

## **Оценка эффективности Протефлазида в комбинации с энтеросорбцией при иммунореабилитации больных с гнойно- некротическими осложнениями на фоне сахарного диабета в комплексе хирургического лечения**

**М.Н. Башмаков**

*Донецький державний медичний університет, відділ екологічної генетики і імунології  
Українського наукового центру медичної генетики АМН України*

По данным Всемирной организации здравоохранения в экономически развитых государствах от 3 до 5% населения страдает явной клинически манифестной формой сахарного диабета (СД), причем подчеркивается, что общее число больных диабетом каждые 15 лет удваивается [2,3,4,19]. Это ведет к постоянному накоплению количества больных СД в человеческой популяции: если в 1983 г. по оценочным данным, в мире было 50 млн. лиц, страдавших СД, то к 1987 г. их число возросло уже до 60 млн., а к 2000 г. было спрогнозировано увеличение числа больных диабетом до 100 млн. чел. [12], что в дальнейшем и подтверждалось. Считалось, что общая продолжительность жизни при наличии СД уменьшается в среднем на 30%, причем в значительной степени из-за развития гангрены нижних конечностей и других гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [5,8,10,15,19,22].

Врачу-хирургу как в специализированных, так и в общих хирургических отделениях приходится достаточно часто сталкиваться с лечением больных СД. Показательно, что при этом у 25-28% больных СД впервые выявляется именно в хирургическом стационаре, при клиничко-биохимическом обследовании больных, поступивших с диагнозом ГВЗ [7,21,23].

Для СД характерно развитие ангиопатий, что ведет к существенному нарушению гемодинамики и микроциркуляции, в том числе и нижних конечностей [6,16,20]. Установлено, что на фоне диабетических ангиопатий развитие гангрены и других ГВЗ происходит существенно чаще, чем в целом в аналогичной возрастной популяции населения; например, среди больных СД ампутация нижних конечностей осуществляется в 20 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих диабетом [22,25].

Наряду с микроциркуляторными расстройствами, весьма существенную роль в патогенезе ГВЗ при СД играют нарушения иммунитета и снижение активности факторов естественной антиинфекционной резистентности [1,13]. Поэтому считается целесообразным проведение в комплексе хирургического лечения наряду с нормализацией гемодинамики, также иммунокорректирующей терапии, имеющей своей задачей восстановление у больных иммунологического гомеостаза [16,25].

Достаточно новым вопросом в хирургической практике является иммунореабилитация больных СД, причем целью иммунореабилитации является оптимизация (а не просто повышение) показателей иммунитета и естественной антиинфекционной резистентности, что дает возможность, с одной стороны, ликвидировать вторичный иммунодефицит, а с другой – воспрепятствовать возникновению аутоиммунных процессов [1,4].

При изучении эффективности и перспективности применения иммуноактивных препаратов в качестве средств иммунореабилитации при ГВЗ на фоне СД должны быть учтены повышенные требования к такого рода препаратам.

Во-первых, эти препараты должны оптимизировать показатели иммунитета и естественной антиинфекционной резистентности, но не вызывать активации аутоиммунных реакций; во-вторых, иммуноактивные препараты должны быть лишены нежелательных побочных эффектов, не вызывать токсических и аллергических реакций и осложнений, в-третьих, они должны хорошо сочетаться с другими группами препаратов, применяющихся при лечении и медицинской реабилитации больных с ГВЗ на фоне СД, в том числе ангиопротекторами, дезагрегантами, стимуляторами регенерации и т.д.; в-четвертых, препараты, используемые для иммунореабилитации больных с ГВЗ на фоне СД должны быть удобны для длительного приема больными, в том числе и в амбулаторно-поликлинических условиях, после выписки из стационара, что дает возможность длительного сохранения иммунокорректирующего эффекта препарата [9,16].

При оценке перспективности применения различных иммуноактивных препаратов в качестве средств иммунореабилитации больных с ГВЗ на фоне СД, после проведения у них хирургического лечения, наше внимание привлек новый отечественный препарат растительного происхождения протефлазид. Протефлазид - это препарат с четко выраженной иммуномодулирующей, противовирусной и адаптогенной активностью, который содержит комплекс биофлавоноидов из дикорастущих злаков [26]. Как препарат естественного растительного происхождения протефлазид практически лишен нежелательных побочных эффектов, в том числе аллергических, оказывает весьма мягкое иммуномодулирующее действие и может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами. Это послужило для нас основанием к применению протефлазида в комплексе средств медицинской реабилитации больных ГВЗ на фоне СД после проведения хирургического лечения.

**Целью** работы является изучение влияния протефлазида в комбинации с энтеросорбцией на показатели клеточного иммунитета у больных, которые были подвергнуты хирургическому лечению по поводу ГВЗ на фоне СД.

### **Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 2 группы больных, которые находились на лечении в специализированном хирургическом стационаре по поводу ГВЗ на фоне СД. Возраст больных первой группы составил 30-65 лет, второй – 38-64 года. Мужчин в первой группе было 38, во второй – 42, женщин соответственно 25 и 28. Все 63 пациента первой группы получали энтеросорбент и протефлазид. Энтеросорбция проводилась с применением современных кремнеземных энтеросорбентов отечественного производства (силард П, энтеросгель) в виде 1-2% водной суспензии, в количестве достаточном, чтобы существенно снизить проявления синдрома «метаболической интоксикации» (СМИ). Объективным лабораторным критерием выраженности СМИ являлась концентрация «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови [11]. Протефлазид назначали больным первой группы по 8-10 капель внутрь 3 раза в день на протяжении 30-40 дней подряд с последующим изучением показателей клеточного звена иммунитета. Вторая группа (70 пациентов) была контрольной в том плане, что получала после проведения хирургического

лечения ГВЗ только общепринятые средства медицинской реабилитации. Обе группы наблюдавшихся больных были рандомизованы по характеру и тяжести ГВЗ, тяжести течения СД и характеру проведенного хирургического лечения.

Объем иммунологических исследований включал определение общего количества Т- (CD3+), В- (CD22+) лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+) в цитотоксическом тесте [27] с моноклональными антителами (МКАТ). В работе использованы коммерческие МКАТ фирмы Ortho Diagnostic Systems Inc (США) классов CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. Вычислялся иммунорегуляторный индекс как соотношение субпопуляций с хелперной (Th) и супрессорной (Ts) активностью. Для суждения о функциональной активности Т-лимфоцитов применяли реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с ФГА при ее постановке микрометодом [18]. Контроль содержания СМ в крови осуществляли с помощью метода, рекомендованного для клинических исследований проф. Л.Л. Громашевской [24].

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением стандартного пакета прикладных программ на персональном компьютере «Pentium-5», при этом проводилось их сравнение между первой группой (получавшей энтеросорбцию и протефлазид) и больными второй (контрольной) группы, которые не получали данных препаратов.

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что в обеих группах больных до начала проведения курса медицинской реабилитации были однотипные сдвиги со стороны иммунных показателей, которые характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным снижением числа циркулирующих Т-хелперов, а у части больных также и Т-супрессоров, в связи с чем иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 у большинства обследованных снижался (табл. 1).

Таблица 1

Исходные показатели клеточного иммунитета и уровень СМ у больных ГВЗ на фоне СД (M±m)

Показатели	Норма	Группы обследованных		P
		первая (n=63)	вторая (n=70)	
CD3+ %	69,9±2,1	48,6±1,5	49,2±1,6	>0,1
Г/л	1,3±0,04	0,78±0,02	0,79±0,03	>0,1
CD4+ %	45,2±1,2	29,4±1,0	29,9±0,9	>0,1
Г/л	0,84±0,02	0,47±0,01	0,48±0,01	>0,1
CD8+ %	22,7±0,9	18,1±0,5	18,6±0,4	>0,1
Г/л	0,42±0,01	0,29±0,01	0,3±0,006	>0,1
CD4/ CD8	1,99±0,03	1,62±0,02	1,61±0,02	>0,1
РБТЛ %	72,2±2,5	33,2±1,6	34,0±1,5	>0,1
CD22+ %	22,6±1,2	19,6±1,0	20,3±0,8	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,31±0,01	0,32±0,01	>0,1
СМ г/л	0,52±0,03	3,22±0,11	3,12±0,12	>0,1

**Примечание:** в табл. 1 и 2 критерий P вычислен между соответствующими показателями первой и второй групп.

Отмечено также уменьшение функциональной активности Т-лимфоцитов (CD3+) по данным РБТЛ. Уровень СМ был существенно повышен, что свидетельствовало о наличии выраженного СМИ. Действительно, абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+) было снижено по сравнению с нормой в 1,67 раза в первой и в 1,65 раза во второй группе (P<0,01), число Т-хелперов/индукторов (CD4+) – соответственно в 1,8 раза и 1,75 раза (P<0,01), число Т-супрессоров/киллеров (CD8+) – в 1,45 раза в первой группе и 1,4 раза во второй (P<0,05), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 – в 1,23 раза в первой группе и 1,24 раза во второй (P<0,01). Наряду со снижением общего числа Т-клеток и дисбалансом их основных субпопуляций, о чем свидетельствуют изменения соотношения CD4/CD8, у обследованных больных существенно снижался показатель РБТЛ с ФГА. В первой группе кратность снижения показателя РБТЛ составила 2,2, во второй – 2,1 (табл. 1). Снижение общего числа В-лимфоцитов (CD22+) было выражено умеренно – в первой группе в 1,35 раза, во второй – в 1,31 раза по отношению к норме. В то же время отмечалось существенное повышение концентрации СМ в сыворотке крови – в первой группе в 6,2 раза и во второй – в 6 раз по отношению к норме (P<0,001). Столь значительное повышение концентрации СМ убедительно свидетельствует в пользу наличия выраженного СМИ у обследованных нами пациентов и поэтому они нуждаются в проведении энтеросорбции как метода снижения интенсивности «метаболической интоксикации».

При проведении изучения возможной коррелятивной взаимосвязи между изученными иммунными показателями и уровнем СМ в крови наблюдавшихся пациентов было установлено, что имеет место обратная коррелятивная взаимосвязь между концентрацией СМ и числом CD3+-лимфоцитов (r=-0,586), количеством CD4+-клеток и уровнем СМ (r=-0,623), коэффициентом CD4/CD8 и концентрацией СМ (r=-0,611), показателем РБТЛ и уровнем СМ (r=-0,643). Таким образом, отмечено взаимосвязь выраженности СМИ и угнетения показателей иммунитета. Это свидетельствует о целесообразности одновременного проведения энтеросорбции и иммунореабилитации обследованных больных СД с наличием ГВЗ.

Индивидуальный анализ иммунограмм у обследованных больных позволил установить, что в обеих группах выраженность сдвигов изученных лабораторных показателей зависела от тяжести течения ГВЗ, его распространенности, а соответственно и объема хирургического вмешательства, а также тяжести течения СД. Минимальные нарушения иммунологического гомеостаза отмечены при небольших поражениях (гнойный целлюлит при легком течении СД), максимальные – при диабетической гангрене нижних конечностей и обширных флегмонах на фоне тяжелого течения диабета.

При повторном проведении иммунологического обследования после завершения курса медицинской реабилитации (т.е. через 1-1,5 мес. после проведения хирургического лечения ГВЗ) было установлено, что в целом, в первой группе пациентов происходила нормализация иммунологических показателей: ликвидация Т-лимфопении, нормализация как количественного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров, так и соотношения между данными субпопуляциями, т.е. иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Показатель РБТЛ с ФГА в первой группе повышался в среднем 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем и достигал 60,2±1,8% в то время как повышение показателя РБТЛ во второй группе отмечено только в 1,34 раза в связи с чем сохранялась его существенное снижение как по отношению к норме, так и по сравнению с аналогичным показателем в первой группе. Уровень СМ после завершения курса медицинской реабилитации в первой группе обследованных составил 1,26±0,09 г/л, т.е. был в 2,4 раза выше нормы, но в 2,56 раз ниже по сравнению с исходным уровнем. Во второй группе обследованных концентрация СМ также снижалась, но менее значительно, чем в первой, поэтому имело место достоверное различие как по сравнению с нормой (1,89±0,08 г/л и 0,52±0,03 г/л; P<0,001), так и по отношению к первой группе больных (1,89±0,08 г/л и 1,26±0,09 г/л; P<0,01).

**Показатели клеточных факторов иммунитета и уровень СМ  
у обследованных больных после завершения курса  
медицинской реабилитации (M±m)**

Показатели	Норма	Группы обследованных		P
		первая (n=63)	вторая (n=70)	
CD3 <sup>+</sup> %	69,9±2,1	67,2±1,8	56,6±1,2	<0,05
Г/л	1,3±0,04	1,21±0,03	0,96±0,02	<0,01
CD4 <sup>+</sup> %	45,2±1,2	43,9±1,0	36,9±0,8	<0,05
Г/л	0,84±0,02	0,79±0,02	0,63±0,01	<0,01
CD8 <sup>+</sup> %	22,7±0,9	21,1±0,8	20,8±0,7	<0,05
Г/л	0,42±0,01	0,38±0,01	0,35±0,01	<0,05
CD4/ CD8	1,99±0,03	2,08±0,03	1,77±0,02	<0,05
РБТЛ %	72,2±2,5	60,2±1,8	45,6±1,2	<0,05
CD22 <sup>+</sup> %	22,6±1,2	21,8±1,1	20,6±0,9	>0,05
Г/л	0,42±0,02	0,39±0,02	0,35±0,01	>0,05
СМ г/л	0,52±0,03	1,26±0,11	1,89±0,08	<0,01

Индивидуальный анализ иммунограмм показал, что наиболее эффективно применение протефлазида у больных с легким или среднетяжелым течением СД при условии его компенсации в ходе лечения и медицинской реабилитации, при сравнительно нетяжелом течении ГВЗ и его успешном хирургическом лечении. При тяжелом течении СД, наличии выраженной декомпенсации патологического процесса, значительных гнойно-воспалительных изменениях мягких тканей, большом объеме оперативного вмешательства, целесообразно также осуществлять дифференцированную иммунокоррекцию с индивидуальным подбором иммуноактивных препаратов [25]. В этом плане можно считать перспективным проведение общей и местной иммунокоррекции с индивидуальным подбором препаратов в тестах *in vitro*, о чем нами сообщалось ранее [1].

Таким образом, полученные данные позволяют считать целесообразным и перспективным проведением больным СД с наличием ГВЗ после курса медицинской реабилитации с включением в него в качестве существенных составляющих энтеросорбции в сочетании с иммунореабилитацией. В этом плане в качестве рационального средства иммунореабилитации может быть использован новый отечественный препарат растительного происхождения протефлазид, при необходимости одновременно с назначением других иммуноактивных препаратов.

#### Л и т е р а т у р а

1. Баишмаков М.Н. Эффективность проведения общей и местной иммунокоррекции у больных с гнойными поражениями мягких тканей на фоне сахарного диабета // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.- Київ: Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 5 (44).- С. 113-119.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет: перспективы лечения и профилактики поздних осложнений // Терапевт архив. – 1987. – Т.59, №11. – С.3-8.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет: возможно ли обуздать его распространение и частоту поздних сосудистых осложнений? // Терапевт архив. – 1993. – Т.65, №10. – С.4-9.
4. Бочоришвили Г.Б., Хундадзе С.Ш. Сахарный диабет и некоторые хирургические заболевания // Хирургия. – 1988. - №9. – С. 72-76.
5. Газетов Б.М., Калинин А.П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
6. Галенок В.А., Гостинская Е.Е., Диккер В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. – Новосибирск: Наука, 1987. – 123 с.
7. Геворкян И.Х., Парсаданян М.О. О профилактике хирургических осложнений у больных сахарным диабетом // Журн. Эксперим. и клинич. мед. – Ереван, 1982. – Т. 22, №2. – С.64-70.
8. Геньк С.Н., Козань И.В. Патогенез диабетической ангиопатии // Хирургия. – 1984. - №4. – С.141-144.
9. Георгадзе А.К., Газетов Б.М. Патогенез формирования гнойно-некротических заболеваний стопы при сахарном диабете // Хирургия. – 1985. - №8. – С. 141-147.
10. Гнойная инфекция у больных сахарным диабетом / Мышкин К.И., Слесаренко С.С., Коржневич О.И. и др. – Хирургия. – 1984. - №4. – С. 22-25.
11. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лаборат. диагностика. – 1997. – №1. - С. 11-16.
12. Ефимов А.С., Науменко В.Г. Опыт диагностики и лечения диабетических ангиопатий и полинейропатий // -Эндокринология: Сб. науч. тр.- Киев: Здоровья, 1990. – Выпуск 20.– С. 3-12.
13. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. – Київ: Здоров'я, 1998. – 320 с.
14. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Карабун П.М. Некоторые аспекты патогенетической терапии диабетических ангиопатий // Клинич. мед. – 1994. - №1. – С. 20-24.
15. Желіба М.Д., Лікування гострих гнійних процесів м'яких тканин у хворих на цукровий діабет // Клинич. хирургия. – 1996. - №2-3. – С. 75.
16. Иващенко В.В. Диагностика и лечение диабетических ангиопатий. – Донецк: Б.и., 1997. – 232 с.
17. Калинин А.П., Газетов Б.М. Гнойно-некротические поражения стопы при сахарном диабете // Сов. медицина. – 1986.- №1. – С.45-52.
18. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман Е.И., Пигарева Н.В. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных // Иммунология. – 1985. - № 1. – С.76-78.
19. Комитет ВОЗ по сахарному диабету: Пер. с англ. – М.: Медицина. – 1985. – 78 с.
20. Креховецкий Л.В. Патогенез и хирургическое лечение диабетических ангиопатий нижних конечностей // Клинич. хирургия. – 1984. - №7. – С. 70-73.
21. Кулешов Е.В. Хирургические заболевания и сахарный диабет. - М.: Медицина, 1983. – 245 с.
22. Лечение гнойно-некротических заболеваний у больных сахарным диабетом / Геньк С.Н., Грушецкий Н.Н., Гончар М.Г. и др. – Клинич. хирургия. – 1992. - №2. - С. 49-53.

23. Лупальцев В.И., Мигрин Ю.И., Лях А.В. Особенности лечения острых гнойно-септических заболеваний у больных сахарным диабетом // *Клинич. хирургия.* – 1993. - №9-10. – С. 37-40.
24. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. Способ определения "средних молекул" // *Лаборат. дело.*- 1991.- № 10. - С.13-18.
25. Ольшанецкий А.А., Чайка О.О., Фролов В.М., Зеленый И.И. Гнойно-некротические осложнения при сахарном диабете (патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1997. – 233 с.
26. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002.- 69 с.
27. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // *Лаборат. дело.*- 1989.- № 6.- С. 71-72.