

- при лечении пациентов с синдромом диабетической стопы трудоспособных возрастных групп населения: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ (Москва, 27-28 ноября 2008). Инфекции в хирургии. -2008. -Т. 6, прилож. 1. - С.7.
2. Дибиров М.Д., Гаджимуратов Р.У., Исхаков А.И., Терещенко С.А. Выбор хирургического лечения синдрома диабетической стопы: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ (Москва, 27-28 ноября 2008). Инфекции в хирургии. - 2008. - Т. 6, прилож. 1. - С. 24.
 3. Амбулаторная ангиология: Руководство для врачей (Под ред. А.И.Кириенко, В.М.Копкина, Богачева В.Ю.- М.:Литтера, 2007. - 325 с.
 4. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. -М.:Практическая медицина, 2005. - 175 с.
 5. Избранный курс лекций по гнойной хирургии (Под ред.В.Д.Федорова, А.М. Светухина). -М.: «Миклош», 2007. - 364 с.
 6. Кузнецов Н.А., Бронтвейн А.Т., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. Основы клинической хирургии. - М.:Лист Нью, 2006. - 234 с.
 7. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. -М.:Берег, 2000. - С. 96.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

С.О. Морозов, Ю.Б. Захарченко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

В роботі представлено досвід лікування 260 хворих з синдромом діабетичної стопи, ускладненого гнійною хірургічною інфекцією. Розглядаються питання медикаментозного і оперативного лікування. Визначено та обґрутовано етапи проведення лікувальних заходів залежно від форми ураження стоп. Отримані результати дозволяють вважати комплексний підхід до лікування гнійної хірургічної інфекції у хворих з синдромом діабетичної стопи найбільш ефективним з медичної, функціональної та косметичної точки зору в сучасних умовах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром діабетичної стопи, гнійна рана, медикаментозне і хірургічне лікування

PROBLEM QUESTIONS OF TREATMENT OF THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT

S.A. Morozov, Yu.B. Zakharchenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

In work there presented an experience of treatment of 260 patients with the syndrome of diabetic foot complicated by a purulent surgical infection. The questions of in-prosy medicamentous and operative treatments are considered. Determined and grounded the stages of conducting of medical measures depending on the form of feet damages. The received results let us consider that the complex approach to treatment of a purulent surgical infection at patients with a syndrome of diabetic foot is the most effective in medical, functional and cosmetic ways in modern conditions.

KEY WORDS: a syndrome of diabetic foot, a purulent wound, the medical and surgical treatment

УДК: 616.216.1: 616.379-008.64

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОФИЛЛПТА НА ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА У ЛИЦ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.Н. Попов¹, Е.В. Огнивенко¹, Е.А. Романова²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе изучена эффективность применения хлорофиллипта, как иммуномодулятора, эссенциала и калия оротата в компенсации нарушения патогенетического звена иммунитета больных гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Под влиянием предложенной терапии у больных отмечается значительное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , отмечается динамическое снижение содержания в сыворотке крови тканеагgressивных факторов: средне- и мелкомолекулярных ЦИК, аутоантител к коллагену и эластину.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хлорофиллипт, цитокины, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела, риносинусит, сахарный диабет

Успешное лечение воспалительно-деструктивных процессов любой локализации предусматривает эффективное воздействие на иммунопатогенетические звенья заболевания.

Иммунологические исследования гноиного верхнечелюстного синусита (ГВЧС) у лиц, страдающих инсулин зависимым сахарным диабетом (ИЗСД), показали, что процесс протекает на фоне сниженной общей иммунной реактивности организма [2] и ассоциирован с появлением в сыворотке крови в высоких концентрациях аутоантител к коллагену и эластину, мелко- и среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышенной экзопродукцией нейтрофилами крови супероксидных радикалов, высоким содержанием в крови провоспалительных цитокинов [3, 4, 5].

В предыдущих исследованиях нами было установлено, что включение в комплексное лечение внутривенного хлорофиллипта способствует повышению антимикробного иммунитета и оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение внутривенного применения хлорофиллипта на иммунные факторы, ассоциированные с развитием воспалительно-деструктивных процессов в гайморовой пазухе у лиц ГВЧС, страдающих ИЗСД.

Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы «Разработать эффективные технологии реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № госрегистрации 015U002857.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились две группы больных гнойным верхнечелюстным синуситом (ГВС) с сопутствующим инсулин зависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Возраст больных составлял от 18 до 50 лет.

Первую группу (основную) составили 32 пациента, которые вместе с традиционной терапией получали хлорофиллипт (0,25% раствор хлорофиллипта внутривенно по 2 мл 2 раза в день в течение 7 суток). Учитывая,

что изменения в фагоцитарной активности клеток ассоциированы со структурными перестройками в их мембранах, изменением в их фосфолипидном составе, а также с расстройствами в метаболизме клеток, больным были рекомендованы: эссенциале – 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 30 дней и нестероидный анаболический препарат калия оротат по 0,5г 3 раза в день, курсом 30 дней, поливитамины.

Вторую группу (группа сравнения) составили 30 пациентов, которые получали аналогичную терапию, за исключением хлорофиллипта.

Иммунологические исследования проводились до и после начала терапии (на 3, 7, 12 сутки). В качестве показателей нормы использовали результаты обследования 30 здоровых лиц.

Иммунологические исследования включали определение аутоантител к коллагену и эластину, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, экзопродукции нейтрофилами супероксидных радикалов.

Взвесь нейтрофилов на градиенте двойной плотности 1,093:1,077.

Аутоантитела к коллагену и эластину определяли с помощью ИФА, используя соответствующие тест-системы. Измерения оптической плотности образцов (ОП) проводили на аппарате «Stat Fax 303 Plus» при длинах волн 450-630 нм. Титр антител вычисляли по формуле:

$OП_{450-630}$ образцов содержащих сыворотку больных / $OП_{450-630}$ образцов содержащих сыворотку здоровых лиц.

Полученные данные выражали в условных единицах (у е).

Уровень ЦИК и их размеры оценивали методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [5].

Определение цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом ИФА, в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами оценивали по реакции восстановления цитохрома С [1]. Внутриклеточную генерацию радикалов исследовали с

помощью флюоресцентного красителя гидроэтидина [6]. С этой целью нейтрофилы инкубировали в растворе Хенкса (рН 7,5) в течение 15 минут с 10^{-4} М гидроэтидина, отмывали центрифугированием (5 мин при 1500 об/мин, $t=4^{\circ}\text{C}$) в избытке раствора Хенкса. Отмытые клетки исследовали в реакции в концентрации $10^6/\text{мл}$. В дальнейшем нейтрофилы стимулировали 10^{-5} М форбол-миристата ацетатом (ФМА). Образование этидиума из гидроэтидина в клетках регистрировали, измеряя интенсивность флюоресценции этидиума при длинах волн 473 нм и 610 нм на спектрофотометре в сантиметровых кварцевых кюветах, терmostатированных при температуре 37°C , при постоянном помешивании.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Разли-

чия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте приведены в виде среднего арифметического значения М и среднеквадратичного отклонения σ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что под влиянием хлорофиллита все изученные иммунные факторы, с которыми ассоциировано воспаление и деструктивные процессы в гайморовой пазухе, подвергаются существенным количественным и качественным преобразованиям.

Уже на 3 сутки от начала лечения у больных, получавших хлорофиллпит, наблюдалось достоверное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α (табл. 1, 2).

Таблица 1
Продукция супероксидных радикалов нейтрофилами крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
Восстановление цитохрома С, нМ/мин	$5,3 \pm 0,6^1$ $5,3 \pm 0,6^1$	$4,1 \pm 0,4^{1,2,3}$ $5,1 \pm 0,5^1$	$2,3 \pm 0,3^{1,2,3}$ $4,2 \pm 0,5^1$	$1,8 \pm 0,2^{2,3}$ $2,9 \pm 0,3^{1,2}$	$1,4 \pm 0,2$
Внутриклеточная генерация радикалов, % от суммарной	$16,8 \pm 1,7^1$ $16,8 \pm 1,7^1$	$18,8 \pm 1,9^1$ $16,9 \pm 1,7^1$	$29,7 \pm 3,1^{1,2,3}$ $19,6 \pm 2,2^1$	$35,5 \pm 4,5^{2,3}$ $26,6 \pm 3,1^{1,2}$	$39,4 \pm 4,2$

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹ $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц;

² $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения;

³ $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

Таблица 2
Содержание цитокинов в периферической крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
ИЛ-1 β , пг/мл	$189,4 \pm 18,2^1$ $189,4 \pm 18,2^1$	$101,4 \pm 10,1^{1,2,3}$ $169,6 \pm 13,2^1$	$57,6 \pm 9,2^{1,2,3}$ $126,5 \pm 13,3^{1,2}$	$37,4 \pm 3,5^{2,3}$ $79,5 \pm 9,6^{1,2}$	$31,6 \pm 3,0$
ИЛ-6, пг/мл	$112,6 \pm 13,8^1$ $112,6 \pm 13,8^1$	$82,5 \pm 10,5^{1,2,3}$ $107,3 \pm 12,1^1$	$41,5 \pm 5,7^{1,2,3}$ $88,6 \pm 9,3^{1,2}$	$18,1 \pm 2,6^{2,3}$ $61,7 \pm 7,5^{1,2}$	$14,8 \pm 2,2$
ФНО α , пг/мл	$194,4 \pm 20,2^1$ $194,4 \pm 20,2^1$	$121,4 \pm 16,3^{1,2,3}$ $189,5 \pm 20,1^1$	$3,6 \pm 10,1^{1,2,3}$ $161,3 \pm 18,3^1$	$38,1 \pm 5,1^{2,3}$ $80,5 \pm 9,3^{1,2}$	$30,8 \pm 3,1$
ИЛ-10, пг/мл	$7,6 \pm 1,0^1$ $7,6 \pm 1,0^1$	$7,8 \pm 0,8^1$ $7,6 \pm 0,9^1$	$10,1 \pm 1,1^{1,2,3}$ $7,9 \pm 0,9^1$	$14,1 \pm 1,5^1$ $10,9 \pm 1,3^2$	$13,9 \pm 1,4$

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹ $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц;

² $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения;

³ $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

К 7 суткам положительная динамика нарастает, а к 12 суткам экзопродукция супероксидных радикалов и уровень провоспалительных цитокинов возвращались к значениям нормы. На 7 сутки отмечалось повышение содержание в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ-10, содержание которого к 12 суткам также нормализовалось.

В группе сравнения таких динамических изменений в продукции и содержании этих факторов не наблюдалось (табл. 1, 2). На 3, 7

сутки уровень продуккции клетками как супероксидных радикалов, так и содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10 существенно не изменилось. Лишь на 12 сутки отмечалось заметное снижение продукции этих факторов, уровень которых в этот срок ещё достоверно отличался от значений нормы.

Достоверное снижение содержания аутоантител к коллагену и эластину и ЦИК у больных, получавших хлорофиллпит, отмечалось к 7 суткам (табл. 3).

К 12 суткам их концентрация в сыворотке крови снижалась к уровню нормы. У больных, не получавших хлорофиллипт, столь динамичного снижения содержания этих факторов не наблюдалось. К 12 суткам их уровень ещё достоверно превышал значение здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение больных ГВЧС, страдающих ИЗСД, хлорофиллипта оказывает выраженный нейтрализующий эффект на агрессивные аутоиммунные процессы. Известно, что мелко- и среднемолекулярные ЦИК, наряду с микробами, выступают активным фактором активации комплемента, сопровождающейся образованием анафилотоксинов и факторов с цитолитическими свойствами. Помимо того, взаимодействие иммунных комплексов с полиморфноядерными лейкоцитами приводит к выбросу в межклеточное пространство активных форм кислорода, оксида азота, катионных белков, лизосомных лизитических энзимов – субстанций, действующих на ткани разрушающе [7]. Агрессивными факторами также выступают аутоантитела к коллагену и

эластину и ФНО α , способные индуцировать дегенеративные процессы в ткани. Массивная продукция полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками *in situ* провоспалительных цитокинов и супероксидных радикалов способствует развитию воспаления и усилинию эксудации из плазмы крови клеточных и гуморальных факторов с лизитическими свойствами [8]. Кроме того, иммунные комплексы и цитокины, индуцируя агрегацию тромбоцитов, способствуют формированию микротромбов, затрудняющих капиллярный кровоток, что, в свою очередь, приводит к ишемизации ткани и способствует развитию в гайморовой пазухе деструктивных процессов. Помимо того, активация тромбоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеаров, лимфоцитов микробами и их токсинами, а также поступление в общий кровоток различных провоспалительных факторов, индуцирует генерализованную воспалительную реакцию, которая негативно отражается на общем клиническом статусе больных и их иммунореактивности [9].

Таблица 3

Содержание ЦИК, аутоантител в сыворотке крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
ЦИК, г/л					
крупномолекулярные	$1,10 \pm 0,09^1$ $1,10 \pm 0,09^1$	$1,00 \pm 0,09^1$ $1,09 \pm 0,09^1$	$0,91 \pm 0,09^{1,2}$ $1,03 \pm 0,09^1$	$0,86 \pm 0,05^{2,3}$ $0,98 \pm 0,06^1$	$0,77 \pm 0,04$
среднемолекулярные	$0,61 \pm 0,08^1$ $0,61 \pm 0,08^1$	$0,52 \pm 0,06^1$ $0,60 \pm 0,08^1$	$0,44 \pm 0,06^{1,2,3}$ $0,56 \pm 0,07^1$	$0,31 \pm 0,04^{2,3}$ $0,46 \pm 0,07^{1,2}$	$0,32 \pm 0,04$
мелкомомолекулярные	$0,59 \pm 0,08^1$ $0,59 \pm 0,08^1$	$0,34 \pm 0,04^{1,2,3}$ $0,59 \pm 0,08^1$	$0,22 \pm 0,02^{2,3}$ $0,43 \pm 0,07^{1,2}$	$0,20 \pm 0,02^{2,3}$ $0,39 \pm 0,04^{1,2}$	$0,20 \pm 0,02$
Аутоантитела, о е					
- к коллагену	$1,9 \pm 0,2^1$ $1,9 \pm 0,2^1$	$1,8 \pm 0,2^1$ $1,9 \pm 0,2^1$	$1,5 \pm 0,2^{1,2}$ $1,8 \pm 0,2^1$	$1,3 \pm 0,1^2$ $1,6 \pm 0,2^1$	$1,1 \pm 0,1$
- к эластину	$1,8 \pm 0,2^1$ $1,8 \pm 0,2^1$	$1,8 \pm 0,2^1$ $1,8 \pm 0,2^1$	$1,4 \pm 0,1^{1,2}$ $1,7 \pm 0,2^1$	$1,2 \pm 0,1^2$ $1,4 \pm 0,1^{1,2}$	$1,1 \pm 0,1$

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹p<0,05 – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц;

²p<0,05 – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения;

³p<0,05 – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности и целесообразности включения хлорофиллипта, как иммуномодулятора, в лечение больных ГВЧС.

ВЫВОДЫ

- У больных ГВЧС при сопутствующем ИЗСД, которые в комплексной терапии получали внутривенно хлорофиллипт, отмечается значительное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α по сравне-

нию с больными, которые в комплексном лечении не получали хлорофиллипт.

- При включении в комплексное лечение больных ГВЧС при сопутствующем ИЗСД, хлорофиллипта отмечается более динамичное снижение содержания аутоантител к коллагену и эластину и ЦИК в сыворотке крови, чем у больных не получавших хлорофиллипт.

В дальнейшем является перспективным изучение механизмов воздействия хлорофиллипта на иммунные реакции у больных ГВЧС при сопутствующем ИЗСД.

ЛІТЕРАТУРА

- Лыков А. П., Сахнов Л. В., Козлов В. А. // Иммунология. - 1998. - № 1. - С. 57-59.
- Огнивенко Е. В., Попов Н. Н., Романова Е. А. // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна, серія «Медицина». - 2008. - № 797, вип. 15. - С. 110-114.
- Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., Романова Е. А. // Проблеми медичної науки та освіти. - 2007. - № 1. - С. 26-28.
- Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., Романова Е. А. // Вісник невідкладної і відновної медицини. - 2008. - Т. 9, № 2. - С. 202-205.
- Филатова Г.А., Попкова А.М., Гришина Т.И. // Иммунология. - 2005. - № 4. - С. 205-208.
- Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. // Пробл. эндокринол. - 1991. - № 5. - С. 22-24.
- Ahsan H., Ali A., Ali R. // Clin. Exp. Immunol. - 2003. - Vol. 131. - № 3. - P. 398-404.
- Borregaard N., Theigaard-Monh K. et al // Curr. Opin. Hematol. - 2001. - Vol. 8. - № 1. - P. 23-27.
- Clouter A., McDonald P.P. // Chem. Immunol. Allergy. - 2003. - Vol. 83. - P. 1-23.

ВПЛИВ ХЛОРОФІЛЛПТУ НА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГНОЙНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ У ОСІБ З ІНСУЛІНЗАЛЕЖНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

М.М. Попов¹, О.В. Огнівенко¹, О.А. Романова²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України», Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

В роботі вивчена ефективність застосування хлорофіллпту, як імуномодулятора, ессенціале та калію оротату у компенсації порушень патогенетичної ланки імунітету хворих на гнійний верхньощелепний синусит при супутньому інсульнозалежному цукровому діабеті. Під впливом запропонованої терапії у хворих спостерігається значне зниження екзопродукції клітинами супероксидних радикалів та зниження вмісту у сироватці крові прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНГ α , відмічається динамічне зниження в сироватці крові тканиноагресивних факторів: середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів, автоантитіл до колагену та еластину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хлорофіллпт, цитокіни, циркулюючі імунні комплекси, автоантитіла, риносинусит, цукровий діабет

THE INFLUENCE OF CHLOROPHYLLIPTUM ON IMMUNOPATHOGENETIC INFLAMMATION FACTORS IN PURULENT RHINOSINUSITIS PATIENTS SUFFERING FROM INSULAR DIABETES MELLITUS

N.N. Popov¹, E.V. Ognivenko¹, E.A. Romanova²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The efficiency of administration of chlorophylliptum as an immunomodulator as well as that of application of essentiale and potassium orotatum for compensation of the pathogenetic immunity link malfunctions in purulent rhinosinusitis patients suffering from insular diabetes has been investigated in our work. Under the influence of introduced therapy considerable reduction of superoxide radical exoproduction by cells, reduction of proinflammatory cytokine content in blood serum (interleucin-1 β , interleucin-6, tumor necrosis factor- α) and dynamic reduction of tissue-aggressive factor content in blood serum (average and small molecular circulating immune complexes, autoantibodies to collagen and elastin) have been observed.

KEY WORDS: chlorophylliptum, cytokines, circulating immune complexes, autoantibodies, rhinosinusitis, diabetes mellitus