

Д.В. Хабаров, М.С. Любарский, А.А. Смагин, О.А. Шумков, Л.В. Титова

ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМФОЦИТАФЕРЕЗА В КОРРЕКЦИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Синдром диабетической стопы (СДС) – это одно из самых частых хронических осложнений сахарного диабета (СД) и возникает у 70–80% пациентов спустя 15–20 лет после начала болезни. Гнойно-воспалительные и язвенно-некротические процессы являются наиболее неблагоприятным течением данного синдрома. В клинике НИИКиЭЛ СО РАМН разработан и успешно применяется способ лечения трофических язв на фоне синдрома диабетической стопы, основанный на использовании экстракорпоральной гемоиммунокоррекции и регионарной терапии. Суть метода состоит в проведении лимфоцитафереза на сепараторе клеток крови AS-TEC 204 фирмы “Fresenius”. Полученные аутолимфоциты модифицируются иммуномодулятором (глутоксимом) и вводятся пациенту в бедренную артерию пораженной ноги системно – внутривенно, кроме того, внутриартериально вводится антибиотик широкого спектра действия. Предложенный метод был использован у 17 пациентов с трофическими нарушениями на фоне СДС. В 55% случаев трофическая язва, или п/о рана, на фоне проводимой терапии заживала. В 35% случаев трофическая язва практически закрывалась, оставался только щелевидный дефект, а в постгоспитальном периоде отмечалось полное закрытие язвенных дефектов. В 10% случаев было отмечено прогрессирование некротического и инфекционного процессов стопы, что потребовало выполнения высоких ампутаций.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, лимфоцитаферез

Гнойно-воспалительные и язвенно-некротические процессы являются наиболее неблагоприятным течением синдрома диабетической стопы (СДС). При этом развитие гангрены у больных сахарным диабетом (СД) наблюдается в 40 раз чаще, чем в общей популяции. У 50% больных СД возникает необходимость в плановых или экстренных хирургических вмешательствах. В год в мире производится до 200 тыс., из них в России – 12 тыс. высоких ампутаций в связи с диабетической гангреной, после которой в течение 5 лет выживают не более 25% больных [5]. Высокая степень инвалидизации и достаточно высокая смертность делают данную проблему и социально значимой, и актуальной для современной медицины.

В патогенезе развития СДС ведущую роль играют три компонента: нейропатия, ангиопатия и инфекция [1, 5–7]. При выраженной ангиопатии складываются условия для развития трофических язв – атеросклеротическое поражение сосудов (образование на интима артерий атеросклеротических бляшек крупного и среднего калибра), поражение капиллярного звена (гипергликемия приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, явлениям плазматического пропитывания, пролиферации эндотелия и утолщению базальной мембраны капилляров, с отложением в ней ШИК (PAS)-положительных веществ, в том числе мукополисахаридов, гликопротеидов, липидов). Дополнительно, но достаточно существенными факторами поражения микроциркуляторного русла являются метаболические нарушения, иммунокомплексные и гемореологические расстройства. Выраженный энергетический дефицит при СД сни-

жает адаптационный потенциал организма и приводит к нарушениям клеточного и гуморального иммунитета, а также к недостаточности факторов неспецифической резистентности организма. На таком фоне любая микротравма является входными воротами для инфекционного агента, что приводит в дальнейшем к возникновению язвенного дефекта [1, 5, 6]. Таким образом, наличие выраженных патологических изменений на различных уровнях регуляции (межсистемном, органном, местном) обуславливает трудность коррекции данных нарушений и требует поиска новых методов воздействия на патологический процесс при СДС.

Методика. В клинике НИИКиЭЛ СО РАМН в рамках программы “синдром диабетической стопы” разрабатываются и внедряются новые технологии диагностики и лечения данного осложнения сахарного диабета. Успешно применяется способ лечения трофических язв на фоне синдрома диабетической стопы, основанный на использовании экстракорпоральной гемоиммунокоррекции и регионарной терапии. Суть метода состоит в проведении лимфоцитафереза на сепараторе клеток крови AS-TEC 204 фирмы “Fresenius”. Полученные аутолимфоциты в концентрации 400–1000 клеток/мл модифицируются иммуномодулятором (глутоксимом) и вводятся пациенту в бедренную артерию пораженной ноги, а для усиления эффекта воздействуют не только регионарно, но и системно, посредством внутривенного введения данных аутолимфоцитов. Выбор глутоксима в качестве иммуномодулятора неслучаен, т. к. основополагающим механизмом фармакологической эффективности препарата является регулируемая эс-

каляция редокс-состояния клеток. Новый уровень редокс-систем и динамики фосфорилирования ключевых блоков сигналпередающих систем и транскрипционных факторов (NFkB и AP-1), в первую очередь иммунокомпетентных клеток, определяют иммуномодулирующий и системный цитопротекторный эффект препарата. Важным фактором является то, что глутоксим активирует системы фагоцитоза, в том числе в условиях иммунодефицитных состояний, восстанавливает в периферической крови уровень нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и функциональную дееспособность тканевых макрофагов. А исследования иммунной системы при сахарном диабете выявили снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу микроорганизмов, что в свою очередь приводит к неполному уничтожению антигена; существуют данные об угнетении миграции лейкоцитов панкреатическими антигенами; отмечено снижение активности Т- и В-лимфоцитов [1–3].

Процедура лимфоцитафереза повторяется до трех раз с интервалом 48–72 часа в зависимости от динамики заживления язвенного дефекта. Подведение аутолимфоцитов, обработанных иммуномодулятором, через артериальную систему пораженной ноги непосредственно в зону трофического дефекта (п/о раны) позволяет им реализовать свое стимулирующее влияние на репарацию, трофику и местный иммунитет, а внутривенное введение оказывает системное воздействие на иммунитет. Данная комбинация позволяет воздействовать на разных регуляторных уровнях систем иммунитета, репарации, детоксикации. С учетом имеющегося выраженного энергетического дефицита, в артериальное русло также вводится актовегин. По данным ряда исследователей, при в/в и в/м введении антибиотиков не достигаются высокие концентрации антибактериальных препаратов в очаге микробного воспаления и только направленный транспорт фармакологического агента может решить данную проблему [4]. Поэтому нам представляется патогенетически обоснованным одновременно с введением аутолимфоцитов вводить внутриартериально и антибиотик широкого спектра действия (медоцеф 1 г или цефтриабол 1 г), поскольку наиболее часто встречается смешанная флора в зоне язвенного дефекта. При отсутствии противопоказаний пациентам параллельно проводится сеанс аппаратного плазмафереза с эксфузией плазмы до 1/5–6 объема циркулирующей плазмы ОЦП. Включение в данную схему плазмафереза повышает эффективность метода за счет известных свойств данной процедуры: элиминация определенного количества токсинов (которые обязательно попадают в системный кровоток при наличии сахарного диабета и трофических язв); улучшение реологических свойств крови; создание определенного функционального покоя собственным системам детоксикации; активация ретикулоэндотелиальной системы; феномен деплазмирования клеток крови; повышение чувствительности рецепторных систем, что чрезвычайно важно при инсулино- и антибиотикотерапии.

Следует отметить, что данная схема проводится на фоне выполнения обязательного алгоритма лечения пациентов с СДС (диета, оптимизация метаболического контроля, антибиотикотерапия, разгрузка пораженного участка, местное лечение и т. д.).

В процессе проведения научно-клинического исследования нами выработаны основные показания для предложенного способа при СДС, а именно:

- трофические язвы и неэффективность традиционной терапии;
- послеоперационный период (вскрытие флегмон, иссечение некрозов, щадящие ампутации);
- комбинация трофических язв на фоне диабетической стопы и остеомиелита;
- предоперационная подготовка (позволяла применить более экономную хирургическую тактику и улучшала течение послеоперационного периода).

Результаты. Предложенный метод аппаратного лимфоцитафереза и в/а введения модифицированных аутолимфоцитов был использован у 17 пациентов с трофическими нарушениями (трофическая язва, сухая гангрена; в 4 случаях был диагностирован остеомиелит) на фоне СДС. Следует отметить, что предложенный метод использовался у наиболее тяжелых пациентов, на фоне неэффективной традиционной терапии, с большим риском высоких ампутаций; в 85% случаев отмечалось тяжелое течение сахарного диабета в стадии декомпенсации. В 55% случаев трофическая язва, или п/о рана, на фоне проводимой терапии с включением лимфоцитафереза и в/а введения модифицированных аутолимфоцитов заживала. Так, грануляционная ткань в ране появлялась на 7–8-ые сутки. Появление краевой и очаговой эпителизации ран происходило на 10–11-ые сутки. Данными реолимфовазографии после лечения было зарегистрировано достоверное увеличение объема и скорости оттока лимфы и венозной крови по периферическим сосудам при исходном снижении данных показателей в сравнении с конечностью без трофических нарушений (п/о раны). Регенераторный тип цитограммы наблюдался при использовании традиционного метода лечения на 10-ые сутки, а при использовании предлагаемого способа – на 7–8-ые сутки.

Данные других лабораторных показателей коррелировали с клинической картиной заболевания. В 35% случаев трофическая язва практически закрывалась; оставался только щелевидный дефект. Такие пациенты выписывались на амбулаторное наблюдение и долечивание. В постгоспитальном периоде отмечалось полное закрытие язвенных дефектов. В 10% случаев было отмечено прогрессирование некротического и инфекционного процессов стопы, что потребовало выполнения высоких ампутаций. У всех пациентов, перенесших высокую ампутацию, послеоперационный период протекал гладко, заживление – первичное. Переносимость лимфоцитаферезов пациентами можно оценить как удовлетворительную; осложнений, связанных непосредственно с данным методом, не зарегистрировано. Противопоказанием для проведения сеансов лимфоцитафереза являлись

те же положения, что и для любого экстракорпорального метода детоксикации (например, плазмафереза), а именно, нарушения в системе гемостаза, свежие геморрагические проявления на глазном дне, нестабильность гемодинамики, ишемическая болезнь сердца (нестабильные варианты стенокардии, выраженные нарушения ритма).

Заключение. Таким образом, включение в комплексную терапию аппаратного лимфоцитафереза и внутриартериального введения модифицированных аутолимфоцитов, антибиотиков, согласно разработанным показаниям, позволяет более эффективно влиять на патологический процесс и добиваться положительных результатов в лечении одной из наиболее тяжелых форм осложнений СД – синдрома диабетической стопы. Также необходимо продолжить исследование по выявлению новых возможностей предложенного метода и для оптимизации имеющихся алгоритмов лечения.

THE LYMPHOCYTAPHERESIS OPPORTUNITIES IN CORRECTION OF THE TROPHIC INFRINGEMENTS ON A BACKGROUND OF DIABETIC FOOT SYNDROME

D.V. Khabarov, M.S. Lubarsky, O.A. Shumkov,
L.V. Titova

The diabetic foot syndrome is one of the most often chronic complications of insular diabetes. This complication arises at 70–80 % of the patients after 15–20 years after the illness beginning. Pyoinflammatory and ulcero-necrotic processes are the most adverse current of given syndrome. At the clinical department of the Institute of Clinical and Experimental Lymphology is developed and successfully way the treatment of trophic ulcers on a background of diabetic foot based on the use of extracorporal hemo- and immunocorrection and of the

regional therapy as well. The essence of the method is follow: the realization of lymphocytapheresis with the use of the separator of blood cells “Fresenius” AS-TEC 204.

Received autolymphocytes are modified by immunomodulator (glutoxim) also they are entered to the patient in femoral artery of the struck leg and intravenously, besides the broad spectrum antibiotic is entered by a way intra-arterial injection. The offered method of therapy have been applied to 17 patients with trophic infringements on a background of diabetic foot syndrome. The trophic ulcer healed in 55% of cases on a background of spent therapy.

In 35% of cases the trophic ulcer practically was closed, remained only slit-like defect, and in the posthospital period the complete closing of ulcerous defects was marked. In 10 % of cases the grow progressively worse of necrotic and infectious processes of foot was marked, that has required performance of high amputations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М., 1994.
2. Ержанова Ш.А., Корчин В.И., Ахметова Н.Ш. и др. / Международный симпозиум по аллергологии и клинической иммунологии. Алматы, 1994. С. 168.
3. Куренев О.А. Международная конференция, посвященная 25-летию отделения ран и раневой инфекции Института хирургии им. А.В. Вишневского, 11–13 ноября 1998. М., 1998. С. 184–186.
4. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией / С.В. Лохвицкий, Ш.А. Ержанова, М.И. Балаболкин, И.М. Сарафанова. Журн. Сахарный диабет. № 3. 1999.
5. Синдром диабетической стопы / И.И. Дедов, М.В. Анциферов, А.Ю. Токмакова, Г.Р. Галстян М., 1999.
6. Jeffrey Muha. Local wound care in diabetic foot / Postgraduate medicin. Jul. 1999. Vol. 106. № 1.
7. John L. Culleton. Preventing diabetic foot complications / Postgraduate medicin. Jul. 1999. Vol. 106. № 1.