

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.14-074-08

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

Возможные пути совершенствования комплексного лечения трофических язв венозной этиологии и оценки ее эффективности

С.Г. Гривенко, В.В. Изосимов, Э.Э. Умеров

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета
им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия*

Цель: улучшение результатов комплексного лечения больных с венозными трофическими язвами нижних конечностей путем разработки и внедрения новых методов фармакотерапии с морфологической, иммуногистохимической и биохимической оценкой репаративных процессов. **Материалы и методы:** обследованы две клинические группы (72 пациента с хронической венозной недостаточностью С6 класса по СЕАР). Проведено комплексное лечение с изучением морфологических особенностей биоптатов трофических язв и мониторингом уровня неоптерина. В обеих группах применяли многокомпонентные антибактериальные водорастворимые мази, дополняемые компрессионной терапией и назначением флеботонизирующих препаратов. Первая группа — 52 пациента, у которых в комплексном лечении трофических язв применялись оротат магния и энтеросорбция диоктаэдрическим смектитом, вторую — 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. **Результаты:** доказана эффективность сочетанного применения препаратов магния и энтеросорбции. **Выводы:** включение в комплексное лечение трофических язв венозного генеза препаратов органического магния и энтеросорбции позволяет ускорить процесс заживления и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: трофические язвы, макрофаги, неоптерин, комплексное лечение

Для цитирования: Гривенко С.Г., Изосимов В.В., Умеров Э.Э. Возможные пути совершенствования комплексного лечения трофических язв венозной этиологии и оценки ее эффективности. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):36-46. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

Контактное лицо: Гривенко Сергей Геннадиевич, hryva@mail.ru.

Alternatives options to improve integrated treatment of trophic ulcers of venous etiology and assessment of its effectiveness

S.G. Grivenko, V.V. Izosimov, E.E. Umerov

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Objective: to improve the results of complex treatment of patients with trophic venous ulcers of the lower extremities by developing and introducing new methods of pharmacotherapy with morphological, immunohistochemical and biochemical evaluation of the reparative processes. **Materials and methods:** 72 patients with chronic venous insufficiency of C6 class under CEAP, in two clinical groups, underwent complex treatment and morphological features of trophic ulcers biopsies and monitoring of neopterin level were prospectively studied. In both groups, multicomponent antibacterial water-soluble ointments were used for topical treatment, which was supplemented with compression therapy and use of phlebotonics. The first group consisted of 52 patients who additionally received magnesium orotate and enterosorption with dioctahedral smectite in the complex treatment of trophic ulcers, and the second group included 20 patients who did not receive the proposed additional therapy. **Results:** The effectiveness of the combined use of magnesium preparations and enterosorption has been proved. **Conclusion:** The inclusion of preparations of organic magnesium and enterosorption in complex treatment of trophic ulcers of venous etiology allows the acceleration of the healing process and shorten the period of stay of patients in the hospital.

Key words: trophic ulcers, macrophages, neopterin, complex treatment

For citation: Grivenko SG, Izosimov VV, Umerov EE. Alternatives options to improve integrated treatment of trophic ulcers of venous etiology and assessment of its effectiveness. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):36-46. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

Corresponding author: Sergei G. Grivenko, hryva@mail.ru

Введение

Проблема лечения длительно незаживающих ран, к которым относятся трофические язвы (ТЯ), постоянно находится в поле зрения специалистов различных медицинских специальностей, но до настоящего времени представляет одну из сложнейших проблем [1]. Высокая распространенность длительно незаживающих ран приходится на экономически развитые страны. В США хроническими язвами различной этиологии страдают до 6,5 млн пациентов. Частота заболевания в России и Западной Европе составляет от 1 до 4% населения и остается неизменной многие годы. Среди российских граждан насчитывается более 2,5 млн пациентов с ТЯ нижних конечностей [2]. ТЯ венозной этиологии составляют более 52% от всех язв нижних конечностей [3]. В России ежегодно образуется до 700 тыс. новых ТЯ на фоне хронической венозной недостаточности (ХВН) [4].

Современные стратегия и тактика лечения венозных ТЯ предполагают дифференцированный подход и комбинацию разных методов консервативного и оперативных вмешательств [5,6]. В последнее время появились работы, доказывающие положительную роль энтеросорбентов в лечении осложненных форм варикозной болезни [7]. Лечебная эффективность энтеросорбции зависит от ряда факторов, в том числе от направленности лечебного действия сорбента, который используется. Особый интерес представляет диоктаэдрический смектит (ДЭС). ДЭС относится к числу сорбентов, высоко стандартизированных по сырью, из которого его получают; имеет прочную полимерную кремнеорганическую основу, содержащую в качестве гетероатомов алюминий и магний, координирующих вокруг себя ОН-группы. Пористая структура обеспечивает «мягкость» действия ДЭС и совместимость при контакте с биологическими средами [8]. Содержащийся в ДЭС магний также важен для процессов репарации. Магний является модулятором роста соединительной ткани, а препараты магния могут быть весьма полезны для оптимизации процессов ранозаживления [9].

Однако, несмотря на очевидный прогресс современных методов комплексного лечения, большинство ТЯ рецидивирует в течение 2 месяцев после выписки из стационара, причем рецидивирование не зависит от метода лечения и причины изъязвления [10]. Очевидно, что на современном этапе развития хирургии прогресс в этом вопросе невозможен без выявления морфологических особенностей хронических ран [1].

Заживление тканевого дефекта представляет собой многокомпонентный процесс с участием различных типов клеток, имеющих сложные взаимоотношения в различные временные периоды. В области длительно существующего раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [11]. Правильное понимание особенностей, свойственных каждому типу клеток, участвующих в восстановительных процессах, обеспечивает успех в выборе метода лечения и по-

зволяет оптимизировать течение раневого процесса [12]. Ключевую роль в репаративных процессах хронических ран отводят макрофагам (МФ) [13]. МФ индуцируют миграцию фибробластов, синтез коллагена и ангиогенез, секретируют множество цитокинов и ростовых факторов, таких как TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10, ILGF-1, PDGF, VEGF, TGF α , TGF β и CSF1 [14,15]. МФ также являются основным источником неоптерина — одного из надежных лабораторных показателей, отражающего активность воспаления и активацию клеточного иммунитета [15,16]. Понимание этих морфологических и биохимических особенностей создает фундаментальные предпосылки для разработки перспективных методов лечения [1].

Цель исследования — улучшение результатов комплексного лечения больных с венозными ТЯ нижних конечностей путем разработки и внедрения новых методов фармакотерапии с морфологической, иммуногистохимической и биохимической оценкой репаративных процессов.

Материал и методы

Материалы исследования базируются на проспективном анализе результатов обследования и комплексного лечения 72 пациентов с ХВН С6 класса по СЕАР, находившихся на лечении в хирургических отделениях клинических баз Медицинской академии им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского в период с 2012 по 2016 гг.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, пол любой, отсутствие беременности, подтвержденная ХВН С6 клинического класса, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения — отказ пациента от участия на любом этапе лечения, невозможность сотрудничать с пациентом, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и остром периоде, период лактации, беременность в ходе исследования, наличие сахарного диабета, наличие клинически значимой артериальной патологии нижних конечностей.

Все больные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 52 пациента, у которых дополнительно в комплексном лечении ТЯ применялись оротат магния и энтеросорбция ДЭС^{1,2}. При назначении базисной терапии, а именно препаратов диосминового ряда, дезагрегантов, против отеочной терапии и компрессионного трикотажа больным дополнительно назначали оротат магния. Последний больные принимали по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 1 таблетке (500 мг) 2-3 раза в день. Продолжительность курса составляла не менее 4-6 недель. Исходя из состояния больного возможно назначение повторных курсов лечения. В качестве препарата, содержащего ДЭС, использовали диоктаэдрический смектит (энтеросорбент «Бента»), разработанный на основе Крымской голубой глины. Он обладает адсорбционными, мукопротекторными и цитопротекторными свойствами.

¹ Патент України на корисну модель №89297/ 10.04.14. Бюл. №7. Гривенко С.Г., Изосімов В.В.

² Патент України на корисну модель №112033/ 25.11.16. Бюл. №22. Дзюбановський І.Я., Гривенко С.Г., Изосімов В.В. Спосіб лікування ускладненої варикозної хвороби нижніх кінцівок. Спосіб консервативного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок

Мукопротективный эффект диасмектита обусловлен его способностью защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, образуя поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связываясь с поврежденными участками, восстанавливая целостность надэпителиального слизистого слоя, увеличивая его массу, вязкость и защитные свойства [17]. Диоктаэдрический смектит назначали в комплексной терапии в дозе 3 грамма трижды в день за 30 минут до приема пищи. Для этого больные диоктаэдрический смектит растворяли в 100 мл теплой питьевой воды, тщательно перемешивали и принимали внутрь. Курс приема составлял 7 дней. Средний возраст пациентов этой группы составил $62,80 \pm 1,52$ лет. Вторую (контрольную) группу, составили 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. Средний возраст пациентов этой группы составил $61,58 \pm 2,07$ лет. По демографическим показателям между основной и контрольной группами пациентов статистические различия отсутствовали. В обеих группах преобладали женщины — 42 (58,33%). Также исследуемые группы больных были сопоставимы по наличию у пациентов сопутствующих заболеваний. Причиной развития ХВН у 47 (65,28%) пациентов была варикозная болезнь, а у 25 (34,72%) — посттромбофлебитическая болезнь. В обеих группах для местного лечения применяли многокомпонентные антибактериальные водорастворимые мази. Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим параметрам, а именно по срокам очищения ТЯ, появлением грануляций, эпителизации, изменением интенсивности болевого синдрома, регистрировали наличие или отсутствие побочных эффектов лечения.

Морфологическое исследование биоптатов кожи нижних конечностей, взятых по краю ТЯ, проведено у 12 больных обеих клинических групп: 6 больных первой клинической и 6 больных второй клинической групп. В качестве контроля морфологических исследований исследовали здоровую кожу умерших пациентов, без сосудистой патологии и язвенных дефектов нижних конечностей ($n=5$).

Забор материала для исследования проводился методом пункционной биопсии, пробойником диаметром 4 мм (Biopsy Punch 4,0 mm) с использованием инфильтрационной анестезии 2% раствором лидокаина. Материал биоптатов кожи больных размерами 0,4см x 0,4см x 0,5см фиксировали в 10% нейтральном формалине. Минимальный срок фиксации составлял 10 дней, в течение которых фиксирующая жидкость сменялась дважды. Фиксатор отмывали в проточной водопроводной воде 24 часа. Ткань обезжовивали в батарее спиртов восходящей концентрации (50%, 60%, 70%, 80%, 96% — 1, 96% — 2 и абсолютный спирт), просветляли в ксилоле, выдерживали в насыщенном при $+37^\circ\text{C}$ в растворе парафина в ксилоле, помещали в парафин при $+56^\circ\text{C}$, с последующей заливкой в смесь парафина и пчелиного воска и изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. С целью обзорной окраски гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) кожи проводили по стандартизированной методике [18] с использованием серийных парафиновых срезов толщиной

5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами CD68 (Clone PG-M1, разведение — 1:50) на автостейнере DAKO. Моноклональное антитело CD68 представляет собой гомолог мышинового макросиалина — протеина, — локализуемого в мембранах лизосом [18]. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO.

Морфометрическое исследование включало подсчет позитивных клеток в 3 полях зрения при увеличении 200 с помощью программы Software DP-SOFT. Интенсивность цитоплазматической экспрессии CD68 оценивали полуквантитативным методом на основании выраженности окраски и количества гранул в цитоплазме по следующей схеме: слабая экспрессия (СЭ) и выраженная (ВЭ).

Содержание неоптерина изучали с помощью тест-систем «Neopterin ELISA» для иммуноферментного количественного его определения в человеческой сыворотке и плазме, производства IBL Internatoinal GMBH, Germany. Тест-набор «Neopterin ELISA» предназначен для анализа методом конкурентного иммуноферментного анализа. Антиген, конъюгированный с пероксидазой, и неконъюгированный антиген конкурируют между собой за ограниченное число мест связывания при взаимодействии с антигенами кролика к неоптерина человека. Оба комплекса антиген-антитело связываются с поверхностью лунок на стрипе для микротитрования, покрытых антигенами козы к антигенам кролика. Не связавшийся антиген удаляется из лунок на стадии промывания. Интенсивность развившегося цвета после инкубации с субстратом обратно пропорциональна количеству антигена в образце. Результаты образцов могут быть прямо определены по стандартной кривой.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica 7.0. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M - средняя величина, m - стандартная ошибка средней величины). О достоверности различия свидетельствовала величина $p < 0,05$.

Результаты

В результате применения предложенного комплексного лечения раневого процесса на нижних конечностях у больных с ХВН показатели клинической эффективности существенно улучшились. Они представлены на диаграмме 1 (рис. 1).

Так, в основной клинической группе наблюдалось наиболее быстрое очищение ран по отношению к контрольной ($6,17 \pm 0,24$ против $8,95 \pm 0,80$). Аналогичные тенденции наблюдались и в дальнейшем. Так, средние сроки появления грануляций с наиболее ранними терминами отмечались в основной клинической группе и составили $9,52 \pm 0,33$ против $14,20 \pm 0,50$ у больных контрольной группы.

Аналогичные тенденции сохранялись в основной клинической группе ($13,06 \pm 0,37$). У больных контрольной группы данный показатель составил $17,20 \pm 0,45$. Полученные результаты позволили уменьшить средний койко-день у больных основной клинической группы

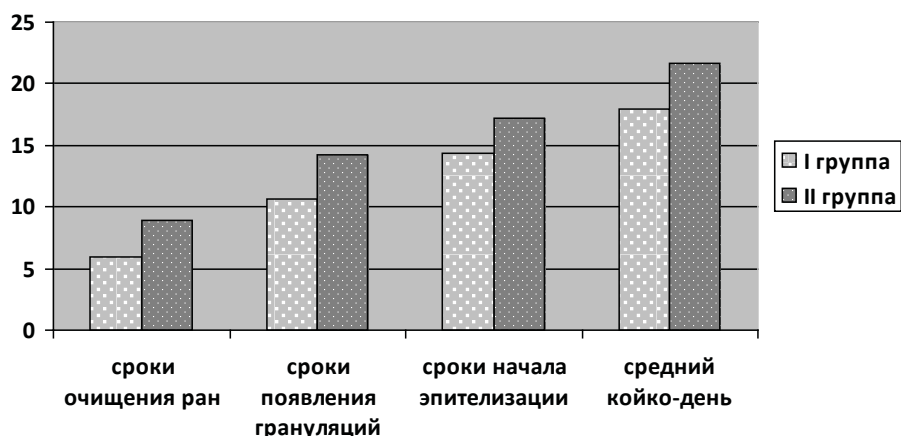


Рис. 1. Лечебная эффективность комплексного лечения трофических язв при хронической венозной недостаточности.

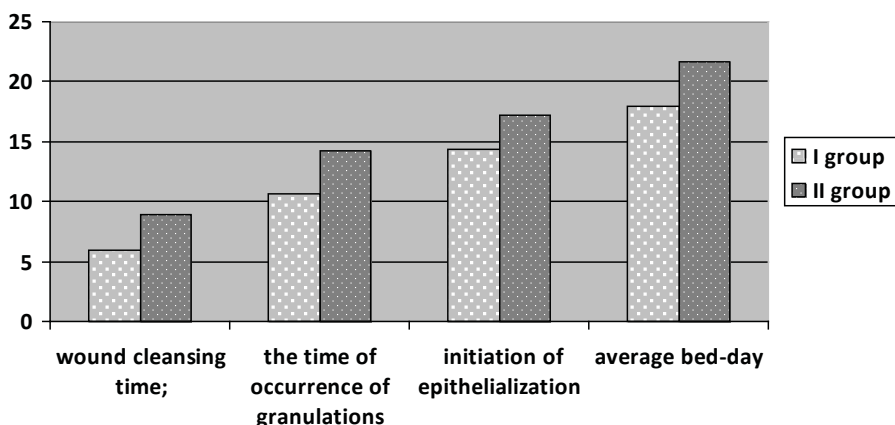


Fig.1. Therapeutic effectiveness of complex treatment of trophic ulcers in chronic venous insufficiency.

до $16,89 \pm 0,42$. У больных контрольной группы средний койко-день составил $21,75 \pm 0,55$.

При гистологическом исследовании краевой зоны ТЯ кожи у всех исследуемых больных при поступлении обнаружены выраженные деструктивно-воспалительные процессы, затрагивающие все слои кожи. В эпидермисе наблюдались клетки с наличием вакуольной дистрофии, апоптотически сморщенными эпидермоцитами и кариолизисом. Кератин на поверхности рогового слоя частично десквамирован. Определялись межэпителиальные нейтрофилы, МФ и лимфоциты. Со стороны эпидермиса наблюдалось уменьшение его толщины по направлению к язвенному дефекту, дно которого образовано лейкоцитарно-некротическим слоем. В области раны отмечалась деструкция коллагеновых волокон, проявляющаяся фибриноидным набуханием и некрозом с инфильтрацией окружающей области нейтрофилами и МФ.

В сосудах биоптатов обнаружилась пролиферация и гиалинизация интимы, приводящая к сужению их просвета, что усилило ишемию тканей. Основные морфологические изменения наблюдались в базальной мембране капилляров вследствие накопления в ней гликопроте-

инов и мукополисахаридов, что привело к утолщению стенки сосудов, особенно микроциркуляторного русла (артериол, капилляров и венул). При этом выявлены дилатация венозного русла, венозная гиперемия, образование венозных тромбов, повышение проницаемости сосудистой стенки с выраженным периваскулярным отеком. Кроме того, обнаружился стаз, сладж и тромбы в сосудах микроциркуляторного русла с периваскулярными очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации. Также отмечается отсутствие и/или редукция придатков кожи, в том числе и волосных фолликулов.

Анализ позитивной реакции CD68 клеток позволил выделить различные генерации МФ, полиморфных по форме, размерам и интенсивности реакции. По нашему мнению, мелкие вытянутые МФ со слабой визуализацией коричневых гранул, рассеянно заполняющих цитоплазму клетки, имеют СЭ маркера и низкую функциональную активность. Крупные округлые или овальные МФ с наличием отростков и выраженной пылевидной зернистостью, диффузно расположенных в цитоплазме клетки расценены как ВЭ и высоко функциональные.

В базальных отделах эпидермиса, в сосочковом слое, где преобладают явления отека, МФ были единичны. Отдельные CD68+ клетки визуализируются в зоне эпидермо-дермальной границы. МФ имеют вытянутую форму, иногда с отростками, неравномерно распределенную в цитоплазме пылевидную зернистость, что определяет их низкую функциональную активность. Более многочисленными CD68+ клетки обнаружены на границе между сосочковым и сетчатым слоем, где вдоль сосудов поверхностного сосудистого сплетения кожи располагались крупные воспалительные инфильтраты. В некоторых сосудах, в участках деструкции эндотелиальной выстилки определялись единичные адгезированные CD68+ клетки и единичные со слабой интенсивностью экспрессии в адвентиции.

Количественные показатели позитивных CD68 МФ отображены на диаграмме 2 (рис. 2).

Общее количество CD68-позитивных МФ составило, в среднем, $74,07 \pm 5,19$ в группе больных с ХВН, что является достоверно отличным по отношению к контро-

лю ($10,14 \pm 0,79$). Следует отметить, что наиболее интенсивная экспрессия (ВЭ) CD68 в МФ определяется только в $9,60 \pm 0,64$ клеток в группе больных с ХВН против $5,10 \pm 0,41$ в контрольной группе. МФ со СЭ преобладали в группе больных с ХВН ($64,47 \pm 4,89$) и значительно превышали показатели контрольной группы ($5,04 \pm 0,39$).

Если в контрольной группе соотношение CD68 МФ со СЭ и ВЭ (индекс макрофагальной активности (ИМА)) составляет $1,01 \pm 0,08$, то в группе с ТЯ при ХВН, ИМА резко снижен по отношению к контролю ($0,15 \pm 0,01$).

Анализ гистологической и иммуногистохимической картины биоптатов кожи у больных второй группы через 7 суток отображает начальные регенераторные процессы. По краю ТЯ появляется слой струпа, под которым обнаруживаются признаки эпидермизации, характеризующиеся появлением вновь образующегося эпителия с пролиферацией базальных эпидермоцитов.

На дне ТЯ лейкоцитарно-некротический детрит отсутствует, наблюдаются формирующиеся очаги грануляционной ткани. Обращает внимание небольшое количе-

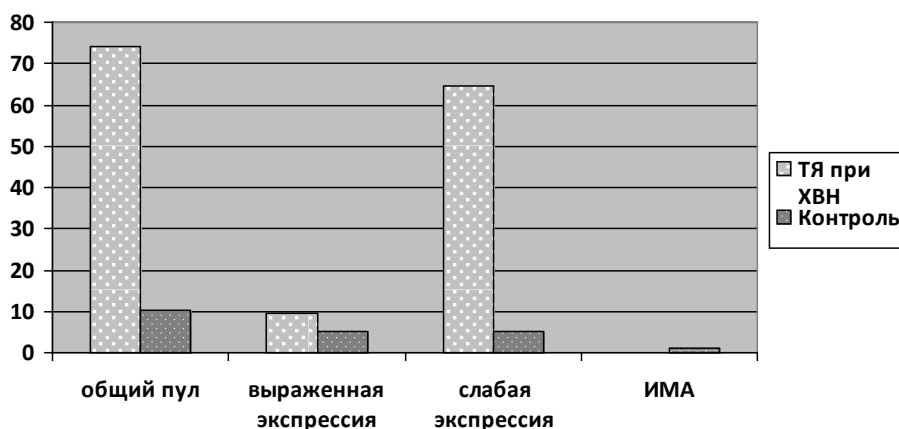


Рис. 2. Количественные показатели позитивных CD68 макрофагов в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности.

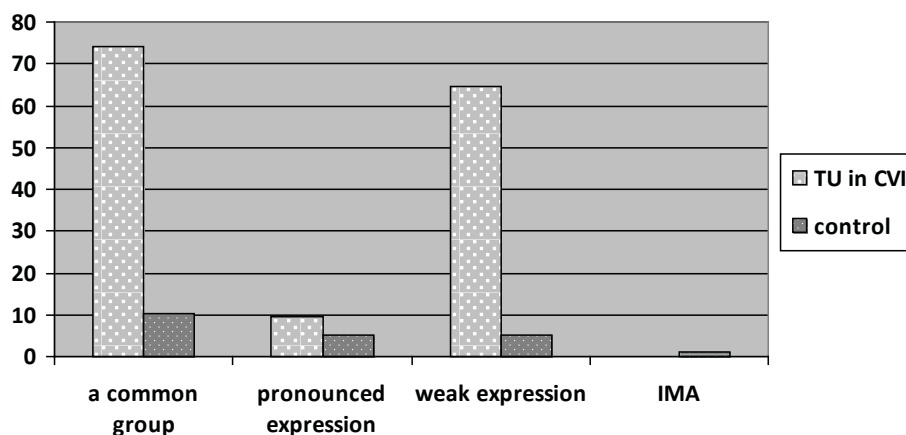


Fig. 2. Quantitative indices of positive CD68 macrophages in inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency.

ство вновь образованных капилляров. Воспалительный инфильтрат дермы сохраняется и состоит преимущественно из МФ, лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов, сохраняется венозная гиперемия. Однако отек в верхней дерме и петехиальные кровоизлияния значительно уменьшаются.

При ИГХИ через 7 суток у больных второй группы в коже краевой зоны ТЯ с очагами грануляций отмечается понижение количества позитивных CD68 МФ и изменение их распределения. Чаще, чем в предыдущий срок исследования, МФ локализуются на границе эпидермиса и дермы, что сопровождается повышением толщины эпидермиса и пролиферации базальных клеток. В сосочковом слое МФ чаще определяются в ассоциациях с лимфоцитами и фибробластами. Общее количество МФ изменяется незначительно и составляет $67,02 \pm 4,76$, из них ВЭ CD68 обнаруживается у $26,04 \pm 1,95$ клеток, СЭ — у $40,98 \pm 3,11$ клеток. ИМА составляет $0,64 \pm 0,05$ (рис.3).

В первой группе гистологическая картина в краях ТЯ на 7 сутки значительно изменяется. Струп отсутствует.

Эпидермизация более выраженная. Тонкий слой вновь образованного эпителия занимает практически большую часть ТЯ с наличием базальноклеточной пролиферации. Обращает внимание наличие обширных очагов грануляционной ткани с выраженным ангиогенезом, резко уменьшаются отек дермы, явления венозного застоя. В местах петехиальных кровоизлияний обнаруживается коричневый пигмент-гемосидерин. На 7 сутки исследования обнаруживается вторая фаза заживления, характеризующаяся очищением раны, пролиферацией эпидермоцитов и эпителизацией, увеличением количества МФ с ВЭ CD68, особенно в очагах ангиогенеза и фибробластической реакции (пролиферации фибробластов), т.е. в участках формирующейся грануляционной ткани, расположенной в месте ТЯ. Общее количество МФ по сравнению с показателями до лечения и в сравнении со второй группой больных снижено и составляет $46,14 \pm 3,74$, преобладающими остаются МФ со СЭ CD68 ($27,05 \pm 2,25$), а ВЭ CD68 обнаруживается у $19,09 \pm 1,51$ МФ. При этом ИМА повышается во всех группах пациентов с ТЯ, но

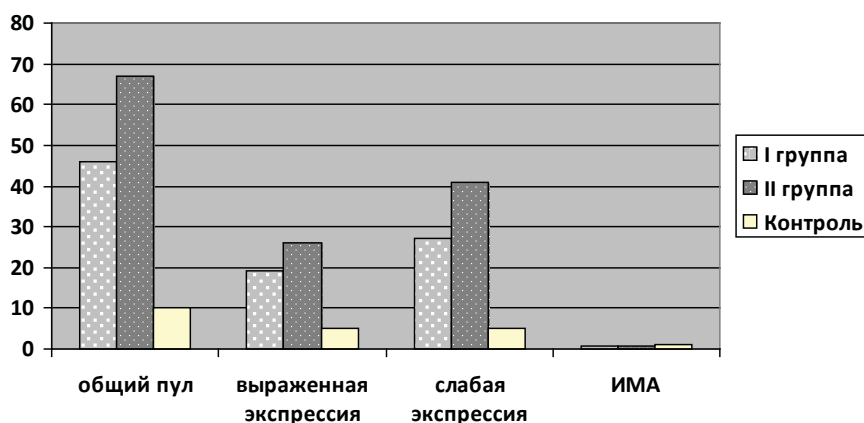


Рис. 3. Количественные показатели позитивных CD68 МФ в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности на 7 сутки исследования.

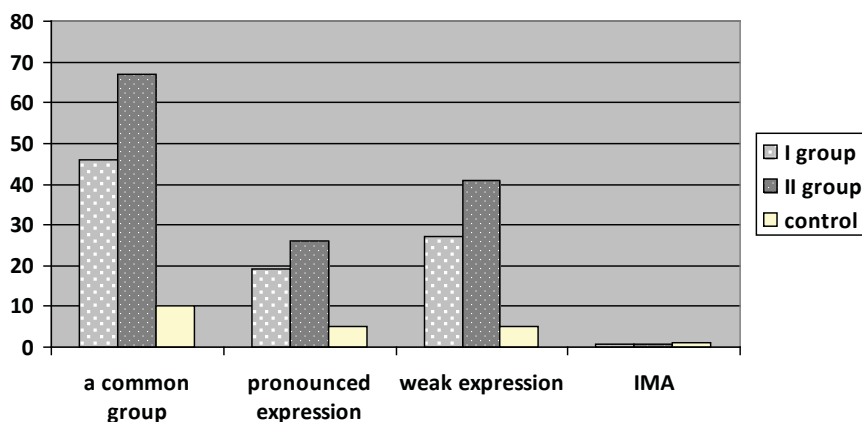


Fig. 3. Quantitative indices of positive CD68 macrophages in an inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency on the 7th day of the study.

особенно в первой группе больных, (рис. 3) и составляет $0,71 \pm 0,06$.

На 14 сутки исследования во второй группе пациентов репаративные процессы характеризуются усилением пролиферации базальных эпидермоцитов и формированием акантоотических выростов, активным ангиогенезом и пролиферацией фибробластов, четкой визуализацией коллагеновых волокон. Эпидермис неравномерно утолщен с явлениями дисрегенации преимущественно в зоне бывшего язвенного дефекта, где подэпителиально в дерме сохраняется воспалительный инфильтрат. В дермальном инфильтрате и очагах грануляционной ткани общее количество МФ уменьшается и составляет $57,06 \pm 4,62$, из них клетки с ВЭ CD68 имеют показатель — $22,89 \pm 1,74$, со СЭ — $34,17 \pm 2,73$. ИМА в этой группе не значительно повысился по сравнению с показателем на 7е сутки исследования и составляет $0,67 \pm 0,05$ (рис.4).

Наиболее активные репаративные процессы отмечаются в первой группе. В первую очередь обращает внимание восстановление эпидермиса с небольшими

акантоотическими выростами практически на всем протяжении раневой поверхности. Имеет место гиперкератоз, периваскулярно в дерме сохраняются глыбки гемосидерина вокруг капилляров сетчатого слоя при ХВН. Поверхностные капилляры не расширены. МФ определяются, в основном, в периваскулярном регионе вокруг мелких сосудов вблизи базальной мембраны в тесной ассоциации с перицитами. На границе между сосочковым и сетчатым слоем дермы по-прежнему отмечались лимфоцитарные инфильтраты, однако количество МФ в центральной их части снижено и CD68+ клетки обнаруживаются преимущественно на периферии скоплений лимфоцитов, вдоль путей миграции фибробластов, сопровождаемых новообразованными сосудами, количество которых уменьшается. Общий пул МФ снижается, что составляет $36,24 \pm 2,79$ позитивных клеток. Причем МФ с ВЭ CD68 обнаружены в количестве $16,15 \pm 1,32$, а МФ со СЭ — $20,09 \pm 1,49$ позитивных клеток соответственно. Несмотря на повышение ИМА, он еще не достигает показателей нормы. В то же время, он достаточно высо-

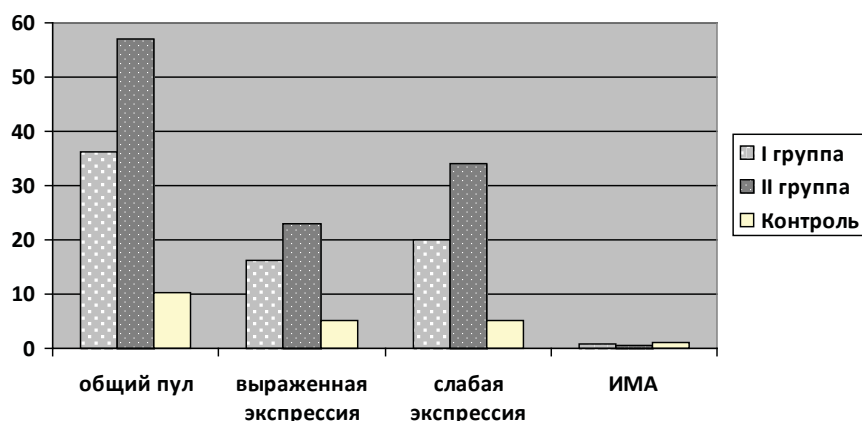


Рис. 4. Количественные показатели позитивных CD68 МФ в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности на 14 сутки исследования.

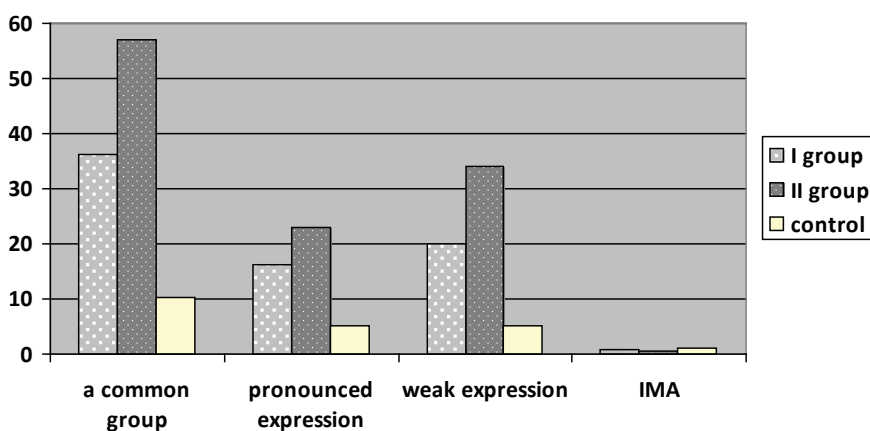


Fig. 4. Quantitative indicators of positive CD68 macrophages in the inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency on the 14th day of the study.

Показатели уровня неоптерина у больных с трофическими язвами на фоне комплексного лечения (M±m)
Index level of neopterin in patients with trophic ulcers with complex treatment (M ± m)

Группа больных <i>Group of patients</i>	n	Сроки наблюдения <i>Observation period</i>	Уровень неоптерина, нг/мл <i>The level of neopterin, ng/ml</i>
I	24	Поступление <i>Admission</i>	4,01±0,30
		7 сутки <i>7 days</i>	2,78±0,23
		14 сутки <i>14 days</i>	1,73±0,14
II	20	Поступление <i>Admission</i>	4,33±0,35
		7 сутки <i>7 days</i>	3,52±0,27
		14 сутки <i>14 days</i>	2,36±0,21
Контроль <i>Control set</i>	14		0,93±0,23

Примечание: В динамике лечения внутри групп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p<0,05$).

Note: In the dynamics of treatment within groups, the differences are reliable on 7th and 14th days were compared to the rates at admission ($p<0,05$).

кий по сравнению с предыдущим сроком исследования и составляет $0,80\pm 0,06$ (рис.4).

Проведенные биохимические исследования позволили также подтвердить корреляцию изменений уровня неоптерина во всех группах больных с ТЯ. Динамика изменения уровня неоптерина представлена в табл. 1.

Было установлено, что начальный фон уровня неоптерина был повышен во всех группах больных по отношению к контролю. Уровень неоптерина превышал контрольные показатели более, чем в 4,4 раза ($4,01\pm 0,30$ против $0,93\pm 0,23$), у больных первой, и более, чем в 4,6 раза ($4,33\pm 0,35$ против $0,93\pm 0,23$), у больных второй группы. В процессе лечения отмечено снижение уровней неоптерина также во всех клинических группах больных. Однако у больных второй группы процесс стабилизации концентрации неоптерина носил менее выраженный характер. Динамика уменьшения уровней неоптерина прослеживалась уже начиная с 7 суток комплексного лечения в обеих группах больных. Так, в первой клинической группе отмечено снижение уровней неоптерина по отношению к начальному фоновому на 31% ($4,01\pm 0,30$ против $2,78\pm 0,23$). В то же время у больных второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер - около 19% ($4,33\pm 0,35$ против $3,52\pm 0,27$).

Аналогичные тенденции наблюдались и к 14 суткам. Так, у больных первой клинической группы к 14 суткам отмечено снижение уровней неоптерина по отношению к начальному фоновому на 57% ($4,01\pm 0,30$ против

$1,73\pm 0,14$). У больных же второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер, а именно около 46% ($4,33\pm 0,35$ против $2,36\pm 0,21$).

Обсуждение

Включение в комплексное лечение ТЯ при ХВН нижних конечностей препаратов органического магния и энтеросорбента ДЭС позволило ускорить процессы заживления и сократить сроки пребывания больных в стационаре. При этом было установлено, что в основной группе быстрее происходило купирование воспалительных явлений, уменьшение отека, болей. Больные субъективно отмечали улучшение самочувствия. Очищение раны и наступление грануляционной фазы раневого процесса в основной группе происходило быстрее, чем в контрольной на 1,78 суток ($p<0,05$). Средние сроки появления грануляций с наиболее ранними терминами были меньше в основной клинической группе, чем в контрольной группе, на 4,68 суток. Такие же тенденции сохраняются и при оценке средних сроков начала эпителизации. У больных основной клинической группы эти показатели были на 4,14 суток меньше, чем у больных контрольной группы. Все это позволило сократить средний койко-день у больных основной клинической группы на 4,86 суток по отношению к контрольной группе.

Выявленные при гистологическом исследовании особенности биоптатов ТЯ нижних конечностей при ХВН представлены расширением и полнокровием ве-

нозной системы, преобладанием истонченных стенок венозных сосудов с повышением проницаемости сосудистой стенки, наличием тромбозов микроциркуляторного русла и вен различного калибра, умеренно-выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и выраженным отеком дермы.

Наиболее существенные данные были получены при ИГХИ. Так, у больных с ТЯ при ХВН отмечено значительное снижение ИМА ($0,15 \pm 0,01$ против $1,01 \pm 0,08$) по отношению к контролю за счет слабой фагоцитарной функции МФ. Низкий ИМА у больных с ТЯ при увеличении общего количества МФ за счет слабо функциональных форм ассоциирован с нарушением механизмов ограничения воспалительной реакции и может быть проявлением неадекватной реакции клеточного иммунитета на повреждение.

При проведении комплексного лечения на 7 сутки ИМА повышается во всех группах пациентов с ТЯ, но особенно в первой группе больных, что может являться критерием эффективности проводимой терапии. Данные изменения происходили на фоне повышения общего количества функционально-активных МФ сосочкового слоя дермы при снижении явлений вазодилатации и отека. Как известно, МФ выделяют цитокины и гидролитические ферменты, модифицирующие факторы роста в ране, что способствует формированию грануляционной ткани. С выделением различных химических субстанций из МФ усиливаются фиброплазия и ангиогенез, что и наблюдается через 7 суток исследования при использовании предложенного комплексного лечения.

На 14 сутки исследования биоптатов из раневой поверхности обнаружены начальные признаки третьей фазы заживления раны, характеризующиеся регенерацией эпидермиса, созреванием грануляционной ткани, формированием коллагеновых волокон в экстрацеллюлярном матриксе, дифференцировкой и редукцией вновь образованных сосудов. Общее количество МФ в дерме снижается. При этом ИМА значительно увеличивается, особенно в первой группе пациентов, у которых комплексное лечение дополнялось назначением репаранта и энтеросорбции, что также является критерием эффективности предлагаемого комплексного лечения.

Таким образом, стабильное повышение ИМА в дермальном инфилтрате и постепенное приближение его к уровню 1,0 свидетельствует о благоприятном проте-

кании репаративных процессов в ТЯ. Полученные данные гистологического и ИГХИ полностью коррелируют с биохимическими данными по определению уровней неоптерина. Неоптерин, как известно, является неспецифическим маркером воспаления. По своей структуре неоптерин представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, состоящее из двух частей (пиримидиновой и пиазиновой), а основным источником неоптерина являются клетки крови (моноциты и макрофаги). Его постепенное уменьшение во время проведения комплексного лечения также является критерием эффективности предлагаемых лечебных мероприятий.

ТЯ и хронические раны описываются в литературе как нормальный процесс заживления с дефектом в цепи одной из фаз раневого процесса. Наиболее часто в хронических ранах и ТЯ процесс тормозится на этапе фазы воспаления и регенерации. Это обстоятельство и обусловило включение в состав комплексного лечения энтеросорбции ДЭС для детоксикации и оротата магния, обладающего регенераторными возможностями.

Выводы.

1. Включение в комплексное лечение ТЯ при ХВН нижних конечностей препаратов органического магния и энтеросорбента ДЭС позволяет ускорить процессы репарации и сократить сроки пребывания больных на стационарном лечении.
2. Предложенный морфологический диагностический подход с определением цитоплазматической экспрессии CD68 может использоваться как диагностический критерий эффективности комплексного лечения больных с ТЯ при ХВН нижних конечностей.
3. Мониторинг уровня неоптерина при проведении комплексного лечения ТЯ венозного генеза может быть биохимическим маркером репаративных процессов и применяться как прогностический критерий эффективности их лечения.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глухов А.А., Аралова М.В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23. – №6. – С. 673 - 678. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.673
2. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19. – №3. – С. 101 - 110.
3. Карпышев Д.С., Матвеев С.А., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Современный взгляд на консервативное лечение венозных трофических язв у геронтологических больных на амбулаторном этапе. // *Вестник Национального меди-*

REFERENCES

1. Gluhov AA, Aralova MV. Pathophysiology of Persistent Chronic and Current Methods of Stimulation of Wound Process. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(6):673-679. (In Russ). doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.673
2. Vinnik JuS, Salmina AB, Drobushevskaja AI, Tepljakova OV, Pozhilenkova EA, Kotikov AR. Osobennosti patogeneza dlitel'no nezazhivajushhih ran. *Novosti Khirurgii*. 2011;19(3):101-110. (In Russ).
3. Matveev SA, Stoyko YuM, Masayshvili KV, Karpyshev DS. Ambulatory treatment of gerontological patients with venous trophic ulcers. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(3):16-10. (In Russ).

- ко-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 16 - 10.
4. Алиев С.А., Ибишов К.Г., Алиев Э.С. Некоторые аспекты патогенеза гемореологических и трофических нарушений и их фармакологическая коррекция у больных с хронической венозной недостаточностью. // *Вестник хирургии*. – 2008. – Т. 167. – № 2. – С. 39 - 43.
 5. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. Повышение эффективности лечения трофических язв венозного генеза. // *Российский научно-практический тематический журнал*. – 2014. – №1-2. – С. 16-21.
 6. Torma N., Kopolovets I., Frankovičová M., Tormová Z., Lacková V., Kopolovets G., [et al.]. Minimally Invasive Treatment Methods of Lower Limb Varicosity of C5-C6 Classes (CEAP). // *Новости хирургии*. – 2016. – V. 24. – №6. – P. 623-628. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.623
 7. Біляєва О.О., Коржик Н.П., Миронов О.М., Балінська М.І., Ємець В.В. Роль ентеросорбентів у лікуванні ускладненої венозної хвороби. // *Клінічна хірургія*. – 2014. – №6. – С. 43-45.
 8. Урсова Н.И. Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №6. – С. 26-31. doi: 10.15690/vsp.v11i6.489
 9. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Кодин А.А., Чибисов И.В., Илларионов Е.Э., и др. Влияние оротата магния на регенерацию кожи. // *Русский медицинский журнал*. – 2012. – №11. – С. 575-581.
 10. Reeder S., de Roos K.P., de Maeseneer M., Sommer A., Neumann H.A. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – V.168. – №5. – P. 999-1002. doi: 10.1111/bjd.12164.
 11. Мнихович М.В., Еремин Н.В., Фомина Л.В., Мигляс В.Г. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия при заживлении ран (лекция). // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2013. – Т. 2. – № 2. – С. 63-72.
 12. Алексеева Н.Т., Глухов А.А., Остроушко А.П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран. // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т. V. – №3. – С. 601 - 608.
 13. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – №5. – С.282 - 289.
 14. Артемова Е.В., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Гаврилова С.А., Дедов И.И. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете. // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 366 - 374. doi: 10.14341/DM8131
 15. Пустовалова Р.А., Петрова М.Б. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже. // *Биомедицинская химия*. – 2011. – Т.57. – Выпуск 4. – С.461 - 468.
 16. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И. Информативность определения С-реактивного белка и неоптерина у пациентов с ишемической болезнью сердца. // *Альманах клинической медицины*. – 2010. – №23. – С. 76-79.
 17. Буглак М.П., Чоботко Г.М., Тарикін Д.Н., Богданов М.М., Каладзе М.М., Мірошніченко Н.В., [та інші]. *Застосування полімінерального засобу природного походження «Бента™ (Бентоніт)» при хронічних інтоксикаціях та метаболічних розладах. Методичні рекомендації*. – Київ.: 2008.
 18. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry*. London: Churchill Livingstone; 2006. doi:10.1016/B978-0-443-06652-8.50006-5
 4. Aliev SA, Ibishov KG, Aliev ES. Certain aspects of pathogenesis of hemorheological and trophic disturbances and their pharmacological correction in patients with chronic venous insufficiency. *Vestnik hirurgii*. 2008;167(2):39-43. (In Russ).
 5. Bogdanec LI, Smirnova ES, Vasiliev IM. Povyshenie jeffektivnosti lechenija troficheskikh jazv venoznogo geneza. *Rossijskij nauchno-praktičeskij tematičeskij zhurnal*. 2014;1-2:16-21. (In Russ).
 6. Torma N, Kopolovets I, Frankovičová M, Tormová Z, Lacková V, Kopolovets G, [et al.]. Minimally Invasive Treatment Methods of Lower Limb Varicosity of C5-C6 Classes (CEAP). *Novosti Khirurgii*. 2016;24(6):623-628. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.623
 7. Bilyayeva OO, Korzhyk NP, Myronov OM, Balinska MI, Yemets VV. Role of enterosorbents in treatment of complicated varicose disease. *Klinična hirurgija*. 2014;6:43-45. (In Ukrainian).
 8. Ursova NI. The role of enterosorbents in treatment of endogenous intoxication syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Curent Pediatrics*. 2012;11(6):26-31. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v11i6.489
 9. Surakova TV, Zhidomorov NJu, Grishina TR, Kodin AA, Chibisov IV, Illarionov EJe, et al. Vlijanie orotata magnija na regeneraciju kozhi. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;11:575-581. (In Russ).
 10. Reeder S, de Roos KP, de Maeseneer M, Sommer A, Neumann HA. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(5):999-1002. doi: 10.1111/bjd.12164.
 11. Mnikhovich MV, Yeremin NV, Fomina LV, Miglyas VG. Inter-cellular and Cell-matrix Interactions in Wound Healing (lecture). *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013;2(2):63-72. (In Russ).
 12. Alekseeva NT, Glukhova AA, Ostroushko AP. The role of fibroblastic cells differona in the process of wound healing. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2012;V(3):601-608. (In Russ).
 13. Obolenskij VN. Hronicheskaja rana: obzor sovremennyh metodov lechenija. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2013;5:282-289. (In Russ).
 14. Artemova EV, Gorbacheva AM, Galstyan GR, Tokmakova AY, GavriloVA SA, Dedov II. Neurohumoral mechanisms of keratinocytes regulation in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):366-374 (In Russ). doi: 10.14341/DM8131
 15. Pustovalova RA, Petrova MB. Neopterin as a rarameter, reflecting the inflammatory phase of a dermal wound process. *Biomedicinskaja himija*. 2011;57(4):461-468. (In Russ).
 16. Paleyev FN, Belokopytova IS, Moskalets OV, Minchenko BI. Informatory significance of C-proten and neopterin determination in patients with ischemic heart disease. *Al'manah kliničeskoy mediciny*. 2010;23:76-79. (In Russ).
 17. Buglak M.P., Chobot'ko G.M., Tarikin D.N., Bogdanov M.M., Kaladze M.M., Miroshnichenko N.V., [ta inshi]. *Zastosuvannya polimineralnogo zasobu prirodnogo pohodzhennja «Benta™ (Bentonit)» pri hronichnih intoksikacijah ta metabolichnih rozladah. Metodichni rekomendacii*. Kiiv; 2008:27. (In Ukrainian).
 18. Dabbs D. J. *Diagnostic immunohistochemistry*. London: Churchill Livingstone; 2006. doi:10.1016/B978-0-443-06652-8.50006-5

Информация об авторах

Гривенко Сергей Геннадиевич — к.м.н., доцент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-0504. E-mail: hryva@mail.ru.

Изосимов Владимир Владимирович — ассистент кафедры хирургии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-8202-6057. E-mail: Izos2003@gmail.com.

Умеров Эрвин Энверович — к.м.н., ассистент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-1888-6818. E-mail: umerov_ervin@mail.ru.

Information about the authors

Sergei G. Grivenko — PhD, assistant professor. Department of surgery №2, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-0504. E-mail: hryva@mail.ru

Vladimir V. Izosimov — assistant of Department of surgery №1, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-8202-6057. E-mail: Izos2003@gmail.com.

Ervin E. Umerov — PhD. Assistant of Department of surgery №1, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-1888-6818. E-mail: umerov_ervin@mail.ru.

Получено / Received 13.09.2017

Принято к печати / Accepted: 19.10.2017