

О.О. Сергієнко, Ю.О. Маркевич, В.О. Сергієнко

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Останніми роками в усьому світі відзначається невпинне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), що набуло масштабів глобальної епідемії неінфекційного характеру [2]. Соціальне значення ЦД визначають його частота та інвалідизуючі хронічні ускладнення, зокрема трофічні виразки, синдром діабетичної стопи (СДС). Описано таку приблизну етіологічну частоту трофічних виразок: варикозні $\approx 52\%$, артеріальні $\approx 14\%$, змішані $\approx 13\%$, посттромбофлеботичні $\approx 7\%$, посттравматичні $\approx 6\%$, "чисто" діабетичні $\approx 5\%$, нейротрофічні $\approx 1\%$, інші $\approx 2\%$ [9]. Натомість з огляду на те, що ЦД, надто 2-го типу, діагностується переважно на клінічних стадіях, частота трофічних виразок за ЦД, ймовірно, становить $\approx 40\text{--}50\%$ [11]. У патогенезі трофічних виразок, СДС провідне місце, скоріше за все, належить гіперінсулінемії (ендо-, екзогенній), інсуліновій резистентності, гіперглікемії, які сприяють порушенням вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові, розвитку та швидкому прогресуванню діабетичної нейропатії [1, 3, 5, 6]. Відсутність інтегрованого підходу до зазначеної проблеми обумовлює те, що залишаються актуальними питання удосконалення існуючих методів лікування трофічних виразок нижніх кінцівок, СДС, а також вимагає подальших зусиль пошук заходів, які сприятимуть запобіганню небажаним наслідкам даного захворювання та пов'язаним із ним високим інвалідності та смертності. Усе це визначає актуальність проблеми трофічних виразок нижніх кінцівок, СДС та обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу та основних патогенетичних ланок їх розвитку, а також пошук нових напрямків та ефективних методів комплексного лікування й профілактики розвитку гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок за цукрового діабету.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність

і безпеку комплексного лікування препаратами Деласкін, Фузікутан і Вульностимулін у місцевому застосуванні у хворих на цукровий діабет із трофічними виразками нижніх кінцівок I-II ст. за класифікацією Вагнера порівняно із загальноприйнятим лікуванням; виявити можливі побічні прояви місцевого та загального характеру.

Основні завдання дослідження: на підставі клінічних і лабораторних досліджень зробити висновки щодо ефективності зазначених препаратів у місцевому застосуванні у хворих на ЦД із трофічними виразками та ранами різної етіології на нижніх кінцівках; оцінити їх стерпність і безпечність.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 42 хворих на ЦД із трофічними виразками нижніх кінцівок, з яких у 20 пацієнтів застосували комплексне лікування Деласкіном, Фузікутаном і Вульностимуліном (основна група), а 22 хворих на ЦД склали контрольну групу, в якій використовували традиційне лікування трофічних виразок. Загальна характеристика пацієнтів основної групи: 8 чоловіків і 12 жінок віком від 38 до 72 років; середня тривалість ЦД $16,0 \pm 6,5$ року; середній індекс маси тіла $31,5 \pm 4,2$ кг/м²; кістково-плечовий індекс $\geq 0,75$; площа виразки від 1 мм² до 100 мм². Основні етіологічні чинники виразок – механічні травми (16 хворих) та опіки (4); тривалість виразок склала від 1 до 12 місяців. В 11 пацієнтів виразки утворилися вперше, а у 9 були рецидивними. Одну виразку діагностовано у 15 хворих, дві – у 4, чотири – в одного хворого. Локалізація виразок: на стопах (16 пацієнтів), гомілкях (2), на стопах і гомілкях (2).

Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД проводили відповідно до [13]. Визначення HbA1c у венозній крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напіваавтоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США).

Проводили загальноклінічне дослідження крові та сечі, визначення рівня глюкози в капілярній крові, показників ліпідного обміну, судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, а також бактеріологічні та цитологічні дослідження. Динаміку показників периферичної нейротпатії оцінювали за шкалою NSS [12].

Досліджували ранову поверхню на бактеріологічне обсіменіння на одиницю площі згідно з [3]. Аналіз цитологічних відбитків і планометрію ран виконували за загальноприйнятими методиками. Швидкість загоєння ранового дефекту розраховували за формулою [10]:

$\Delta S = (S - S_i) / S \times t \times 100\%$, де ΔS – відносна швидкість загоєння рани (%), S – площа рани за першим вимірюванням, S_i – площа рани за другим вимірюванням, t – кількість днів між першим і другим вимірюваннями.

Послідовність місцевого лікування:

- Антиексудативна терапія. Деласкін застосовували у вигляді місцевих ванночок і волого-висихаючих компресів 2-3 рази на добу протягом 3-7 днів.
- Антимікробна терапія. Фузікутан наносили тонким шаром на рану тричі на добу протягом 6-8 днів. Фузікутан застосовували через 1-2 дні від початку лікування.
- Ранозагоюючий ефект. Вульностимулін для місцевого лікування трофічних виразок наносили двічі на добу протягом 3 тижнів або до цілковитого загоєння рани. Вульностимулін застосовували через 9 днів від початку лікування. Контроль проводили у перший день, на 15-у та 30-у добу лікування.

Критерії оцінки терапевтичної ефективності (на проміжних етапах і після завершення лікування):

- цілковите загоєння виразки;
- значне поліпшення (зменшення площі виразки на 60% і більше, відсутність гнійно-некротичних процесів, відсутність появи нових гострих запальних змін);
- поліпшення (зменшення площі виразки менше, ніж на 35%);
- без ефекту (позитивна динаміка загоєння відсутня).

Оцінку процесів регенерації виразки проводили візуально (ступінь грануляцій, крайової епітелізації, кількість виділень із виразки, стан оточуючих тканин). Цитологічні та бактеріологічні дослідження виконували перед застосуванням препаратів, на 15-й і 30-й день призначен-

ня. Як критерії ефективності лікування використовували терміни очищення рани, появу крайової епітелізації, наявність процесів регенерації в ділянці виразки та навколо неї, їх швидкість, поліпшення загального стану хворого, динаміку больового синдрому, нормалізацію температури тіла та клініко-лабораторних показників, терміни загоєння виразок.

Точне вимірювання фактичних розмірів рани має велике значення для оцінки процесу загоєння. Використовували сітчасті прозорі трафарети з наступним вимірюванням лінійкою та методом "калькуляції" (множиться максимальний діаметр на перпендикулярний до нього). Практика відстеження плану рани через прозору плівку є найбільш популярним і практичним методом вимірювання площі ранової поверхні. Стерильний прозорий лист прикладали на рану, і її периметр простежували, обмальовуючи фломастером; лист укладали на шматок графометричного паперу і площу вимірювали у мм². Фотографії розташовували послідовно, відповідно до візиту пацієнта, і процес загоєння контролювали протягом лікування з наступною комп'ютерною обробкою за допомогою програми ANOVA (MicroCal Origin v. 8, 0) [4]. Статистичне опрацювання матеріалу проводили методами варіаційної й описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Statistika, Foxbase, Exel [4].

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінської декларації [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що на поверхні виразок наявні ділянки гнійно-некротичних тканин, гнійно-фібринозний або фібринозний наліт; виражені, середні або помірні ексудативні виділення. 12 (60%) хворих основної групи відзначали больовий синдром різної інтенсивності, у 8 (40%) пацієнтів виразки були "безболісні", а у 14 (70%) спостерігались гострі запальні ознаки та/або еритема навколо виразки. Характер виділень із виразки залежав від наявності та виду інфекції, стадії ранового процесу та проведеного лікування. Інтенсивність виділень залежала від розмірів і глибини виразки, методу лікування. Стан шкіри довкола виразки зазвичай погіршувався під подразнюючою дією ранових виділень, ускладнювався розвитком еритеми.

Призначення Деласкіну супроводжувалося зменшенням запального валу довкола виразки,

підсиханням її дна, зменшенням кількості виділень із виразки вже на 2-3-ю добу від початку лікування. За наявності мацерації та гіперемії довкола рани, вираженого свербіння та ексудації у ділянці довкола виразки за застосування препарату вже через 2 дні зникало свербіння, значно зменшувалися виділення з рани, а також гіперемія.

Комбіноване застосування Деласкіну та Фузікутану сприяло очищенню виразок на 7-8-й день, а приєднання Вульностимуліну супроводжувалося появою грануляційної тканини і крайової епітелізації у середньому на 15-у добу, що залежало від "чистоти" рани, виду мікробного збудника та бактеріального обсіменіння. Площа виразки за період лікування зменшилася у середньому на 15%. У хворих значно зменшувався запальний набряк оточуючих виразку тканин, болючість у ділянці та довкола виразки. Після завершення лікування (30 днів) спостерігалася виражена крайова епітелізація виразки, дно цілком вповнювалося яскравими грануляціями, розміри виразки значно зменшувалися. Повне загоєння виразок в основній групі діагностовано у 9 пацієнтів, а у контрольній – лише

у 2 хворих; об'єм рани більше, ніж на 60% зменшився у 6 пацієнтів основної групи, у контрольній групі – у 3 осіб; об'єм рани більше, ніж на 35% зменшився у 4 пацієнтів основної групи та у 2 – контрольної (табл. 1-2, рис. 1-2).

Результати комплексного місцевого лікування трофічних виразок нижніх кінцівок за наявності гнійно-некротичних змін за допомогою Деласкіну, Фузікутану і Вульностимуліну свідчать не лише про протимікробну дію препаратів, а й про позитивний вплив на перебіг процесів регенерації. Отже, комплексне послідовне застосування цих препаратів – ефективний засіб для місцевого лікування трофічних виразок різної етіології на різних стадіях ранового процесу. Комплексне місцеве застосування зазначених препаратів сприяє більш ранній епітелізації та може забезпечити, за потреби, підготовку трофічних виразок до хірургічного закриття як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах [7, 8].

У медицині, зокрема, дерматології, вже кілька століть досить успішно застосовують ефективні дубильні (в'язучі) речовини, які ще називають танінами. 1950 року завдяки новим відкриттям розроблено синтетичний танін, який,

Таблиця 1

Динаміка стану трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет основної та контрольної груп після лікування

Параметри	Основна (n=20)	Контрольна (n=22)
S грануляції на 30-у добу (%)	95	31,8
Швидкість епітелізації (%)	4,1-4,3	1,4-2,1
Середній час епітелізації (добу)	27,4	37,9
Тип цитограми		
початковий	некротично-запальний	некротично-запальний
на 15-у добу	запально-регенеративний	некротично-запальний
на 30-у добу	запально-регенеративний	запальний
Бактеріологічне обсіменіння		
початкове	2036±148	2029±146
на 15-у добу	1578±142	1725±145
на 30-у добу	1164±127	1698±134

Таблиця 2

Порівняння динаміки загоєння трофічних виразок у хворих основної та контрольної груп після лікування

Динаміка загоєння на 30-й день	Повне загоєння	Значне поліпшення (зменшення площі більше, ніж на 60%)	Поліпшення (зменшення площі менше, ніж на 35%)	Без ефекту (позитивна динаміка загоєння відсутня)
Основна група (n=20)	45% (9)	30% (6)	20% (4)	5% (1)
Контрольна група (n=22)	9% (2)	14% (3)	9% (2)	68% (15)



Рис. 1. Трофічна виразка великого пальця нижньої кінцівки у хворого на цукровий діабет (перед початком лікування).



Рис. 2. Трофічна виразка великого пальця нижньої кінцівки у хворого на цукровий діабет (після лікування).

маючи усі властивості речовин природного походження, одночасно перевершує їх за декількома показниками. По-перше, штучний танін можливо цілком очистити від домішок; по-друге, консистенція таніну дозволяє забезпечити максимально точне дозування; по-третє, виробництво синтетичного таніну (поліфенольного змішаного продукту органічного походження) жорстко контролюється на всіх етапах виготовлення; по-четверте, штучний танін має триваліший термін придатності та позбавлений забарвлюючих властивостей.

Сьогодні відомий лише один синтетичний танін (складна сполука натрієвої солі конденсованого полімеру фенолсульфонової кислоти, сечовини та формальдегіду). Комерційна назва препарату, розробленого компанією Dermapharm AG (ФРН) – Деласкін, він випускається у вигляді крему та порошку (0,4%). Після нанесення на рану таніни зв'язують структурні білки та утворюють разом із ними на верхніх шарах шкіри природну коагуляційну плівку, яка зменшує проникність шкірного покриву. Це приводить до гальмування ексудації рани, завдяки чому відбувається підсушування та досить швидка регенерація або відновлення шкіри. Подальші клінічні дослідження і тестові спостереження пацієнтів відкрили ще три важливі корисні властивості танінів:

- Протисвербіжний ефект. Більшість трофічних уражень ускладнено свербіжем, який проявляється неприємними відчуттями у вигляді поколювання або печії, викликаними подразненням нервових закінчень.

Під час тестування таніну за допомогою використання електричних імпульсів зафіксовано високий поріг чутливості, за якого пацієнти починають відчувати дискомфорт, що свідчить про високі анестезуючі протисвербіжні властивості таніну.

- Протизапальний ефект. Експериментально та у низці клінічних досліджень встановлено, що танін має і протизапальні властивості.
- Протимікробний ефект. Танін, що забезпечує припинення ексудації з рани, перешкоджає розмноженню мікроорганізмів.

Лікування препаратами, основою яких є синтетичні таніни, має входити до комплексної патогенетичної терапії разом з антибактеріальними та етіотропними засобами. Деласкін знімає набряк, подразнення та свербіння, сприяє зменшенню болю та пригніченню місцевих запальних реакцій.

Фузікутан. Діюча речовина – фузидова кислота. Один г крему/мазі містить 20 мг кислоти фузидової (у вигляді фузидової кислоти гемігідрату). Фузидова кислота – антибіотик, що утворюється у процесі росту *Fusidium coccineum*. Порушує синтез білка мікроорганізму, залежно від дози діє бактеріостатично або бактеріцидно. Препарат справляє значну антибактеріальну дію на широке коло грампозитивних мікроорганізмів – *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium minutissimum* і *Propionibacterium acnes*, у т.ч. на стафілококи, стійкі до дії пеніциліну, стрептоміцину, левоміцетину, еритроміцину та інших антибіотиків. Фузікутан

має властивість діяти через інтактну шкіру. Препарат застосовується для лікування ранових інфекцій, які супроводжуються утворенням струпів (утримує вологу і, отже, пом'якшує затверділі струпні утворення). Препарат наносять три рази на добу (вранці, в обід і ввечері) тонким шаром на уражену ділянку. Курс лікування зазвичай складає 6-8 днів.

Вульностимулін – мазь для зовнішнього застосування на поверхню відкритих, вологих або інфікованих вологих ран. Завдяки комплексному складу (водний екстракт зародків пшениці, коріандрова олія, лавандова олія, феноксиетанол, поліетиленгліколь 400 і 1500, сорбітол) має здатність прискорювати загоєння та епітелізацію ран. Водний екстракт зародків пшениці, що входить до складу Вульностимуліну, справляє також протизапальну дію. Препарат слід наносити 1-2 рази безпосередньо на рану, яку попередньо очищують стерильною рідиною, здебільшого фізіологічним розчином. Наноситься тонкий шар мазі на рану та на ділянку довкола рани. Пов'язку слід робити з повітропроникних перев'язувальних матеріалів, аби уникнути надмірного накопичення тепла та забезпечити вентиляцію.

Отже, нами встановлено, що комплексне лікування хворих на ЦД із трофічними виразками нижніх кінцівок за допомогою Деласкіну, Фузікутану та Вульностимуліну сприяє скороченню часу загоєння ран порівняно з хворими на ЦД, які отримували загальноприйняте лікування. Дослідження показало клінічну безпечність та ефективність застосування препаратів Деласкін, Фузікутан і Вульностимулін для прискорення загоєння трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет.

ВИСНОВКИ

1. Деласкін швидко зменшує прояви свербіння та ознаки запалення довкола виразки.
2. Деласкін справляє протизапальну дію та місцевий анестезуючий ефект, що дозволяє зменшити больовий синдром.
3. Фузікутан має широкий спектр протимікробної активності, у тому числі щодо метицилінрезистентних штамів мікроорганізмів.
4. Вульностимулін стимулює епітелізацію, справляє протизапальну антисептичну дію, а також, завдяки ліпофільній основі, не допускає прилипання перев'язувального матеріалу до рани.

5. Деласкін, Фузікутан і Вульностимулін добре переносяться хворими, побічних проявів їх використання практично не спостерігалось.

6. Комплексне лікування хворих із трофічними виразками нижніх кінцівок із застосуванням Деласкіну, Фузікутану і Вульностимуліну має явні переваги над традиційними методами.

7. Препарати Деласкін, Фузікутан і Вульностимулін можна застосовувати як для стаціонарного, так і для амбулаторного комплексного лікування трофічних виразок, а також із метою підготовки до дермопластики.

8. Деласкін, Фузікутан і Вульностимулін – ефективні засоби у комплексному послідовному місцевому лікуванні та профілактиці інфекційних ускладнень у хворих на цукровий діабет із трофічними виразками нижніх кінцівок і можуть бути рекомендовані для широкого застосування практичними лікарями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Баландина К.А.* Клинические и морфометрические предикторы заживления трофических язв нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: Дис... канд. мед. наук: 14.00.03 / ГУ "Эндокринологический научный центр РАМН". М., 2010. – 131 с.
2. *Бокарев К.Н.* Сахарный диабет / К.Н. Бокарев, Б.К. Великов, О.И. Шубина. – М., 2006. – 256 с.
3. *Болгарская С.В.* Дифференциально-диагностические особенности и подход к лечению трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Дис... канд. мед. наук: 14.01.14 / Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комисаренко АМН Украины. – К., 2004. – 141 с.
4. *Боровиков В.П.* Statistika. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. Издание 2-е, стереотипное / В.П. Боровиков, И.П.Боровиков. – М.: Филинь, 1998. – 608 с.
5. *Діабетичні нейропатії* / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов, Д.А. Єфімов, Ю.Я. Кривко. – Львів, Київ: Атлас, 2004. – 212 с., іл.
6. *Єфімов А.С.* Діабетичні макроангіопатії / А.С. Єфімов, О.О. Сергієнко. – К., 1994. – 128 с.
7. *Жан А.* Роверда. Хирургическое лечение инфицированной диабетической стопы / Роверда А. Жан // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 116-121.
8. *Заремба В.С.* Уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы, и их коррекция / В.С. Заремба // Хирургия України. – 2008. – № 3. – С. 27-32.
9. *Ляпис М.О., Герасимчук П.О.* Синдром стопы

- діабетика / М.О. Ляпіс, П.О. Герасимчук. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 276 с.
10. Свиридов М.В. Інноваційні підходи до загоєння обширних ранових дефектів стоп у хірургії пізніх ускладнень у хворих із синдромом діабетичної стопи / М.В. Свиридов // Клін. ендокринол. та ендокрин. хірургія. – 2008. – № 4 (25). – С. 10-14.
 11. Сергієнко О.О. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власні спостереження) / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 487-506.
 12. Сергієнко О.О. Діабетична нейропатія: класифікація, діагноз, диференційний діагноз / О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко // В: Ендокринологія. Навчальний посібник для студентів та лікарів / за ред. Я. Томашевського, О. Сергієнка. – Львів: НТШ, 2009. – С. 184-210.
 13. ESC Pocket Guidelines. Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart J. – 2007. – Vol. 9, Suppl. C. – P. 1-74.
 14. World medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. – WMA, 2004. – 32 p.

РЕЗЮМЕ

Оценка клинической эффективности комплексного лечения трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом

А.А. Сергиенко, Ю.А. Маркевич, В.А. Сергиенко

Целью работы была оценка клинической эффективности и безопасности Деласкина, Фузикутана и Вульностимулина при местном использовании у больных сахарным диабетом с трофическими язвами нижних конечностей I-II стадий согласно классификации Вагнера в сравнении с общепринятым лечением; выявление возможных побочных эффектов местного и общего характера. Обследованы 42 больных сахарным диабетом с трофическими язвами

нижних конечностей, из них у 20 больных применяли комплексное лечение указанными препаратами (основная группа), и 22 больных сахарным диабетом составили контрольную группу, в которой применяли традиционное лечение трофических язв. Установлено, что Деласкин, Фузикутан и Вульностимулин могут применяться для комплексного местного лечения трофических язв как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, а также с целью подготовки к дерматопластике. Деласкин, Фузикутан и Вульностимулин – эффективные средства в комплексном последовательном местном лечении и профилактике инфекционных осложнений у больных сахарным диабетом с трофическими язвами нижних конечностей и могут рекомендоваться для широкого использования практикующими врачами.

Ключевые слова: сахарный диабет, трофические язвы нижних конечностей, комплексное лечение.

SUMMARY

Evaluation of clinical efficacy of complex treatment of trophic ulcers of lower extremities in patients with diabetes mellitus

O. Serhiyenko, J. Markevich, V. Serhiyenko

The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of Delaskin, Fusicutan and Vulnostumulin for local use in patients with diabetes mellitus (DM) and trophic ulcers of lower extremities I-II grades by Wagner in comparison with conventional treatment; to identify any possible topical and general side effects. 42 patients with DM and trophic ulcers of lower extremities were observed, among them 20 patients were treated with Delaskin, Fusicutan and Vulnostumulin in complex treatment (main group), 22 patients as control group received standard treatment. It was established that complex topical treatment with Delaskin, Fusicutan and Vulnostumulin can be recommended as for both inpatient and outpatient treatment of trophic ulcers as well as preparation for dermatoplasty. Delaskin, Fusicutan and Vulnostumulin are effective medications in complex sequential local treatment and prevention of infectious complications in patients with DM and trophic ulcers of lower extremities and they are appropriate for the widespread use of by clinicians.

Key words: diabetes mellitus, trophic ulcers of lower extremities, complex treatment.

Дата надходження до редакції 04.04.2011 р.