

©П. О. Герасимчук, П. В. Кісіль, А. В. Павлишин

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

АНАЛІЗ СТАНУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

АНАЛІЗ СТАНУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ – У 68 хворих із синдромом діабетичної стопи вивчено динаміку прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП) та протизапальних цитокінів (ІЛ-10) на етапах хірургічного лікування. Встановлено, що при гострих гнійно-запальних процесах спостерігається різкий ріст прозапальних цитокінів, при незначному підвищенні протизапальних цитокінів, що відповідає системній запальній відповіді. При адекватному комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними ураженнями вже на 8–9 добу протизапальні цитокіни переважають над прозапальними, з тенденцією до подальшого зниження останніх. Це свідчить про позитивний перебіг ранового процесу. При трофічних виразках та хронічних ранах відмічається стабільно високий рівень прозапальних цитокінів та низький рівень протизапальних цитокінів, який суттєво не змінюється в ході лікування. Це спотворює перебіг фазності ранового процесу та перешкоджає процесам загоєння хронічних ран та трофічних виразок у хворих із синдромом діабетичної стопи.

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ – В 68 больных с синдромом диабетической стопы изучено динамику провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) на этапах хирургического лечения. Установлено, что при острых гнойно-воспалительных процессах отмечается значительный рост уровня провоспалительных цитокинов, при незначительном увеличении уровня противовоспалительных цитокинов, что соответствует системной воспалительной реакции. При адекватном лечении больных с гнойно-воспалительными процессами уже на 8–9 сутки уровень противовоспалительных цитокинов превышает уровень провоспалительных цитокинов, с тенденцией к уменьшению количества последних. Это свидетельствует о положительном протекании раневого процесса. При трофических язвах и хронических ранах отмечается стабильно высокий уровень провоспалительных цитокинов и низкий уровень противовоспалительных цитокинов, которые существенно не изменяются в процессе лечения. Это приводит к выраженным изменениям в протекании фаз раневого процесса и мешает заживлению хронических ран и трофических язв у больных с синдромом диабетической стопы.

STATUS ANALYSIS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SYNDROME OF DIABETIC FOOT – In 68 patients with syndrome of diabetic foot there was studied the dynamics of pro-inflammatory (IL-1, IL-6, TNF) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) on the stages of surgical treatment. It was found out that at acute purulent-inflammatory processes there was observed a sharp growth of pro-inflammatory cytokines, with a slight increase of inflammatory cytokines, which corresponds to a system inflammatory response. With adequate complex treatment of patients with purulent-inflammatory lesions at 8-9 day anti-inflammatory cytokines prevail over the pro-inflammatory cytokines, with the trend to further decrease of the last. It's indicative of the positive progress of the wound process. At venous ulcers and chronic wounds have consistently high levels of pro-inflammatory cytokines, and low levels of inflammatory cytokines, which does not change significantly during

treatment. It distorts the progress wound's process and prevents the processes of healing of chronic wounds and trophic ulcers in patients with SDF.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, цитокіни, хірургічне лікування.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, цитокины, хирургическое лечение.

Key words: syndrome of diabetic foot, cytokines, surgical treatment.

ВСТУП Незважаючи на значні досягнення у вивченні та лікуванні цукрового діабету (ЦД), кількість пацієнтів з вказаною недугою постійно зростає в межах 13–30 % щорічно. Менш ніж за 20 років число хворих на ЦД у світі збільшилося в 6 разів, продовжуючи подвоюватися кожні 12–15 років. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації – IDF (The International Diabetes Federation), кількість хворих на ЦД серед дорослого населення (20–79 років) сьогодні складає близько 250 млн людей на Земній кулі, а до 2030 року вона сягне 439 млн. Це дозволяє говорити про пандемію ЦД [1–4].

Приблизно у 150 млн хворих на ЦД виникають ураження нижніх кінцівок, які класифікують як синдром діабетичної стопи (СДС). Розвиток гострих гнійно-некротичних уражень стоп у вищезазначених хворих часто лежить в основі послідовних високих ампутацій нижніх кінцівок. Хронічні ранові дефекти нижніх кінцівок виникають у 15–25 % хворих на ЦД, що є безпосередньою причиною 20 % всіх випадків госпіталізації цих пацієнтів та складає 45 % від всієї кількості ліжко-днів [5, 6].

Виникнення гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок супроводжується розвитком запальної реакції, яка може проявлятися місцевими змінами, або привести до системної відповіді. Бактеріальна інфекція, за сприяння гуморальних факторів, активує фагоцитуючі клітини (нейтрофіли, моноцити, тромбоцити), які, у свою чергу, починають виробляти медіатори запалення (цитокіни). Останні беруть участь в регуляції судинного тону, процесів гемостазу, проліферації клітин крові [7, 8].

На сьогодні відомо вже понад 200 індивідуальних речовин, що належать до родини цитокінів, які класифікують за їх біологічними та біохімічними властивостями, типом рецепторів, за допомогою яких цитокіни здійснюють свої біологічні функції.

За біологічною дією цитокіни умовно поділяють на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, фактор некрозу пухлин (ФНП)) та протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13). Прозапальні цитокіни беруть участь у формуванні запальної реакції, пригнічують секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, в той час як протизапальні цитокіни регулюють запальну реакцію, проявляючи захисну й антидіабетичну дію. Ряд цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6,

ІЛ-10, ФНП, еритропоетин), крім місцевого впливу, може діяти і дистанційно, як звичайні гормони [9, 10].

Це дає можливість припустити, що у випадках виникнення гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД реалізуються певні реакції цитокинової системи, які детермінують розвиток місцевої та загальної запальної відповіді, вираженість альтерації і кінетику клітин, а в кінцевому результаті – сприятливий чи несприятливий перебіг патологічного процесу. Певний вклад цитокини роблять і у формування та перебіг хронічних ранових дефектів у хворих із СДС.

Тому вивчення стану цитокинової системи у пацієнтів із СДС дозволить доповнити певні патогенетичні ланки формування ЦД, запальної відповіді та прогнозувати перебіг ранового процесу у вищезазначених хворих [11–13].

Метою роботи стало вивчити стан цитокинової системи у хворих із СДС з гострими та хронічними рановими дефектами шляхом дослідження рівня про- (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП) та протизапальних цитокинів (ІЛ-10).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 68 хворих із СДС віком від 45 до 72 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці загальної хірургії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського протягом 2011–2012 років. У всіх хворих діагностовано ЦД 2 типу з тривалістю захворювання від 5 до 22 років. ЦД легкого ступеня верифіковано у 9 хворих, середньої тяжкості – у 32 та тяжкого ступеня – у 23 пацієнтів. Жінок було 26, чоловіків – 42. У 47 хворих діагностовано гострі гнійно-некротичні процеси та обмежені гангренозні ураження стоп, що відповідали III–IV ступеню ураження (за класифікацією Мегіт–Вагнера). У 21 хворого відмічено I–II ступінь ураження з наявністю трофічних виразок та хронічних ранових дефектів. Ішемічно-гангренозну форму СДС встановлено у 21 хворого, нейропатично-інфіковану – у 11 та змішану – у 36 пацієнтів. Контрольну групу склали 10 пацієнтів з ЦД без уражень нижніх кінцівок, яких було співставлено за віком з обстеженими хворими.

Усім хворим при госпіталізації проводили комплексне обстеження, яке включало клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження з метою диференціації клінічної форми та ступеня ураження стопи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз цитокинової системи у хворих із СДС дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як про- (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП), так і протизапальних цитокинів (ІЛ-10). Однак дана реакція носила різноспрямований характер.

Як видно з таблиці 1, у хворих з гострими гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок на тлі ЦД

відмічається різке підвищення прозапальних цитокинів та незначне підвищення протизапальних цитокинів.

Звертає на себе увагу той факт, що рівень прозапальних цитокинів у хворих із СДС при госпіталізації був значно вищим від контрольних величин ($p < 0,05$), що можна пояснити зростанням активності макрофагів, моноцитів, лімфоцитів, ендотелію з розвитком системної запальної реакції. Рівень протизапальних цитокинів також мав тенденцію до зростання, однак їх дія при гострому запаленні нівелюється за рахунок зростання концентрації прозапальних цитокинів, синтез яких підтримується розвитком запального процесу, спричиняючи тканиннопошкоджувальну дію. Очевидно, такий характер цитокинової відповіді у хворих із СДС є одним з патогенетичних механізмів поширення гнійно-некротичного процесу, без тенденції до обмеження.

Хірургічне лікування некротичних уражень викликає незначне зростання вмісту прозапальних цитокинів у периферичній крові в ранньому післяопераційному періоді, що можна пояснити додатковим травмуванням тканин та викидом біологічно активних речовин. Це зумовлює необхідність максимальною ошадливо ставитися до тканин з максимальною радикальністю обробкою гнійно-некротичного вогнища.

При дотриманні вищеперерахованих умов та сприятливому перебізі патологічного процесу в післяопераційному періоді спостерігають зниження вмісту прозапальних та підвищення рівня протизапальних цитокинів.

Так на 8–9 добу рівень ІЛ-10 зростає майже втричі ($(21,46 \pm 1,02)$ пг/мл), що вказує на сприятливий перебіг захворювання. ІЛ-10 має широкий спектр біологічної дії: пригнічує функціональну активність макрофагів, блокує синтез прозапальних цитокинів моноцитами і макрофагами, підвищує проліферацію В-лімфоцитів і секрецію імуноглобулінів. Це стверджується і достовірним зниженням вмісту прозапальних цитокинів. Так, рівень ІЛ-1 β зменшується до $(6,18 \pm 0,27)$ пг/мл, ІЛ-6 – до $(27,52 \pm 1,32)$ пг/мл, ФНП – до $(36,47 \pm 1,54)$ пг/мл, сягаючи на 25–30 добу практично нормальних величин.

У 21 хворого, не дивлячись на проведене лікування, спостерігали пролонгацію гнійно-некротичного процесу, що потребувало повторних операційних втручань, а у 6 хворих – виконання високих ампутацій кінцівок. Вивчення динаміки про- та протизапальних цитокинів у даній групі пацієнтів показало, що після виконання хірургічних втручань показники прозапальних цитокинів залишалися на високих рівнях і на 8–9 добу (ІЛ-1 β – $(7,83 \pm 0,46)$ пг/мл, ІЛ-6 – $(72,62 \pm 1,83)$ пг/мл, ФНП – $(46,15 \pm 1,58)$ пг/мл). Поряд з цим, у даній групі хворих відмічено дисбаланс ІЛ-10, рівень якого не мав досто-

Таблиця 1. Показники цитокинів у хворих з гострими гнійно-некротичними ураженнями СДС (пг/мл)

Цитокини	Контроль (n=10)	При госпіталізації (n=47)	1–2 доба після операції (n=47)	8–9 доба (n=47)	15–16 доба (n=46)	25–30 доба (n=41)
ІЛ-1 β	1,42 \pm 0,04	7,86 \pm 0,34*	8,24 \pm 0,46*	6,18 \pm 0,27*	3,96 \pm 0,18*	2,05 \pm 0,16
ІЛ-6	2,16 \pm 0,07	92,13 \pm 1,84*	95,41 \pm 1,72*	27,52 \pm 1,32*	19,34 \pm 1,12*	5,82 \pm 0,78*
ФНП	3,21 \pm 0,42	48,58 \pm 1,65*	52,28 \pm 1,46*	36,47 \pm 1,54*	15,82 \pm 0,96*	4,25 \pm 0,38
ІЛ-10	5,46 \pm 0,63	8,52 \pm 0,74*	9,84 \pm 0,92*	21,46 \pm 1,02*	17,14 \pm 0,82*	7,68 \pm 0,94

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

вірної тенденції до збільшення ($8,46 \pm 0,82$) пг/мл. Це вказує на продовження гострої запальної реакції і сплугує несприятливою прогностичною ознакою.

Динаміку змін цитокінового статусу у хворих з хронічними рановими дефектами (хронічні рани, трофічні виразки) наведено в таблиці 2.

Рівень прозапальних цитокінів у хворих з хронічними ранами на момент госпіталізації був достовірно вищий, ніж у контрольній групі, з повільною тенденцією до зниження в ході консервативної терапії. На момент виписки хворих (25–30 доба) в периферичній крові визначали підвищені показники, що для ІЛ-1 склали ($2,48 \pm 0,06$) пг/мл, для ІЛ-6 – ($2,96 \pm 0,07$) пг/мл, для ФНП

– ($6,25 \pm 0,27$) пг/мл. На нашу думку, це можна пояснити наявністю хронічної інфекції в рані та постійною стимуляцією нейтрофілів, моноцитів, тромбоцитів, з гіперпродукцією останніми прозапальних цитокінів, що спотворює фазність перебігу ранового процесу та репаративні процеси, формуючи хибне коло. В цей процес певний вклад робить і декомпенсація цукрового діабету та його системні ускладнення (ангіопатія, нефропатія, кардіоміопатія тощо). Тому з метою ліквідації вищеперахованих феноменів у лікуванні хронічних ран слід дотримуватися активної хірургічної тактики, що дозволяє ліквідувати вогнище хронічного запалення, та створити більш оптимальні умови для загоєння.

Таблиця 2. Показники цитокінів у хворих із СДС з хронічними ранами (пг/мл)

Цитокіни	Контроль (n=10)	При госпіталізації (n=21)	8–9 доба (n=21)	15–16 доба (n=21)	25–30 доба (n=17)
ІЛ-1 β	$1,42 \pm 0,04$	$4,68 \pm 0,27^*$	$3,75 \pm 0,16^*$	$3,01 \pm 0,09^*$	$2,48 \pm 0,06$
ІЛ-6	$2,16 \pm 0,07$	$52,38 \pm 2,46^*$	$36,25 \pm 1,12^*$	$11,52 \pm 0,96^*$	$2,96 \pm 0,07$
ФНП	$3,21 \pm 0,42$	$32,12 \pm 1,82^*$	$12,16 \pm 1,14^*$	$10,78 \pm 0,76^*$	$6,25 \pm 0,27^*$
ІЛ-10	$5,46 \pm 0,63$	$7,18 \pm 0,59^*$	$8,32 \pm 1,02^*$	$9,65 \pm 1,38^*$	$8,52 \pm 0,64^*$

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

З боку протизапальних цитокінів, на момент госпіталізації відмічали підвищення ІЛ-10 до ($7,18 \pm 0,59$) пг/мл, однак в подальшому на тлі лікування рівень його коливався в межах ($8,32 \pm 1,02$ – $9,65 \pm 1,38$) пг/мл, сягаючи ($8,52 \pm 0,64$) пг/мл на момент виписки хворих зі стаціонару. Очевидно, на тлі підвищення вмісту прозапальних цитокінів така кількість ІЛ-10 та протизапальних цитокінів є недостатньою для реалізації його протизапальної дії, що підтримує хронічний запальний процес та сприяє хронізації перебігу ранового процесу.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих із СДС відмічають дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, що залежить від характеру і виду ранового процесу.

2. При гострих гнійно-запальних процесах спостерігають різкий ріст прозапальних цитокінів, при незначному підвищенні протизапальних цитокінів, що відповідає системній запальній відповіді.

3. При адекватному комплексному лікуванні хворих з гнійно-некротичними ураженнями вже на 8–9 добу протизапальні цитокіни переважають над прозапальними, з тенденцією до подальшого зниження останніх, що свідчить про позитивний перебіг ранового процесу.

4. Відсутність динаміки в зниженні про- та зростанні протизапальних цитокінів на етапах лікування є прогностично несприятливою ознакою в лікуванні СДС.

5. При хронічних ранових дефектах відмічають стабільно високий рівень прозапальних цитокінів та низький рівень протизапальних цитокінів, що суттєво не змінюється в ході лікування. Це спотворює перебіг фазності ранового процесу та перешкоджає процесам загоєння хронічних ран та трофічних виразок у хворих із СДС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремникая. – М. : Медицина, 2005. – 511 с.

2. Human skin wounds: A major and snowballing treat to public health and the economy / C. Sen, G. Gordillo, S. Roy [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 763–771.

3. Shaw J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 4–14.

4. International Diabetes Federation // Diabetes Atlas Second Editions. – 2006. – P. 17–71.

5. Андрухова П. В. Диабетическая стопа – проблема современного общества / П. В. Андрухова, М. В. Зайцев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 3. – С. 87–88.

6. Edmonds M. Double trouble: infection and ischemia in the diabetic foot / M. Edmonds // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 62–63.

7. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 6. – С. 26–34.

8. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 2. – С. 15–23.

9. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles / J. H. Distler, A. Jungel, L. C. Huber [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 8. – P. 2892–2897.

10. IL-23 up-regulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human / S. V. Eijnden, S. Goriely, D. De Wit [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2005. – Vol. 35, № 2. – P. 469–475.

11. Милица Н. Н. Прогнозирование течения ранового процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы / Н. Н. Милица, В. В. Солдусова // Украинский Журнал Хирургии. – 2009. – № 1. – С. 94–96.

12. Савон И. Л. Роль про- и противовоспалительных цитокінов у больных с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 3. – С. 73–79.

13. Цитокиновый ответ при синдроме диабетической стопы: возможности прогнозирования нарушения заживления ран / Э. Ф. Баринов, Ю. Е. Лях, М. Э. Баринаева, В. Г. Гурьянов // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 30–32.

Отримано 22.11.12