

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ ТА СЕПСИСІ

С. Д. Шаповал, Л. Л. Воронцова, О. В. Трибушний, І. Л. Савон, Л. Ю. Слободченко

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України

SOME PARAMETERS OF THE IMMUNE STATE OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME AND SEPSIS

S. D. Shapoval, L. L. Vorontsova, O. V. Tribushniy, I. L. Savon, L. Yu. Slobodchenko

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education

Заданими Міжнародної федерації цукрового діабету (IDF), сьогодні у світі у 382 млн. хворих діагностований цукровий діабет (ЦД) [1 — 3]. Беручи до уваги темпи росту захворювання, експерти ВООЗ прогнозують, що кількість хворих на ЦД до 2035 р. досягне 592 млн., проте, реально їх у 3 — 4 рази більше.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що трофічні зміни у тканинах нижніх кінцівок спостерігають у 15 — 25% хворих на ЦД, кількість пацієнтів, у яких діагностують СДС, збільшується кожного року на 2 — 6%.

Щороку в світі реєструють 18 — 20 млн. хворих на сепсис, з них 4,5 — 6 млн. вмирають. Відзначено тенденцію до збільшення частоти виникнення сепсису у пацієнтів при СДС [4, 5].

На думку експертів IDF, при збереженні такого швидкого темпу поширення ЦД та відсутності засобів боротьби з його ускладненнями витрати на лікування таких хворих скоро перевищуватимуть доходи від економічного росту всіх країн світу [6].

Розвиток медичної науки, удосконалення методів інструментального дослідження та хірургічного лікування хворих з приводу сепсису на тлі СДС дозволяють сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам на пізніх стадіях процесу, проте, багато питань методологічного підходу до лікування потребують додаткового вивчення. Це стосується, насамперед, особливостей імунного статусу хворих при СДС та його ускладненні сепсисом [7 — 9].

Реферат

Представлений аналіз змін специфічної ланки імунітету у хворих при гнійно—некротичних ускладненнях синдрому діабетичної стопи (СДС) та сепсисі. Ускладнений СДС діагностований у 436 пацієнтів, з них у 29 (6,6%) — обтяжений сепсисом. Концентрацію основних класів імуноглобулінів IgA, IgM, IgG визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Для оцінки імунного статусу визначали субпопуляції лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+) з використанням моноклональних антитіл до антигенів методом проточної цитометрії. Встановлено, що у хворих при СДС показники специфічного клітинного імунітету перебували у стані супресії, що поглиблювалася при ускладненні захворювання сепсисом. На підставі виведеної формули при СДС відзначали розлади імунної системи I ступеня, при сепсисі — II ступеня.

Таким чином, стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих як при СДС, так і сепсисі кваліфікований як загальна імунна депресія.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи; сепсис; імунітет.

Abstract

The analysis of changes in the specific immunity in patients with purulent—necrotic complications of diabetic foot syndrome (DFS) and sepsis was presented. Complicated DFS was diagnosed in 436 patients, of whom 29 (6.6%) — weighed down by sepsis. The concentration of the major classes of immunoglobulins IgA, IgM, IgG were determined by enzyme—linked immunosorbent assay (ELISA). To evaluate the immune state was determined lymphocyte subpopulations (CD4+, CD3+, CD8+, CD25+) with monoclonal antibodies to antigens use by flow cytometry. It was found that in patients with DFS indicators specific cellular immunity were in a state of suppression, which deepened at complication of sepsis. Based on the derived formula with DFS marked disorders of the immune system I degree, in sepsis — II degree.

Thus, the cellular and humoral immune system in patients with both DFS and sepsis qualified as a general immune depression.

Keywords: diabetic foot syndrome; sepsis; immunity.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 436 пацієнтів, у яких відзначений ускладнений СДС, у 29 (6,6%) з них захворювання обтяжене сепсисом. В усіх хворих діагностований ЦД II типу, їх лікували у міському гнійно—септичному Центрі на базі Міської клінічної лікарні № 3.

Хворі розподілені на дві групи: у 407 хворих (група порівняння) виявлений ЦД II типу з гнійно—некротичним ураженням і СДС, у 29 (основна група) — СДС, ускладнений сепсисом.

З супутніх захворювань найчастіше виявляли ішемічну хворобу

серця, гіпертонічну хворобу, ожиріння. Лікувальна тактика передбачала комплексний підхід, включаючи хірургічне та медикаментозне лікування.

За статтю і віком, супутніми захворюваннями групи репрезентативні.

Дослідження проводили в динаміці: після госпіталізації, на 7 — 8—му та 12 — 16—ту добу після операції, іноді — на 25 — 30—ту добу.

Всі пацієнти оперовані під загальним знеболенням, проте, останнім часом у хворих групи порівняння застосовували подовжену блокаду сідничого нерва [10]. Виконані різноманітні оперативні втру-

чання: некретомія, некрсеквестректомія, розкриття абсцесів і флегмон, ампутація пальців і ділянки стопи, ампутація кінцівки на рівні гомілки та стегна. Післяопераційна летальність у групі порівняння становила 3,4%.

Причиною виникнення сепсису у хворих за ускладненого СДС була "волога" гангрена нижніх кінцівок. Таким хворим після стабілізації стану виконували "високу" ампутацію кінцівки. Летальність в основній групі становила 34,5% (померли 10 хворих).

Концентрацію імуноглобулінів основних класів — IgA, IgM, IgG визначали за ІФА. Для оцінки імунного статусу визначали субпопуляції лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл до антигенів методом проточної цитометрії.

За норму прийняті показники імунного статусу у 18 донорів (умовно здорових).

Статистичний аналіз проведений з використанням програмного пакета Statgraphics Plus for Windows 7,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих за ускладненого СДС після госпіталізації відзначали зменшення кількості CD3+ на 20% ($p < 0,05$), CD4+ — на 18% ($p < 0,05$) відносно показників у донорів. У хворих на сепсис зміни цих показників більш виражені ($p < 0,05$).

Кількість CD8+, навпаки, збільшена відносно показників у донорів на 17% ($p < 0,05$), CD25+ — на 33% ($p < 0,05$). Така стимуляція CD8+ та CD25+ пов'язана з захисним механізмом, спрямованим проти імунної відповіді на власні тканинні структури.

Стан Т—клітинної системи імунітету на підставі виведеної формули розладів імунної системи [8] мав вигляд: CD3+¹⁻ CD4+¹⁻ CD8+¹⁺ CD25+¹⁺, що кваліфіковано як розлади клітинного імунітету I ступеня.

На 7 — 8—му добу лікування спостерігали зменшення кількості CD3+ і CD4+ відповідно на 24 і 30% ($p < 0,05$) у порівнянні з такою у донорів, проте, у порівнянні з показни-

ками у хворих після госпіталізації ці зміни недостовірні ($p > 0,05$). Формула імунних розладів мала вигляд: CD3+²⁻ CD4+²⁻ CD8+¹⁻ CD25+¹⁻, що свідчило про розлади імунної системи II ступеня.

На 12 — 16—ту добу кількість CD3+ та CD4+ була відповідно на 17 і 14% ($p < 0,05$) менше, ніж у донорів, проте, відзначено чітку тенденцію до її збільшення у порівнянні з аналогічними показниками після госпіталізації та на 7 — 8—му добу після операції. Імунна формула дещо змінилася: CD3+¹⁻ CD4+¹⁻ CD8+¹⁻ CD25+¹⁺, що свідчило про перехід розладів імунної системи з II ступеня до I.

Дослідження, проведені на 25 — 30—ту добу, свідчили, що у 60% пацієнтів відзначені розлади Т—клітинної системи імунітету I ступеня, майже у 40% — суттєво не відрізнялися від показників у донорів.

У хворих на СДС, ускладнений сепсисом, кількість CD3+, CD4+, CD8+ після госпіталізації була достовірною ($p < 0,05$) меншою, ніж у хворих за його відсутності — відповідно на 40, 45 і 23% у порівнянні з показниками у донорів.

Наведені дані про кількість Т—лімфоцитів хелперів та супресорів дали можливість обчислити індекс CD4+/CD8+ та встановити його зміни у порівнянні з таким у здорових осіб, відзначено супресію на 34% ($p < 0,05$). Відмінності кількості CD25+ у хворих за наявності сепсису і без такого не встановлені.

Результати дослідження клітинної ланки у хворих на сепсис можуть бути представлені формулою: CD3+²⁻ CD4+²⁻ CD8+¹⁻ CD25+²⁻, що свідчило про розлади імунної системи II ступеня.

Представлені дані свідчать, що у хворих при СДС показники специфічного клітинного імунітету перебували у стані супресії, що поглиблювалася при ускладненні захворювання сепсисом.

Формула клітинної ланки у хворих на сепсис на 7 — 8—му та 12 — 16—ту добу після операції свідчила, що її пригнічення відповідало розладам імунної системи II ступеня. Проте, на 12 — 16—ту добу спос-

терігали тенденцію ($p > 0,05$) до переходу розладів II ступеня в I. Але це стосувалося лише хворих, які одужали. Ступінь розладів імунної системи у померлих, на жаль, статистично опрацювати не було змоги, у них відзначені "дегенеративні" зміни.

Стан гуморального імунітету у хворих при СДС після госпіталізації характеризувався зниженням рівня IgA відносно показників у донорів на 11% ($p < 0,05$), IgM — на 16% ($p < 0,05$), IgG — на 6% ($p > 0,05$) на тлі зменшення кількості CD22+ на 13% ($p < 0,05$).

Стан гуморального імунітету на підставі виведеної формули розладів імунної системи мав такий вигляд: IgA¹⁻ IgM¹⁻ IgG¹⁻ CD22+¹⁻, що відповідало розладам I ступеня; у хворих при сепсисі — IgA¹⁻ IgM³⁺ IgG³⁺ CD22+¹⁺, що відповідало розладам імунної системи II ступеня.

На 7 — 8—му добу у хворих як при СДС, так і сепсисі рівень IgA продовжував знижуватися, на 12 — 16—ту добу — був відповідно на 29 і 34% нижче, ніж у донорів.

Рівень IgM, IgG та кількість CD22+ на 7 — 8—му і 12 — 16—ту добу у хворих при СДС відповідав такому у стані супресії, був відповідно на 8, 23 і 47% нижче за показники у донорів, формула розладів імунної системи мала вигляд: IgA²⁻ IgM¹⁻ IgG¹⁻ CD22+²⁻, що відповідало розладам II ступеня.

У хворих при сепсисі в ті самі строки дослідження спостерігали розлади імунної системи II ступеня, проте, формула мала вигляд: IgA¹⁻ IgM¹⁻ IgG¹⁺ CD22+²⁻.

Таким чином, стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих як при СДС, так і сепсисі кваліфікований як загальна імунна депресія.

Такі зміни свідчили про інтенсивний перебіг аутоімунних та імунно—запальних процесів, активація яких зумовлювала виникнення сепсису.

Наявність вторинного імунодефіцитного стану змішаного типу II ступеня, що спостерігали у хворих при СДС через 7 — 8 днів після операції, змінювалася з 12 — 16—ї доби імунодефіцитним станом I ступеня

клітинної ланки та збереженням імунodefіцитного стану II ступеня — гуморальної ланки імунітету.

ВИСНОВКИ

1. Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих при СДС та сепсисі слід розцінювати як загальну імунодепресію, яка при сепсисі більш виражена ($p < 0,05$).

2. Глибокі порушення імунітету безпосередньо впливають на тяжкість перебігу захворювання, спричиняють "дегенеративні" розлади.

3. Незважаючи на клінічне одужання хворих при сепсисі, супресія гуморального імунітету на 25 — 30— ту добу зберігалася, що вимагало

продовження реабілітаційних заходів.

4. Питання проведення імуномодуючої терапії у хворих при СДС обговорюються і потребують подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Состояние иммунитета у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей / А. Б. Земляной, А. А. Пальцын, А. М. Светухин [и др.] // Хирургия. — 2002. — № 1 — С. 34 — 35.
2. Bacteriology of moderate—to—severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents / D. M. Citron, E. J. Goldstein, C. V. Merriam [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45, N 9. — P. 2819 — 2828.
3. Effect of lower extremity bypass surgery on inflammatory reaction and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients / P. H. Tsai, J. J. Liu, S. Y. Chou [et al.] // Mediator's Inflamm. — 2009. — N 4. — P. 145 — 151.
4. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. — К.: АННА—Т, 2007. — 296 с.
5. Мюррей П. Молекулярные и немoleкулярные методы в диагностике инфекций кровотока / П. Мюррей // Симпозиум: "Сепсис и инфекции кровотока". XVI Междунар. конгр. МАКМАХ по антимикробной терапии. — М., 2014.
6. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. — 2013. — Vol 41, N 2. — P. 580 — 637.
7. Винницкий Л. И. Актуальная проблема современной хирургии — коррекция иммунных нарушений у хирургических больных / Л. И. Винницкий, К. А. Бунатян, Е. В. Инвилева // Аллергология и иммунология. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 203 — 204.
8. Земсков А. М. Клиническая иммунология / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2008. — 432 с.
9. Савон И. Л. Коррекция иммунных нарушений у больных сахарным диабетом II типа с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Клін. хірургія. — 2011. — № 8. — С. 55 — 58.
10. Шаповал С. Д. Подовжена блокада сідничого нерва в системі комплексного лікування хворих з приводу ускладненого синдрому діабетичної стопи / С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, М. М. Софілканич // Там же. — 2015. — № 3. — С. 52 — 54.

