

УДК 617.586:616.379-008.64+616.94-076

С.Д. ШАПОВАЛ, О.В. ТРИБУШНИЙ, І.Л. САВОН, Л.Л. ВОРОНЦОВА

*Запорізька медична академія післядипломної освіти, кафедра амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, Запоріжжя***ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНИЙ СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ ТА ПРИ РОЗВИТКУ СЕПСИСУ**

Обстежено 713 хворих на ускладнений синдром діабетичної стопи, у яких в 9,1 % випадків (65 пацієнтів) захворювання було обтяжено сепсисом. Усі пацієнти хворіли на цукровий діабет II типу, а за супутньою патологією, статеву та віковою ознакою група хворих з ускладненим СДС та група хворих на сепсис були репрезентативними. Післяопераційна летальність у хворих на ускладнений СДС склала 3,4 %, а у пацієнтів із сепсисом – 60 %. Рівень системного цитокіну TNF- α , прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-10, антизапального IL-2 визначали в динаміці: при госпіталізації, на 7–8 та 12–16 добу післяопераційного періоду. Встановлено, що динаміка змін вмісту цитокінів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від важкості запального процесу. Визначення цитокінового статусу має важливе прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокінів, їх співвідношення віддзеркалює інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенаторно-відновлювальних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

Ключові слова: ускладнений синдром діабетичної стопи, сепсис, летальність, цитокіновий статус

Вступ. Розвиток медичної науки, вдосконалення інвазивних та неінвазивних методів обстеження і хірургічного лікування хворих на сепсис на тлі синдрому діабетичної стопи (СДС) дозволяють сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам. Проте багато питань методологічного підходу до лікування та тлумачення деяких аспектів потребують вивчення та з'ясування [1, 4, 10].

Розвиток імунодепресії властивий для хворих з гнійно-запальними процесами стопи діабетика, але при певних умовах, особливо при розвитку сепсису, недостатність імунітету може перетворитись на імунопараліч [3, 6].

Цитокіни – це подібні на гормони специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Утворення та виділення цитокінів відбувається короткочасно і чітко регулюється. В цілому їх діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами та системами; регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів [2, 5, 6].

Цитокіни викликають ефекти, які подібні з проявами гострих та хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають здібності викликати запалення (прозапальні) та перешкоджати розвитку запального процесу (протизапальні).

Відомо, що найважливішими цитокінами є інтерлейкін – 1 (IL-1), фактор некрозу пухлин – альфа (TNF- α) та деякою мірою – інтерлейкін – 2 (IL-2) і інтерлейкін – 6 (IL-6). При інвазії в організм інфекції продукція та виділення цитокінів починається на місці упровадження мікроорганізмів. Крім цього вони мають системну дію: активують імунну систему, ендокринну, нервову та систему гомеостазу. Контроль за дією прозапальних цитокінів здійснюється протизапальними цитокінами, в першу чергу – інтерлейкіном -10 (IL-

10). Співвідношення між ними – важливий момент в регуляції виникнення та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг захворювання та його наслідки [8, 9].

Отже, для розробки індивідуальних підходів до лікування зазначених пацієнтів, на рівні з визначенням стану клітинної і гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокінового статусу.

Мета дослідження. З'ясувати динаміку змін найбільш важливих цитокінів у хворих на сепсис на тлі ускладненого синдрому діабетичної стопи.

Матеріали та методи. Обстежено 713 хворих на ускладнений СДС, у яких в 9,1 % випадків (65 пацієнтів) захворювання було ускладнено сепсисом. Всі пацієнти перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя за період з 2005–2015 рр.

Середній вік пацієнтів склав (62,8 \pm 3,4) року. Середня тривалість цукрового діабету (II типу) склала (12,1 \pm 3,2) року.

Досліджувані хворі були розподілені таким чином: 1 група – хворі на ускладнений СДС – 648 (90,9 %), 2 група – хворі на ускладнений СДС з наявністю сепсису – 65 (9,1 %).

Серед супутньої патології найчастіше траплялися: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба та ожиріння. У 648 (90,9 %) пацієнтів зазначена патологія була симультантною.

Лікувальна тактика ґрунтувалася на комплексному підході, включала хірургічне та медикаментозне лікування. За статеву і віковою ознакою, супутньою патологією групи були репрезентативними, але кінцеві результати лікування є різними.

Всі пацієнти першої групи були оперовані під загальним знеболенням, проте останнім часом часто застосовувалась подовжена блокада сідничного нерва. Їм виконано різноманітні опе-

ративні втручання: некректомії, розтин абсцесів та флегмон, ампутації пальців і ділянки стопи, ампутації на рівні гомілки та стегна. Післяопераційна летальність склала 3,4 % (померло 22 хворих).

Причиною сепсису у 65 хворих на ускладнений СДС у переважній більшості були «вологі» гангрені кінцівок. Вони спостерігались у 90,8 % випадків (59 пацієнтів). У інших 6 хворих (9,2 %) пусковим моментом розвитку ускладнення були флегмони та розповсюджений остеомиєліт стопи.

Слід зазначити, що за формою сепсису 2 група розділялась таким чином: 19 хворих на сепсис (29,2 %), важкий сепсис – 46 (70,8 %). З останнього – септичний шок – 13 хворих (28,3 %), синдром поліорганної недостатності (ПОН) – 8 пацієнтів (17,4 %).

Померло 39 хворих з 65, загальна летальність склала 60,0 %. За формами сепсису: 26,3 % (5 хворих із загальної кількості 19) при неускладненому перебігу септичного процесу, 34 пацієнти з важким сепсисом – 73,9 % (із загальної кількості 46). З них: 8 хворих (68 %) з важким сепсисом, 10 (76,9 %) з важким сепсисом, 7 (87,5 %) з синдромом ПОН.

Комплекс лікувальних заходів у хворих обох груп включав: компенсацію вуглеводного обміну; антибактеріальну терапію; нестероїдні протизапальні засоби; препарати, що поліпшують метаболізм нервової тканини; дезагреганти; низькомолекулярні гепарини, дезінтоксикаційну терапію; корекцію супутньої патології; хірургічне втручання і лікування ран; розвантаження кінцівки.

Визначення цитокінів у периферичній крові здійснювали за допомогою ІФА. Дослідження проводили в динаміці: при госпіталізації, на 7–8 і 12–16 добу післяопераційного періоду. Контрольні величини цитокінів отримали у 18 хворих на цукровий діабет II типу без наявності СДС.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного пакета «Statgraphics Plus for Windows 7,0».

Результати досліджень та їх обговорення. Вміст прозапальних цитокінів у хворих із гнійно-некротичними процесами СДС деякі спільні риси. При госпіталізації рівень цитокіну ІЛ-1 β перевищував контрольну величину у 2,1 разу, з можливим зниженням в динаміці дослідження. Проте і на 12–16 добу післяопераційного періоду він на 33 % був вищий ($P < 0,05$) за контрольні величини, але в 1,65 разу нижчий ($P < 0,05$) ніж при надходженні до стаціонару. Більш значні зміни ІЛ-1 β спостерігались у хворих на сепсис. Вміст ІЛ-1 β більш ніж у 4 рази перевищував контрольні величини при госпіталізації та у 2 рази був вищий ніж у хворих на ускладнений СДС ($P < 0,05$). На 7–8 добу у хворих на сепсис вміст цитокіну залишався високим ($P < 0,05$) і тільки на 12–16 добу у пацієнтів, котрі

одужали, рівень ІЛ-1 β достовірно ($P < 0,05$) зменшувався, але на 163 % перевищував контрольні величини та на 127 % ($P < 0,05$) показники у хворих на ускладнений СДС. Зазначені зміни свідчать про те, що запальний процес, який розвивається у хворих, взаємопов'язаний з цитокіновими імунологічними процесами. Надлишковий синтез ІЛ-1 β у хворих на сепсис може сприяти інтенсивному зросту пула проліферативних клітин, їх диспластичним змінам, які прямо пропорційні важкості захворювання.

Рівень системного цитокіну TNF- α у хворих із гнійно-некротичними процесами СДС у 2,8 разу перевищував контрольні величини ($P < 0,05$). Після оперативного втручання та неускладненого перебігу післяопераційного періоду на 7–8 та 12–16 добу спостерігалось достовірне ($P < 0,05$) його зменшення, але його вміст на момент клінічного видужання залишався на 33 % вищим ($P < 0,05$) ніж контрольні величин. У хворих на сепсис, динаміка змін цитокіну була подібною до цитокіна ІЛ-1 β : більш ніж в 3 рази вищий при госпіталізації, певне зростання ($P > 0,05$) на 7–8 добу та перевищення в 1,5 разу ($P < 0,05$) на 12–16 добу. Зазначені зміни прозапальних цитокінів свідчать про важливу роль цитокінових медіаторів у підтримці гомеостазу.

Вміст ІЛ-6 у хворих на ускладнений СДС залишався високим: він в 1,5–1,2 разу ($P < 0,05$) перевищував контрольні величини. У хворих на сепсис ці зміни були подібними, але більш виразними. Проте достовірної різниці на 12–16 добу післяопераційного періоду у хворих обох груп не виявлено ($P > 0,05$). Це свідчить, що ІЛ-6 корелює зі ступенем активності запалення.

Найбільш виразні зміни у хворих обох груп відзначені при вивченні рівня ІЛ-10. Так, у хворих на ускладнений СДС рівень ІЛ-10 як при госпіталізації, так і на 12–16 добу в 4,1–3,8 разу перевищував контрольні величини, а у хворих на сепсис при госпіталізації був в 11,8 разу більший, ніж контрольні величини та в 2,9 разу більший ($P < 0,05$), ніж у хворих без сепсису. В динаміці дослідження рівень ІЛ-10 був у 1,3–1,4 разу більшим ($P < 0,05$), ніж у хворих на СДС. Тобто, зміни вмісту ІЛ-10 в сироватці крові можуть бути використані, в деякій мірі, для прогнозування тяжкості перебігу захворювання і вибору тактики лікування.

Рівень антизапального цитокіну ІЛ-2 у хворих із гнійно-запальними процесами СДС в динаміці дослідження залишалися близькими до контрольних величин за винятком показника при госпіталізації $-3,7 \pm 0,03$ пкг/л, що на 14 % нижче ($P < 0,05$). У хворих на сепсис вміст ІЛ-2 залишався впродовж всього часу на 20–26 % ($P < 0,05$) нижчим, ніж контрольні величини, проте достовірної різниці з показниками у хворих на СДС не відзначено ($P > 0,05$). Вміст цитокінів у хворих на ускладнений СДС та сепсис представлено в таблиці 1.

Динаміка вмісту цитокінів у хворих з гнійно-некротичними процесами стопи діабетика та сепсисом (M±m)

Показники	Контроль n = 18	Терміни дослідження					
		Гнійно-некротичні процеси СДС			Сепсис Δ		
		При госпіт. n = 34	7-8 доба n = 32	12-16 доба n = 27	При госпіт. n = 26	7-8 доба n = 23	12-16 доба n = 19
IL-1β, пкг/мл	2,3±0,02	4,8±0,04*	3,7±0,02*	2,9±0,03	9,9±0,8**	9,8±0,6**	3,7±0,07**
IL- 2, пкг/мл	4,3±0,03	3,7±0,03*	4,0±0,04*	4,1±0,02	3,2±0,02**	3,4±0,04**	3,4±0,02**
TNF -α, пкг/мл	3,6±0,03	10,2±0,08*	5,9±0,03*	4,8±0,03*	11,3±0,7**	12,1±0,6**	5,4±0,07**
IL- 6, пкг/мл	9,4 ±0,06	9,4±0,6*	14,3±1,2*	14,4±0,9*	13,9±1,3**	16,7±1,4**	10,8±0,8**
IL- 10, пкг/мл	4,1±0,04	16,7±1,4*	16,4±1,3*	15,8±1,1*	48,3±2,7**	21,4±1,6**	20,9±1,4**

Примітки:

* – P < 0,05 відносно контрольних величин;

** – P < 0,05 відносно групи хворих на ускладнений СДС;

Δ – хворі на сепсис, котрі видужали.

Висновки.

1. Порушення цитокінової регуляції у хворих із гнійно-некротичними процесами стопи діабетика та при наявності у них сепсису призводить до розвитку важких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу до імунодепресії.

2. Динаміка змін вмісту цитокінів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від важкості запального процесу.

3. Вірогідно, що надлишок або дефіцит цитокінів у хворих з гнійно-запальними процесами стопи діабетика, свідчить про пригнічення неспецифічного захисту, що може призвести до хронізації процесу.

4. Визначення цитокінового статусу у хворих на ускладнений СДС та при розвитку у них сепсису має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокінів, їх співвідношення віддзеркалює інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенаторно-відновлювальних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

5. Вважаємо, неможливо вести мову про безпосередню діагностичну цінність визначення цитокінового статусу у хворих на ускладнений СДС та при розвитку сепсису, беручи до уваги його непатогномонічні відхилення, що, однак, не виключає його опосередкованого значення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестаков, А.А. Александров [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 5. — С. 4—72.
2. Беляева О.А. Оптимизация комплексного лечения гнойно-некротических процессов у больных синдромом диабетической стопы / О.А. Беляева, В.В. Крыжевский, Л.И. Рябинец // Клінічна хірургія. — 2014. — № 11.3. — С. 3—7.
3. Гаджиев Дж. Н. Состояние цитокінового статусу у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / Дж. Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н. Дж. Гаджиев // Хирургия. — 2015. — № 5. — С. 56—58.
4. Коррекция иммунных нарушений у больных с синдромом диабетической стопы при гнойно-некротическом поражении / С.Д. Шаповал, М.М. Софилканич, В.О. Белинская [и др.] // Клінічна хірургія. — 2013. — № 11. — С. 44—45.
5. Мюррей П. Молекулярные и немолькулярные методы в диагностике инфекций кровотока / П. Мюррей // Симпозиум: Сепсис и инфекции кровотока. — XVI Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии. — Москва, 22 мая 2014.
6. Насиров М.Я. Взаимосвязь содержания цитокінов ИЛ-6 и ФНО-α в крови с биохимическими показателями при экспериментальной механической желтухе / М.Я. Насиров, Г.Ш. Гараев, С.А. Алекберова // Хирургія України. — 2016. — № 2(58). — С. 61—64.
7. Нелаева А.А. Роль провоспалительных цитокінов в развитии и прогрессировании микро-и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова, Е.С. Хоботова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 9—12.
8. Blakytyn R. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcer / R. Blakytyn, E.B. Jude // Int. J. Low. Extrem. Wounds. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 95—104.
9. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41, № 2. — P. 580—637.
10. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M.M. Levy, R.P. Dellinger, S.R. Townsend [et al.] // Intensive Care Med. — 2010. — Vol. 36, № 2. — P. 222—231.

S.D. SHAPOVAL, A.V. TRYBUSHNYI, I.L. SAVON, L.L. VORONTSOVA

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Outpatient Surgery, Surgical Infection and Ultrasonography, Zaporizhzhia

CHANGES CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH COMPLICATED DIABETIC FOOT SYNDROME AND IN THE DEVELOPMENT OF SEPSIS

The study involved 713 patients with complicated diabetic foot syndrome, which in 9.1% of cases (65 patients) were burdened by disease sepsis. All patients suffered from diabetes type II, and the co-morbidities, sex and age group of patients with complicated DFS and the group of patients with sepsis are representative. Postoperative mortality in patients with complicated DFS was 3.4% in patients with sepsis - 60%. The level of systemic cytokine TNF- α , IL-inflammatory cytokines 1 β , IL-6, IL-10, IL-2 anti-inflammatory determined dynamics: at hospitalization, 7-8 and 12-16 day post-operative period. Found that dynamic content changes of cytokines in the blood serum demonstrates the dependence of the imbalance of these parameters on the severity of inflammation. Determination of cytokine status has important prognostic value as the content of pro-and anti-inflammatory cytokines, their value reflects the intensity of destructive alternative and recovery processes, and the dynamics of disease progression.

Key words: complicated diabetic foot syndrome, sepsis, mortality, cytokine status

Стаття надійшла до редакції: 17.05.2016 р.