

*В.І. Пантьо,
С.С. Філіп, Ю.П. Скрипинець,
Н.М. Логай, В.Р. Децик*

*Ужгородський національний
університет*

ВИКОРИСТАННЯ РЕГІОНАРНОГО ПРОЛОНГОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ДІАЛІПОНУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НЕЙРОПАТИЧНО-ІНФІКОВАНОЮ ТА ЗМІШАНОЮ ФОРМАМИ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Резюме

У статті висвітлено результати обстеження та лікування 238 хворих із синдромом «діабетичної стопи» нейропатично-інфікованої та змішаної форм. У 98 із них для лікування використано пролонговану регіонарну внутрішньоартеріальну комбіновану терапію. Доведено високу ефективність запропонованої методики лікування, яка базується на пролонгованому регіонарному введенні препаратів через катетеризовану надчеревну артерію.

Ключові слова

Цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, регіонарна терапія.

Хворі з хірургічною інфекцією на фоні цукрового діабету складають значну частину госпіталізованих у відділення гнійної хірургії. Особливо важко перебігають гнійно-некротичні процеси на нижніх кінцівках – при синдромі діабетичної стопи. Частота ампутацій при лікуванні гнійно-некротичних процесів на стопах у хворих на цукровий діабет (ЦД) у 20-25 разів вища, ніж у хворих без ЦД і сягає 55%, а летальність – 30% [1, 2, 7, 10]. При розвитку гнійно-некротичного вогнища на стопі, як правило, рекомендують високу ампутацію на рівні стегна, рідше – гомілки [4, 7, 9]. За даними літератури [5, 7] лише 50% хворих після ампутації кінцівки здатні пересуватись у межах квартири. У 50-70% випадків, у свою чергу, гнійно-некротичний процес розвивається й на іншій кінцівці, що нерідко стає показанням до її ампутації [2, 3]. Саме тому лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок при ЦД є складним, часто невдачним і потребує великих моральних, матеріальних і фізичних затрат.

Симптомокомплекс анатомо-функціональних змін, пов'язаних із діабетичною нейропатією, мікро- та макроангіопатією, остеоартропатією на фоні постійного фізичного навантаження стопи зі зміною її форми та функції, приєднанням вторинної інфекції з розвитком гнійно-некротичних процесів стоп, виділений у самостійну нозологічну одиницю – синдром діабетичної стопи [3, 4, 7].

У патогенезі розвитку синдрому діабетичної стопи провідне місце займають три основні фак-

тори: нейропатія, ураження артерій нижніх кінцівок, інфекція. Ще близько 10-15 років тому основною причиною розвитку діабетичної гангренни вважалися порушення кровообігу при діабетичній мікроангіопатії [3, 4, 10, 12]. Зараз переважає думка, що пусковим фактором у формуванні основних ознак, характерних для синдрому діабетичної стопи, є нейропатія [1, 7, 11, 13].

Типові неврологічні ураження стопи при ЦД характеризуються хронічною симетричною прогресуючою периферичною нейропатією з дегенеративними змінами рухових нервів, що призводить до атрофії м'язів стопи та її деформації, перерозподілу тиску на окремі її відділи, наприклад, збільшення тиску в області проекції головок метатарзальних кісток [6, 7, 8, 13]. У цих місцях формуються гіперкератози, потовщення шкіри. Унаслідок ураження вегетативної нервової системи, які іменують «аутосимпатекомією» [7, 13], зменшується потовиділення на стопі, шкіра стає сухою, а відтак частіше утворюються виразки, мозолі, тріщини, які стають воротами для інфекції [2, 11].

Виходячи з переважання нейропатичних змін або порушення кровотоку розрізняють три клінічні форми синдрому діабетичної стопи [4, 7]: нейропатичну, ішемічну, змішану (нейро-ішемічну).

Тактика лікування хворих із синдромом діабетичної стопи має бути патогенетично обґрунтована й базуватися на розумінні ролі неврологічного та судинного факторів у розвитку гнійно-некротичного процесу, компенсаторних можливостей

мікроциркуляторного та коллатерального кровообігу, недостатності імунної системи у формуванні антимікробного захисту, ролі порушеного метаболізму та ступеня компенсації цукрового діабету [2, 6, 7, 9, 13].

Лікування гнійно-некротичних уражень синдрому діабетичної стопи, виходячи з його багатокомпонентного патогенезу, є комплексним. Для проведення відповідної терапії використовуються традиційні шляхи введення (внутрішньом'язовий, внутрішньовенний), а протягом останніх років ширше почали застосовувати ендолімфатичний та внутрішньоартеріальний [6, 7, 9]. Однак, одноразове короточасне введення антибіотиків та інших препаратів внутрішньоартеріально не забезпечує необхідної концентрації їх у тканинах кінцівки та є недостатньо тривалим, а, відповідно, й малоефективним. Стала використовуватись тривала інфузійна внутрішньоартеріальна терапія, яка дозволяє покращити функціональні результати лікування гнійно-некротичних уражень у хворих на ЦД.

Матеріали та методи

При виконанні клінічної частини роботи проводили обстеження та комплексне лікування 238 хворих із синдромом діабетичної стопи: із нейропатично-інфікованою формою – 159 чоловік і змішаною формою – 79 пацієнтів, чоловіків було 145 (61%), жінок – 93 (39%). Вік до 50 років був у 42 (18%) хворих, 51-70 років – у 132 хворих (56%), старше 70 років – у 64 хворих (36%).

В основну групу ввійшли 98 хворих. У цій групі проводилась пролонгована регіонарна внутрішньоартеріальна комбінована терапія (РВКТ), яка включала в себе катетеризацію нижньої надчеревної артерії (а. epigastrica inferior: рис. 1-2) із подальшою регіонарною інфузією та використанням лазерних некретомій. Регіонарну терапію, яка включала в себе інфузію діаліпону 600 мг (нейропатично-інфікована форма синдрому діабетичної стопи), антибактеріальних препаратів згідно з антибіотикограмою та судинних препаратів (змішана форма синдрому діабетичної стопи) проводили безпосередньо через а. epigastrica inferior в а. iliaca externa, і забезпечували інфузоматами «ВЕДА-2» та «Lineomat» цілодобово протягом перших 2 діб із наступним переходом на 10-годинні інфузії (3-4 доба), і на 6-8-годинні інфузії щоденно до кінця РВКТ (14-18 діб). Через переважання серед хворих із синдромом діабетичної стопи категорії хворих похилого віку з важкою супутньою патологією (перш за все, серцевою), прагнули до зменшення обсягу фармакологічних препаратів, які вводилися, що й забезпечувалось цією методикою.

Контрольну групу 1 склали 93 хворих. Ці хворі отримували загальноприйнятий комплекс лікування, який застосовується при синдромі діабетичної стопи.

Крім того, їм через день проводились внутрішньоартеріальні ін'єкції (струйно) антибактеріальних і судиннорозширюючих препаратів, які виконували шляхом пункції стегнової артерії під пахвинною зв'язкою. Внутрішньоартеріальні ін'єкції виконували через добу (5 уведень).

Контрольну групу 2 склали 47 хворих. Цим хворим, на відміну від контрольної групи 1, у комплексне лікування включено внутрішньовенне введення діаліпону 600 мг (нейропатично-інфікована форма синдрому діабетичної стопи), використання лазерних некретомій (установка «Скальпель-1»).

Усі пацієнти були прооперовані з приводу синдрому діабетичної стопи. Головною метою операції було радикальне видалення гнійно-некротичного вогнища з ліквідацією некротично змінених тканин та дренажуванням. Для санації в основній групі та контрольній групі 2 використовували високоенергетичний CO₂-лазер (установка «Скальпель-1» із потужністю до 35 Вт, довжина хвилі

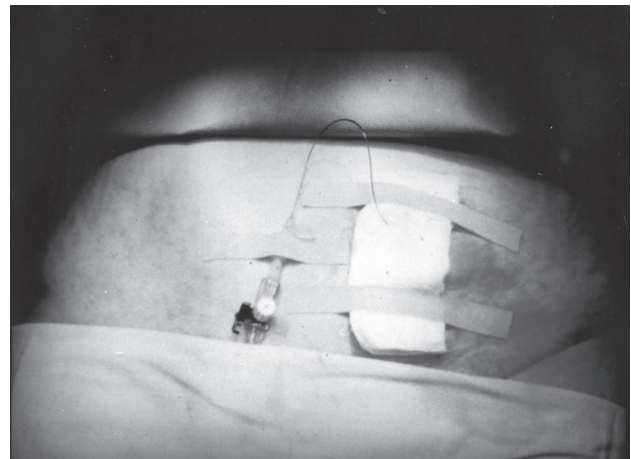


Рис. 1. Хворий П. (нейропатично-інфікована форма синдрому діабетичної стопи) – катетеризована а. epigastrica inferior

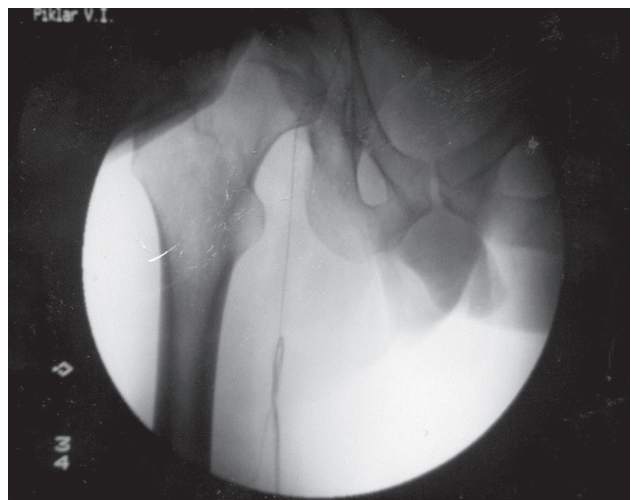


Рис. 2. Хворий П. (нейропатично-інфікована форма синдрому діабетичної стопи) – ангиографія – катетер введений через а. epigastrica inferior

10,6 мкм). Для знеболення використовували в більшості випадків спинномозкову анестезію або загальне знеболення.

При поступленні в стаціонар рівень глікемії у хворих із нейропатично-інфікованою формою синдрому діабетичної стопи в усіх трьох групах складав $19,1 \pm 0,47$ ммоль/л, у хворих на змішану форму – $14,3 \pm 0,7$ ммоль/л. До поступлення в стаціонар пероральними цукрознижувальними препаратами користувались 157 хворих (66%), на інсуліні знаходились 81 хворий (34%). Після госпіталізації у зв'язку з наявністю гнійно-некротичного процесу на стопі всі хворі були переведені на інсулінотерапію. При цьому середня добова доза інсуліну на початку лікування становила 38 ОД.

Гнійно-некротичний процес на стопі у 138 хворих починався із дистальних відділів у вигляді ураження одного або декількох пальців (у 82 хворих – глибока виразка, у 36 – поверхневий некроз, у 20 – остеомиєліт пальців стопи), у 39 хворих ураження пальців розповсюджувалось на дистальний відділ стопи, 53 хворих поступили з обширною флегмоною стопи, 9 – із прогресуючою висхідною гангrenoю стопи та гомілки.

Нейропатичний дефект у більшості хворих виникав на ділянках стопи, які підлягали найбільшому тиску, особливо часто на плантарній поверхні та біля міжпальцевих проміжків (рис. 3). Сенсомоторна нейропатія, яка перебігала тривало, призводила до деформації стопи, що сприяло перерозподілу тиску на окремі її ділянки (наприклад збільшення тиску поблизу головок метатарзальних кісток).

Різноманітні дрібні пошкодження стопи залишалися непоміченими хворими аж до розвитку гнійно-некротичних змін та зриву компенсації основного захворювання. Ці пошкодження, як



Рис. 3. Хворий Ш. – нейропатично-інфікована форма синдрому діабетичної стопи

правило, у пацієнтів були локалізовані в області плюсне-фалангових зчленувань на підшві, на тильній поверхні пальців та на бокових поверхнях стопи. Наявність деформованих нігтьових пластинок, які травмують нігтьове ложе та навколонігтьовий валик, неакуратне обрізання нігтів призводило до пошкодження шкіри. Постійний тиск на ці ділянки призводив до запального аутолізу м'яких тканин, формування виразкового дефекту. При цьому хворі через знижену больову чутливість часто не помічали зміни, що виникали. Досить часто формування виразкового дефекту у хворих виникало за причини неправильного підбору взуття, так як стопа хворого змінювала не тільки форму, але й розміри. Враховуючи значну інфікованість цієї ділянки стопи та порушення мікроциркуляції, часті мікротравми призводили до утворення трофічних виразок, ділянок сухого некрозу з можливим наступним утворенням абсцесів та флегмон.

У хворих із нейропатією з'являлися болі в ногах, які не залежали від фізичних навантажень (у спокої, часто вночі), були порушення чутливості, парестезії. Стопа при нейропатії в обстежених хворих всіх груп була теплою, із помірним набряком і гіперемією. У типових місцях спостерігали мозолі, крововиливи, трофічні виразки. Пульс на периферичних артеріях нижньої кінцівки був збережений, але ослаблений, у 63 хворих при вираженому набряку пульс не визначався. При цьому ознак ішемії не виявляли, а на контрлатеральній кінцівці, де набряк відсутній, пульсація, як правило, була збережена.

Для визначення ступеня зниження кровообігу визначали регіонарний систолічний тиск і плечо-кісточковий індекс. Ангіографію судин нижніх кінцівок виконували на ангіографі «Philips Integris C 2000». Для оцінки ефективності лікування використовувалась реовазографія з нітрогліцериновою пробою.

Рівень захисних сил організму оцінювали за деякими показниками імунітету, такими як загальна кількість лімфоцитів, які визначали в реакції Є-РУК, показників Т-хелперів, Т-супресорів, їхнього відношення (Тх/Тс), за рівнем у крові ЦІК. Рівень ендотоксикозу оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП).

Оцінку динаміки ранового процесу у хворих, що знаходилися під спостереженням проводили за такими критеріями: стабільність післяопераційної рани, регрес перифокального запалення, терміни появи грануляцій, терміни появи та динаміка крайової епітелізації, терміни заживлення рани.

Результати та їх обговорення

У хворих із синдромом діабетичної стопи різко подавляються захисні сили організму. При цьому відмічається статистично достовірне зниження кількості лімфоцитів до $22,7 \pm 0,78$, співвідношення

Тх/Тс до $1,33 \pm 0,07$ ($P < 0,05$), збільшення рівня ЦІК у крові до $34,86 \pm 1,84$ ($P < 0,05$). На 14 добу комплексного лікування спостерігалось збільшення кількості лімфоцитів, відношення Тх/Тс, зменшення рівня ЦІК в основній групі та контрольних групах 1 та 2. Причому, в основній групі, де використовувалась РВКТ, на 14 добу ці показники значно перевищували відповідні в контрольних групах 1 та 2. Так, якщо кількість лімфоцитів, які визначаються реакцією Є-РУК, у контрольних групах 1 та 2 збільшувалась на 27% і 33% відповідно, то в основній групі – на 39%, $P < 0,001$; якщо рівень ЦІК у контрольних групах зменшився в 1,2 рази, то в основній групі через 2 тижні наблизився до норми.

У хворих із синдромом діабетичної стопи при наростанні інтоксикації різко зростає (у 2,5 рази) рівень СМП у крові, причому, в основному, за рахунок пулу, що визначається на довжині хвилі 254 нм і характеризує токсичні властивості крові. Одночасно при цьому у хворих усіх груп різко зменшується величина Кс (на 37%), що також вказує на наростання інтоксикації. У процесі лікування найбільш виражений ефект спостерігали в групі хворих із застосуванням комбінованої регіонарної внутрішньоартеріальної пролонгованої терапії із внутрішньоартеріальним введенням діаліпону. У цій групі протягом двох тижнів величини СМП та Кс повертались майже до рівня здорових людей. Водночас, у контрольній групі 1, в якій проводилось загальноприйняте лікування, рівень СМП зменшився тільки на 21% ($P < 0,05$), а в контрольній групі 2, де використовувались внутрішньовенне введення діаліпону, рівень СМП зменшився на 30%, однак ці показники були вищими, ніж у хворих основної групи (як при нейропатично-інфікованій, так і при змішаній формах синдрому діабетичної стопи).

Про зменшення вираженості гіпоксії тканин нижніх кінцівок свідчили результати доплерографії (динаміка плечо-кісточкового індексу), реовазографічного дослідження (збільшення амплітуди реовазографічної кривої, крутизни її підйому, загострення вершини, підвищення реографічного індексу, покращання реакції судин на нітроглицерин). Так, плечо-кісточковий індекс у динаміці лікування збільшувався з $0,59 \pm 0,03$ до $0,83 \pm 0,04$ у хворих зі змішаною формою синдрому діабетичної стопи, при нейропатичній формі – із $0,81 \pm 0,05$ при поступленні до $1,04 \pm 0,03$ після курсу комбінованої регіонарної терапії. У хворих із нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи ПКІ до лікування зменшувався до $0,81 \pm 0,05$, а після комбінованої регіонарної терапії він становив – $1,04 \pm 0,03$, що наближається до показників здорових людей ($1,08 \pm 0,03$), і в 1,2 рази більше, ніж у контрольних групах.

Перебіг ранового процесу при цукровому діабеті характеризується особливостями, що є наслідком

порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Це проявлялося, перш за все, у першу фазу ранового процесу. Так, регрес перифокального запалення при традиційному лікуванні відбувався на $12,7 \pm 0,62$ добу, при використанні РВКТ – на $6,7 \pm 0,36$ добу; очищення рани при традиційному лікуванні відбувається на $9,8 \pm 0,65$ добу, при використанні цієї методики – на $4,9 \pm 0,46$ добу; при традиційному лікуванні гранулювання рани починається на $8,1 \pm 0,52$ добу з наступною епітелізацією на $9,2 \pm 0,54$ добу; при використанні РВКТ та високоенергетичного CO_2 -лазера для проведення некретомій – відповідно на $4,8 \pm 0,32$ та $5,3 \pm 0,34$ добу.

Прослідковується залежність перебігу ранового процесу від характеру виконаної хірургічної обробки рани, обсягу та методики консервативної терапії, яка проводилася хворим. Так, у хворих, котрим проводили традиційне лікування, динаміка ранового процесу мала хвилеподібний перебіг. При цьому проявлялася тенденція до рецидивів і генералізації процесу, виникала потреба в повторних оперативних втручаннях, які в цій групі хворих були виконані в 40,6% випадків, а три та більше операції – у 21,4% випадків. Летальність у цій групі склала 13,98% (13 хворих).

У групі, де використовувалось внутрішньовенне введення діаліпону, проводились лазерні некретомії, спостерігалась більш швидша динаміка зменшення ендотоксикозу, більш тривале підтримання у вогнищі інфекції високих доз антибактеріальних препаратів сприяло більш стабільному перебігу ранового процесу та значно зменшилось число рецидивів і повторних операцій, кількість яких скоротилась до 28,4%, а три та більше операцій виконані у 14,3% випадків. Серед повторних операцій переважали некретомії та аутодермопластика дефектів шкіри на фоні позитивного перебігу ранового процесу. Летальність у цій групі хворих склала 10,61% (5 хворих).

У хворих, котрим проводили лікування із застосуванням регіонарної пролонгованої внутрішньоартеріальної комбінованої терапії, а оперативні втручання – із застосуванням CO_2 -лазера, динаміка ранового процесу характеризувалася стабільністю та швидкістю репаративних процесів у рані, що дозволило значно скоротити не тільки кількість ампутацій кінцівок на різних рівнях, але й кількість повторних оперативних втручань (до 16,1%), серед яких переважну більшість становили лазерні некретомії та аутодермопластика. Виконані ампутації кінцівок у даній групі (3,1%) були обумовлені пізнім поступленням хворих у стаціонар із прогресуючою висхідною гангrenoю стопи та гомілки. Це потребувало виконання радикального оперативного втручання протягом перших 2 днів при поступленні після мінімальної корекції метаболічних порушень, компенсації стану серцево-судинної системи. Катетеризація нижньої надче-

ревної артерії із проведенням РВКТ у цих випадках забезпечували покращання мікроциркуляторного русла кукси кінцівки та її заживлення. Летальність в основній групі склала 2,04% (2 хворих).

Використання цієї методики дозволило значно зменшити частоту високих ампутацій кінцівок із переважним виконанням «малих» операцій на стопі (скриття флегмон, некректомії, лазерні некректомії, ампутації та екзартикуляції пальців, трансметатарзальні ампутації) зі збереженням опорної функції кінцівки. Так, кількість «малих» операцій на стопі в основній групі зросла з 46,2% (загальноприйняте лікування) до 89,8%, при цьому відсоток ампутацій на рівні стегна та гомілки зменшився з 26,9% до 3,1%, а тарзометатарзальних ампутацій стопи – з 26,9% до 7,1% відповідно. У 12% хворих позитивна динаміка ранового процесу дозволила обмежитися виконанням аутодермопластики.

Висновки

Методика пролонгованої регіонарної внутрішньоартеріальної комбінованої терапії гнійно-не-

кротичних уражень стоп є високоефективним способом лікування нейропатично-інфікованої та змішаної форм синдрому діабетичної стопи.

Внутрішньоартеріальне введення ліпоєвої кислоти (діаліпону 600 мг/добу) сприяє покращанню відновних процесів у рані, що, у свою чергу, скорочує на 4,9±0,46 дні очищення рани від некротичних тканин, у 1,8 рази прискорює строки утворення грануляцій, скорочує строки загоєння ран.

РВКТ створює тривалу максимальну концентрацію лікарських засобів у вогнищі запалення при одночасному зменшенні обсягу інфузій і прискорює в 1,6 рази регресування запальних процесів кінцівки, призводить до більш швидкого зменшення ендотоксикозу; корекції імунного статусу.

Ця методика лікування хворих із гнійно-некротичними процесами нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету створює оптимальні умови для збереження опорної функції стопи до 96,9% (у контролі – 73,1%), скорочує перебування хворих у клініці, заощаджує витрати на лікування.

Список використаної літератури

1. Антонюк С.М., Свиридов Н.В., Головня П.Ф. и др. Пути совершенствования тактики хирургического лечения гнойно-некротических осложненных синдрома диабетической стопы. // *Клінічна хірургія*. - 2002 - № 11-12. - С. 91-93.
2. Балацкий Е.Р., Николаев А.И., Журавлева Ю.И. Тактика лечения анаэробных флегмон у больных сахарным диабетом в условиях неотложной хирургии. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. - Випуск IX. - 2003. - С. 81-85.
3. Брискин Б.С., Тартаковский Е.А., Гвоздев Н.А., Якобишвили Я.И. Лечение осложненных «диабетической стопы». // *Хирургия*. - 1999. - № 10. - С. 53-57.
4. Павловський М.П., Маркевич Ю.О., Бойко Н.І., Наконечний Б.О. Діабетична стопа: діагностика, класифікація та відповідні методи лікування і профілактики // *Актуальні проблеми клінічної ендокринології (тези доповідей)*. - Львів. - 1997. - С. 53-55.
5. Василюк М.Д., Василюк С.М. Оптимізація комплексного лікування синдрому діабетичної ступні. // *Шпитальна хірургія*. - Тернопіль. - 2001. - № 3. - С. 100-102.
6. Дмитрієв Б.І., Торбінський А.М., Китайський С.Є., Вансович В.Є. Метод лікування діабетичної ступні. // *Шпитальна хірургія*. - Тернопіль. - 2001. - № 3. - С. 33-36.
7. Ляпис М.О., Герасимчук П.О. Синдром діабетичної стопи. - Тернопіль. - 2001. - 275 с.
8. Федоренко В.П. Некротично-запальне ураження стопи у хворих на цукровий діабет. Визначення. Ілюзії і реалії. Перспектива. // *Шпитальна хірургія*. - Тернопіль. - 2001. - № 3. - С. 173-177.
9. Чурпій І.К. Хірургічний регіонарний метод лікування гнійно-некротичних процесів при діабетичних ангіопатіях нижніх кінцівок. // *Дис. ... канд. мед. наук*. - Львів. - 2003. - 176 с.
10. Atos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complication: estimates and projections to the year 2010. // *Diabet Med*. - 1997. - 14 Suppl; 5 – P. 1-85.
11. Bennet S.P., Griffiths G.D., Schor A.M., Leese G.P., Schor S.I. Growth factors in treatment of diabetic foot ulcers. // *Br. J. Surg.* – 2003 – Feb; 90(2). – P. 133-146.
12. Gavornic P. Diabetic angiopathy – etiopathogenesis and clinical manifestations. // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2000. – Vol. 101. - № 10. – P. 569-576.
13. Vinic A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 107. - № 2B. – P. S17-S26.

USE OF REGIONAL PROLONGED ADMINISTRATION OF DIALIPON IN THE COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH NEUROPATHICALLY INFECTED AND MIXED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

V.I. Pantyo, S.S. Filip, Yu.P. Skrypnyets, N.M. Logaj, V.R. Detsyk

Summary

The article is dealing with the topical problem of improving the results of treatment of purulent necrotic lesions of foot in diabetes mellitus patients. The clinical material is based on examination and treatment of 238 patients with the syndrome of diabetic foot in neuropathically infected and mixed forms. In 98 out of these patients prolonged regional intraarterial combined therapy was used for treatment. The suggested method of treatment is based on a prolonged regional injection of preparations through the catheterized epigastric artery.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, regional therapy.