

М.В. Свиридов

ЕЙКОЗАНОЇДНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАГОЮВАННЯ РАН У ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ ФОРМАМИ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Донецький національний медичний університет імені М. Горького
Донецький міський центр діабетичної стопи, Донецьк

ВСТУП

Недостатня інформативність клінічних показників для вибору тактики хірургічного лікування та високий відсоток поопераційних ускладнень зумовлює продовження пошуку патогенетично обґрунтованих підходів до лікування ранового процесу у хворих на синдром діабетичної стопи (СДС) [2, 3]. Враховуючи багаточинниковість патогенезу ран, які тривалий час не гояться, у пацієнтів із СДС [1,5], можна припустити, що локальні паракринні й системні гуморальні регулятори метаболізму (ейкозаноїди) — похідні арахідонової кислоти (АК) — можуть модулювати перебіг фаз ранового процесу. Перевірці даної гіпотези у пацієнтів із цукровим діабетом і присвячено це дослідження.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 180 пацієнтів із деструктивними формами синдрому діабетичної стопи, що за класифікацією PEDIS відповідали $P_{1-2}E_{1-2}D_{2-3}I_{2-3}$. Хворі отримували комплексне лікування за загальноприйнятими стандартами. Зміни чутливості нервових закінчень (S) у хворих мали схожий характер, тому не впливали на оцінку характеру деструктивного процесу, добір тактики та обсягу хірургічного лікування. Після хірургічної обробки (ХО), розтин у гнійника, етапних некрсеквестректомій або «малих» операцій на стопі оцінювали площу ($E_1 < 6 \text{ см}^2$; $E_2 > 6 \text{ см}^2$) і глибину (D) дефекту тканин, на підставі чого виділили 1-шу групу (E_1D_2 , E_1D_3) і 2-гу групу (E_2D_2 , E_2D_3) хворих. Контрольні групи склали по 14 пацієнтів без ЦД із гнійно-некротичними ураженнями стоп (флегмони й абсцеси) відповідної площі та глибини. На різних етапах лікування (вихідний рівень, 1–3-я, 7-а, 21-а доба) радіоімунним методом із використанням стандартного комерційного набору реактивів фірми «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» досліджували вміст простагландину E_2 ($ПГЕ_2$), лейкотрієну B_4 ($ЛТВ_4$) і простагландину I_2 ($ПГІ_2$) у плазмі крові, на підставі чого розраховували ейкозаноїдний коефіцієнт (ЕК) — співвідношення продукції ейкозаноїдів (у % порівняно з контролем або таким перед лікуванням), які відповідають за перебіг фаз запалення та пролі-

ферації ранового процесу. Паралельно вивчали клінічну ефективність стимуляторів загоювання та способів укріплення ранових дефектів із використанням ранових покриттів (РП) та аутодермопластик (АДП). Отримані дані обробляли статистично з використанням пакету комп'ютерних прикладних програм «Statistika».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У контрольних групах у ранній поопераційний період після ХО спостерігалися значне зростання вмісту $ПГЕ_2$ і $ЛТВ_4$ — на 81,4–85,2% і 177,4–200,9% відповідно ($p < 0,001$) і приріст ЕК порівняно з вихідним рівнем у межах 7,3–25,4%. У 1-й групі перед ХО вміст $ПГЕ_2$ і $ЛТВ_4$ був нижчим від контрольних значень на 31,5% і 51,6% відповідно ($p < 0,01$; рис. 1, А), а значення ЕК складали 52,5–60% від контрольних. Більш значуще зниження продукції $ЛТВ_4$, ніж $ПГЕ_2$, свідчило про домінування циклооксигеназного шляху метаболізму АК. Виконання ХО рани у пацієнтів даної групи привело до збільшення продукції $ЛТВ_4$ (на 30,4% порівняно з попереднім дослідженням) зі збереженням низького рівня $ПГЕ_2$ (на 50,8% менше, ніж у контролі), що викликало незначні зміни значень ЕК: на 10,3% за E_1D_2 і на 6,1% за E_1D_3 ($p > 0,05$) (рис. 2). Імовірно, резервна потужність ліпооксигеназного шляху метаболізму АК була вищою, що супроводжувалося пригніченням циклооксигенази. З позицій прогнозу завершення фази запалення та перебігу наступної фази проліферації дану динаміку можна трактувати як позитивну, оскільки лейкотрієни $ЛТС_4$, $ЛТД_4$ і $ЛТЕ_4$, що утворюються внаслідок біотрансформації $ЛТВ_4$, є, з одного боку, локальними активуючими стимулами проліферативних процесів у рані, а з іншого — й індукторами секреції ендогенного інсуліну [6].

У пацієнтів 2-ї групи динаміка ейкозаноїдів перед і після ХО рани була схожою з такою у хворих 1-ї групи і проявлялася вихідним низьким вмістом $ПГЕ_2$, $ЛТВ_4$ і $ПГІ_2$ у плазмі крові, значення ЕК на момент надходження хворого до клініки були на 58,8–69,9% нижчими від контрольних. Причому після ХО продукція $ПГЕ_2$ незначно підвищилась, але складала лише 68,67% від контролю (рис. 1,

Б). Вміст ЛТВ₄ після ХО практично не змінювався і залишався на 71,53% нижчим від контрольного ($p < 0,01$). Порівняння динаміки ЕК перед і після ХО в контрольних групах продемонструвало підвищення значень даного показника, причому у хворих, загоєння ран яких відбувалося швидше, ступінь приросту ЕК був у 2,5–3 рази вищим, ніж за повільного загоєння ран. У хворих із СДС динаміка змін ЕК перед і протягом 24 годин після ХО статистично вірогідно не змінилася, тобто на першому етапі хірургічного лікування у пацієнтів із СДС даний показник виявився малоінформативним.

Аналіз значень ЕК на наступних етапах лікування (накладання ранового покриття) у хворих із СДС виявив зміни ейкозаноїдного контролю внаслідок різноспрямованої динаміки продукції ПГЕ₂, ЛТВ₄ (рис. 1) і ПП₂, а також різну ефективність лікування, що дозволяє говорити про його високу прогностичну значущість щодо завершення фази запалення та перебігу фази проліферації рани.

Динаміка значень ЕК у пацієнтів із СДС може бути зумовленою різноспрямованістю змін вмісту різних простаноїдів і лейкотрієну, а отже, буде проявлятися різними тканинними реакціями. Фізіологічні ефекти проста-

ноїдів (ПГЕ₂ і ПП₂) достатньо відомі — вони є вазодилаторами, підвищують судинну проникність і гідропічні зміни у тканинах, викликають хемотаксис лейкоцитів, пригнічують агрегацію тромбоцитів. На перший погляд, вазомодулюючий ефект простаноїдів на мікроциркуляторне русло рани та гемолітичний ефект мають проявлятися зникненням ішемічних порушень і відновленням гемостазу, але, враховуючи виявлену нами раніше різну потужність тирозиназної системи у частини пацієнтів із СДС, а також здатність простаноїдів пригнічувати секрецію інсуліну, можна припустити нівелювання тканинних реакцій за рахунок місцевих паракринних модулаторів навіть за значного підвищення вмісту ПГЕ₂ і ПП₂ у крові. Крім того, простаноїди викликають несприятливу для клітин гіперкальціємію, пригнічують стимуляцію лімфоцитів, яка є необхідною умовою для завершення фази запалення та переходу до проліферації, а отже, простатини здатні пролонгувати першу фазу ранового процесу та порушувати процес природного очищення рани шляхом апоптозу нейтрофілів, фагоцитуючих мікроби в рані [4]. Так, у 1-й і 2-й групах пацієнтів із Е₁Д₂ і Е₂Д₂ ранові покриття були ефективними у випадках зниження

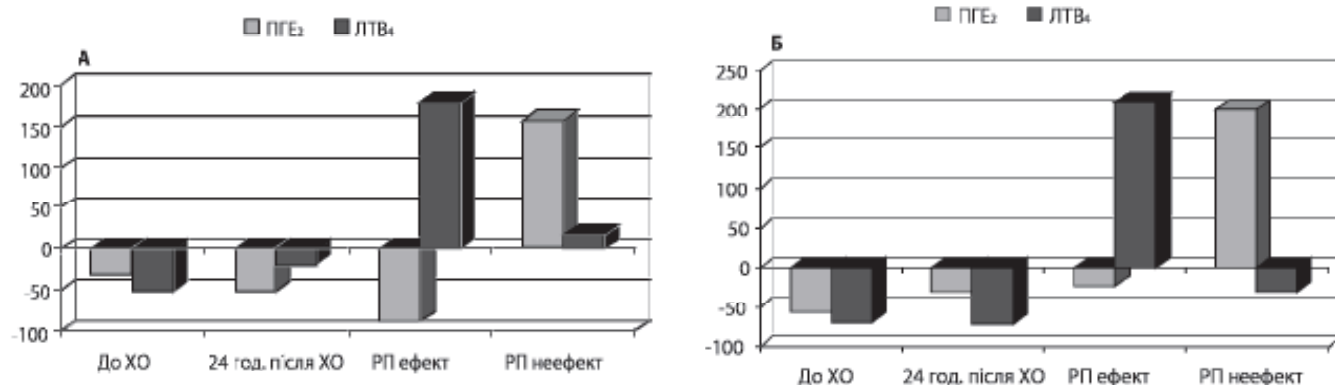


Рис. 1. Динаміка вмісту ейкозаноїдів у плазмі крові пацієнтів із СДС 1-ї (А) і 2-ї груп (Б). На осі абсцис — етапи лікування, на осі ординат — вміст ПГЕ₂ і ЛТВ₄ у плазмі у % порівняно з контролем.

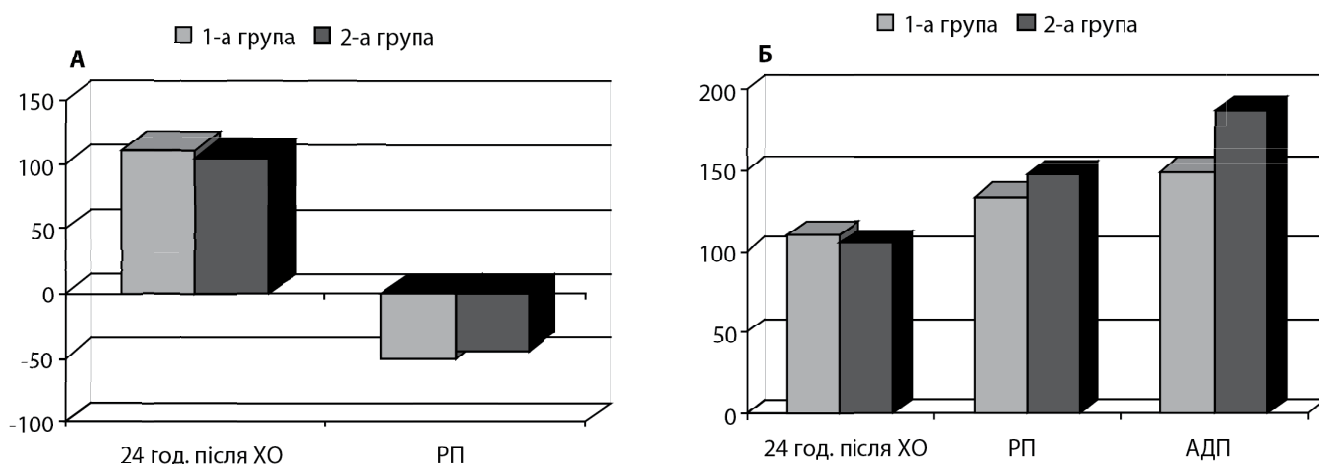


Рис. 2. Динаміка ейкозаноїдного коефіцієнта (ЕК) у пацієнтів із СДС 1-ї і 2-ї груп з наявністю ефекту від лікування (А) і без такого (Б). На осі абсцис — етапи лікування, на осі ординат — значення ЕК у % порівняно з таким перед лікуванням.

ЕК переважно за рахунок зниження рівня ПГЕ₂ і гіперпродукції ПГІ₂, а швидке загоєння рани після застосування АДП у даної категорії хворих спостерігалось в осіб зі зростаючими порівняно з такими перед ХО значеннями ЕК (на 38,7–82,1%), що було зумовлено нормалізацією рівня ЛТВ₄. У пацієнтів із Е₁Д₃ і Е₂Д₃ після ХО ЕК зростає в основному за рахунок гіперпродукції ПГЕ₂, внаслідок чого ранові покриття виявилися неефективними, і довелося виконувати повторну некретомію. Як правило, у даної категорії хворих 2-ї групи порушення запально-репаративного процесу в рані (ЕК значно збільшувався внаслідок надміру ПГЕ₂, дефіциту ЛТВ₄ і ПГІ₂) обумовлювали виконання в подальшому багаторазових АДП, що значно подовжувало терміни й знижувало ефективність лікування.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із СДС виконання хірургічних втручань не відображалось на продукції ейкозаноїдів, що свідчить про існування порушень гуморального контролю запально-репаративних процесів у рані, зумовлених системними метаболічними змінами.

2. Вміст метаболітів АК значуще змінювався на заключних етапах лікування, що відповідало переходу від фази запалення до фази проліферації рани, а також проявлялося вірогідною динамікою значень ЕК і свідчило про ефективність комплексного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василюк С.М., Василюк М.Д., Шевчук А.Г., Попович Я.О. Етіологія та патогенез інфікованих виразок у хворих на синдром діабетичної стопи // Український журнал хірургії. — 2008. — № 1. — С. 94–99.
2. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — 197 с.
3. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины і запалення. — 2007. — Т.6, № 3. — С. 14–19.
4. Chiu W.C., Hou Y.C., Yeh C.L. et al. Effect of dietary fish oil supplementation on cellular adhesion molecule expression and tissue myeloperoxidase activity in diabetic mice with sepsis // Br. J. Nutr. — 2007. — Vol. 97, №4. — P. 685–691.
5. Influencing factors on ulcer's healing in patients with diabetes mellitus / Zykova T., Balandina K., Strelkova A., Batrakova O. // First International EASD Postgraduate Course in Clinical Diabetes, Abstract Book. — St.Petersburg. — 2007. — P.28.
6. Hirasawa Y., Muramatsu A., Suzuki Y., Nagamatsu T. Insufficient expression of cyclooxygenase-2 protein is associated with retarded degradation of aggregated protein in diabetic glomeruli // J. Pharmacol. Sci. — 2006. — Vol. 102, № 2. — P. 173–181.

РЕЗЮМЕ

Эйкозаноидный контроль заживления ран у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы

Н.В. Свиридов

Проанализированы результаты хирургического лечения 186 больных с деструктивными формами синдрома диабетической стопы согласно классификации PEDIS при наличии P₁₋₂E₁₋₂D₂₋₃I₂₋₃. Изучено состояние ейкозаноидов ПГЕ₂, ЛТВ₄ и ПГІ₂ в крови на различных этапах лечения. Установлен дисбаланс продукции простагландинов и лейкотриена, что отражалось на эффективности использования как раневых покрытий, так и аутодермопластик, а также на скорости заживления ран. Рассчитанный ейкозаноидный коэффициент может отражать этапность течения раневого процесса и особенности перехода фазы воспаления в фазу пролиферации.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, раны, простагландины, лейкотриены, хирургическое лечение.

SUMMARY

Eicosanoid control of wound healing in patients with suppurative-necrotic forms of diabetic foot syndrome

N. Svyrydov

The results of surgical treatment of 186 patients with destructive forms of diabetic foot syndrome, classified PEDIS under P₁₋₂E₁₋₂D₂₋₃I₂₋₃ are analyzed. Content of eicosanoids PGE₂, LTV₄ and PGI₂ in blood at various stages of treatment was studied. An imbalance of production prostanooids and leukotrienes found that influenced the efficiency of the use of wound covering, autodermodermoplasty and speed of wound healing. Eicosanoids may reflect the phasing process and the flow of wound process — transition of inflammation phase in proliferative phase.

Key words: diabetic foot syndrome, wound, prostaglandins, leukotrienes, surgical treatment.

Дата надходження до редакції 15.12.2009 р.