

УДК 616.379-008.64

***СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН,
ОСЛОЖНЁННЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ***

Стяжкина С.Н.,

д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия,

Ижевск, Россия

Моисеева А.П.,

студент

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия,

Ижевск, Россия

Коваль А.М.,

студент

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия,

Ижевск, Россия

Галимов Д.М.,

студент

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия,

Ижевск, Россия

Аннотация

В данной статье представлены современные и альтернативные методы лечения ожоговых ран, осложнённых сахарным диабетом. Данные методы лечения были разработаны и предложены как зарубежными, так и отечественными учёными. Альтернативные способы терапии ожоговых ран

позволяют ускорить время заживления, улучшить состояние пациентов и снизить затраты на лечение.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожоговые раны, лечение.

***MODERN METHODS OF TREATMENT OF BURN WOUNDS,
COMPLICATED BY DIABETES MELLITUS***

Styazhkina S.N.,

*Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery
FSBEI HE Izhevsk State Medical Academy,
Izhevsk, Russia*

Moiseeva A.P.,

*student
FSBEI HE Izhevsk State Medical Academy,
Izhevsk, Russia*

Koval A.M.,

*student
FSBEI HE Izhevsk State Medical Academy,
Izhevsk, Russia*

Galimov D.M.

*student
FSBEI HE Izhevsk State Medical Academy,
Izhevsk, Russia*

Abstract. This article presents modern and alternative methods of treatment of burn wounds complicated by diabetes mellitus. These treatment methods have been developed and proposed by both foreign and domestic scientists. Alternative

methods of treatment of burn wounds can speed up the healing time, improve the condition of patients and reduce treatment costs.

Keywords: diabetes mellitus, burn wounds, modern methods of treatment.

Введение. Сахарный диабет является одним из наиболее быстро растущих заболеваний во всем мире, и плохое заживление ран, вызванное диабетом, остается серьезной клинической проблемой. Воспалительный период при заживлении диабетических ран более постоянный, чем при нормальном заживлении инфицированных ран, что увеличивает сложность лечения. Сахарный диабет становится все более распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов, поступающих в ожоговые учреждения. Так же данные случаи отягощаются возрастом пациентов, в основном это пожилое население.

Цель: изучение современных и альтернативных методов лечения ожоговых ран, осложнённых сахарным диабетом, способствующих более быстрому заживлению ран и улучшению состояния пациентов. Среди методов имеются реализованные, которые прошли клинические и экспериментальные исследования, для внедрения в практику которых необходимо проводить более широкие исследования.

Реализованные методы, прошедшие клинические исследования.

Гидрогели

Гидрогели представляют собой синтетическое прозрачное покрытие для ран на основе гидрофильного полиуретана, синтезируется путем нанесения акриламида на полиуретановую пленку. Полученная таким образом мембрана представляет собой гидрофильный, гибкий, прозрачный материал, способный поглощать воду примерно до 100% своего веса, т.е. обладает высокой водопроницаемостью и предотвращает накопление жидкости. В состав этих

повязок могут быть включены противомикробные препараты местного действия, чтобы сделать их более эффективными против роста бактерий. Продукт полупрозрачный, поэтому удобно наблюдать за состоянием заживления раны. Он не прилипает к ране и может быть легко удален [4].

В последнее время участилось применение чувствительных к раздражителям гидрогелей, также известных как «умные гидрогели», для заживления диабетических ран. Основной особенностью этой системы является ее способность изменять механические свойства, способность к набуханию, гидрофильность, проницаемость для биологически активных молекул в ответ на различные стимулы, включая температуру, потенциал водорода (pH), протеазные и другие биологические факторы. "Умные" гидрогели могут повысить терапевтическую эффективность и ограничить общую токсичность в соответствии с характеристиками диабетических ран.

pH-чувствительные гидрогели

pH может служить важным индикатором состояния раны, поскольку он связан со многими физиологическими процессами, включая бактериальную инфекцию и ангиогенез. Когда pH в окружающей среде изменяется, pH-чувствительный гидрогель изменяет свой объем и высвобождает лекарство. [8] Из-за повышенного pH на ранних стадиях диабетических ран ускоряется бактериальная колонизация и образование биопленок, продлевая воспалительное состояние и ухудшая ангиогенез. Следовательно, бактериальную инфекцию можно лучше ингибировать на ранних стадиях диабетических ран.

Когда pH в окружающей среде изменяется, pH-чувствительный гидрогель изменяет свой объем и высвобождает лекарство. pH-чувствительные гидрогели состоят из полимеров с кислотными или основными группами, способными обмениваться протонами в зависимости от pH. Например, полимеры с кислотными группами, такими как карбоксильные группы,

образуют новые водородные связи в условиях низкого pH, что уменьшает объем гидрогеля. Следовательно, скорость высвобождения лекарственного средства из этого гидрогеля значительно снижается при снижении pH. Напротив, когда pH увеличивается, гидрогель набухает за счет электростатического отталкивания между ионизированными карбоксильными группами. В результате в гидрогель адсорбируется больше воды с последующим более быстрым высвобождением лекарственного средства. Кислотные условия увеличивают объем гидрогеля, в то время как основные условия заставляют гидрогель сжиматься. Следовательно, скорость диффузии и высвобождения лекарств из pH-чувствительных гидрогелей контролируется путем регулирования усадки или набухания гидрогелей. Обычно используемые кислоточувствительные материалы представляют собой протонированные полимеры, такие как полиметакриловая кислота, полиакриловая кислота и фенилбороновые кислоты.

Термочувствительные гидрогели

В ответ на изменения температуры внешней среды термочувствительные гидрогели изменяют свой объем, выделяя лекарственные препараты. Температура является наиболее распространенным триггером для модуляции свойств гидрогелей. Короткое время отклика, простота эксплуатации и регулируемая температура переключения способствуют его широкому применению.

Термочувствительные полимеры обычно делят на два противоположных типа в зависимости от изменения их растворимости с температурой: полимеры с более низкой критической температурой растворения или полимеры с верхней критической температурой растворения.

При температуре выше НКТР сила гидрофобного взаимодействия между гидрофобными звеньями полимерной цепи превышает силу взаимодействия водородных связей, что приводит к объемной усадке гидрогеля. Однако при температурах ниже НКТР гидрогель набухает за счет увеличения силы

водородных связей между гидрофильными звеньями полимерной цепи и водой[8]. Иными словами, стойкая воспалительная реакция в хронических ранах может вызывать повышение местной температуры, это может увеличить местную концентрацию лекарства и предотвратить его рассеивание в здоровых тканях.

Клиническая гипербарическая оксигенация

Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО) является важным дополнением в лечении проблемных ран, возникающих из-за хронического дефицита кислорода и в которых местное напряжение кислорода ниже оптимального для заживления. Гипербарический кислород вводится либо в многоместной, либо в мономестной гипербарической камере. В многоместную камеру нагнетается воздух, и пациент дышит кислородом через маску. Мономестная камера находится под давлением кислорода, и пациент напрямую дышит чистым кислородом. Обычно процедура проводится давление от 2 до 2,5 атмосфер используется в течение 90 минут один или два раза в день. Под действием гипербарического кислорода гемоглобин циркулирующей крови полностью оксигенируется[3].

У пациентов с ожоговыми ранами, осложненными сахарным диабетом, к ампутации часто приводят три ситуации: стойкая ишемия конечности, инфекция мягких тканей и нарушение заживления ран вследствие этого. В этих условиях гипербарическая оксигенация может использоваться в качестве дополнительного лечения и приводить к улучшению оксигенации тканей и преодолению ишемии.

Стоит уточнить, что гипербарическая оксигенация может применяться в качестве дополнительного лечения (не основного) отдельных пролежней на конечностях, осложненных ишемией, которые не поддаются снижению давления и обычным мерам по уходу за ранами

Чрескожная оксиметрия представляет собой простой и надежный неинвазивный метод диагностики для объективной оценки местной перфузии и оксигенации тканей. Чрескожную оксиметрию можно использовать для оценки перфузии тканей вблизи проблемной раны. Этот метод может быть использован для оценки потенциала заживления, выбора уровня ампутации и отбора пациентов для ГБО.

Экспериментальные работы

Низкоинтенсивная лазерной терапии и внутрисосудистое лазерное облучение крови

Расщепленная кожная пластика проводится многим пациентам с ожоговыми ранами. Но наличие сахарного диабета усугубляет реакцию отторжения трансплантата. Поэтому для ускорения заживления и улучшения прогноза у этих пациентов в купе с кожной пластикой используется методика низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ), которая улучшает перфузию тканей и пролиферацию фибробластов, увеличивает синтез коллагена и ускоряет заживление ран. В данном случае использовалось лазерное излучение с длиной волны 650 нм, в исследовании приняли участие 13 кандидатов на ампутацию, среди которых у каждого были ожоги 3 степени, осложненные сахарным диабетом 2 типа. В данном исследовании сочетались низкоинтенсивная лазерная терапия и внутрисосудистое лазерное облучение крови – процедура, при которой лазер красного, ультрафиолетового или синего света облучается внутривенно [6]. Его лечебные эффекты определяются преобладанием системных механизмов заживления, включающих биостимуляцию, анальгезию, модуляцию иммунной системы, антиоксидантные, сосудорасширяющие, антиаритмические, антибактериальные, антигипоксические, спазмолитические, противовоспалительные и другие свойства. ВЛОК улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, увеличивает высвобождение NO из

моноцитов, что вызывает расширение сосудов в капиллярах и коллатеральных сосудах. ВЛОК снижает уровень глюкозы, холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, а также стабилизирует гормональный и иммунный статус системы. Сеансы лечения проводились через день в течение 7–10 сеансов перед операцией. В каждом сеансе лазерной терапии индуцировалась как местная (красный свет с длиной волны 650 нм и инфракрасный свет с длиной волны 810 нм), так и внутривенная лазерная терапия (красный свет с длиной волны 660 нм).

Результаты этого исследования показали полное выздоровление за последние 8 недель у всех пациентов, у которых были показания к ампутации.

Инсулиновая терапия ожоговых ран

Исследование проводилось на 114 пациентах с синдромом «диабетической стопы» и заключалось в наружном применении инсулина на ожоговые раны. Пациенты были разделены на две группы, между которыми в дальнейшем сравнивали время смены повязок, время заживления ран и рубцов, побочные эффекты терапии. Контрольная группа получала традиционное лечение: после госпитализации раны обрабатывали, на них накладывали повязки, а также своевременно выполняли восполнение жидкости и противомикробное лечение. Исследуемая группа получала инсулинотерапию: рану равномерно опрыскивали рекомбинантным человеческим инсулином в концентрации 5 МЕ/см². Также в исследуемой группе промывали дренажную трубку, смешивая инсулин и 100 мл физиологического раствора в соотношении 1 ЕД:10 мл. Обе группы получали лечение непрерывно в течение 14 дней [5].

В результате время заживления ран и количество смен повязок в исследуемой группе были значительно ниже, чем в контрольной группе. После лечения степень боли, заживление рубцов, уровень провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли в основной группе были значительно ниже, чем в контрольной группе, независимо от глубины раны. Фактор роста сосудистого

эпителия и супероксиддисмутаза в исследуемой группе были достоверно выше, чем в контрольной группе у пациентов с любой глубиной ран.

Тимозин β 4

Эксперимент проводили на мышах. 1 группа контрольная - 25 особей, 2 группа экспериментальная - 20 особей. Мышам путем воздействия горячей воды вызвали глубокий ожог 2 степени. 1 группе в течение 2 недель вводили 100 мл физиологический раствор, 2 группе - тимозин β 4 100 мкл [9].

Тимозин β 4 представляет собой небольшой природный пептид из 43 аминокислот, который был первоначально выделен в 1981 году из тимуса. Тимозин β 4 связывается с актином, блокирует полимеризацию актина и является основной молекулой, секвестрирующей актин в эукариотических клетках. Тимозин β 4 был идентифицирован как ангиогенный фактор среди ранних генов, индуцируемых в эндотелии.

Результаты: тимозин ускоряет образование грануляционной ткани, ускоряет образование новых кровеносных сосудов, кровеносные сосуды были более плотные по сравнению с контрольной группой.

Эритропоэтин

Эксперимент на 4 свиньях массой 60 кг, диабет искусственно вызвали с помощью стрептозоцина 200 мг, были вызваны ожоги 3 степени [2]. Местное применение ЭПО ускоряет закрытие ран и увеличивает кровоток в регенерирующей коже. Закрытие ран и скорость кровотока в диабетических ранах, обработанных высокими дозами ЭПО, были значительно выше, больше, чем у диабетических ран, обработанных низкими дозами. ЭПО стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и секрецию ангиогенных цитокинов, факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, вызывая прорастание новых кровеносных сосудов в ложе раны [7].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF)

PDGF секретируется преимущественно тромбоцитами, а также другими клетками, участвующими в заживлении ран, включая макрофаги, фибробласты и кератиноциты. Это мощный митоген, и благодаря синергическому эффекту с другими факторами, такими как фактор роста опухоли- β (TGF- β), он играет ключевую роль в заживлении ран. На сегодняшний день рекомбинантная форма PDGF является единственным фактором роста, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и европейскими властями для местного применения при язвах диабетической стопы с адекватным периферическим кровообращением. Его эффективность была установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях, показавших улучшение сроков заживления, а также большее уменьшение площади поверхности ран

В полнослойных ранах диабетических мышей, обработанных рекомбинантными PDGF и FGF в течение 5–14 дней, наблюдалось большее количество фибробластов и капилляров в ране по сравнению с контролем, и это сопровождалось ускоренным закрытием раны через 21 день [2]. Эти цитокины еще официально не изучались на моделях ожогов или ран, но они являются многообещающими теоретическими дополнениями, ожидающими официальной оценки

Гель алоэ вера

Алоэ вера (АВ) – многолетний суккулент, принадлежащий семейству Лилейные (Liliaceae). Фармакологическое действие растения включает ранозаживляющее, противовоспалительное, антибактериальное, антиоксидантное, противовирусное и противогрибковое действие, а также противодиабетическую активность. Экстракт алоэ вера содержит широкий спектр основных биологически активных соединений, способствующих заживлению ран.

В работе использовали шестинедельных крыс-самцов массой 130–150 г. Была введена внутрибрюшинная инъекция 50 мг/кг стрептозоцина в ледяном 0,1 М цитратном буфере (рН 4,5). Другая группа животных получала только цитратный буфер и считалась нормальной [1].

В этом исследовании впервые было документально подтверждено, что местное применение АВ ускоряет заживление ран роговицы на модели щелочного ожога роговицы у крыс с диабетом. Ускоренное заживление ран роговицы было связано с быстрой реэпителизацией и уменьшением воспаления. АВ хорошо известен своими ранозаживляющими свойствами. Более того, предыдущие исследования показали, что АВ ускоряет заживление кожных ран на моделях диабетических, радиационных и ожоговых ран за счет увеличения пролиферации фибробластов, выработки коллагена и реэпителизации. Совсем недавно исследование *in vitro* показало, что раствор АВ может быть полезен при заживлении поверхностных ран, помогая уменьшить фиброз и ускорить реэпителизацию. В этом исследовании скорость заживления ран роговицы была быстрее после установки АВ, чем в случае инстилляции физиологического раствора. Заживление ран роговицы — сложный процесс, требующий интегрированной функции множества тканей, клеточных линий, факторов роста и цитокинов. Реэпителизация является важным процессом, способствующим успешному заживлению роговицы. Замедленная реэпителизация роговицы является осложнением диабета, повышает риск инфицирования, связана с усилением воспаления и недостаточным ремоделированием стромы, что приводит к потере прозрачности тканей роговицы. В нашем исследовании заживление эпителиальной раны роговицы у крыс с диабетом было задержано по сравнению с заживлением у крыс без диабета, а местное применение АВ способствовало закрытию эпителиальной раны роговицы, независимо от того, были ли крысы диабетом или нет.

Заключение:

В литературе сообщалось о различных новых терапевтических подходах в качестве вспомогательных средств при лечении ожоговых травм при диабете. Большинство из них были оценены либо на животных моделях, либо в небольших клинических исследованиях и явно нуждаются в более формальной оценке, прежде чем они будут широко внедрены на практике.

Библиографический список

1. Ауман Атиба, Тамер Васфи, Уалиед Абдо, Ахмед Гхонеим, Тарек Камал, Мустафа Шукри. Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Ioannis Goutos, Rebecca Spenser Nicholas, Atisha A. Pandya, Sudip J. Ghosh. Diabetes mellitus and burns. Part II-outcomes from burn injuries and future directions. Published online: 31 of march, 2015. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Juha H.A. Niinikoski M.D., Ph.D. Department of Surgery, University of Turku. Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy, Wound Perfusion, and Transcutaneous Oximetry. Turku, Finland. // World Journal of Surgery. - 2004. - № 28. - p. 307–311.
4. Krishanu Ghosal, Debojit Chakraborty, Victor Roychowdhury, Santanu Ghosh and Soumyarup Dutta. Recent Advancement of Functional Hydrogels toward Diabetic Wound Management. [Electronic resource]. – URL: <http://pubs.acs.org/journal/acsodf>
5. Meng Yang, Xin Xue, Liang Xing, Jianke Feng, Qingfu Zhang. Analysis of curative effect of insulin external application on burn wounds of diabetic patients with different depths. Published online: 9 October 2022. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

6. Mostafa Dahmardehei, Nooshafarin Kazemikhoo, Reza Vaghardoost. Effects of low level laser therapy on the prognosis of split-thickness skin graft in type 3 burn of diabetic patients: a case series. Published online: 11 February 2016. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Saher Hamed, Yehuda Ullmann, Dana Egozi, Aviad Keren. Diabetes Topical Erythropoietin Treatment Accelerates the Healing of Cutaneous Burn Wounds in Diabetic Pigs Through an Aquaporin-3–Dependent Mechanism. Published in 2017. [Electronic resource]. – URL: <https://doi.org/10.2337/db16-1205>
8. Siming Zhang, GaoranGe, Yi Qin, Wenhao, Jiale Dong, Jiawei Mei. Recent advances in responsive hydrogels for diabetic wound healing. [Electronic resource]. – URL: www.journals.elsevier.com/materials-today-bio
9. Sokho Kim, Jungkee Kwon. Thymosin beta 4 improves dermal burn wound healing via downregulation of receptor of advanced glycation end products in db/db mice. [Electronic resource]. – URL: www.elsevier.com/locate/bbagen

Оригинальность 75%