

Остеопротегерин як маркер у лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи



О. В. Пиптюк, В. О. Пиптюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

Мета роботи — проаналізувати динаміку рівня остеопротегерину (OPG) в комплексному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи (СДС).

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 118 хворих із нейроішемичною формою СДС, які проходили обстеження та лікування у відділенні хірургії Центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківська. Вік пацієнтів — у середньому ($59,4 \pm 8,3$) року. У 86 зі 118 аналізованих хворих був гнійно-некротичний процес III–IV стадії за F.W. Wagner. У дослідженні порівнювали дві групи хворих і групу контролю, рівнозначні за гендерними ознаками, віком і тривалістю захворювання на цукровий діабет (ЦД) (від 5 до 15 років). У 74 % хворих рівень глікованого гемоглобіну становив ($7,9 \pm 1,4$) % (7,5–8,0 %). Пацієнтів із гнійно-некротичними ураженнями стопи III–IV стадії за F.W. Wagner (86 осіб) розділили на дві групи. У першу увійшли 49 хворих з оперативними втручаннями за показаннями, у другу — 37 осіб з додатковою остеоперфорацією ураженої кінцівки. Групу контролю утворили 32 хворих на ЦД 2 типу з периферичною формою оклюзивного атеросклеротичного процесу без гнійно-некротичних уражень стопи. Досліджували динаміку рівня OPG у крові методом імуноферментного аналізу. Тяжкість ішемічного пошкодження кінцівки оцінювали шляхом визначення рівня парціального тиску кисню ($TcPO_2$) за допомогою апарата TCM4 (Radiometr).

Результати та обговорення. Рівень OPG у групі контролю становив 8,2 пмоль/л при $TcPO_2$ ($27,4 \pm 5,2$) мм рт.ст. На 10-ту добу в групі контролю відзначено приріст $TcPO_2$ на 40–50 %, при цьому рівень OPG становив 7,5 пмоль/л. У хворих досліджуваних груп з гнійно-некротичними ураженнями стопи III–IV стадії за F.W. Wagner рівень OPG при госпіталізації становив 17,5 пмоль/л ($p = 0,012$ за критерієм Крускала — Волліса). У першій групі хворих на 10-ту добу післяопераційного періоду на тлі відносно позитивного перебігу патологічного процесу відзначено приріст $TcPO_2$ на 30 %. При цьому рівень OPG дорівнював 16,1 пмоль/л ($p = 0,006$ за критерієм Крускала — Волліса). У другій групі хворих приріст $TcPO_2$ на 10-ту добу становив 43 %, рівень OPG — 20,7 пмоль/л ($p = 0,006$ за критерієм Крускала — Волліса). Зберегти опорну функцію стопи у другій досліджуваній групі вдалося у 32 (86,5 %) пацієнтів.

Висновки. У пацієнтів із СДС III–IV стадії за F.W. Wagner концентрація OPG збільшується на 113 % порівняно із хворими без деструктивних процесів. Підвищення рівня OPG у хворих із СДС III–IV стадії за F.W. Wagner, які перенесли операцію з остеоперфорації великогомілкової кістки, на 18,3 % порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$), вказує на розвиток неоангіогенезу.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, остеоперфорація, остеопротегерин.

До найважливіших пандемічних неінфекційних захворювань належить цукровий діабет (ЦД). У переліку пізніх ускладнень ЦД лідирує синдром діабетичної стопи (СДС), який розвивається у 30–60 % хворих [6, 11].

СДС, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, це «виразка стопи (дистально від гомілково-ступневого суглоба та кісточок), пов'язана з нейропатією, різними ступенями ішемії та інфекції». Складна взаємодія запальних, метаболічних та прокоагулянтних змін при ЦД визначає фундаментальний патогенний шлях більшості судинних ускладнень [12, 13]. Понад 40 % не пов'язаних з травмою ампутацій кінцівок виконуються через розвиток діабетичної гангрени з високою летальністю внаслідок високих ампутацій нижніх кінцівок — 25–50 % [14].

Стаття надійшла до редакції 27 листопада 2017 р.

Пиптюк Олександр Володимирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
E-mail: pupalex@gmail.com

© О. В. Пиптюк, В. О. Пиптюк, 2017

Рутинним неінвазивним методом оцінки тяжкості ішемічного пошкодження кінцівки є транскутанна оксиметрія — визначення рівня парціального тиску кисню ($TcPO_2$) [10]. Стать, тривалість діабету, історія куріння, рівні оксигенації тканин (при $TcPO_2$) та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) слугують незалежними чинниками ризику виникнення діабетичних мікросудинних подій ($p < 0,05$). Зокрема, ризик розвитку мікросудинних ускладнень у 10,1 разу вищий у пацієнтів з низьким $TcPO_2$, ніж у тих, хто має високий рівень $TcPO_2$ (відношення шансів (ВШ) 10,157; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,602–22,418) [5].

Остеопротегерин (OPG) — член суперсімейства рецептора фактора некрозу пухлини, характеризується здатністю пригнічувати утворення остеокластів, запобігаючи зв'язуванню рецепторного активатора ядерного фактора каппа В ліганду (RANKL) з рецепторним активатором ядерного фактора каппа В (RANK) на клітинах — попередниках остеокластів [4]. OPG виступає ключовою ланкою між захворюваннями кісток і серцево-судинними захворюваннями [3]. Крім того, OPG регулює функції дендритних клітин, макрофагів, остеокластів і може бути індикатором ангиогенного індексу або кількості міофібробластів [2, 8]. Високий рівень OPG слугує маркером компенсаторної судинної реакції на кальцифікацію у пацієнтів із ЦД [7].

Однак, на жаль, наявні дані рідкісні. Необхідні подальші проспективні дослідження, щоб встановити, чи справді збільшення рівня OPG/RANKL у хворих на ЦД дає змогу передбачати розвиток ендотеліальної дисфункції та судинних ускладнень [1].

Мета роботи — проаналізувати динаміку рівня остеопротегерину в комплексному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи.

Матеріали і методи

За період від 2014 по 2017 р. під нашим спостереженням перебувало 118 хворих із нейроішемічною формою СДС, які проходили обстеження та лікування у відділенні хірургії Центральної міської клінічної лікарні (ЦМКЛ) Івано-Франківська. Вік пацієнтів у середньому ($59,4 \pm 8,3$) року. У 86 зі 118 аналізованих хворих був гнійно-некротичний процес III–IV стадії за F. W. Wagner [6].

Порівнювали дві групи досліджуваних хворих із СДС і групу контролю, рівнозначні за гендерними ознаками, віком і тривалістю захворювання на ЦД (від 5 до 15 років), у 74 % пацієнтів рівень HbA_{1c} становив ($7,9 \pm 1,4$) % ($7,5$ – $8,0$).

Пацієнтів з гнійно-некротичними ураженнями III–IV стадії за F. W. Wagner (86 осіб) поділили на дві групи: у першу увійшли хворі обох статей, яким було проведено оперативне втручання за показаннями (49 осіб: 28 чоловіків і 21 жінка), у другу —

хворі обох статей, яким додатково була проведена остеоперфорація великогомілкової кістки ураженої кінцівки у кількості 6–8 перфоративних отворів (37 осіб: 25 чоловіків і 12 жінок).

Критерії залучення в дослідження: відсутність адекватного для реваскуляризації периферичного судинного русла (на основі комп'ютерної томографії (КТ) в режимі ангиографії), наявність гнійно-некротичного процесу стопи, письмова згода на участь.

Групу контролю утворили 32 хворих на ЦД 2 типу з периферичною формою оклюзивного атеросклеротичного процесу без гнійно-некротичних уражень стопи.

План дослідження відповідав етичним нормам і нормативним документам, отримав схвалення етичної комісії ЦМКЛ Івано-Франківська і полягав у біохімічному дослідженні крові, зокрема визначенні рівня HbA_{1c} і OPG (методом імуноферментного аналізу, норма 0,01 пмоль/л). Забір крові для дослідження здійснювали при госпіталізації та на 3-тю і 10-ту доби лікування. Мікро- і макрогемодинаміку оцінювали за допомогою ультразвукового дуплексного сканування магістральних артерій, КТ-ангиографії та $TcPO_2$ за допомогою апарата TCM4 (Radiometr). Оцінювали об'єм і глибину ураження, проводили динамічну планіметрію, виконували КТ стопи у двох проекціях. Інфекційний статус і перебіг ранового процесу оцінювали за допомогою бактеріологічного дослідження (якісного і кількісного). Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0.

Загальні принципи лікування хворих із СДС: катетеризація нижньої надчеревної артерії, хірургічна обробка гнійно-некротичного вогнища, мала ампутація, компенсація ЦД, деескалаційна антибіотикотерапія, місцева терапія рани згідно з міжнародними стандартами, розвантаження стопи, шкірна пластика дефектів стопи [9].

Медикаментозна корекція ішемії тривала 10 діб. У загальну схему лікування ввели препарати ліпоєвої кислоти — 600 мг на добу внутрішньовенно на 200 мл фізіологічного розчину, алпростадил — 60 мкг на 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно один раз на добу, 10 % розчин актовегіну, вітаміни групи В.

Результати та обговорення

Середній рівень $TcPO_2$ при госпіталізації хворих становив ($18,1 \pm 6,3$) мм рт. ст. Нормальні показники базального рівня $TcPO_2$ були більше 40 мм рт. ст. зі зниженням показників під час проведення ортостатичної проби на 10–15 мм рт. ст. При зменшенні симптомів критичної ішемії стопи відзначали приріст показників базального рівня $TcPO_2$ на ($15,0 \pm 4,1$) мм рт. ст. і більше.

При госпіталізації оцінювали результати аналізу крові: концентрація С-реактивного білка (С-РБ) була підвищеною у 98,9 % пацієнтів і в середньому становила $(12,1 \pm 1,9)$ мг/л ($0-24,0$ мг/л) ($p < 0,1$). У 64,3 % хворих визначено підвищення рівня фібриногену в середньому до 5,8 г/л ($4,7-7,0$ г/л) ($p < 0,01$).

У групі контролю рівень С-РБ на 3-тю і 10-ту доби становив $(12,0 \pm 1,8)$ мг/л ($0-12$ мг/л) при показниках фібриногену $(6,1 \pm 1,7)$ г/л ($5,0-7,1$ г/л) і $(4,2 \pm 0,7)$ г/л ($4,0-4,8$ г/л) ($p < 0,01$) відповідно, ТсРО₂ становила в середньому $(23,6 \pm 3,5)$ мм рт.ст. Отримані результати вказують на покращення кровонаповнення тканин стопи при вираженому запальному процесі.

Рівень ОРГ у групі контролю становив 8,2 ($5,1-14,4$) пмоль/л, що вказує на виражений атерогенний процес у судинах цих хворих. ТсРО₂ в середньому становив $(27,4 \pm 5,2)$ мм рт.ст.

На 10-ту добу на тлі медикаментозної корекції ішемії визначали приріст ТсРО₂ на 40–50 %. При цьому рівень ОРГ становив 7,5 ($4,7-13,0$) пмоль/л.

У 86 пацієнтів із гнійно-некротичними процесами стопи (III–IV стадія за F. W. Wagner) рівень ОРГ при госпіталізації становив 17,5 ($12,1-26,7$) пмоль/л, $p = 0,012$ за критерієм Крускала – Волліса, що, можливо, є результатом розвитку деструктивних змін в уражених кісткових структурах.

У першій досліджуваній групі хворих на 10-ту добу післяопераційного періоду на тлі відносно позитивного перебігу патологічного процесу, зменшення гіперемії і набряку кінцівки, загоєння ран вторинним натягом відзначено приріст ТсРО₂ на 30 %. При цьому рівень ОРГ становив 16,1 ($11,3-20,3$) пмоль/л, $p = 0,006$ за критерієм Крускала – Волліса. Отримані результати вказують на утримання рівня ОРГ в системному кровотоці за рахунок оперативного ушкодження кісткових структур і можливого покращення кровопостачання з подальшою тенденцією до зниження рівня ОРГ.

Зберегти кінцівку вдалося у 38 (77,6 %) пацієнтів. В 11 (22,4 %) пацієнтів у зв'язку з прогресуванням ішемії довелося виконати високі ампутації кінцівки на рівні гомілки, стегна.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. П.; збір і обробка матеріалу, написання тексту — В. П.

У другій досліджуваній групі хворих із запропонованим алгоритмом хірургічної корекції ішемії приріст ТсРО₂ на 10-ту добу становив 43 % на тлі позитивного перебігу запального процесу. Рівень ОРГ становив 20,7 ($11,1-31,9$) пмоль/л при $p = 0,006$ за критерієм Крускала – Волліса. Збільшення рівня ОРГ в системному кровотоці на 18,3 % пов'язано із травмуванням кісткових структур, не залучених у патологічний процес (застосована остеоперфорація великогомілкової кістки), а також із початком розвитку неоангіогенезу. Зберегти опірну функцію стопи вдалося у 32 (86,5 %) пацієнтів.

У 38,6 % хворих із рановими і виразковими дефектами були виконані шкірно-пластичні операції на стопі (автодермопластика, пластика місцевими тканинами, комбінована шкірна пластика). Ускладнення у вигляді некрозів шкірних клаптів і нагноєння післяопераційних ран виявлено у 17,5 % хворих.

У результаті застосування запропонованого алгоритму хірургічного лікування кількість високих ампутацій за вказаний період (від 2014 до 2017 р.) порівняно з періодом від 2008 до 2011 р. зменшилася на 8 %, що пов'язано з детекцією судинного статусу, резервів кровоплину в ділянці стопи і гомілки та вибором оптимального рівня ампутації.

Середній термін стаціонарного лікування зменшився з $(18,2 \pm 2,9)$ до $(14,4 \pm 2,5)$ доби. За неможливості корекції ішемії і безперспективності збереження стопи має місце відмова від виконання малих операцій на стопі на користь первинної ампутації.

Висновки

У пацієнтів із синдромом діабетичної стопи з гнійно-некротичними процесами III–IV стадії за F. W. Wagner концентрація остеопротегерину збільшується на 113 % порівняно з хворими без деструктивних процесів.

Підвищення рівня остеопротегерину у хворих, які перенесли операцію з остеоперфорації великогомілкової кістки на тлі гнійно-некротичних процесів, на 18,3 % порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) вказує на розвиток неоангіогенезу.

Література

1. Augoulea A., Vrachnis N., Lambrinoudaki I. et al. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in diabetic patients // Int. J. Endocrinol. — 2013. — N 10. — P. 1155–1161.
2. Cassiano E., Weege R., Barroso R., Luiz M. Immunohistochemical analysis of bone resorption regulators (RANKL and OPG), angiogenic index, and myofibroblasts in syndrome and non-syndrome odontogenic keratocysts // Arch. Oral Biol. — 2012. — Vol. 57, iss. 3. — P. 230–237.
3. Esteghamati A., Aflatoonian M., Rad M. et al. Association of osteoprotegerin with peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes // Arch. Cardiovasc. Dis. — 2015. — N 108. — P. 412–419.

4. Grigoropoulou P., Eleftheriadou I., Zoupas C., Tentolouris N. The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease // *Curr. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18, N 31. — P. 4813–4819.
5. Huang K., Ma Y., Wang J. et al. The correlation between transcutaneous oxygen tension and microvascular complications in type 2 diabetic patients // *J. Diabetes Complications.* — 2017. — N 5. — P. 886–890.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: IDF; 2015. Available from <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed 20 February 2016.
7. Kiechl S., Werner P., Knoflach M. et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — Published online: 10 Jan 2014. — P. 801–811.
8. Kobayashi-Sakamoto M., Tamai R. Beyond bone remodeling—emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection // *Integr. Mol. Med.* — 2015. — Vol. 2 (6). — P. 384–390.
9. Lipsky A., Aragón-Sánchez J., Diggle M. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* — 2016. — Vol. 32. — P. 45–74.
10. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — N 45. — P. 5–67.
11. Selvin E., Parrinello C. M., Sacks D. B., Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010 // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 160 (8). — P. 517–525.
12. Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes // *World J. Orthop.* — 2015. — 18; 6 (1). — P. 62–76.
13. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — N 6. — P. 917–921.
14. Xu L., Kanasaki R. Diabetic angiopathy and angiogenic defects // *Fibrogenesis Tissue Repair.* — 2012. — N 5. — P. 1–13.

Остеопротегерин как маркер в лечении больных с синдромом диабетической стопы

А. В. Пиптюк, В. А. Пиптюк

ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Цель работы — провести анализ динамики уровня остеопротегерина (OPG) в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 118 больных с нейроишемической формой СДС, проходивших обследование и лечение в отделении хирургии Центральной городской клинической больницы Ивано-Франковска. Возраст пациентов — в среднем ($59,4 \pm 8,3$) года. У 86 из 118 анализируемых больных был гнойно-некротический процесс III–IV стадии по F. W. Wagner. Сравнивали две группы больных и группу контроля, равнозначные по гендерным признакам, возрасту и продолжительности заболевания сахарным диабетом (СД) (от 5 до 15 лет). У 74 % больных уровень гликозилированного гемоглобина составлял ($7,9 \pm 1,4$) % ($7,5–8,0$ %). Пациенты с гнойно-некротическими поражениями стопы III–IV стадии по F. W. Wagner (86 больных) были разделены на две группы. Первую группу составили 49 больных с оперативными вмешательствами по показаниям, вторая включала 37 человек с дополнительной остеоперфорацией пораженной конечности. Группу контроля составили 32 больных СД 2 типа с периферической формой окклюзирующего атеросклеротического процесса без гнойно-некротических поражений стопы. Исследовали динамику уровня OPG в крови методом иммуноферментного анализа. Тяжесть ишемического повреждения конечности оценивали путем определения уровня парциального давления кислорода ($TcPO_2$) с помощью аппарата TCM4 (Radiometr).

Результаты и обсуждение. Уровень OPG в группе контроля составлял $8,2$ пмоль/л при $TcPO_2$ ($27,4 \pm 5,2$) мм рт.ст. На 10-е сутки в группе контроля отмечен прирост $TcPO_2$ на 40–50 %. При этом уровень OPG составлял $7,5$ пмоль/л. У больных с гнойно-некротическими поражениями стопы III–IV стадии по F. W. Wagner уровень OPG при поступлении составил $17,5$ пмоль/л, $p = 0,012$ (по критерию Крускала — Уоллиса). В первой группе больных на 10-е сутки послеоперационного периода при относительно положительном течении патологического процесса отмечен прирост $TcPO_2$ на 30 %. При этом уровень OPG был равен $16,1$ пмоль/л ($p = 0,006$ по критерию Крускала — Уоллиса). Во второй группе прирост $TcPO_2$ на 10-е сутки составил 43 %. Уровень OPG составлял $20,7$ пмоль/л ($p = 0,006$ по критерию Крускала — Уоллиса). Сохранить опорную функцию стопы во второй группе удалось у 32 (86,5 %) пациентов.

Выводы. У пациентов с СДС III–IV стадии по F. W. Wagner концентрация OPG увеличивается на 113 % по сравнению с больными без деструктивных процессов. Возрастание уровня OPG у больных с СДС III–IV стадии по F. W. Wagner, перенесших операцию по остеоперфорации большеберцовой кости, на 18,3 % по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$) указывает на развитие неоангиогенеза.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, остеоперфорация, остеопротегерин.

Osteoprotegerin as marker of treatment of patients with diabetic foot syndrome

O. V. Pyptiuk, V. O. Pyptiuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

The aim — to study OPG as indicator in complex treatment of patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Materials and methods. Under our observation there were 118 patients with diabetic foot syndrome (F. W. Wagner III–IV stage), $59,4 \pm 8,3$ years old. 86 % of patients had purulent-necrotic process of III–IV stages according to F. W. Wagner. Two patients

groups were compared, the groups were age, gender and diabetes duration (from 5 till 15 years) matched. In 74 % of them the level of HbA_{1c} was $7.9 \pm 1.39\%$ (7.5–8.0). Patients with purulent-necrotic process of III–IV stages according to F.W. Wagner (86 patients) were divided into two groups. First experimental group was formed with 49 patients who were operated on purulent-necrotic form of DFS. Comparing group contained 37 patients whom, additionally osteoperforation of tibia, at the side of damaged foot was performed. Control group was formed with 32 patients who had diabetes mellitus II with peripheral form of atherosclerosis without purulent-necrotic complications. We observed the dynamics of OPG level in blood by means of immune enzyme analysis. Severity of ischemic lesion of an extremity was evaluated by determination of transcutaneous oxygen pressure measurements ($TcPO_2$) with TCM4 device.

Results and discussion. Levels of OPG in a control group was 8.2 pmol/L, at $TcPO_2$ 27.4 ± 5.2 mmHg. On 10th day after operation we saw the positive dynamic of $TcPO_2$ accretion up to 40 – 50 %. At the moment, levels of OPG was 7.54 pmol/L. Patients with F.W. Wagner III–IV stage (86 patients), at the moment of hospitalization, OPG blood serum level was 17.5 pmol/L (p Kruskal – Wallis – 0.012). The elevation of $TcPO_2$ up to 30 % was observed in the first group on the 10th day after an operation and weakly positive dynamic of pathological process. OPG level in this case was 16.1 pmol/L (p Kruskal – Wallis – 0.006). In group II, elevation of $TcPO_2$ on 10th day was 43 %. OPG levels was 20.7 pmol/L (p Kruskal – Wallis 0.006). The support function of foot was saved in 88.3 % of patients.

Conclusions. OPG serum concentration increases at patients with DFS (F.W. Wagner III–IV stage) by 113 % comparing with patients with DFS without destructive processes. Increasing of OPG levels up to 18.1 %, comparing with hospitalization ($p < 0.01$), in patients who had osteoperforation in addition to small amputation because of DFS (W. Wagner III–IV stage), in case of positive progress of pathological process, it can be a marker of neoangiogenesis.

Key words: diabetic foot syndrome, osteoperforation, osteoprotegerine.