

ХІРУРГІЯ

© В.С. Заремба, А.В. Миськів, 2011

УДК 617.586-002.3/4-02:616.379-08-003.5

В.С. ЗАРЕМБА, А.В. МИСЬКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, факультет післядипломної освіти, кафедра хірургії, Львів

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ЗІ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ З ВИКОРИСТАННЯМ КОРВІТИНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ

У роботі проведено дослідження показників ендотеліальної функції, про- та протизапальних цитокінів у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений ішемічною та змішаною формами СДС при поступленні в стаціонар і після комплексного хірургічного лікування з використанням корвітину в комбінації з озонотерапією.

Встановлено активацію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО α при поступленні, рівень яких залежав від показників гіперглікемії. Виявлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем прозапальних цитокінів і маркерами ендотеліальної функції.

Після застосування корвітину в поєднанні з озонотерапією відзначено зниження рівня ЕТ-1 на 43,04% ($p < 0,001$), збільшення відносного розширення плечової артерії – на 38,3% ($p < 0,01$) і зниження показників прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β на 52,8% ($p < 0,001$); ІЛ-6 – на 42,6% ($p < 0,001$); ІЛ-8 – на 38,7% ($p < 0,001$); ФНО α – на 55,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками до лікування. Рівень протизапальних цитокінів у пацієнтів, які приймали озонотерапію в поєднанні з корвітином, перевищували показники до лікування: ІЛ-4 на 35,2% ($p < 0,001$), ІЛ-10 – на 29,2% ($p < 0,001$).

Комплексне операційне лікування гнійно-некротичних уражень стопи в поєднанні зі застосуванням корвітину та озоно-кисневої газової суміші дозволило зменшити дозування і тривалість використання антибіотиків, знизити показники ендотоксикозу, активізувати регенераційні процеси гнійних ран, скоротити терміни підготовки пацієнтів до автодермопластики, значно зменшити частоту високих ампутацій нижніх кінцівок, обмежитися виконанням «малих» операцій на стопі зі збереженням опорної функції кінцівки.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, озонотерапія, корвітин, ендотеліальна функція

Вступ. Незважаючи на результати численних досліджень, лікування хворих на ЦД, ускладнений гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок (НК), потребує покращення, особливо при ішемічній і змішаній формах СДС. У наш час існує ряд препаратів метаболічної дії (тримтазидин, предуктал, мілдронат та ін.), які додатково включають до традиційного лікування хворих з атеросклеротичними процесами [3, 4, 7, 11].

Якщо раніше зусилля дослідників були спрямовані на вивчення метаболічних властивостей гемодинамічно активних лікарських середників, то в останній час все більше уваги приділяють препаратам, які мають властивості антиоксидантів та мембранопротекторів, інгібіторів катаболічних ферментів [6]. До них належить кверцетин – потужний антиоксидант, інгібітор ряду оксидазних ферментів, особливо ліпоксигеназ [2].

У регуляції кровообігу, судинного тону, місцевих процесів гемостазу, проліферації та міграції клітин крові важлива роль належить біологічним речовинам, які продукуються судинним ендотелієм [11, 12]. Ендотеліальна дисфункція є одним із патогенетичних механізмів атеросклерозу. За сво-

їми морфологічними особливостями макроангіопатії, характерні для ЦД-2, тотожні атеросклерозу відповідних судинних басейнів. Різниця лише в тому, що атеросклеротичні зміни судин у хворих на ЦД виникають на 8-10 років раніше, ніж в їх однолітків без ЦД.

Згідно з сучасними представленнями, ендотелій – активний ендокринний орган, дифузно-розсіяний в усіх тканинах. Він синтезує субстанції, важливі для контролю згортання крові, регуляції тону та артеріальногшо тиску, фільтраційної функції нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку, дифузії води, іонів, продуктів метаболізму, реагує на механічний вплив текучої рідини, кров'яний тиск і відповідне напруження, створене м'язевим шаром судин. Ендотелій чутливий до хімічних та анатомічних пошкоджень, які можуть призвести до підвищеної агрегації та адгезії циркулюючих клітин, розвитку тромбозу, впливає на осідання ліпідних конгломератів [1, 10].

У нормі ендотелій синтезує та виділяє такі речовини, як оксид азоту, ендотелін, простогландини, котрі мають вазоконстрикторну дію, забезпе-

чують дотримання судинного тону, регулюють кровотік. Основна дія вазодилататора направлена на гладком'язеві клітини стінки судин, які прилягають до ендотелію [9].

Існує велика кількість різноманітних захворювань, які мають ендотеліальне походження. Механіка цих хвороб пов'язана з порушенням балансу ендотеліальних субстанцій – нерегульованих зусиль одних та ослаблення «опозиційної» роботи інших. До захворювань, пов'язаних з ендотеліальними дисфункціями, відносять атеросклероз, коронарну недостатність, інфаркт міокарда, діабет та інсулінову резистентність, спадкові й набуті порушення обміну (гіперхолестеринемія, гіперліпідемія та ін.) [1].

Мета дослідження. Покращити результати комплексного хірургічного лікування хворих зі змішаною та ішемічною формами синдрому діабетичної стопи шляхом застосування корвітину та озонотерапії.

Матеріал і методи. Ми провели дослідження показників ендотеліальної функції, про- та протизапальних цитокінів у 22 хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений ішемічною та змішаною формами СДС при поступленні в стаціонар і після комплексного лікування корвітином в комбінації з озонотерапією.

При поступленні в стаціонар пацієнтам вводили корвітин згідно з методикою А.А. Мойбенко та співавт. [5]: у 1-у добу – по 0,5 г. у 50 мл фізрозчину три рази з інтервалом у 2 і 12 год., у 2-3 добу – в тому ж дозуванні два рази з інтервалом у 12 год., у 4-5 добу – одноразово в дозі 0,25 г. Починаючи з 6-го дня лікування проводили внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину. Для озонування використовували стерильний ізотонічний розчин хлориду натрію у стандартних флаконах по 200 мл (щоденно, 10-12 процедур на курс). Крім того, в перші 10-12 днів нагнійні рани озонували середніми дозами (2000 мкг/л. при експозиції 10 хв.) озону.

Ендотеліальну функцію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) та ендотеліальної вазодилатативної плечової артерії (ЕЗВПА), прозапальних цитокінів за ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНОα, протизапальних – за ІЛ-4, ІЛ-10.

Результати досліджень та їх обговорення. Перед лікуванням (при поступленні в стаціонар) виявлено активацію прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНОα, рівень яких залежав від показників гіперглікемії. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем прозапальних цитокінів і маркерами ендотеліальної функції, підтверджено вплив активації хронічного запалення на функціональний стан ендотелію. Ознаки ендотеліальної дисфункції наростали при підвищенні тяжкості захворювання, що проявлялося виснаженням делятуючих властивостей ендотелію та перевагою вазоконстрикторної реакції ендотеліальних клітин на звичайні стимули.

Після традиційної лікування (ТЛ) у хворих на ЦД-2 з гнійно-некротичними ураженнями стопи виявлено зниження ЕТ-1 на 18,1%; відносно розширення плечової артерії (ЕЗВПА) збільшилося на 16,8%. Встановлено зниження рівня прозапальних цитокінів: рівень ІЛ-1β на 21,9% у порівнянні з вихідними величинами, ІЛ-6 – на 19,6%, ІЛ-8 – на 18,6%, ФНОα – на 27,7%, проте статистично достовірно був змінений лише показник ФНОα ($p < 0,05$). Вміст протизапальних цитокінів підвищився, але статистично недостовірно: ІЛ-4 на 20,6%; ІЛ-10 – на 4,3% ($p > 0,05$). При використанні корвітину в поєднанні з озонотерапією зміни показників ендотеліальної функції були наступними: зниження рівня ЕТ-1 на 43,04% ($p < 0,001$) та збільшення відносного розширення плечової артерії – на 38,3% ($p < 0,01$). Відзначено зниження показників прозапальних цитокінів – ІЛ-1β на 52,8% ($p < 0,001$); ІЛ-6 – на 42,6% ($p < 0,001$); ІЛ-8 – на 38,7% ($p < 0,001$); ФНОα – на 55,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками до лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ендотеліальної функції, про- та протизапальних цитокінів у хворих на СДС з гнійно-некротичним ураженням нижній кінцівок у залежності від методу лікування

Показники	Хворі на СДС, ускладнений гнійно-некротичними ураженнями стопи		
	до лікування (n = 22)	після традиційного лікування (10)	Після ТЛ+корвітин+ озонотерапія (12)
ЕТ-1, ПГ/МЛ	8,97±0,61	7,35±0,58	5,11±0,41**
ЕЗВПА, %	9,12±0,74	10,96±0,83	14,77±1,03*
ІЛ-1β, ПГ/МЛ	39,03±3,46	30,48±2,87	18,44±0,83**
ІЛ-6, пг/мл	18,47±1,52	14,85±1,31	10,60±0,81**
ІЛ-8, ПГ/МЛ	15,24±1,15	12,41±1,12	9,34±1,05**
ФНОα, ПГ/МЛ	94,08±8,07	68,01±6,49#	41,98±2,06**
ІЛ-4, ПГ/МЛ	62,47±6,04	78,64±6,42	96,37±7,23**
ІЛ-10, ПГ/МЛ	106,5±8,2	121,7±11,06	145,64±9,28**

Примітка. Достовірність різниці у порівнянні з показниками до лікування: # – $p < 0,05$;

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Показники протизапальних цитокінів у пацієнтів, які приймали озонотерапію в поєднанні з корвітином, значно перевищували рівень до лікування: ІЛ-4 на 35,2% ($p < 0,001$), ІЛ-10 – на 29,2% ($p < 0,001$).

Комплексне операційне лікування гнійно-некротичних уражень стопи з виваженим ставленням до тканин, згідно з опрацьованими алгоритмами діагностики ступеня тяжкості СДС і прогностичної оцінки подальшого перебігу захворювання, в поєднанні зі застосуванням корвітину та озono-кисневої газової суміші дозволило зменшити дозування і тривалість використання антибіотиків, знизити показники ендотоксикозу, прискорити показники регенераційного процесу гнійних ран, скоротити терміни підготовки до автодермопластики, значно зменшити частоту високих ампутацій нижніх кінцівок, обмежитися виконанням «малих» операцій на стопі зі збереженням опорної функції кінцівки.

Висновки. 1. Рівень ЕТ-1 в плазмі крові у хворих на СДС з гнійно-некротичним ураженням стоп достовірно перевищував показники здорових осіб ($8,97 \pm 0,61$ пг/мл; $p < 0,001$, при нормі $4,38 \pm 0,39$ пг/мл) і залежить від рівня глікемії ($7,46 \pm 0,71$ пг/мл при субкомпенсації та $10,85 \pm 1,04$ пг/мл – при декомпенсації вуглеводного обміну). Показ-

ник ЕЗВД плечової артерії у пацієнтів зі субкомпенсацією ЦД був на 19,8% ($p < 0,05$) нижче норми і на 28,3% ($p < 0,01$) перевищував аналогічний показник у хворих з декомпенсацією вуглеводного обміну.

2. Концентрація ІЛ-1В, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНО α у хворих з гнійно-некротичними ураженнями стопи була значно вищою ($p < 0,001$) від нормальних показників, а в пацієнтів з декомпенсованим ЦД перевищувала показники хворих із субкомпенсованим вуглеводним обміном на 38,7% ($p < 0,01$); 27,3% ($p < 0,05$); 35,4% ($p < 0,01$) і 17,7% ($p < 0,5$) відповідно. Значне підвищення рівня протизапальних цитокінів ($p < 0,001$) відзначено у хворих із субкомпенсованим ЦД. У пацієнтів з декомпенсацією вуглеводного обміну встановлено достовірне підвищення показників протизапальних цитокінів, але воно було нижчим ($p < 0,05$) від показників хворих із субкомпенсацією ЦД, що можна пояснити зниженням реактивності організму пацієнтів із декомпенсованим ЦД.

3. Застосування озонотерапії в поєднанні з корвітином дозволило зберегти опорність кінцівки у 75,0% хворих, знизити кількість високих ампутацій до 15,62%, а рівень післяопераційної летальності до 6,25%. При загальноприйнятому лікуванні ці показники становили 60,0; 26,7 і 13,33% відповідно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Губарь Е.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечно—сосудистые заболевания / Е.Н. Губарь, А.Г. Мрочек // *Лечебное дело.* — 2008. — № 1(1). — С. 23—34.
2. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: метод. рекомендації / [Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко та ін.]. — Київ, 2000. — 26 с.
3. Козловский В.А. Что нового можно предложить в кардиологии: догмы, парадигмы и стратегии / В.А. Козловский, В.П. Кутняк, В.И. Шмалый // *Ліки України.* — 2008. — № 7 (123). — С. 68—70.
4. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневская // *Consilium Medicum (приложение).* — 2008. — № 1. — С. 34—39.
5. Мойбенко А.А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования) / А.А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов // *Мистецтво лікування.* — 2004. — № 4 (010). — С. 68—71.
6. Пархоменко А.Н. Кардиопротекция при остром инфаркте миокарда: теоретические предпосылки и возможные пути клинического решения проблемы / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов // *Международ. мед. журнал.* — 2004. — № 2. — С. 6—11
7. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / А.Н. Пархоменко // *Укр. мед. часопис.* — 2008. — Т.4, № 66. — С. 15—19.
8. Матер. І наук. конф. молодих вчених з міжнародною участю, 19—20 травня 2010 р. — В.: Вінницький національний медичний університет, 2010. — 36 с.
9. Факторы риска, ведущие к ампутации у больных сахарным диабетом / Мария Мота, Андриана Василе, Николета Митрой [и др.] // *Междунар. эндокринолог. журнал.* — 2005. — № 01. — С. 9—24.
10. Хапалюк А.В. Значение коррекции дисфункции эндотелия в лечении заболеваний сердечно—сосудистого континиума / А.В. Хапалюк // *Лечебное дело.* — 2008. — Т.31, №1. — С. 35—38.
11. Boulton A.J.M. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview // A.J.M. Boulton // *Diabetic Medicine.* — 2002. — V. 13. — № 1. — P. 12—16.
12. Luther M. Critical limb ischaemia in diabetes / M. Luther // *VASA.* — 2001. — Suppl. 58. — P. 21—27.

Стаття надійшла до редакції 3.03.2011

V.S. ZAREMBA, A.V. MYS'KIV

Lviv National Medical University n.a. Danylo Halytsky; Faculty Surgery Department; Faculty of Postgraduate Education

DYNAMICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION VALUES, PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME IN THE PROCESS OF COMPLEX TREATMENT WITH CORVITIN AND OZONE THERAPY ADMINISTRATION

The survey reflects evaluation of the endothelial function parameters, pro- and anti-inflammatory cytokins in patients with diabetes mellitus, type 2, complicated with ischemic and combined forms of diabetic foot syndrome on admission and following complex treatment with corvitin and ozone therapy administration. Activation of proinflammatory cytokins IL-1 β , IL-6, TNF- α on admission correlating with hyperglycemia level was registered. Correlation of proinflammatory cytokins and endothelial function markers was established.

Following corvitin administration combined with ozone therapy decline of ET1 on 43,03% ($p<0,01$), increase of relative dilation of brachial artery on 38,3% ($p<0,01$) and decline of proinflammatory cytokine values – IL-1 β on 52,8% ($p<0,01$); IL-6 – on 42,6% ($p<0,001$); IL-8 – on 38,7% ($p<0,001$); TNF α – on 55,4% ($p<0,01$) in comparison with values before treatment. Parameters of proinflammatory cytokins in patients managed with ozone therapy in combination with corvitin exceeded levels before treatment: IL-4 – on 35,2% ($p<0,001$), IL-10 – on 29,2% ($p<0,001$).

Complex surgical treatment of purulent foot wounds in combination with corvitin and ozone-oxygen mixture administration permitted to decrease the doses and duration of antibiotic therapy, decrease endotoxycosis parameters, accelerate regenerative processes of purulent lesions, to decrease the terms of preparation to autodermoplasty, significantly decrease the incidence of high amputations of lower extremities, to confine to the performance of microsurgery of the foot with preservation of supportive function of the limb.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot, ozone therapy, corvitin, endothelial function