

УДК 616.379 – 008.64:617.586:546.17

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ВОЗДУШНО-ПЛАЗМЕННОГО ПОТОКА МОНООКСИДА АЗОТА В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Суздальцев И.В., Полапин И.А.

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь, e-mail: gecsl@mail.ru*

В последние годы для лечения гнойных ран используется воздушно-плазменный поток оксида азота. Открытие эндогенного оксида азота явилось крупнейшим событием биологии и медицины второй половины XX века. Путем определения клинических и лабораторных показателей изучалось влияние экзогенного монооксида азота на динамику воспалительного процесса у больных с язвенно-некротическими поражениями при синдроме диабетической стопы. В основе работы лежит анализ результатов комплексного лечения 224 больных, все пациенты были разбиты на две группы. Основную группу составили 104 больных, которые лечились с применением традиционной комплексной терапии в сочетании с применением экзогенного монооксида азота. Местно на раневую поверхность проводилась терапия воздушно-плазменным потоком монооксида азота в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, с экспозицией 30 секунд на 1 см<sup>2</sup> с расстояния 5 см ежедневно до 15 сеансов. В контрольную группу были включены 120 больных, получавших традиционное лечение.

**Ключевые слова:** язвенно-некротические поражения, экзогенный монооксид азота, синдром диабетической стопы

## CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF APPLICATION OF AIR-PLASMA FLOWS OF NITROGEN MONOXIDE IN THE TREATMENT OF NECROTIZING SINDROMA DIABETIC FOOT COMPLICATIONS

Suzdaltsev I.V., Polapin I.A.

*Stavropol state medical university of the Ministry of zdravookhraneny of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: gecsl@mail.ru*

In recent years, for the treatment of purulent wounds using air-plasma flow of nitric oxide. Discovery of endogenous nitric oxide was the biggest event of Biology and Medicine of the second half of the twentieth century. By determining the clinical and laboratory parameters examined the effect of exogenous nitrogen monoxide on the dynamics of the inflammatory process in patients with ulcer-necrotic lesions in diabetic foot. The basis of the analysis of the results is a comprehensive treatment of 224 patients, all patients were divided into two groups. Study group included 104 patients who were treated with conventional combined therapy in combination with exogenous nitrogen monoxide. Topically to the wound surface treatment was carried out air-plasma flow of nitrogen monoxide in the therapeutic mode using a manipulator with a diameter of 2 mm outlet, with an exposure of 30 seconds per 1 cm<sup>2</sup> at a distance of 5 cm to 15 daily sessions. The control group included 120 patients who received standard treatment.

**Keywords:** ulcer-necrotic lesions, exogenous nitrogen monoxide, diabetic foot syndrome

Синдром диабетической стопы представляет собой комплекс нарушений функции нижней конечности с высокой вероятностью развития язвенно-некротических процессов и встречается у 50–80% больных сахарным диабетом [7].

Использование новейших медицинских технологий в хирургии позволяет добиться улучшения результатов лечения больных при воспалительных процессах. Успехи, достигнутые в разработке высокоэффективных электродуговых генераторов плазмы, а также перспективность применения некоторых физических методов воздействия на биологические ткани привели к появлению в медицине нового направления – плазменной хирургии. Широкое использование нового метода сдерживалось отсутствием стандартных заводских образцов плазменных инструментов [6].

В последние годы для лечения гнойных ран используется воздушно-плазменный поток оксида азота (NO-терапия). Открытие эндогенного оксида азота (NO), который продуцируется клетками при помощи NO-синтаз и выполняет функции универсального регулятора-мессенджера, явилось крупнейшим событием биологии и медицины второй половины XX века [10].

Монооксид азота – это короткоживущее *in vivo* газообразное неорганическое соединение. Молекула NO представляет собой высокореактивный свободный радикал (NO), способный трансформироваться в ионизированные формы. Общеизвестно, что оксид азота может выполнять не только функции вторичного посредника, но и нейротрансмиттера, аутокринного и паракринного регулятора, а в некоторых случаях и гормоноподобного индуктора [6].

Монооксид азота подавляет рост микроорганизмов, что особенно важно при наличии антибиотикорезистентной микрофлоры, улучшает сосудистую трофику и кровоснабжение тканей, что положительно влияет на репаративные процессы и увеличивает концентрацию антибактериальных препаратов в очаге поражения [9].

Оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. Значение монооксида азота для улучшения местного иммунитета связано со стимуляцией макрофагов, индукцией цитокинов, Т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов [2].

Получение экзогенного монооксида азота стало возможным с помощью аппарата «Плазон», разработанного и изготовленного в МГТУ им. Н.Э. Баумана под руководством акад. А.В. Пекшева в лаборатории Н.П. Козлова (премия правительства РФ за 2003 год) [8, 10].

**Цель исследования:** путем определения клинических и лабораторных показателей изучить влияние экзогенного монооксида азота на динамику воспалительного процесса у больных с язвенно-некротическими поражениями при синдроме диабетической стопы.

#### Материалы и методы исследования

В основе работы лежит анализ результатов комплексного лечения 224 больных с язвенно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Все пациенты были разбиты на две группы. Основную группу составили 104 больных, которые лечились с применением традиционной комплексной терапии в сочетании с применением NO-терапии. Местно на раневую поверхность проводилась терапия воздушно-плазменным потоком монооксида азота в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, позволяющим получать низкотемпературные (25–40 °С) газовые потоки с высоким содержанием молекул NO (до 2000–3000 ppm), с экспозицией 30 секунд на 1 см<sup>2</sup> с расстояния 5 см ежедневно до 15 сеансов. При наличии некротически измененных тканей выполнялось их удаление в режиме коагуляции.

В контрольную группу были включены 120 больных, получавших традиционное лечение. В исследование были включены только больные с синдромом диабетической стопы, имеющие поражения 1–4 степени по классификации Wagner F.W.

Большинство больных было в наиболее работоспособном возрасте – от 30 до 60 лет (в основной группе – 54 (51,9%), в контрольной группе – 63 (52,6%).) Вместе с тем значительный удельный вес составили больные пожилого и старческого возраста (в основной группе – 50 (48,1%), в контрольной группе – 57 (47,4%)), что характерно для больных с язвенно-некротическими поражениями при синдроме диабетической стопы. Женщин было 116 (51,8%),

мужчин – 108 (48,2%). Анализ анамнестических данных показал, что у 29 больных (12,8%) продолжительность заболевания была до 5 лет, у 78 больных (34,9%) – до 10 лет, у 117 больных (52,3%) – свыше 10 лет. Статистически значимых различий по полу, возрасту и характеру патологии в обеих группах не выявлено.

Динамика клинических изменений раневого процесса отслеживалась путем измерения температуры тела, оценки выраженности болевого синдрома, отека окружающих тканей, количества раневого отделяемого, а также сроками появления грануляционной ткани и измерением площади раневой поверхности.

Динамика болевого синдрома изучалась путем опроса больных на предмет наличие у них более 3 использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [4].

Динамика изменения площади ран оценивалась при помощи индекса Л.Н. Поповой [5] и индекса В.С. Песчанского [3], которые определялись на 5-е, 10-е и 15-е сутки пребывания больного в стационаре.

Лабораторный контроль осуществлялся путем подсчета количества лейкоцитов, определения напряженности лейкоцитарной формулы по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) на 1-е, 5-е, 10-е, 15-е сутки пребывания больного в стационаре.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета статистических компьютерных программ «Biostat» (1998) и Microsoft Office® Excel® 2007. В исследовании использовался анализ таблиц сопряженности, где оценивалось значение Хи-квадрат. Во всех исследованиях статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При измерении температуры тела во время поступления в контрольной группе у 79 (65,83%) больных имелась гипертермия, в основной группе повышение температуры тела отмечалось у 61 (58,65%) пациента ( $p = 0,333$ ). Нормализация температуры тела (за норму принята температура тела  $\leq 37,0^\circ\text{C}$ ) у пациентов контрольной группы происходило к  $6,72 \pm 1,54$  суткам, у больных основной группы – к  $5,16 \pm 1,2$  суткам ( $p = 0,646$ ).

Болевой синдром у пациентов контрольной группы купировался в среднем к  $4,39 \pm 0,6$  дню, в основной группе в среднем к  $2,88 \pm 0,53$  дню ( $p = 0,002$ ).

Динамика отека окружающих тканей оценивалась путем ежедневного осмотра ран на перевязках. Отек окружающих тканей купировался в контрольной группе в среднем к  $6,79 \pm 0,97$  суткам, в основной группе к  $4,25 \pm 0,54$  суткам ( $p < 0,001$ ).

Количество раневого отделяемого оценивалось визуально в зависимости от пропитывания повязки раневым отделяемым. Снижение количества раневого отделяемого в группе контроля отмечалось в среднем к  $4,86 \pm 1,4$  суткам, а в основной группе к  $1,77 \pm 0,41$  суткам ( $p < 0,001$ ).

Появление первых грануляционных тканей и скорость уменьшения площади ран являются одними из важнейших характеристик динамики раневого процесса. В контрольной группе грануляционная ткань появлялась в среднем на  $7,65 \pm 1,25$  сутки, в основной группе – на  $4,79 \pm 0,41$  сутки ( $p < 0,001$ ).

На 5 сутки раневого процесса индекс Л.Н. Поповой составил в среднем в контрольной группе  $2,53 \pm 1,37\%$ , в основной  $3,19 \pm 0,88\%$  ( $p = 0,182$ ), индекс В.С. Песчанского на 5 сутки составил в контрольной группе  $0,12 \pm 0,069$  мм<sup>2</sup>, в основной  $0,159 \pm 0,044$  мм<sup>2</sup> ( $p = 0,091$ ). На 10 сутки течения раневого процесса в контрольной группе индекс Л.Н. Поповой был равен  $2,71 \pm 0,72\%$ , в основной  $3,61 \pm 0,49\%$ , ( $p = 0,101$ ), а индекс В.С. Песчанского в контрольной группе был равен  $0,194 \pm 0,056$  мм<sup>2</sup>, в основной группе  $0,289 \pm 0,039$  мм<sup>2</sup>, ( $p = 0,04$ ). На 15-е сутки в контрольной группе показатель Л.Н. Поповой был равен  $3,63 \pm 0,81\%$ , в основной группе –  $5,23 \pm 2,06\%$ , ( $p = 0,278$ ), индекс В.С. Песчанского в контрольной группе составил  $0,311 \pm 0,071$  мм<sup>2</sup>, в основной группе  $0,423 \pm 0,099$  мм<sup>2</sup>, ( $p = 0,183$ ).

Показатели уровня лейкоцитов принято считать одним из методов лабораторного контроля воспалительного процесса. Уровень лейкоцитов, определяемый в 1 сутки нахождения больного в стационаре, в контрольной группе больных был равен  $11,62 \pm 1,02 \cdot 10^9$ /л, в основной –  $11,54 \pm 1,07 \cdot 10^9$ /л. Начальный уровень лейкоцитов в обеих группах статистически не различался для больных, имеющих раны с одинаковой степенью поражения по классификации Wagner F.W. При этом различие значений лейкоцитоза в начальный период раневого процесса статистически не доказано ( $p = 0,654$ ).

На пятые сутки раневого процесса уровень лейкоцитов в контрольной группе составил в среднем  $12,39 \pm 3,58 \cdot 10^9$ /л, в основной группе  $10,86 \pm 1,46 \cdot 10^9$ /л ( $p = 0,514$ ), лейкоцитоз более  $11 \cdot 10^9$ /л в контрольной группе был у 47 (39,17%) больных, в основной группе у 28 (26,92%) больных. Критерий достоверности  $p$  составил 0,073. На десятые сутки раневого процесса уровень лейкоцитоза был  $12,61 \pm 2,44 \cdot 10^9$ /л для группы контроля, в основной группе он составил  $8,52 \pm 2,2 \cdot 10^9$ /л ( $p = 0,215$ ), лейкоцитоз более  $11 \cdot 10^9$ /л в контрольной группе отмечался у 30 (25%), и у 16 (15,4%) больных основной группы ( $p = 0,107$ ). На пятнадцатые сутки раневого процесса уровень лейкоцитов в группе контроля составил  $7,75 \pm 1,78 \cdot 10^9$ /л, в основной группе –

$6,92 \pm 0,58 \cdot 10^9$ /л ( $p = 0,922$ ), лейкоцитоз более  $11 \cdot 10^9$ /л в контрольной группе был у 11 (9,17%) пациентов, а в основной – у 2 (1,92%) ( $p = 0,043$ ).

ЛИИ является одним из важных показателей воспалительного ответа организма, косвенно показывающий наличие или отсутствие осложненного течения раневого процесса. Нами использовалась норма ЛИИ, равная 0,6–1,5, рассчитанная по формуле Кальф-Калифа [1].

Начальный уровень ЛИИ (1 сутки) более 1,5 в группе контроля был в 75 (62,5%) случаях, а в основной группе – в 63 (60,6%) случаях ( $p = 0,875$ ). На 5-е сутки уровень ЛИИ выше нормы в группе контроля был в 63 (52,5%) наблюдений, в основной группе – в 47 (45,2%) ( $p = 0,339$ ). На 10-е сутки уровень ЛИИ выше нормы был у 57 (47,5%) больных контрольной группы, тогда как в основной группе ЛИИ оставался повышенным только у 32 (30,8%) ( $p = 0,016$  по критерию  $\chi^2$ ). На 15-е сутки в контрольной группе ЛИИ был выше нормы у 42 (35,0%) больных, в основной группе ЛИИ у всех больных был в пределах нормы ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

### Вывод

Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении язвенно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы позволяет добиться противовоспалительного эффекта и формирования полноценной грануляционной ткани в более ранние сроки по сравнению с традиционным лечением.

### Список литературы

1. Верник С.Д. Применение лейкоцитарного индекса интоксикации для оценки эффективности лечения инфилтратов // Хирургия. – 1972. – № 9. – С. 84–87.
2. Выренков Ю.Е. Есипов А.В., Шишло В.К., Лазарев А.Б., Ярема Р.И. Методы лимфатической терапии и роль монооксида азота в лечении болезни // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 32–38.
3. Девятков В.А. Оценка динамики раневого процесса // Хирургия. – 1998. – № 11. – С. 46–48.
4. Олонин Ю.А. Современные принципы оценки и медикаментозной коррекции суставного синдрома при ревматических заболеваниях // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13. – № 27. – С. 1885–1888.
5. Попова Л.Н., Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Воронеж, 1942. – 18 с.
6. Северин Е.С., Мзгйжнек Е.Л., Северин С.Е. От фундаментальных основ к клинической практике. Концепция вторичных мессенджеров. – М., 2005. – С. 270–277.
7. Супрун Е.В., Чуков А.Б., Супрун О.Е. Опыт лечения синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2-го типа // Диабетом MR. – 2006. – № 1. – С. 3.
8. Хрупкин В.И., Зудилин А.В. Местное применение воздушной низкоэнергетической и аргоновой плазмы в ле-

чении гнойных ран и трофических язв // Вестник хирургии – 2001. – т. 160. – № 2. – С. 39–45.

9. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии – Москва 2004. – 136 с.

10. Шулутко А.М., Антропова Н.В., Крюгер Ю.А. NO-терапия у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей // Хирургия. – 2004. – № 12. – С. 45.

### References

1. Vernik S. D. Primenenie lejkocitarnogo indeksa intoksikacii dlja ocenki jeffektivnosti lechenija infil'tratov // Hirurgija. 1972. no. 9. pp. 84–87.

2. Vyrenkov Ju. E. Esipov A. V., Shishlo V. K., Lazarev A. B., Jarema R. I. Metody limfaticheskoj terapii i rol' monoooksida azota v lechenii bolezni // Hirurgija. 2011g. no. 5. pp. 32–38.

3. Devjatov V. A. Ocenka dinamiki ranevogo processa // Hirurgija. 1998. no. 11. pp. 46–48.

4. Oljunin Ju. A. Sovremennye principy ocenki i medikamentoznoj korrekcii sustavnogo sindroma pri revmaticeskix zabojevanijah // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. T. 13. no. 27. pp. 1885–1888.

5. Popova L. N., Kak izmenjajutsja granicy vnov' obrazujuščegoja jepidermisa pri zazhivlenii ran: Avoref. diss. kand. med. nauk. Voronezh, 1942. 18 p.

6. Severin E. S., Mzgjzhnek E. L., Severin S. E. Ot fundamental'nyh osnov k klinicheskoj praktike. Koncepcija vtorichnyh messendzherov. Moskva 2005. pp. 270–277.

7. Suprun E. V., Chukov A. B., Suprun O. E. Opyt lechenija sindroma diabeticheskoj stopy u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa // Diabetonom MR 2006. no. 1. pp. 3.

8. Hrupkin V. I., Zudilin A. V. Mestnoe primenenie vozdušnoj nizkoenergeticheskoj i argonovoj plazmy v lechenii gnojnyh ran i troficheskih jazv // Vestnik Hirurgii 2001. t. 160. no. 2. pp. 39–45.

9. Chernehovskaja N. E. Sovremennye tehnologii v jendoskopii – Moskva 2004. – 136 s.

10. Shulutko A. M., Antropova N. V., Krjuger J. A. NO-terapija u bol'nyh saharnym diabetom, oslozhnennym gnojno-nekrotičeskimi poraženijami nizhnih konechnostej // Hirurgija. 2004 no. 12 pp. 45.

### Рецензенты:

Чернов В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов на Дону;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 07.05.2013.