

М. І. Покидько,
А. А. Жмур, Т. П. Зарезенко,
А. В. Фуніков, О. А. Ярмач,
А. В. Осадчий

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ОСОБЛИВОСТІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ГОСТРІЙ РАНИ ТА У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Резюме. Цукровий діабет впевнено можна назвати найзагрозливішою хворобою в світі. Основним з ускладнень, що цікавить хірургів, є синдром діабетичної стопи. Сьогодні відомо багато різних підходів та методів лікування виразкових ускладнень, але, незважаючи на це, більшість виразок набувають хронічного характеру, а питання лікування відкритим.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, рана, загоєння.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) впевнено можна назвати найзагрозливішою хворобою в світі. Згідно даних Міжнародної Федерації Діабету (IDF) та ВООЗ на планеті проживає близько 7.2 млрд людей, з яких 424 млн хворі на цукровий діабет. В Україні та світі за останні 10 років рівень захворюваності на ЦД має чітку тенденцію до збільшення. ЦД посідає третє місце, поруч з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями. Основним з ускладнень, що цікавить хірургів, є синдром діабетичної стопи, який проявляється змінами з боку периферичної нервової системи, мікроциркуляції, змін з боку кістково-суглобового апарату, що безпосередньо загрожує утворенням виразок та подальшому їх нагноєнню, а також формуванням гангрени стопи. Усі ці ускладнення призводять до тимчасової чи стійкої втрати працездатності, і часто закінчуються інвалідизуючими оперативними втручаннями, а це в свою чергу має не тільки негативні медико-соціальні, а і економічні наслідки. Сьогодні відомо багато різних підходів та методів лікування виразкових ускладнень, але, незважаючи на це, більшість виразок набувають хронічного характеру, адже при застосуванні висококваліфікованих якісних методів лікування за 3 місяці можна досягнути повної епітелізації лише у 22,3% випадків. На підтвердження цих даних були проведені численні європейські багатоцентрові дослідження, в результаті яких після 1 року лікування СДС згідно стандартів та протоколів у 23% пацієнтів не було повного рубцювання виразкових дефектів.[1] Тому розуміння всіх стадій розвитку виразок при СДС, змін на клітинному та біохімічному рівні і значення їх в розвитку ускладнень дозволить покращити існуючі методи профілактики та лікування гнійно-некротичних ускладнень. Адекватне і своєчасне комплексне лікування СДС забезпечує загоєння ран в оптимальні

строки, таким чином знижує ризик проведення ампутацій та подальшої інвалідизації пацієнта.

До основних причин, що сприяють хронізації виразкового процесу у хворих з СДС можна віднести низку факторів. Першим з них є недостатня компенсація вуглеводного обміну, а саме підвищення рівня глікованого гемоглобіну більше 8%. Постійне механічне пошкодження тканин враженої ділянки стопи під час ходьби, недотримання режиму розвантаження кінцівки викликають порушення мікроциркуляторного русла, адже в хронічно ішемізованих ділянках всі процеси відбуваються набагато повільніше, а інколи взагалі неможливі. Зміна місцевого імунного статусу та зниження загальної опірності організму призводить до інфікування наявного виразкового дефекту, що в свою чергу сповільнює процеси заживлення [2-4]. До інших предикторів хронізації виразки можна віднести такі, як термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, довгонезаживаючі виразки великих розмірів, наявність серцево-судинної недостатності, старечий вік та неспроможність самостійного самообслуговування та обмеження рухової активності, чоловіча стать, паління [2]. Внаслідок дії цих факторів в організмі проходить низка молекулярних та клітинних порушень, завдяки чому рановий процес зупиняється на початкових стадіях [3, 4].

Патофізіологічні механізми загоєння ран у хворих без порушення вуглеводного обміну

У нормі процес загоєння будь-якої рани шкіри відбувається у чотири етапи: гемостаз, запалення, проліферація та фаза ремоделювання. Регуляція цих процесів відбувається під дією багатьох факторів за участю різних систем організму [5].

Стадія гемостазу починається з власне пошкодження шкіри та виходу крові в рану. Внаслідок миттєвої вазоконстрикції та активації загортальної системи крові відбувається фор-



мування стійкого згортка крові, що забезпечує попередню матрицю для клітинної міграції, а також активація тромбоцитів, необхідних для гемостазу та забезпечення нормальної запальної реакції. Під час дегрануляції тромбоцитів відбувається вивільнення вазоактивних речовин та факторів росту, що в свою чергу ініціюють процес загоєння рани шляхом активації фібробластів, ендотеліальних клітин та макрофагів [6].

Під час запальної фази відбувається відновлення в ділянці пошкодження. Цей процес починається з активації системи комплементу і класичного каскаду молекулярних реакцій, що проявляється інфільтрацією тканин гранулоцитами і поліморфноядерними лейкоцитами. Основною функцією цих клітин є запобігання інфікування тканин шляхом фагоцитозу бактерій та продуктів розпаду тканин під дією лізосомальних ферментів, пероксиду та його радикалів. Рання стадія запальної фази триває 1-2 доби. Починаючи з другої доби клітинний пейзаж рани змінюється, в рану мігрують моноцити, макрофагального фенотипу. Рух відбувається за градієнтом різноманітних хемокінів: білки загортальної системи та системи комплементу, фрагменти IgG, продукти розпаду колагену і еластину. Також важливу роль відіграють цитокіни, такі як тромбоцитарний фактор росту (ТФР; platelet-derived growth factor, PDGF), трансформуючий фактор росту β (ТФР- β , transforming growth factor- β , TGF- β), лейкотрієн В₄, тромбоцитарний фактор ІV. Також в стимуляції фази запалення приймають участь додаткові фактори росту, що секретуються поліморфноядерними лейкоцитами, такі як ТФР- α , гепаринзв'язуючий епідермальний фактор росту (heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF) та фактор росту фібробластів-2 (fibroblast growth factor, FGF2). Макрофаги – найважливіші клітини-регулятори запалення, адже окрім бактерицидної функції вони здатні секретувати цитокіни та фактори росту, що регулюють проліферативну фазу, а також здатні вивільняти колагеназу, що забезпечує очищення тканини. Тому зменшення вільних циркулюючих макрофагів призводить до порушення нормального процесу загоєння рани, а саме до затримки проліферації фібробластів і, як наслідок, неадекватному ангіогенезу та фіброзу, недостатньому очищенню рани. Внаслідок дії ІЛ-1 та ІgG через 72 години від початку запалення в рані з'являються лімфоцити, які приймають участь в ремоделюванні колагену та позаклітинного матриксу.

На 3-4 добу в рану мігрують фібробласти і міофібробласти, що розпочинають проліферативну фазу, яка зазвичай триває 2 тижні і характеризується формуванням грануляційної тканини на місці фібрин/фібронекти-

нової матриці. Фібробласти синтезують позаклітинний матрикс, що складається з фібринозних елементів та глікозаміногліканів, що залучають велику кількість натрію і води. Аутокринна регуляція проліферації здійснюється за рахунок активації хемотаксису фібробластів, що відбувається під дією TGF- β , який стимулюється фактором росту сполучної тканини (ФРСТ, connective tissue growth factor, CTGF), який також стимулює синтез колагену і проліферацію фібробластів [7, 8]. Паракринний ефект забезпечується секрецією фібробластами фактору росту кератиноцитів (ФРК, keratinocyte growth factor, KGF), епідермального фактору росту (ЕФР, epidermal growth factor, EGF), фактору росту колоній гранулоцитів-макрофагів (ФРКГМ, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), ІЛ-6, фактору росту фібробластів-10 (ФРФ-10, fibroblast growth factor, FGF-10) [9, 10]. Під дією цих цитокінів на кератиноцити відбувається синтез компонентів базальної мембрани: колагену ІV і VII типів, ламініну-5, перлікана. Система зворотнього зв'язку забезпечується синтезом кератиноцитами ІЛ-1, що в свою чергу стимулює фібробласти синтезувати KGF.

Неоангіогенез відбувається на всіх етапах ранового процесу. Стимуляція цього процесу відбувається під дією PDGF та TGF- β , що синтезуються тромбоцитами під час фази гемостазу і залучають макрофаги і гранулоцити. Макрофаги відіграють основну роль в ангіогенезі за рахунок секреції фактору некрозу пухлин α (ФНП- α , tumor necrotic factor, TNF- α) та FGF-2. Мікрокапіляри імплантуються в фібрин/фібронектиновий згортки і за декілька днів утворюють в грануляційній тканині розвинуту мікроваскулярну сітку.[11] Накопичення колагену в грануляційній тканині призводить до зменшення щільності судин. Формування грануляційної тканини починається через 48 годин після утворення рани. Через 96 годин в рані переважають фібробласти. Власне грануляційна тканина складається з фібробластів, капілярів та тканинних макрофагів матриксу, що в свою чергу складається з колагену, глікозаміногліканів, гіалурону, фібронектину і тенацину. Процеси епітелізації регулюються основним чином кератиноцитами, які впливають на неоангіогенез шляхом експресії фактору росту судинного ендотелію (ФРСЕ, vascular endothelial growth factor, VEGF) [12, 13]. Збільшення кількості капілярів в тканині запобігає розвитку гіпоксії, забезпечує фібробласти киснем та нутрієнтами, стимулює клітинний ріст, таким чином забезпечує постійне формування ранового матриксу. З часом ексудація та набряк зменшуються і грануляційна тканина поступово виповнює рану. Проліферація кера-

тиноцитів припиняється шляхом контактного загальмовування і розпочинається процес синтезу базальної мембрани. Багатошаровий епітелій відновлюється внаслідок подальшого росту і диференціації епітеліальних клітин. Пошкодження базальної мембрани, недостатня вологість середовища та прогнозована хірургічна обробка рани значно сповільнює процеси укріплення епідермісом, тобто наявність струпу над раною сповільнює її загоєння [6].

Фаза ремоделювання найдовготриваліша і починається з формуванням грануляційної тканини в рані. Це певна рівновага між процесами формування та деградації тканини під дією протеолітичних ферментів, основним чинником матриксними металопротеїназами (ММП, matrix metalloproteinases, MMPs), та їх природними інгібіторами, які стимулюють деградацію колагену I та III типів. Ремодювання починається з неструктурованого накопичення колагену, потім внаслідок взаємодії фібробластів та позаклітинного матриксу відбувається стягнення рани, що забезпечує організований порядок фібрил та міцність тканини. Внаслідок апоптозу, з часом кількість макрофагів та фібробластів знижується, зупиняються процеси росту капілярів, що в свою чергу сповільнює метаболізм в ділянці рани. Остаточним результатом ранового процесу є формування рубця, що не містить ні клітин ні судин.

Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи

Американська Спільнота лікування ран (American wound healing Society) вважає хронічною рану, що не загоюється протягом 3 місяців, незважаючи на застосування дій та засобів, направлених на відновлення анатомічної та функціональної цілісності шкіри.

Рановий процес у хворих з синдромом діабетичної стопи набуває хронічного характеру і частіше за все зупиняється на фазі запалення.

Гіперглікемія є основним патогенетичним фактором розвитку СДС, а також негативно впливає на регенераторні можливості шкіри. Порушення синтезу колагену фібробластами відбувається внаслідок індукції продукції факторів запалення (TNF- α , IL-1) при гіперглікемії. Некомпенсований рівень глюкози в крові впливає на морфологічні зміни клітин, зниження проліферації та порушення диференціації кератиноцитів.

Не менш важливим є вплив гіперглікемії на стан імунної системи — відбувається зниження загальної кількості лейкоцитів та лімфопенія, порушення основних функцій макрофагів та нейтрофілів (адгезія, хемотаксис та фагоцитоз), пригнічення бактеріцидної активності, сповільнення адгезії ПЯЛ та зниження функції апоптозу. У хворих наявне підвищення про-

дукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8, активні форми кисню) а також зниження секреції ендотеліального оксиду азоту, що сприяє вазоконстрикції. [14-16] Зниження активності системи захисту підвищує ризик розвитку інфекції в рані, внаслідок чого підвищується продукція нейтрофілами і макрофагами оксидантів та MMPs, під дією яких відбувається розщеплення і розпад компонентів позаклітинного матриксу та сповільненню закриття рани. Окрім цього MMPs можуть руйнувати цитокіни і фактори росту, що необхідні для загоєння рани. Наявність цитокінів в рановій рідині інгібують ріст і сприяють формуванню полігональних фібробластів. При СДС фібробласти проявляють низьку відповідь на PDGF і TGF- β , проявляють пригнічену міграційну і проліферативну здатність, а також схильність до апоптозу. Внаслідок зниження продукції цитокінів відбувається хронізація ранового процесу, а підвищення призводить до формування гіпертрофічного рубця. Сповільнення реепітелізації хронічних виразок пов'язаний зі зниженням швидкості міграції і проліферації кератиноцитів, яка залежить від багатьох факторів, основними з яких є склад матриксу і активність цитокінів.

На загоєння рани впливає і її розміри. Так при виразках більше 3 см² відбувається більш активна диференціація фібробластів в міофібробласти, які характеризуються зміненим синтезом фібронектину і глікозаміногліканів, підвищеним синтезом TGF- β_1 , TGF- β_2 , колагену I типу і рецептора IGF-II/маноза-6-фосфату. Переродження кератиноцитів під впливом міофібробластів, відбувається склероз тканин і формування грубих рубців, де в подальшому може бути рецидив виразки у хворих з СДС.

На сьогодні немає достовірних даних, щодо механізмів прямого впливу діабетичної нейропатії на загоєння виразкових дефектів у хворих з синдромом діабетичної стопи. Саме тому важливим залишаються дані, що пояснюють двонаправлений зв'язок між імунною та нервовою системами, як частинами одного патогенетичного механізму процесів репарації при СДС. До нейроімунного ланцюга входять нейропептиди (субстанція Р, нейропептид Y, α -меланоцитстимулюючий гормон, вазоінтестинальний пептид та ін.), нейромедіатори (кахоламіни і ацетилхолін) і цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , β та ін.). Внаслідок каскаду реакцій порушується відновлення тканин і пригнічення механізмів клітинного та гуморального імунітету [17].

Висновки

Хронічна гіперглікемія при ЦД сприяє прогресуванню ангіопатії та нейропатії, що в свою



чергу призводить до утворення ранових дефектів та виникненню синдрому діабетичної стопи.

Процеси загоєння ран у хворих на ЦД мають патологічний характер та набувають хронічного характеру.

Створення нових підходів до профілактики та лікування трофічних та гнійно-некротичних ускладнень у хворих з СДС є необхідним для зниження ризику і частоти проведення інвалідизуючих операцій.

ЛІТЕРАТУРА

- Prompers L., Huijberts M., Schaper N., Apelqvist J., Bakker K., Edmonds M., Holstein P., Jude E., Jirkovska A., Mauricio D., Piaggese A., Reike H., Spraul M., Van Acker K., Van Baal S., Van Merode F., Uccioli L., Urbancic V., Ragnarson Tennval G. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008; 51: 1826–1834.
- International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 2007. URL: <http://www.iwgdf.org> (available: 27.11.2014).
- Brem H., Golinko M.S., Stojadinovic O., Kodra A., Diegelmann R.F., Vukelic S. et al. Primary cultured fibroblasts derived from patients with chronic wounds: a methodology to produce human cell lines and test putative growth factor therapy such as GMCSF. *J. Transl. Med.* 2008; 6: 75.
- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1736–1743.
- Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 738–746.
- Enoch S., Price P.E. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*. 2004. URL: <http://www.worldwidewounds.com> (available: 27.11.2014).
- Kane C.J., Hebda P.A., Mansbridge J.N., Hanawalt P.C. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing. *J. Cell. Physiol.* 1991; 148 (1): 157–173.
- Igarashi A., Okochi H., Bradham D.M., Grotendorst G.R. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol. Biol. Cell.* 1993; 4 (6):637–645.
- Marchese C., Felici A., Visco V., Lucania G., Igarashi M., Picardo M., Frati L., Torrisi M.R. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (4): 623–628.
- Werner S., Beer H.D., Mauch C., Luscher B., Werner S. The Mad1 transcription factor is a novel target of activin and TGF-beta action in keratinocytes: possible role of Mad1 in wound repair and psoriasis. *Oncogene*. 2001; 20 (51): 7494–7504.
- Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2000; 5 (1): 40–46.
- Lauer G., Sollberg S., Cole M., Flamme I., Sturzebecher J., Mann K., Krieg T., Eming S.A. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115 (1): 12–18.
- Wilgus T.A., Matthies M.A., DiPietro L.A. Novel Function for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 on Epidermal Keratinocytes. *Am. J. Pathol.* 2005; 167 (5): 1257–1266.
- Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Review: Clinical Cardiology: New Frontiers Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology. URL: <http://circ.ahajournals.org/content/108/12/1527.full> (available: 27.11.2014).
- Devaraj S., Venugopal S.K., Singh U., Jialal I. Hyperglycemia Induces Monocytic Release of Interleukin-6 via Induction of Protein Kinase C- and - . *Diabetes*. 2005; 54 (1):85–91.
- Gonzalez Y., Herrera M.T., Soldevila G., Garcia-Garcia L., Fabian G., Perez Armendariz E.M., Bobadilla K., Guzman-Beltran S., Sada E., Torres M. High glucose concentrations induce TNF- production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC*. 2012; 13: 19.
- Pradhan L., Andersen N.D., LoGerfo F.W., Veves A. Molecular Targets for Promoting Wound Healing in Diabetes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*. 2007; 1: 1–13.

ОСОБЕННОСТИ
РАНЕВОГО ПРОЦЕССА
ПРИ ОСТРОЙ РАНЕ
И У БОЛЬНЫХ
С СИНДРОМОМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ)

*М. И. Покидько,
А. А. Жмур, Т. П. Зарезенко,
А. В. Фуников, А. А. Ярмак,
А. В. Осадчий*

FEATURES OF THE
WOUND PROCESS IN
ACUTE WOUNDS AND IN
PATIENTS WITH DIABETIC
FOOT SYNDROME

*M. I. Pokidko, A. A. Zhmur,
T. P. Zarezenko, A. V. Osadchyi,
A. V. Funikov, O. A. Yarmak*

Резюме. Сахарный диабет уверенно можно назвать угрожающей болезнью в мире. Основным из осложнений, интересующих хирургов, является синдром диабетической стопы. Сегодня известно много различных подходов и методов лечения язвенных осложнений, но, несмотря на это, большинство язв приобретают хронический характер, а вопрос лечения остается открытым.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, рана, заживление.

Summery. Diabetes can be definitely called the most dangerous disease in the world. The main complication of surgeons is diabetic foot syndrome. Today, many different approaches and methods of treatment of ulcerative complications are known, but despite this, most of the ulcers are chronic, and the issue of treatment is open.

Key words: diabetes, diabetic foot syndrome, wound, healing.