

**М.Э.Барина
О.Н.Сулаева**

Донецкий национальный
медицинский универси-
тет им. М.Горького

Ключевые слова: син-
дром диабетической сто-
пы, дисрегенераторный
синдром, макрофагаль-
ная система.

Надійшла: 20.11.2008

Прийнята: 22.12.2008

УДК 616.379-008.64

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЕАКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. С целью выяснения роли макрофагов в патогенезе синдрома диабетической стопы проведен морфометрический анализ пространственно-хронологического распределения CD68⁺ клеток в биоптатах кожи диабетических больных с заживлением ран в течение 24 дней (1-я группа; n=18), хроническими ранами (более 1,5 мес – 2-я группа, n=12) и прогрессирующим гнойно-деструктивным процессом (3-я группа, n=15). Показано, что изменение реакции макрофагов является важным патогенетическим фактором развития дисрегенераторного синдрома при синдроме диабетической стопы. Гиперреакция макрофагов сопровождается формированием длительно незаживающих ран кожи, тогда как анергия макрофагальной системы ведет к нарушению механизмов ограничения воспаления и прогрессированию гнойно-деструктивного процесса.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 1. – С.22-27.

© М.Э.Барина, О.Н.Сулаева, 2009

Barinova M.E., Sulayeva O.N. Heterogeneity of macrophages reaction during foot wounds healing in diabetic patients.

Summary. To establish the role of macrophages in diabetic foot syndrome pathogenesis the morphometric analysis of space-time distribution of CD68⁺ cells was performed in skin bioplates in diabetic patients with wound healing during 24 days (1 group; n=18), non-healing wounds (more than 1,5 month – 2 group, n=12), and progressive destructive process (3 group, n=15). It was shown that changes in macrophages reaction is important factor in dysregeneration syndrome in diabetic foot pathogenesis. Hyperreaction of macrophages was accompanied with prolongation of wound healing, but anergy of macrophageal system led to alteration of inflammatory reaction limiting and progress of destructive process.

Key words: diabetic foot syndrome, dysregeneration syndrome, macrophageal system.

Введение

Более 15% больных сахарным диабетом (СД) страдают гнойно-некротическим поражением нижних конечностей. Из них 15-27% вследствие глубокого деструктивного процесса и подвергаются инвалидизации. По данным отечественных и зарубежных авторов 3-летняя выживаемость пациентов варьирует от 50 до 69% (Антонюк С.М. и соавт., 2005). Неблагоприятный прогноз и относительно низкая эффективность терапии и профилактики рецидивов при синдроме диабетической стопы (СДС) обусловлены в первую очередь глубокими нарушениями микроциркуляции и нейротрофического контроля (Sweitzer S.M., 2006). Однако помимо этого при СДС имеет место нарушение метаболизма и иммунологической реактивности организма. Это определяет не только снижение барьерных свойств кожи и сдвиг баланса факторов роста и цитокинов, контролирующих репаративную регенерацию тканей кожи (Федоров Д.Н. и соавт., 2006), но и трансформацию защитной реакции организма в ответ на нарушение иммунологиче-

ского гомеостаза (Paknys G. et al., 2006). Характер воспалительного процесса и его фазы морфологически определяются комбинацией клеточных элементов и их количественным соотношением, одним из важнейших дирижеров которых является система фагоцитирующих мононуклеаров, включающая моноциты периферической крови и тканевые макрофаги (Мф) (Dinh T.L., 2005). Активные Мф, продуцируя более 60 биологически активных веществ, обеспечивающих антимикробную защиту и фагоцитоз, регулируют секреторную и пролиферативную активность других клеточных типов, контролируют объем внеклеточного матрикса, инициируют и модулируют иммунные реакции (Азнаурян А.В. и соавт., 2007; Sweitzer S.M., 2007). Вполне логично, что в патогенезе хронических ран при СД макрофагам отводится одна из ведущих ролей, анализ которой на сегодняшний день облегчается внедрением в практику методов иммуноцитохимии, позволяющих идентифицировать и визуализировать определенные клеточные типы в гистологических препаратах органов (Lobmann R.,

Schultz G., 2003). Но, несмотря на это, сегодня в литературе отсутствуют четкие и объективные сведения относительно количества Мф разных тканях кожи, нет информации и взаимоотношениях макрофагов с другими клеточными типами, позволяющее интерпретировать характер и механизмы нарушений течения воспалительно-репаративного процесса в коже при СДС.

Целью данной работы явилось изучение пространственно-хронологического распределения Мф в различных слоях кожи у больных с СДС в динамике раневого процесса.

Материалы и методы

Обследовано 45 больных. Общую группу больных разделили на три подгруппы с различным исходом раневого процесса. 1-ю группу составили 18 больных с заживлением ран после оперативного вмешательства в течение 18-24 дней. Во 2-ю группу вошли 12 больных с длительным (более 1,5 мес) вялотекущим процессом, клинически проявляющимся вялыми грануляциями и рецидивами гнойного воспаления, что вызывало необходимость повторных оперативных вмешательств: вскрытие гнойных затеков, некрэктомия краев раны. К 3-й группе отнесли 15 пациентов, у которых, несмотря на проводимое оперативное и консервативное лечение, отмечалось прогрессирование деструктивного процесса, требующее выполнения инвалидизирующих операций – ампутации конечности на разном уровне. Биоптаты краев раны исследовали на момент поступления в стационар и первичного оперативного вмешательства, а также через 3-5 и 10-16 суток после начала лечения. Контрольную группу составили 5 пациентов-добровольцев без СД с посттравматическими ранами нижних конечностей. Материал фиксировали в нейтральном забуференном формалине (рН 7,4). После дегидратации кусочки заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60°C. Обще морфологическую оценку срезов кожи толщиной 5±1 мкм проводили при окраске гематоксилином и эозином и толуидиновым синим. Для гистохимической оценки распределения и количества макрофагов по 3 среза помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для иммунофенотипирования клеток использовали моноклональные антитела к CD68 (Федоров Д.Н., Ивашкин А.Н. и соавт., 2002). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. При общеморфологическом исследовании оценивали удельный объем (УО) сосудов, тканевых элементов в состоянии деструкции и УО инфильтратов (Автандилов Г.Г., 1991). При оценке результатов иммуногистохимического исследования учитывали распределение CD68⁺ клеток в разных слоях кожи, их количество, локализацию и характер ассоциации с другими структурными компонентами кожи:

связь с сосудами (периваскулярный – свежемобилизованный пул), инфильтратами (иммунорегуляторный пул), и диффузно распределенные Мф в соединительной ткани (матриксный пул). Оценку количества клеток проводили в 10 полях зрениях каждого слоя кожи при увеличении 900. Для анализа межклеточных коопераций в 5 полях зрения выбирали по 100 клеток, среди которых подсчитывали количество интересующих клеток. Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным методом на основании выраженности окраски и количества гранул в цитоплазме как: слабую (+), умеренную (++) и выраженную (+++). При статистической обработке использовали критерий Манна-Уитни для сравнения малых групп при отсутствии нормального распределения для выявления взаимосвязи между показателями – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Лях Ю.Е и соавт., 2006).

Результаты и их обсуждение

Морфологическое исследование краевой зоны ран кожи на момент госпитализации у больных 1-й группы выявило наличие деструкции и воспалительной инфильтрации, затрагивающих все слои кожи. Эпидермис характеризовался снижением толщины по направлению к краю раны, наличием большого количества клеток с явлениями вакуолизации, апоптоза или кариолиза. Роговой слой отсутствовал. На поверхности эпидермиса и в составе зернистого слоя, определялось большое количество нейтрофилов и единичные лимфоциты. В ростковом слое эпидермиса определялись единичные CD68⁺ клетки. В составе дермы Мф характеризовались неравномерным распределением по глубине и структурной привязке (рис.1).

Они были полиморфны по форме, размерам, интенсивности реакции. В сосочковом слое, где превалировали явления отека, Мф были единичны. Отдельные CD68⁺ клетки определялись в области эпидермо-дермальной границе. Они имели вытянутую форму, иногда с отростками, и имели пылевидную зернистость, неравномерно распределенную в цитоплазме. В области края раны отмечалась деструкция коллагеновых волокон (фибриноидное набухание и некроз) с инфильтрацией окружающей области нейтрофилами и макрофагами. Более многочисленными CD68⁺ клетки оказались на границе между сосочковым и сетчатым слоем, где вдоль сосудов поверхностного сосудистого сплетения кожи располагались крупные инфильтраты. В их составе превалирующим клеточным элементом были лимфоциты. Кроме того, здесь определялись отдельные плазмоциты и тучные клетки, единичные нейтрофилы. Также была сосредоточена большая часть поверхностных Мф, причем они располагались как внутри, так и на периферии инфильтратов.

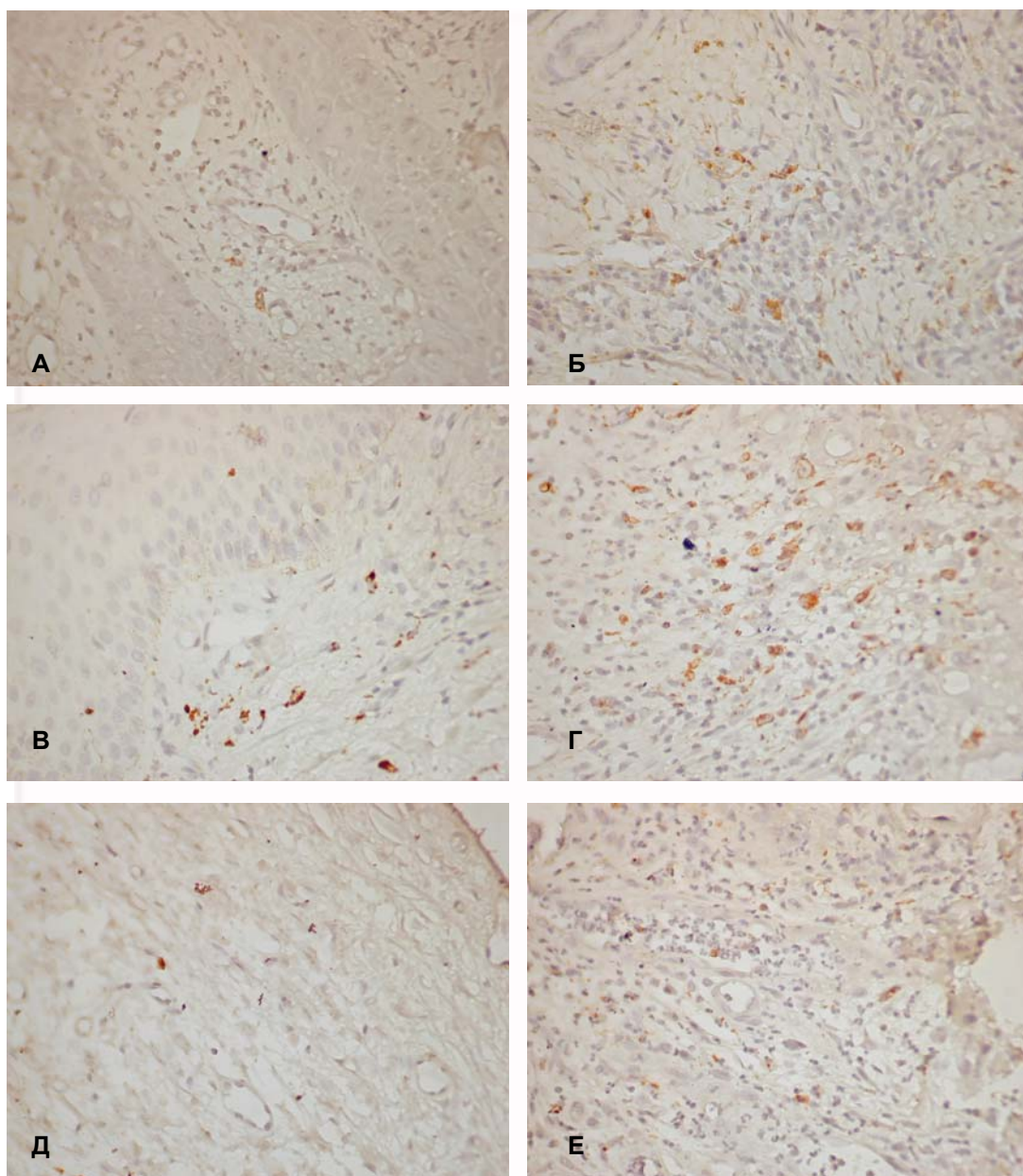


Рис. 1. Количество и распределение макрофагов в сосочковом и сетчатом слоях дермы пациентов с СДС 1-й группы (а и б), 2-й группы (в и г), 3-й группы (д и е).

В сетчатом слое отмечалось неравномерное расширение сосудов. Их эндотелий характеризовался набуханием ядер и цитоплазмы, отмечались участки деструкции эндотелиоцитов, явления краевого стояния лейкоцитов. Среди них преобладали нейтрофилы. Соотношение Нф:Мф внутри просвета сосудов составляло 8-10:1. В некоторых сосудах в участках деструкции эндотелиальной выстилки определялись адгезированные $CD68^+$ клетки, визуализируемые также периваскулярно. В периваскулярной зоне соотношение Нф:Мф составляло 6-7:1. В отдельных мелких сосудах отмечено прилипание Мц-Мф к сосудистой стенке на месте десквамированного эндотелия.

Характерно, что при этом свободно расположенные в соединительной ткани макрофаги выявлялись редко. В ряде случаев участки деструкции и инфильтрации отмечались в глубине сетчатого слоя на границе с гиподермой. В глубокой дерме выявлялись и умеренных размеров лимфоцитарные инфильтраты. В их составе преобладали Мф со слабой реакцией на сиаломуцин, часть клеток была фрагментирована с экстраклеточным расположением иммунореактивного материала. Между волокнами сетчатого слоя встречались единичные Мф с более интенсивной реакцией на $CD68$, при низком количестве фибробластов и лейкоцитов. Многочисленные Мф обнаруживались в гиподерме, где явления лим-

фоцитарной и нейтрофильной инфильтрации практически отсутствовали. Здесь Мф определялись в основном в периваскулярном регионе вокруг мелких сосудов вблизи базальной мембраны (возможно в тесной ассоциации с перицитами), и реже – свободно между адипоцитами. Таким образом, на момент поступления в стационар, в коже больных 1-й группы основная масса Мф была сосредоточена в составе инфильтратов на уровне сосудистых сплетений кожи, а также в периваскулярном регионе сетчатого слоя дермы и в гиподерме.

Через 3-7 суток после операции и эффективного консервативного лечения в коже краевой зоны ран с явлениями грануляции отмечалось повышение количества Мф и изменение их распределения. Более часто, чем в предыдущий срок исследования, макрофаги обнаруживались на эпидермо-дермальной границе, что сопровождалось повышением толщины эпидермиса и пролиферативной активности клеток в нем. В составе сосочков количество Мф выросло до 3-4 на единицу площади и определялось вне тесной связи с сосудами, а чаще в ассоциациях с фибробластами. Данные изменения происходили на фоне повышения общего количества клеток в РВСТ сосочкового слоя дермы за счет фибробластов (Фбл) при снижении явлений вазодилатации и отека. На границе между сосочковым и сетчатым слоем дермы по-прежнему отмечались лимфоцитарные инфильтраты, однако количество макрофагов в центральной их части снижалось, и CD68⁺ клетки обнаруживались преимущественно на периферии скоплений лимфоцитов. На фоне снижения численности нейтрофилов в составе дермы отмечено повышение доли свободных макрофагов распределенных вдоль путей миграции фибробластов, сопровождаемых новообразованными сосудами. При этом, несмотря на повышение суммарного количества CD68⁺ клеток в 4,6 раза ($p < 0,001$), соотношение Мф-Фбл изменилось с 1:4 до 1:6. В сетчатом слое отмечено превалирование мелких сосудов, высокий УО клеток, преобладание тонких пучков волокон.

Через 10-16 суток после поступления в стационар у пациентов 1-й группы отмечалась краевая эпителизация раневой поверхности и морфологическое исследование не проводили.

Таким образом, на момент поступления в стационар у больных 1-й группы в коже имеет место хроническое воспаление (проявляющегося лимфоцитарной инфильтрацией) и гнойно-деструктивный процесс (высокий УО альтерированных тканевых компонентов и нейтрофильная инфильтрация). Распределение Мф в краевой зоне раны соответственно слоям кожи имело следующие особенности: наружный сетчатый слой \geq гиподерма \geq глубокий сетчатый слой $>$ сосочковый слой $>$ эпидермис. Превалировали Мф в составе инфильтратов $>$ периваскулярные

$>>$ свободные. В динамике заживления отмечено повышение количества Мф в дерме. Раневой процесс сопровождался изменением локализации CD68⁺ клеток из зон инфильтратов и периваскулярного региона в зону гранулирующей соединительной ткани, что вероятно отражает участие макрофагов в стимуляции репаративной регенерации. Обнаруженный на период поступления в стационар феномен повышения количества макрофагов в гиподерме, может объясняться локализацией в периваскулярной зоне белой жировой ткани стволовых клеток.

У пациентов 2-й группы на момент поступления в стационар морфологические изменения характеризовались суммарным повышением количества Мф. В поверхностных слоях кожи Мф определялись преимущественно в зоне сосочков (по 3-6), и реже под гребешками. Помимо периваскулярной локализации отмечалось свободное расположение Мф или вблизи эпидермиса. Форма Мф была разной, распределение гранул неравномерное, размеры клеток варьировали за счет разного содержания CD68⁺ гранул, хотя интенсивность реакции была максимальной (+++). Отличительной особенностью эпидермиса была вариабельность толщины и количества слоев (от 3-4 в области сосочков до 29 в области гребешков). Отмечено повышение пролиферации и деструкции клеток базального и шиповатого слоев. В части клеток определялись отек и вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядра, его смещение на периферию, расширение межклеточных пространств, утрата межклеточных контактов.

Многочисленными оказались макрофаги и в зоне поверхностного сосудистого сплетения – на границе между сосочковым и сетчатым слоем. Их количество в этом регионе было на 23,5% выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$), причем CD68⁺ клетки располагались преимущественно на периферии инфильтратов. Как и в 1-й группе, отмечалась венозное полнокровие и деструкция эндотелиальной выстилки. В крупных сосудах определялось плазматическое пропитывание стенки, во многих артериях – деструкция интимы и гиалиноз. Вокруг таких сосудов определялась выраженная макрофагальная и нейтрофильная инфильтрация. При этом повышение количества CD68⁺ клеток в периваскулярном регионе на 37,2% по сравнению с 1-й группой сопровождалось изменением баланса Нф-Мф: если в 1-й группе это отношение в периваскулярной зоне составляло 6-7:1, то во 2-й группе оно уменьшилось до 4-5:1. Более многочисленными оказались и свободные макрофаги в сетчатом слое. Здесь Мф располагались диффузно между коллагеновыми волокнами, иногда формируя микроагрегаты с другими клетками в следующих комбинациях: Мф-Лф-Мф, Мф-Фбл-Лф, Мф-Лф-Нф. При сопоставлении межклеточных взаимоотношений

с 1-й группой отмечено снижение отношения Мф:Фбл (1:4 в 1-й группе до 1:3 во 2-й группе). При этом количество Мф в гиподерме оказалось меньше, чем в 1-й группе.

Клинически через 3-7 суток отмечалось развитие вялых грануляций и мокнутие раны вследствие серозно-гнойного отделяемого. Морфологически в краевой зоне ран изменения носили слабовыраженный характер: количество и распределение макрофагов в сосочковом и сетчатом слое мало изменялось. В соединительной ткани, по-прежнему, отмечался высокий УО сосудов, слабовыраженными были явления пролиферации эндотелия и фибробластов, что определило стабильность показателей отношения Мф:Фбл. В сетчатом слое на фоне сохраняющегося отека отмечалось чередование участков деструкции и фрагментации коллагеновых волокон с зонами активации фибробластов и новообразования тонких коллагеновых волокон. Несмотря на снижение УО нейтрофилов на 12,6% по сравнению с предыдущим сроком исследования, их количество было выше, чем в 1-й группе в аналогичный срок исследования. В ряде случаев отмечено повышение численности лимфоцитов и расширение зон лимфоцитарной инфильтрации. У большинства больных 2-й группы вялые грануляции сохранялись более 1 мес. Изменение количества и активности Мф, зафиксированные во 2-й группе, может быть отражением индивидуальных особенностей иммунологической реактивности организма. При этом более значительное содержание Мф в сосочковом слое было ассоциировано с дисрегенерацией эпидермиса, что может снижать его резистентность к механическим факторам и ограничивать барьерные свойства за счет изменения толщины и ширины межклеточных пространств. Изменение распределения Мф в дерме, вероятно, является результатом дисфункции системы фагоцитирующих мононуклеаров с изменением баланса между иммунным-провоспалительным пулом (в составе инфильтратов) и регуляторным пулом, контролирующим деградацию и продукцию межклеточного матрикса. Не менее важным является обнаруженный факт снижения количества макрофагов в составе гиподермы. Следствием этого, вероятно является нарушение механизмов активации, пролиферации и миграции клеток-предшественников – юных фибробластов.

В краевой зоне ран пациентов 3-й группы на момент поступления в стационар обнаружено низкое содержание Мф во всех слоях кожи. Данный факт был лишь одним из проявлений общего дисрегенераторного синдрома. Эпидермис края раны был тонким, равномерной толщины за счет сглаженности рельефа базальной мембраны и сосочков. На этом фоне отмечено также снижение пролиферации клеток (митотического индекса) и выраженности вертикального

анизоморфизма: большинство ядер базального, шиповатого и зернистого слоев были сходны по размерам и форме, что может быть отражением нарушения процесса дифференцировки кератиноцитов. В составе эпидермиса и в зоне эпидермо-дермальной границы Мф не выявлялись. Лишь в некоторых сглаженных сосочках выявлялись единичные мелкие овальные CD68⁺ клетки (+). В соединительной ткани всех слоев дермы имело место расширение сосудов и выраженный отек. Это вело к раздвиганию волокон и их разрывам, в результате чего соединительная ткань приобретала ячеистый вид. На этом фоне отмечено снижение УО клеток. Большинство сосудов характеризовалось нарушением целостности эндотелиальной выстилки. В ряде сосудистых профилей эндотелий не определялся, выявлялись признаки тромбоза, имели место мелкие кровоизлияния вследствие разрыва сосудистой стенки. Стенка многих крупных сосудов была инфильтрирована нейтрофилами. Но данные изменения сопровождались слабой реакцией макрофагов, что привело к изменению отношения Мф-Нф от 1:6-7 в 1-й группе до 1:12-20 в 3-й. В периваскулярных зонах было мало Фбл: среди них преобладают зрелые формы с крупными набухшими ядрами часто в состоянии лизиса.

При анализе межклеточных коопераций отмечалось повышение УО тучных клеток с явлениями дегрануляции плазмоцитов и нейтрофилов. Последние, помимо сегментоядерных, были представлены и палочкоядерными формами. Однако количество макрофагов и фибробластов было резко снижено по сравнению с 1-й группой во всех слоях кожи. Не менее знаменательным признаком было наличие обширных очагов деструкции вплоть до некроза, однако альтерация тканей кожи не сопровождалась адекватной реакцией лейкоцитов, инфильтрация которыми носила преимущественно диффузный характер. Лишь в глубине сетчатого слоя определялись инфильтраты, в составе которых определялись в основном лимфоциты, плазмоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки. В соединительной ткани вокруг инфильтратов имела место фрагментация и набухание коллагеновых волокон. В части фибробластов также отмечались явления фрагментации.

Таким образом, в коже больных 3-й группы на момент поступления в стационар превалирования явления деструкции при дефиците репарации тканей (снижение толщины эпидермиса, снижение УО фибробластов). Деструктивные явления были связаны как с нарушением микроциркуляции и сосудистой проницаемости, ведущей к развитию выраженного отека, так и с вторичной альтерацией нейтрофилами, диффузно инфильтрирующими краевую зону ран кожи. Снижение количества макрофагов было ассоциировано с нарушением механизмов ограниче-

ния воспалительной реакции, что может быть механизмом развития таких осложнений, как флегмона, остеомиелит и сепсис. Кроме того, дефицит Мф может объяснять снижение лимфоцитарной инфильтрации как явления специфической реакции клеточного иммунитета на повреждение. Дополнительным фактором повреждения при этом может быть повышение количества плазмочитов, отражающих превалирование реакций гуморального иммунитета. Образующиеся в этих условиях антитела в комплексе с антигенами, поступающими через поврежденный кожный барьер, в условиях отсутствия макрофагов подвергаются элиминации с помощью нейтрофилов и эозинофилов, но данная реакция закономерно сопряжена с гиперпродукцией лейкотриенов и ФАТ, усиливающих нарушения гемодинамики, явления отека и деструкции, детерминируя необратимость деструктивного процесса и способствуя развитию гангрены.

Заключение

Таким образом, макрофаги являются важными регуляторами выраженности и характера воспалительного процесса в коже. Изменение реакции системы фагоцитирующих мононуклеаров является важным патогенетическим фактором развития дисрегенераторного синдрома при СДС. Гиперреакция макрофагов у пациентов 2-й группы сопровождается формированием длительно незаживающих ран кожи. Анергия макрофагальной системы у больных 3-й группы ведет к нарушению механизмов ограничения воспаления, что определяет деструктивный характер воспаления и его прогрессирование.

Перспективы дальнейших разработок

Одним из перспективных направлений может послужить изучение роли других факторов неспецифического иммунного ответа в патогенезе синдрома диабетической стопы.

Литературные источники

Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1991. – 381 с.

Азнаурян А. В. Структурно-функциональные изменения рыхлой соединительной ткани и макрофагальной системы при экспериментальном синдроме длительного раздавливания / А. В. Азнаурян, А. Л. Торгомян, А. З. Азнаурян // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 46-50.

Антонюк С. М. Особливості хірургічного лікування хворих з ускладненими формами синдрому діабетичної стопи / С. М. Антонюк, Н. В. Свиридов, А. Г. Попандопуло // Клінічна хірургія. – 2005. – № 10. – С. 36-40.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно не заживающих ранах / Федоров Д. Н., Ивашкин А. Н., Шинин В. В., Васильев А. В. //

Арх. патол. – 2002. – № 1. – С. 8-11.

Основы компьютерной биостатистики / [Лях Ю. Е., Гурьянов Г. В., Хоменко В. Н., Панченко О. А.]. – Д., 2006. – 211 с.

Dinh T. L. Review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot / T. L. Dinh // Int. j. low extrem. wounds. - 2005. - № 4. - P. 154-159.

Lobmann R. Molecular fundamentals of wound healing in diabetic foot syndrome / R. Lobmann, G. Schultz // Med. klin. – 2003. – Vol. 98. – P. 292-301.

Paknys G. Diabetes mellitus and cellular immunity / G. Paknys, A. J. Kondrotas, E. Kevelaitis // Medicina. – 2006. – Vol. 42, № 1. – P. 1-10.

Sweitzer S. M. What is the future of diabetic wound care? / S. M. Sweitzer // Diab. educ. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 197-210.

Барінова М.Е., Суласва О.М. Гетерогенність реакції макрофагів під час загоєння ран нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет

Резюме. З метою з'ясування ролі макрофагів в патогенезі синдрому діабетичної стопи проведено морфометричний аналіз просторово-хронологічного розподілу CD68⁺ клітин в біоптатах шкіри діабетичних хворих за умов загоєння ран протягом 24 діб (1 група; n=18), формування хронічних ран (більш ніж 1,5 міс – 2 група, n=12) і прогресування гнійно-деструктивного процесу (3 група, n=15). Показано, що зміна реакції системи макрофагів є важливим патогенетичним фактором розвитку дисрегенераторного синдрому за умов цукрового діабету. Гіперреакція макрофагів супроводжується пролонгуванням гоєння ран шкіри, тоді як анергія макрофагальної системи призводить до порушення механізмів обмеження запалення і прогресування гнійно-деструктивного процесу.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, дисрегенераторний синдром, макрофагальна система.