

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПОВ'ЯЗКИ З ОКИСНЕНОЇ ВІДНОВЛЕНОЇ ЦЕЛЮЛОЗИ З КОЛАГЕНОМ ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

М. Б. Горобейко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ESTIMATION OF EFFICACY OF BANDAGE, MADE OF OXIDATED RENEWED CELLULOSE WITH COLLAGEN, IN THE DIABETIC FOOT SYNDROME

M. B. Gorobeyko

Згідно з даними літератури, у хворих на ЦД при утворенні хронічних виразок підвищується активність металопротеїнази, що заважає нормальному загоєнню ран [1–3]. Металопротеїнази — це ферменти запалення, що зменшують вміст протеїнів у різних тканинах. Під впливом металопротеїнази відбуваються руйнування протеїнів, інактивація природних факторів росту, які стимулюють загоєння рани. Під час контакту окисненої регеноерованої целюлози та колагену з металопротеїназами в хронічній виразці утворюється ексудат без змін активності природних факторів росту. Одночасно створюються оптимальні умови для загоєння рани у вологому середовищі. За наявності ексудату пов'язка перетворюється на м'який рухливий гель, що з часом розсмоктується, це забезпечує контакт з усією поверхнею виразки. При накладанні на сухі виразки пов'язку змочують ізотонічним розчином натрію хлориду або розчином Рінгера. Пов'язка забезпечує утворення фізіологічного вологого мікросередовища на поверхні виразки. Це сприяє стимулюванню грануляції тканин, епітелізації та швидкому загоєнню ран [4, 5]. У дослідженнях *in vitro* та експериментах доведена ефективність пов'язок за різних умов ранового процесу [6–8]. Проте, дані літератури щодо ефективності застосування ОВЦ—К пов'язок суперечливі, від сповнених оптимізму, проте, без чітких критеріїв доказовості [4, 9, 10] до більш обережних і навіть критичних [11]. Проте, немає досліджень

Реферат

Оцінено ефективність застосування пов'язок з окисненої відновленої целюлози з колагеном (ОВЦ—К) для лікування виразок у 51 хворого на цукровий діабет (ЦД) за ішемічної форми синдрому діабетичної стопи (СДС). Відзначене достовірне зменшення площі у хворих основної (ОГ) та контрольної (КГ) груп. Не встановлений кореляційний зв'язок між площею виразок та рівнем парціального тиску на тилі стопи ($TcPO_2$). При аналізі відносної швидкості загоєння через 20 діб та 3 міс лікування різниця показників у групах недостовірна.

Ключові слова: цукровий діабет; синдром діабетичної стопи; загоєння рани; ішемія.

Abstract

Efficacy of application of bandages, made of oxidized renewed cellulose with collagen, in the treatment of ulcers in 51 patients, suffering diabetes mellitus in cases of presence of the diabetic foot syndrome ischemic form, was estimated. Significant trustworthy reduction of the area index was registered in patients of a main and a control groups. Correlational connection between the ulcers area and the oxygen partial pressure ($TcPO_2$), measured on the foot back, was not noted. While analyzing of the healing process velocity in 20 days and 3 mo of treatment the difference of the indices in the groups was not trustworthy.

Key words: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; healing of the wound; ischemia.

щодо оцінки ефективності методів залежно від ступеня ішемії.

Мета дослідження: оцінити ефективність пов'язок з ОВЦ—К за класичної хірургічної обробки ран.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для отримання об'єктивних достовірних результатів використовували класифікацію PEDIS, розроблену Міжнародною робочою групою з проблем СДС [12]. У дослідження включений 51 пацієнт, у яких виявлені хронічні виразки (D 1–2, I 1–2, S 1,2). В усіх пацієнтів $TcPO_2$ був менше 40 мм рт. ст. Хворих лікували з приводу ЦД за протоколами МОЗ України [13]. У 29 пацієнтів ОГ застосовували пов'язки з ОВЦ—К, у 22 пацієнтів КГ здійснена "стандартна гостра" некректомія з адекватним

дренуванням і застосуванням вологих пов'язок з гіпертонічним розчином натрію хлориду. За даними літератури [1, 4, 8], ефективність того чи іншого методу місцевого лікування оцінюють або за визначенням прямої швидкості загоєння ран (повне загоєння з оцінкою тривалості його досягнення) або кількістю перев'язок чи процедур до повного загоєння. Проте, часто показники, що порівнюються, неоднорідні, і порівнювати навіть динаміку середньої площі виразок некоректно. Тому для оцінки ефективності двох методів лікування виразок у хворих при СДС ми обрали методологію оцінки відносної швидкості загоєння (ВШЗ). Оцінювали абсолютну площу виразки (у квадратних сантиметрах) і ВШЗ, яку визначали за формулою:

ВШЗ = $(1 - S_1/S_0) \times 100$, де S_1 — площа виразки через певний період лікування (в нашому дослідженні 7 діб);

S_0 — початкова площа виразки.

Чим вище отримане значення, тим кращий процес загоєння рани. Від'ємне значення свідчило про збільшення площі виразки. ВШЗ оцінювали наприкінці першого та четвертого тижня лікування.

Черезшкірне визначення $TcPO_2$ у тканинах нижньої кінцівки проводили з використанням апарата TSM-400 фірми Radiometer (Данія) за стандартними методами.

Для об'єктивізації вимірів площі виразки застосовували цифрову фотокамеру та спеціально розроблений спільно з співробітниками НТУУ "КПІ" програмно-апаратний

комплекс "Wound Veiwet". Площу виразки визначали у квадратних сантиметрах до 2—го знаку після коми. Дані обробляли за програмою "Medstat" [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження площа виразки в ОГ становила від 2,39 до 14,37 cm^2 (медіана 5,91 cm^2 , 25% квар-

Таблиця 1. Динаміка площі виразки у пацієнтів КГ

Періоди спостереження	Кількість хворих	Величина показників, cm^2				
		медіана	25% квартиль	75% квартиль	мінімум	максимум
До початку лікування	24	2,96	2,475	3,725	2,01	9,57
16–20 діб	22	2,17*	1,89	3,19	0,3	7,84
3 міс	15	1,01**	0	2,44	0	3,33

Примітка. * – $p < 0,001$ при порівнянні двох зв'язаних виборок за Т – критерієм Вілкоксона (по відношенню до початку лікування); ** – $p = 0,002$ при порівнянні двох зв'язаних виборок за Т – критерієм Вілкоксона (по відношенню до початку лікування).

Таблиця 2. Динаміка $TcPO_2$ в ОГ і КГ

Періоди спостереження	Кількість хворих	Величина показника, мм рт. ст.				
		середнє значення	середнє квадратичне відхилення	похибка середнього	мінімум	максимум
До початку лікування						
ОГ	29	22,00*	7,653	1,421	7	37
КГ	24	19,54†	6,386	1,304	7	32
Через 16–20 днів						
ОГ	29	23,93*	7,62	1,415	9	37
КГ	22	21,05 Δ	5,533	1,18	13	33
Через 3 міс						
ОГ	28	23,86**	8,325	1,573	7	39
КГ	14	22,64 $\Delta\Delta$	5,583	1,492	13	30

Примітка. При порівнянні зв'язаних виборок за критерієм Ст'юдента: * – $p = 0,012$ в ОГ між періодом до початку лікування та 20-ю добою; ** – $p = 0,049$ в ОГ між періодами до початку лікування та через 3 міс; Δ – $p = 0,012$ в КГ між періодом до початку лікування та 20-ю добою; $\Delta\Delta$ – $p = 0,829$ в КГ – між періодом до початку лікування та через 3 міс (різниця недостовірна).

Таблиця 3. ВШЗ ран у хворих ОГ та КГ через 20 діб і 3 міс лікування

Періоди спостереження	Кількість хворих	Величина ВШО, %				
		медіана	25% квартиль	75% квартиль	мінімум	максимум
16–20 діб						
ОГ	29	20,81*	16,22	29,75	–36,13	51,88
КГ	22	17,60*	10,16	30,79	–14,47	85,98
3 міс						
ОГ	29	56,51**	26,18	4,862	0	100
КГ	10	40,95**	42,93	13,58	–38,29	84,47

Примітка. * – порівняння центральних тенденцій двох незалежних виборок, що різняться від нормальних за W-критерієм Вілкоксона ($p = 0,458$). Різниця ВШЗ в ОГ і КГ через 16–20 діб лікування недостовірна; ** – порівняння середніх двох незалежних нормальних виборок за критерієм Ст'юдента ($p = 0,303$).

тиль 4,19 см², 75% кuartиль 7,02 см²). Через 16 — 20 дiб цей показник зменшився i становив вiд 1,15 до 11,23 см² (медiана 4,71 см², 25% кuartиль 2,87 см², 75% кuartиль 5,97 см²). Наприкинцi третього мiсяця площа виразки становила вiд 0 до 10,64 см² (медiана 2,67 см², 25% кuartиль 1,25 см², 75% кuartиль 3,94 см²). Зменшення площi виразки в ОГ достовiрне за Т—критерiєм Вiлкоксона ($p < 0,001$) в усi перiоди спостереження. Так само достовiрно зменшувалася площа виразки у КГ (*табл. 1*).

Таким чином, динамiка зменшення площi виразки достовiрна як в ОГ, так i в КГ.

Порiвняти площу загоєння в групах дослiдження практично неможливо, оскiльки її значення рiзнилися з початку дослiдження.

Результати порiвняння кровопотачання в групах наведенi у *табл. 2*.

Порiвняння двох незв'язаних виборок за критерiєм Ст'юдента:

$p = 0,217$ мiж ОГ та КГ до початку лiкування (рiзниця недостовiрна);

$p = 0,140$ мiж ОГ та КГ через 18—20 дiб лiкування (рiзниця недостовiрна);

$p = 0,627$ мiж ОГ та КГ через 3 мiс лiкування (рiзниця недостовiрна).

Як свiдчить аналіз динамiки ТсРО₂, рiзниця показникiв несуттєва ani в КГ, ani в ОГ. Незначне достовiрне збiльшення ТсРО₂ через 18—20 дiб лiкування пов'язане з iнтенсивним лiкуванням хворих у стацiонарi як з приводу ЦД, так i його ускладнень.

Таким чином, провести аналіз ефективностi пов'язки з ОВЦ—К або стандартною обробкою рани практично неможливо. Тому важливим та наглядним є аналіз ВШЗ ран (*табл. 3*). Як вiдносний цей показник не залежить вiд початкових значень, а показує власне динамiку загоєння ран, що важливо для оцiнки результатiв лiкування.

Рiзниця ВШЗ в ОГ i КГ через 3 мiс лiкування недостовiрна.

В ОГ за перiод спостереження у 2 хворих виконано ампутацiю нижньої кiнцiвки на рiвнi стегна, у 2 —

гомiлки, у 4 — стопи. В КГ в 1 хворого здiйснена ампутацiя кiнцiвки на рiвнi стегна, у 4 — гомiлки, у 4 — стопи. Причини ампутацiї кiнцiвки є багатофакторними, рiзниця показникiв недостовiрна.

ВИСНОВКИ

1. Достовiрнi переваги застосування пов'язок ОВЦ—К у порiвняннi з класичними методами хiрургiчної обробки ран, що включали гостру некректомiю, ретельне адекватне дрeнування, накладання вiдсмоктувальних пов'язок, не встановленi.

2. Визначення ВШЗ рани дозволяє достовiрно оцiнити ефективнiсть рiзних методiв лiкування, особливо за умови неоднорiдностi груп порiвняння.

3. Кореляцiйна залежнiсть рiвня ТсРО₂ та площi виразок не виявлена.

4. Необхiдне проведення прогностичного багатофакторного аналізу чинникiв, що впливають на частоту виконання та рiвень ампутацiї кiнцiвки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors / N. J. Trengove, M. C. Stacey, S. MacAuley [et al.] // Wound Repair Regen. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 442 — 452.
2. Expression of tissue inhibitor of metalloprotease 3 is reduced in ischemic but not neuropathic ulcers from patients with type 2 diabetes mellitus / R. Menghini, L. Uccioli, E. Vainieri [et al.] // Acta Diabetol. — 2013. — Vol. 50, N 6. — P. 907 — 910.
3. Walker M. In vitro studies to show sequestration of matrix metalloproteinases by silver-containing wound care products / M. Walker, P. G. Bowler, C. A. Cochrane // Ostomy Wound Manag. — 2007. — Vol. 53, N 9. — P. 18 — 25.
4. Ghatnekar O. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with Promogran in four European countries / O. Ghatnekar, M. Willis, U. Persson // J. Wound Care. — 2002. — Vol. 11, N 2. — P. 70 — 74.
5. In vitro binding of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, and bacterial collagenase on collagenous wound dressings / I. Metzmacher, P. Ruth, M. Abel, W. Friess // Wound Repair Regen. — 2007. — Vol. 15, N 4. — P. 549 — 555.
6. Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice / A. Bitto, N. Irrera, L. Minutoli [et al.] // Clin. Sci. (Lond). — 2013. — Vol. 125, N 12. — P. 575 — 585.
7. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing / R. Lobmann, C. Zemlin, M. Motzkau [et al.] // J. Diabet. Complicat. — 2006. — Vol. 20, N 5. — P. 329 — 335.
8. Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers / J. L. Lazaro-Martinez, E. Garcia-Morales, J. V. Beneit-Montesinos [et al.] // Cir. Esp. — 2007. — Vol. 82, N 1. — P. 27 — 31.
9. Veves A. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers / A. Veves, P. Sheehan, H.T. Pham // Arch. Surg. — 2002. — Vol. 137, N 7. — P. 822 — 827.
10. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment / F. Gottrup, B. M. Cullen, T. Karlsmark [et al.] // Wound Repair Regen. — 2013. — Vol. 21, N 2. — P. 216 — 225.
11. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with diabetic foot ulcers / D. Ulrich, R. Smeets, F. Unglaub [et al.] // J. Wound Ostomy Contin. Nurs. — 2011. — Vol. 38, N 5. — P. 522 — 528.
12. Горобейко М. Б. Класифікація діабетичної стопи, затверджена Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF та ВООЗ / М. Б. Горобейко, О. Я. Гирявенко // Клініч. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2004. — № 1(6). — С. 83 — 87.
13. Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи № 356 від 22.05.09. — К.: МОЗ України, 2009.
14. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 155 — 167.

