

Патогенетическое обоснование терапии синдрома диабетической стопы на современном этапе

В. И. Лупальцов

Харьковский национальный медицинский университет

Pathogenetic substantiation of therapy of the diabetic foot syndrome on a modern stage

V. I. Lupaltsov

Kharkov National Medical University

Реферат

Цель. Изучение влияния экзогенного серотонина и стволовых клеток жировой ткани на репаративные процессы гнойно-некротических ран мягких тканей при ишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС).

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных, из которых 20 имели II стадию, 15 – III стадию ишемической формы СДС по классификации Фонтейна–Покровского на фоне сахарного диабета 2-го типа. Контрольную группу составили 15 здоровых людей, при обследовании которых не были выявлены признаки поражения артерий нижних конечностей. О степени выраженности атеросклероза судили по данным липидограммы и рентгенографии дуги аорты. В эксперименте изучено влияние стволовых клеток жировой ткани на регенеративные процессы в хронической язве кролей.

Результаты. Внутривенное введение серотонина адипината улучшало кровоток в нижних конечностях, что может быть связано, во-первых, с механизмами эндотелиальной зависимости вазорелаксации, во-вторых, с усилением выработки эндотелиальных вазодилаторов. Проведенные экспериментальные исследования по изучению влияния стволовых клеток жировой ткани на репаративные процессы в хронической язве показали потенциальные возможности применения этих клеток в лечении пациентов с язвенно-некротическими дефектами.

Выводы. Внутривенное введение серотонина адипината благоприятно влияет на патогенетические механизмы развития ишемии атеросклеротического генеза. Клеточная терапия стволовыми клетками жировой ткани у животных с хроническими язвенными дефектами улучшает репаративные процессы в поврежденных тканях. Это позволяет заключить, что такая терапия обладает потенциальными возможностями в лечении больных с гнойно-некротическими ранами мягких тканей.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; серотонина адипинат; стволовые клетки жировой ткани; клеточная терапия.

Abstract

Objective. Studying the impact of exogenous serotonin and of the adipose tissue stem cells on reparative processes in purulent-necrotic wounds of soft tissues in ischemic form of diabetic foot syndrome (DFS).

Materials and methods. In the investigation 35 patients were incorporated, including 20 with Stage II, 15 – Stage III of ischemic form of DFS in accordance to classification of Fontaine–Pokrovskiy on background of diabetes mellitus type II. Control group consisted of 15 healthy patients without signs of the lower extremities arteries affection while examined. About atherosclerosis severity it was possible to mention due to data of lipidogram and the aortal arch rentgenography. Impact of the adipose tissue stem cells on regenerative processes in chronic ulcer of rabbits was studied in experiment.

Results. Intravenous injection of serotonin adipinate have improved the blood flow in the lower extremities, what may be connected with mechanisms of endothelial dependence of vasorelaxation and enhancement of production of endothelial vasodilators. There were conducted experimental investigations for studying of impact of the adipose tissue stem cells on reparative processes in chronic ulcer, which have shown potential possibilities of application of these cells in treatment of patients, suffering ulcerative-necrotic defects.

Conclusion. Intravenous injection of serotonin adipinate impacts favorably the pathogenetic mechanisms of development of atherosclerotic ischemia. The stem-cell therapy, using the stem cells of adipose tissue in experimental animals with chronic ulcerative defects improves reparative processes in the tissues damaged. This permits to make a conclusion, that such therapy owes a potential in treatment of purulent-necrotic wounds of soft tissues.

Keywords: diabetic foot syndrome; serotonin adipinate; stem cells of adipose tissue; cellular therapy.

По данным Международной диабетической федерации, среди взрослого населения планеты в 2015 г. больных с сахарным диабетом (СД) было 250 миллионов. V. A. Mishin и соавторы [1] трофические изменения в тканях стопы наблюдали у 15 – 25% больных с СД, а при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС)

число больных с трофическими изменениями в тканях стопы возрастало до 73%.

Сочетание атеросклеротического поражения артерий конечностей и нейропатии весьма неутешительно, так как имеет крайне неблагоприятный прогноз [2]. Дистальный тип окклюзионно-стенотического процесса выявляют у

70 – 90% больных [3, 4], у большинства из них имеются гнойно–некротические изменения в тканях. Выполнить реконструктивную сосудистую операцию на магистральных артериях нижних конечностей возможно у 20 – 40% таких больных. При наличии критической ишемии нижних конечностей (КИНК) без коррекции артериального кровотока частота выполнения высокой ампутации составляет 70 – 90%, а смертность после этих вмешательств достигает 60 – 70% [5, 6].

Столь неутешительные результаты лечения данного контингента больных и побудили к применению патогенетического подхода к разработке их комплексного лечения.

В патоморфогенезе СДС, помимо нарушения углеводного обмена, важной является эндотелиальная дисфункция, для которой характерны повышение выработки провоспалительных цито– и хемокинов, а также снижение биодоступности оксида азота [7, 8].

Хроническая гипергликемия сопровождается избыточной выработкой свободных радикалов, обуславливающих явления оксидативного стресса и, как следствие, нарушение нормальной функции эндотелия [9]. Кроме того, гипергликемия повышает темпы синтеза супероксидных анионов митохондриями, что приводит к активации протеинкиназы С и развитию воспалительного процесса в сосудистой стенке [10]. Свободные радикалы вызывают усиленную транскрипцию генов провоспалительных белков и факторов, ответственных за образование моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP–1), селектинов, молекул адгезии сосудистого эндотелия первого типа (VCAM–1) и молекул межклеточной адгезии первого типа (ICAM–1). Указанные процессы способствуют адгезии моноцитов и формированию пенных клеток.

Ранее предполагали, что микроангиопатия является ведущей причиной возникновения СДС. В настоящее время считают, что микрососудистая дисфункция приводит к снижению темпов заживления язвенно–некротических дефектов при нейроишемической форме СДС [11].

У пациентов с СД нарушено формирование коллатерального кровотока, из–за чего пораженные ткани особенно уязвимы к ишемии [12, 13]. Тяжесть ишемии нижних конечностей является ценным прогностическим фактором при СДС, включая течение инфекционного процесса, заживление язвенно–некротических дефектов, а также определение уровня ампутации. Важную роль в течении раневого процесса при СДС также играет выработка факторов роста (ФР) тромбоцитами, макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками.

С учетом многокомпонентности патогенеза развития СДС стандартное лечение диабетических язв, включающее нормализацию гликемического профиля, улучшение перфузии, фармакотерапию, перевязки, неоднократные некрэктомии, разгрузку стопы, не всегда эффективно, что подтверждается выполнением ампутации у каждого пятого пациента с язвенно–некротическими дефектами.

Изложенное подчеркивает, что назрела необходимость

принципиально нового подхода к лечению атеросклероза периферических артерий, который бы основывался на последних исследованиях механизмов развития атеросклеротического процесса и позволял нейтрализовать факторы атерогенеза, затормозить развитие склеротических поражений.

В последнее время исследователи пришли к заключению, что нарушение эндотелийзависимых реакций вызывает сосудистый спазм, снижает локальный кровоток, а также повышает активность тромбоцитов, способствуя тромбообразованию. Важными в этом аспекте представляются исследования возможности коррекции метаболизма эндотелиоцитов микроциркуляторного русла с помощью серотонина.

Теория серотониновой недостаточности при ангиопатии, а также возможное участие серотонина в стимуляции усиленной выработки эндогенных вазодилаторов дают основание предполагать, что применение определенных доз серотонина может улучшить кровоток при хронической атеросклеротической ишемии конечностей. Также перспективной в лечении СДС является клеточная терапия, так как ее воздействие одновременно направлено на различные звенья жизнедеятельности клеток, включая пролиферацию, синтез внеклеточного матрикса, продукцию фактора роста тромбоцитами, макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками.

Цель исследования: изучение влияния экзогенного серотонина и стволовых клеток (СК) жировой ткани на репаративные процессы гнойно–некротических ран мягких тканей при ишемической форме СДС.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 35 больных: у 20 была II стадия, у 15 – III стадия ишемической формы СДС по классификации Фонтейна–Покровского на фоне СД 2–го типа. Средний возраст больных составил 56 лет. В контрольную группу включили 15 здоровых людей, при обследовании которых не были выявлены признаки поражения артерий нижних конечностей.

Диагноз устанавливали на основании жалоб больного, данных анамнеза и объективного осмотра.

Всем больным проводили бактериологическое исследование раневого отделяемого, определяли количественный и качественный состав микрофлоры и ее чувствительность к антибиотикам. В общеклиническое обследование включали определение суточного гликемического профиля, проведение рентгенографии костей стопы, доплерографии магистральных сосудов конечностей. О степени выраженности атеросклероза судили по данным липидограммы и рентгенографии дуги аорты. Больных осматривали эндокринолог, терапевт и невропатолог.

Результаты

Изучение клинической картины показало, что у всех больных были жалобы на онемение и похолодание ко-

нечностей, бледность кожных покровов стоп и голеней.

По данным анализа развернутой липидограммы установлено, что у больных степень выраженности ишемии нижних конечностей прямо пропорциональна нарушению липидного спектра крови, а уровень общего холестерина выше, чем у здоровых людей. Отмечена также гиперлипидемия, о чем свидетельствовало повышение уровня триглицеридов в крови. Уровень наиболее атерогенных подфракций липопротеидов низкой плотности был существенным и значительно отличался от соответствующих показателей у здоровых людей.

Выраженность атеросклеротического процесса подтвердили и данные рентгенографии дуги аорты, она была значительно уплотнена, что косвенно указывало на наличие в ней атеросклеротического процесса.

Уровень окклюзии сосудов нижних конечностей и степень гемодинамических нарушений определяли с помощью ультразвуковой доплерографии и доплероскопии.

Получены убедительные данные нарушения скорости кровотока как в передней, так и в задней большеберцовых артериях, что также зафиксировано инфракрасной термографией голеней и стоп. На термограммах изображение голеней и стоп имели воронкообразную форму с выраженными полутенями по краям. В стадии декомпенсации отмечали феномен «термографической ампутации».

Показатели напряжения кислорода в коже стоп и голеней изменялись в зависимости от выраженности ишемии: у больных с хронической ишемией II стадии их снижение составляло 17,3%, III стадии – 56,3%.

Вместе с тем между содержанием серотонина у больных с выраженной ишемией и у здоровых людей не было статистически достоверной разницы, а выраженные ишемические расстройства у этих больных при высоком содержании экзогенного серотонина в крови еще раз подтверждают недостаточное его взаимодействие с серотониновыми рецепторами как медиатора биологической реакции сосудов и тромбоцитов на серотонин.

Поскольку серотонин высвобождается в местах повреждения сосуда, специфические антагонисты 5–HT₂–рецепторов как медиаторы биологической реакции сосудов и тромбоцитов улучшают перфузию в тканях, что подтверждено полученными нами данными – реакцией микрососудов на введение экзогенного серотонина. Учитывая это, мы всем анализируемым больным с хронической ишемией нижних конечностей стандартную терапию дополняли введением серотонина адипината.

Больным со II стадией ишемии серотонина адипинат, разведенный в 200 мл физиологического раствора, вводили через день в дозе 10 мг внутривенно капельно курсом до 60 мг. Больные с III стадией ишемии получали данный препарат ежедневно в дозе 10 – 20 мг в течение 6 дней и более до нормализации показателей доплерографии передней и задней большеберцовых артерий курсом до 120 мг.

Клинический эффект проявлялся в исчезновении боли в покое, увеличении дистанции безболевого пути в сред-

нем в 5 раз, парциального давления кислорода и объемного кровотока в задней и передней большеберцовых артериях в среднем на 50%. Дополнительное включение в схему лечения серотонина адипината приводило к полному исчезновению боли в икроножных мышцах при отсутствии физической нагрузки. Более того, клиническая симптоматика и объективные инструментальные данные позволяют утверждать, что его внутривенное введение улучшает кровоток в нижних конечностях, что может быть связано, во–первых, с механизмами эндотелиальной зависимости вазорелаксации и, во вторых, с усилением выработки эндотелиальных вазодилататоров.

Обсуждение

Оценка результатов, полученных в динамике лечения, дает основания считать, что применение серотонина адипината в сочетании с общепринятой консервативной терапией благоприятно влияет на патогенетические механизмы развития ишемии атеросклеротического генеза, существенно повышает эффективность лечения больных с данной патологией. Это позволяет рекомендовать применение серотонина адипината для профилактики и лечения ХИНК в широкой лечебной практике.

В последние годы исследователи уделяют внимание факторам роста в лечении СДС. Учитывая, что полученные к настоящему времени данные недостаточны для окончательных выводов об их эффективности, в том числе и кубинского препарата «Эберпрот–П», мы проводим исследования по изучению эффективности СК жировой ткани. Клеточная терапия СДС представляется перспективной, так как ее воздействие одновременно направлено на различные звенья жизнедеятельности клеток, включая пролиферацию, синтез внеклеточного матрикса, продукцию ФР и неоангиогенез.

Проведенный нами эксперимент показал активное новообразование сосудов у животных с хроническими язвенными дефектами, которым трансплантировали СК жировой ткани. У них также отмечено ремоделирование поврежденных тканей на 10–е сутки эксперимента.

Полученные нами данные экспериментальных исследований по изучению влияния СК жировой ткани на репаративные процессы в хронической язве дают основания утверждать, что они обладают потенциальными возможностями в лечении язвенно–некротических дефектов, их использование в лечении больных с трофическими изменениями в тканях стопы при нейроишемической форме СД может быть эффективным.

Таким образом, в настоящее время существует ряд патогенетически обоснованных клинических методов, применение которых улучшает не только регенеративные процессы в ране у пациентов с СДС, но и качество их жизни.

Выводы

1. Внутривенное введение серотонина адипината оказывает благоприятное влияние на патогенетические механизмы развития ишемии атеросклеротического генеза.

2. Применение СК жировой ткани у животных с хроническими язвенными дефектами улучшает репаративные процессы в поврежденных тканях. Это указывает на потенциальные возможности СК жировой ткани в лечении больных с гнойно-некротическими ранами мягких тканей при ишемической форме СДС.

Подтверждение

Информация о финансировании. Как научная работа, так и процесс публикации статьи финансируются частным лицом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Mitish VA, Paskhalova YuS, Eroshkin IA, Galstyan GR, Blatun LA. Gnoyno-nekroticheskie porazheniya pri neyroischemicheskoy forme sindroma diabeticheskoy stopy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2014;(1):48–53. [In Russian].
2. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study. Diabetologia*. 2008;51(5):747–55. doi 10.1007/s00125-008-0940-0.
3. Zelenov MA. *Angiograficheskaya semiotika i rentgenokhirurgicheskaya korrektsiya porazheniy arteriy nizhnikh konechnostey u bol'nykh sakharnym diabetom*. PhD [thesis]. Moskva, 2008. 26 p. [In Russian].
4. Eroshkin IA. *Rentgenokhirurgicheskaya korrektsiya porazheniy arteriy nizhnikh konechnostey u bolnykh sakharnym diabetom i ee rol v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy*. DSci [thesis]. Moskva, 2010. 57 p. [In Russian].
5. Svetukhin AM, Zemlyanoy AB, Mitish VA. Taktika khirurgicheskogo lecheniya gnoyno-nekroticheskikh form diabeticheskoy stopy. *Meditinskiy nauchnyy internet-zhurnal MedWeb*. 2002;4:68–96. [In Russian].
6. Bokeriya LA, Spiridonov AA, Abalmasov KG, Morozov KN. *Mikrokhirurgiya pri porazhenii arteriy distalnogo rusla nizhney konechnosti*. Moskva: NTsSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN; 2004; 56 p. [In Russian].
7. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002–12. doi: 10.1056/NEJM199312303292706.
8. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*. 2001;103(12):1618–23. doi: 10.1161/01.cir.103.12.1618.
9. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436–43. doi: 10.1093/eurheartj/ehd149.
10. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
11. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S40–4. doi: 10.1002/dmrr.862.
12. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine*. 2012;41(3):384–97. doi: 10.1007/s12020-012-9619-x.
13. De Vivo S, Palmer-Kazen U, Kalin B, Wahlberg E. Risk factors for poor collateral development in claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2005;39(6):519–24. doi: 10.1177/153857440503900609.

Надійшла 16.07.2019