.Н. Поповой. Проведенное исследование соответствует Хельсинской декларации 1975 года, с пересмотром в 1983 году.

Результаты и их обсуждение. Больной 56 лет, в анамнезе варикозное расширение вен нижних конечностей и хроническая венозная недостаточность 1 степени, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей 2а степени, сердечной патологии не выявлено, травм нижних конечностей не было. Хронические язвы полиэтиологической природы. До этого более 6 месяцев безрезультатно лечился у врача-дерматолога. Лечение получает постоянно в виде консервативной терапии и нахождения на дневном стационаре 2 раза в год согласно стандартам лечения данных патологий.

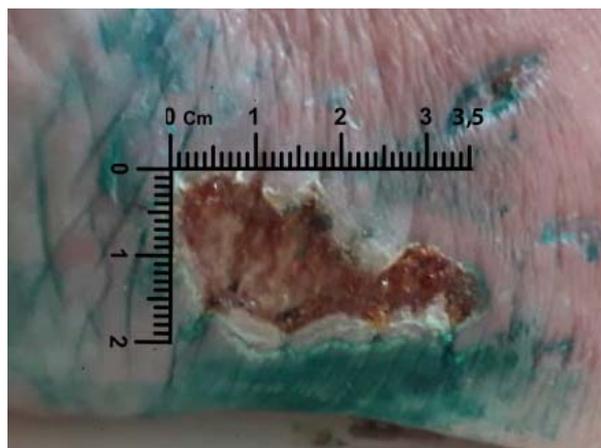


Рис. 1. Перед началом курса применения мази «Виферон»

С целью лечения хронической язвы больному была назначена мазь «Виферон», которая относится к фармакологической группе цитокинов. Действующим веществом препарата является интерферон α -2b человеческий рекомбинантный (40 000 ME/1), обладающий противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. В данном клиническом случае ключевым является опосредованное иммуномодулирующее действие препа-

рата, такое как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням. Препарат применяли местно по 1 разу в день в течение 1 месяца.

Перед началом курса применения препарата размеры раны составляли 3,5×2,0 см, основные признаки воспаления имели максимальное проявление (3 балла): выраженные гиперемия и перифокальный отек, интенсивная экссудация. Болевой синдром оценивался в 2 балла.

На 8-й день применения были выявлены улучшения по ряду критериев, а именно: степень гиперемии кожи вокруг очага, выраженность и плотность перифокального отека мягких тканей, интенсивность экссудации, согласно используемой шкале, соответствовали 2-м баллам (умеренное проявление). Площадь раны увеличилась на 0,5 см., что является следствием процесса раневого очищения. Наблюдается образование очага эпителизации размером 1×0,5 см.

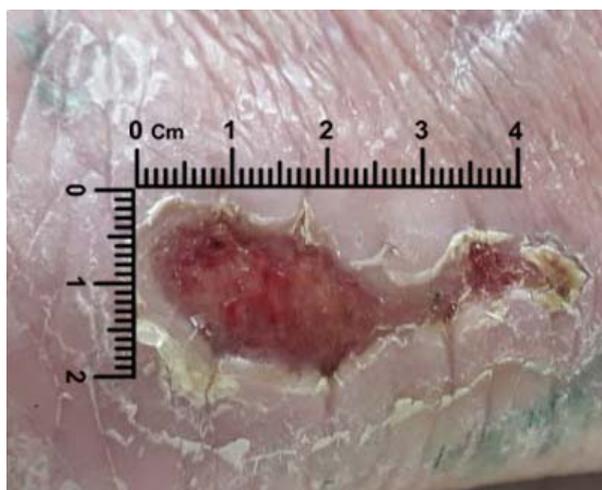


Рис. 2. 8-й день применения мази

На 11-й день критерии оценки воспалительного процесса имели слабое проявление и оценивались в 1 балл. Начало конвергенции краев раны - 3,3×1,9 см. Очаг эпителизации увеличился (1×0,8 см.).

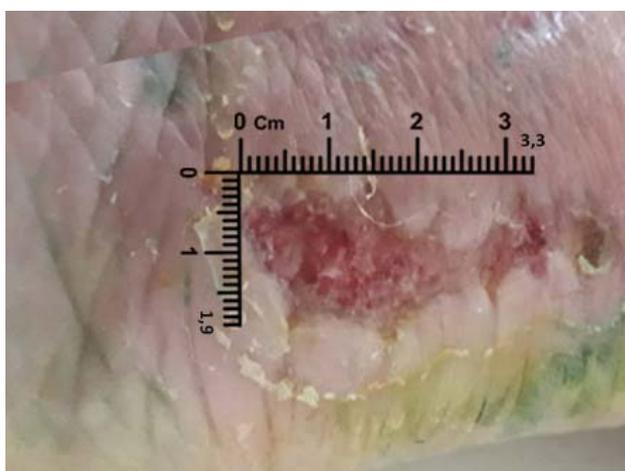


Рис. 3. 11-й день применения мази «Виферон»

К 17-му дню отмечены уменьшение экссудации, слабое проявление гиперемии, умеренный болевой синдром. Выше перечисленные критерии оценивались в 1 балл. Плотность перифокально инфильтрованных мягких тканей отсутствовала. Площадь раневой поверхности – 2,4×1,8 см.



Рис. 4. 17-й день

Через неделю (на 24-й день курса) использования мази наблюдались процессы эпителизации и образования рубца, резкое уменьшение площади раны (0,9×0,5 см.), снижение экссудации (1 балл).

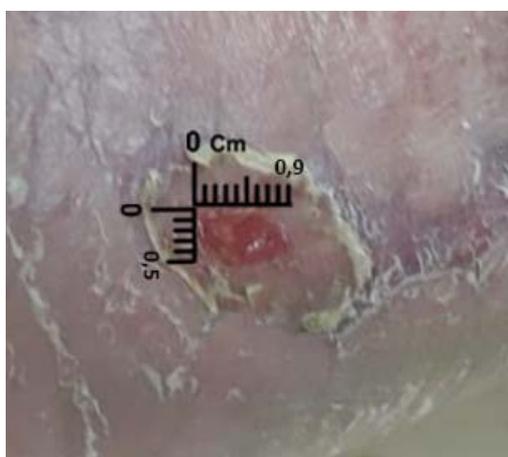


Рис. 5. 24-й день курса

По окончании курса, продолжают процессы эпителизации и рубцевания, площадь раны уменьшена до 0,4×0,3 см, экссудации нет. Остальные критерии (степень гиперемии кожи вокруг очага, выраженность перифокального отека мягких тканей, плотность перифокально инфильтрированных мягких тканей, болевой синдром) также оцениваются в 0 баллов.



Рис. 6. 32-й день, завершение курса

Оценка воспалительного процесса

	1 день (15.10.19)	8 день (22.10.19)	11 день (25.10.19)	17 день (31.10.19)	24 день (07.11.19)	32 день (15.11.19)
Степень гиперемии кожи вокруг очага	3	2	1	1	0	0
Выраженность перифокального отека мягких тканей	3	2	1	1	0	0
Плотность перифокально инфильтрированных мягких тканей	3	2	1	0	0	0
Интенсивность экссудации	3	2	1	1	1	0
Болевой синдром	2	2	1	1	0	0
Площадь раневого дефекта (см ²)	7	7,5	5,5	4,32	0,45	0,12

«0» – отсутствие признака; «1» – слабое проявление признака; «2» – умеренное проявление признака;
 «3» – максимальное проявление признака

Таблица 2

Динамика изменения площади раневой поверхности по методу Л.Н. Поповой

Критерий	Результат
Величина площади при первом измерении (S_1)	7
Величина площади раны в конце курса (S_2)	0,12
Число дней между первым и последующим измерениями (t)	32
Скорость изменения площади раны/сутки (V)	3,07%

Формула определения скорости заживления:

$$V = \frac{(S_1 - S_2)}{t \times S_1}$$

где: S_1 - величина площади при предшествующем измерении; S_2 - величина площади раны в настоящий момент; t - число дней между первым и последующим измерениями; V - скорость изменения параметров раны за сутки к ее первоначальному размеру.

Согласно М.И. Кузину и Б.М. Костюченко, суточная скорость изменения площади раневой поверхности у здорового человека составляет не менее 4%. При применении препарата «Виферон» скорость заживления раны составила 3,07% в сутки.

Выводы.

В ходе применения мази «Виферон» были устранены основные проявления воспалительного процесса, а также достигнута скорость заживления раны, составляющая 3,07% в сутки, что является положительным результатом для трофических язв, характеризующихся длительным течением за счет слабо выраженной регенерации.

Таким образом, на основе результатов, полученных при применении препарата «Виферон», относящегося к фармакологической группе цитокинов, действующим веществом которой является интерферон α -2b человеческий рекомбинантный, можно предположить эффективность применения местных иммуностимулирующих препаратов, содержащих молекулы цитокинов, в комплексной терапии трофических язв.

Литература

1. Арсений И.И. Роль малоинвазивных хирургических методов коррекции флебогемодинамических нарушений в лечении трофических язв венозной этиологии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016. Т. 16, № 4-1 (56). С. 59–61.
2. Глухов А.А., Аралова М.В., Денисова О.И. Особенности применения антибактериальных препаратов у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 4. С. 22–25.

3. Девяткина О.А., Гудукина Г.Н. Лечение “Суперлимфом” синдрома диабетической стопы у больных с сахарным диабетом 2 типа // Молодежный инновационный вестник. 2013. Т. 2, № 1. С. 36.
4. Довнар Р.И., Смотровин С.М. Трофические язвы нижних конечностей: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. №4 (28). С. 3–6.
5. Мохов Е.М., Кадыков В.А., Сергеев А.Н., Аскеров Э.М., Любский И.В., Морозов А.М., Радайкина И.М. Оценочные шкалы боли и особенность их применения в медицине (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. №2. С. 34–37.
6. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И. Модернизированный способ обработки ран. Депонированная рукопись № 01-137 02.10.2019.
7. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Булохова В.Н. Метод промывания ран. Депонированная рукопись № 01-133 02.10.2019.
8. Смирнова Е.С., Богданец Л.И., Адрияшкин В.В. Причины и пути устранения рецидивов трофических язв при варикозной болезни: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2016. 317 с.

References

1. Arsenij II. Rol' maloinvazivnyh hirurgicheskikh metodov korekcii flebogemodinamicheskikh narushenij v lechenii troficheskikh yazv venoznoj etiologii [The role of minimally invasive surgical methods for the correction of phlebohemodynamic disturbances in the treatment of trophic ulcers of venous etiology]. Aktual'ni problemi suchasnoï medicini: Visnik ukraïns'koï medicinoï stomatologichnoï akademii. 2016;16(56):59-61. Russian.
2. Gluhov AA, Aralova MV, Denisova OI. Osobennosti primeneniya antibakterial'nyh preparatov u pacientov s troficheskimi yazvami nizhnih konechnostej [Features of the use of antibacterial drugs in patients with trophic ulcers of the lower extremities]. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2016;4:22-5. Russian.
3. Devyatkina OA, Gudukina GN. Lechenie “Superlimfom” sindroma diabeticheskoy stopy u bol'nyh s saharным diabetom 2 tipa [Treatment of “Superlimph” of diabetic foot syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus]. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2013;2(1):36. Russian.
4. Dovnar RI, Smotrin SM. Troficheskie yazvy nizhnih konechnostej: sovremennye aspekty etiologii i patogeneza [Trophic ulcers of the lower extremities: modern aspects of etiology and pathogenesis]. ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2009;4(28):3-6. Russian.
5. Mohov EM, Kadykov VA, Sergeev AN, Askerov EM, Lyubskij IV, Morozov AM, Radajkina IM. Ocenochnye shkaly boli i osobennost' ih primeneniya v medicine (obzor literatury) [Evaluation scales of pain and the peculiarity of their use in medicine (literature review)]. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. 2019;2:34-7. Russian.
6. Sergeev AN, Morozov AM, Kadykov VA, Askerov EM, Pahomov MA, Gorodnichev KI. Modernizirovannyj sposob obrabotki ran [A modernized method of treating wounds]. Deponirovannaya rukopis' № 01-137 02.10.2019. Russian.
7. Sergeev AN, Morozov AM, Kadykov VA, Askerov E, Pahomov MA, Gorodnichev KI, Bulohova VN. Metod promyvaniya ran [The method of washing the wounds]. Deponirovannaya rukopis' № 01-133 02.10.2019. Russian.
8. Smirnova ES, Bogdanec LI, Adriyashkin VV. Prichiny i puti ustraneniya recidivov troficheskikh yazv pri varikoznoj bolezni: dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk [Reasons and ways to eliminate recurrence of trophic ulcers in case of varicose veins: a dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Moscow; 2016. Russian.

Библиографическая ссылка:

Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Пичугова А.Н., Рыжова Т.С., Пахомов М.А. Опыт применения местных иммуностимулирующих препаратов при лечении трофических язв (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-10.pdf> (дата обращения: 25.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16609. *

Bibliographic reference:

Morozov AM, Minakova YuE, Pichugova AN, Ryzhova TS, Pakhomov MA. Opyt primeneniya mestnyh immunostimuliruyushchih preparatov pri lechenii troficheskikh yazv (klinicheskij sluchaj) [Experience of the application of local immunostimulating drugs in the treatment of trophic ulcers: a clinical case]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16609.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/e2020-1.pdf>