

## Клінічна ефективність “Кріокорду С” в комплексному хірургічному лікуванні гнійно-некротичних процесів при синдромі діабетичної стопи

Я.О. Попович

Івано-Франківська міська клінічна лікарня №1

На сьогоднішній день невинне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) набуло глобальної епідемії [7, 13], і уже в 2010 році кількість хворих збільшиться з 150 до 230 млн [11].

Несприятливий фон і тяжкість неминучих ускладнень ЦД з боку нервової системи, судин і периферичної мікроциркуляції крові сприяють розвитку інфікованих виразок, або гангрени стопи, викликають необхідність високої ампутації нижньої кінцівки [4, 9, 12]. Тому необхідна розробка нових технологій, які б забезпечували адекватну корекцію змін бодіогомеостазу та покращували ефективність хірургічного лікування гнійно-некротичних процесів при синдромі діабетичної стопи (СДС) [1, 4, 10]. Альтернативним шляхом профілактики та лікування ускладнень ЦД є клітинна та тканинна трансплантація кріоконсервованих ембріональних стовбурових клітин,  $\beta$ -клітин фетальної підшлункової залози, кріоплаценти [5, 6]. Особливе місце у клітинній і тканинній терапії належить кордовій крові (КК), аутолітична плазма якої містить понад 60 специфічних біологічно активних речовин (монокінів, інтерлейкінів, ферментів, гормонів, амінокислот і колоніестимулюючих факторів), які при введенні в організм чинять репаративну, імуномодельючу, імуностимулюючу, протизапальну та відновну дію [5, 6, 8, 10]. В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України на основі КК створено препарат “Кріокорд С”, який успішно застосовували в акушерсько-гінекологічній та офтальмологічній практиці [2, 3, 5, 8]. Однак даних про результати його вико-ристання у лікуванні ускладнень СДС в досліджених літературних джерелах ми не знайшли.

Мета дослідження – вивчити вплив “Кріокорду С” на показники білкового спектра, вмісту імуноглобулінів G, A, M в сироватці крові; розробити схеми застосування препарату в залежності від цих змін та важкості клінічного перебігу гнійно-некротичних процесів і покращити результати лікування СДС.

### Матеріали і методи

Проведено аналіз результатів комплексного лікування 75 хворих ЦД I та II типів ускладненим

*Адреса для кореспонденції:* Попович Я.О., Міська клінічна лікарня №1, вул. Машейки, 34, м. Івано-Франківськ, Україна 76000; тел.: +38 (03422) 3-21-91, e-mail: clinic1@il.if.ua

СДС I–V ст. за класифікацією Meggit-Wagnera.: I тип ЦД був у 13 хворих; з I-II ст. – 6; III ст. – 4; IV-V ст. – 3; II тип був у 62 хворих з СДС; I-II ст. – 11; III ст. – 16; IV-V ст. – 35. Хворих було поділено на дві групи. Першу (контрольну) групу склали 45 хворих з СДС I-V стадії, яким проводили загальноприйняте комплексне хірургічне лікування, що включало корекцію дози і частоти введення інсуліну, поєднану антибіотикотерапію, дезінтоксикаційну, вітамінотерапію, дезагрегантну терапію при показаннях: розтин гнійників, некректомія, мікроампутація та висока ампутація стегна.

До другої (основної) групи (30) хворих, поряд з комплексним загальноприйнятим лікуванням застосували “Кріокорд С”, який отримували з низькотемпературного банку ембріонального та плацентарного біоматеріалу ІПКіК НАН України. Хворим з I-II ст. СДС (9) “Кріокорд С” вводили по 1 мл внутрішньом’язево на протязі 10 діб, III ст. СДС (11) призначали “Кріокорд С” в дозі 1 мл, який з метою посилення інтенсивності дії вводили внутрішньовенно (крапельно) на 100 мл фізіологічного розчину щоденно на протязі 10 діб. Хворим з IV-V ст. СДС (10) за 2-4 дні до розтину гнійників чи виконання мікро- та економних ампутацій і в післяопераційному періоді препарат вводили в дозі 2 мл на 150-200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно, всього 10 інфузій.

Усім хворим проводили загально клінічні, біохімічні аналізи, визначали глюкозу в плазмі крові, вміст глікозельованого гемоглобіну, застосовували інструментальні методи дослідження: реовазографію, капіляроскопію, доплерографію судин. Частині хворих (45) запропоновано більш складне обстеження: вивчення білкового спектра сироваткового білка методом диск-електрофорезу (ДЕФ) в поліакріламідному гелі (ПААГ) в 25-27 фракціях з визначенням білків гострої фази та визначенням загальної кількості імуноглобулінів G, A, M за Manchini та в окремих фракціях диск-електрофоретам в ПААГ за М.Д. Василюком (1986).

### Результати та обговорення

У хворих з СДС I-II ст., клінічними проявами яких були поверхневі та більш глибокі інфіковані виразки пальців, п’ятки, підошовної ділянки, відмічено виражену симптоматику, що характеризувалась мерзлякуватістю стоп із вираженим

бодем при ходьбі. Місцева температура знижувалась більше 2°C та зростав час “ішемічної плями” до 4-5 с ( симптом Леньель-Лавестіка). Глюкоза плазми крові протягом доби була нестабільною з середнім показником  $13,48 \pm 0,30$  ммоль/л при нормі  $4,30 \pm 0,09$  ммоль/л. Достовірно ( $P < 0,05$ ) підвищувався рівень глікозельованого гемоглобіну до  $9,92 \pm 0,28$  % при нормі  $3,82 \pm 0,01$ %. Кількість капілярних петель нігтевих валиків, неуражених виразками пальців стопи зменшувалась в 2-2,5 рази (до 6-8 при нормі 16-20) в полі зору. Реографічний індекс знижувався на 20-30%. При вивченні білкового спектру сироватки крові нами виявлено гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію. Відмічено зміни кількісного вмісту білків гострої фази: збільшення  $\alpha_1$ -антитрипсину до  $2,92 \pm 0,41$ % (при нормі  $2,11 \pm 0,384$ ), церулоплазміну до  $2,8 \pm 0,3$ % (при нормі  $1,52 \pm 0,54$ %), фібриногену в 2 рази при значному зниженні фракції  $\alpha_1$ -ліпопротеїну та  $\alpha_1$ -кислого глікопротеїну ( $P < 0,05$ ). Кількісний вміст трансферину зменшувався до  $8,96 \pm 0,4$ % ( $10,38 \pm 0,47$ %). Відмічено зростання інгібітора протеаз (26 фракція)  $\alpha_2$ -макроглобуліну, яке становило  $3,98 \pm 0,36$ % при нормі  $2,80 \pm 0,42$ %. Значно зростав вміст  $\beta$ -ліпопротеїну (27 фракція). Це вказує на значні зміни в системі антиоксидантного захисту і необхідність корекції інгібіторами протеаз та застосування  $\beta$ -ліпофолієвої кислоти (берлітону).

При вивченні показників гуморального імунітету у хворих з I-II ст. СДС загальна кількість IgG і IgM зростала на 25-30 % при незначному зниженні вмісту IgA. Особливо виражені зміни імунoglobulinів були в окремих фракціях ДЕФ в ПААГ і визначилась зростанням кількості IgG в 2-3 рази в крупнопористому гелі (КП), де він представляв імункомплекс із антитілами. Зростала також його кількість в фракціях 26-24 в 1,5-2 рази (комплекс IgG з мікробними антигенами), особливо при інфікованих виразках. Разом з тим значно зменшувалась кількість IgG в фракціях 23-21, де розміщені антитіла природного захисту IgA з'являвся в КП гелі, хоча в нормі він розміщений від 25 до 23-ї фракції ДЕФ. При наростанні розповсюдженості і важкості гнійно-некротичного процесу (III – V ст. СДС) показники білків гострої фази та імунoglobulinів значно змінювались, наступало їх виснаження, особливо  $\alpha_2$ -макроглобулінів, значним зниженням вмісту сироваткового IgA, за рахунок його переходу у „вогнище” запалення та збільшення IgM, за рахунок імункомплексів в КП гелі. При лікуванні хворих з СДС I-II ст. загальноприйнятною методикою (контрольна група) строки лікування до повної епітелізації раневого процесу становили  $32 \pm 5,2$  дні. У 9 хворих (основна група) з СДС I-II ст. на тлі загально-

прийнятого лікування, яким на протязі 10 діб вводили “Кріокорд С” по 1 мл внутрішньом’язево, вже з 3-4 дня відмічено стабілізацію глікемічної кривої, значно зменшувалась альтерація тканин та кількість гнійних виділень, більш чітко обмежувалось перифокальне запалення. На 6-8 добу добова доза інсуліну була знижена на 20-35%, а з 10 доби – на 30-35% при утриманні вмісту глюкози в плазмі крові до 5,5-6,7 ммоль/л. Відмічено зменшення кількості БГФ на 8-10 добу в порівнянні з контрольною групою ( $\alpha_1$ -антитрипсин та  $\alpha_2$ -макроглобулін ( $P < 0,05$ )). Під впливом “Кріокорду С” кількість церулоплазміну зменшувалась з  $2,8 \pm 0,3$  до  $1,8 \pm 0,2$ % ( $P < 0,01$ ). Вміст трансферину наближався до норми, що вказувало на покращення системи антиоксидантного захисту. Вдвічі зменшувалась кількість IgG в КП гелі у фракціях 26-24, а вміст IgA та IgM наближався до норми.

При III ст. СДС з глибокими гнійно-некротичними процесами підошовної ділянки, півх сухожилків, кісток, мілких суглобів, в обох групах хворих виконували розтин та дренажування гнійників, некротомію, мікроампутацію, застосовували антибіотики широкого спектра дії, дезінтоксикаційну терапію. У 11 хворих на фоні цієї ж терапії проводили щоденно внутрішньовенне крапельне введення “Кріокорду С” по 1 мл на 100 мл фізіологічного розчину. Вже з 3-4 доби клінічно відмічено значне зменшення перифокального запалення тканин та набряку тканин в порівнянні з контрольною групою, зменшились явища загальної інтоксикації, достовірно знизився індекс інтоксикації, визначений за Кальф-Каліфон ( $P < 0,05$ ), на 8-9 добу кількісний вміст БГФ  $\alpha_1$ -антитрипсину, фібриногену, церулоплазміну та  $\alpha_2$ -макроглобуліну достовірно зменшувалась в порівнянні з контролем на 35-40%, стабілізувались показники гуморального імунітету. На 12-14 добу рани очистились, з’явилися грануляційні тканини, в контролі ці зміни спостерігались з 20-22 доби. При IV-V ст. СДС з розповсюдженим гнійно-некротичним ураженням всіх складаючих тканин стопи в обох групах з метою підготовки до економної ампутації проводили в обох групах масивну дезінтоксикаційну терапію із застосуванням дезагрегантів, внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення антибіотиків широкого спектра дії з ретельною корекцією вмісту глюкози в плазмі крові, внутрішньовенним та підшкірним введенням простого інсуліну. У 10 хворих на протязі 3-4 днів до операції та 6-7 днів після операції (всього 10 інфузій) застосовували “Кріокорд С”, який вводили по 2 мл на 200 мл 0,9% розчину хлориду натрію внутрішньовенно. У всіх хворих відмічались виражена інтоксикація, гіпохромна анемія, виснаження природних інгібіторів протеаз фібринолітичної

системи:  $\alpha_1$ -антитрипсину до  $1,3 \pm 0,22\%$  та  $\alpha_2$ -макроглобуліну до  $1,6 \pm 0,18\%$ , що сприяло підсиленню тромбування мікро- та макроциркуляторного русла стопи і виникненню гангрени. Незважаючи на інтенсивну терапію та виконання економних ампутацій у 3 хворих першої групи з 28 було виконано високу ампутацію стегна з летальним наслідком (2-х з них). У другій (основній) групі з 10 хворих, яким на тлі комплексного хірургічного лікування застосували "Кріокорд С" у 9 на 8-9 добу вдалось досягти обмеження гнійно-запального процесу на рівні стопи і тільки у одного була виконана ампутація стегна. У хворих, які отримували "Кріокорд С" уже на 15-18 добу фаза ексудації ранового процесу переходила в фазу проліферації з появою на 24-26 добу вінчика епітелізації рани, швидше стабілізувались показники глікемічного профілю та поступово зменшувалась добова доза інсуліну. В контрольній групі ці фази перебігали в'яло, вимагали декількох некретомій, розтин гнійних кишень, їх дренажування, грануляція починалась з 28-30 доби.

### Висновки

1. Синдром діабетичної стопи проявляється у різних місцевих трофічних та гнійно-некротичних процесах, які супроводжуються важкими порушеннями бодіогомеостазу і характеризуються глікемією, інсулінорезистентністю, змінами білків гострої фази, особливо пригніченням природних інгібіторів протеаз, фібринолітичної системи  $\alpha_1$ -антитрипсину та  $\alpha_2$ -макроглобуліну, зростанням вмісту фібриногену, значними змінами гуморального імунітету і вимагає корекції їх при комплексному хірургічному лікуванні.

2. Препарат кріоконсервованої кордової плазми "Кріокорд С" має стабілізуючий ефект бодігемостатичних змін і сприяє покращенню репаративних процесів, володіє імуномодулюючою дією, прискорює перебіг фаз ранового процесу та заживлення ран на 10-15 днів раніше, ніж в контрольній групі хворих.

### Література

1. Антонюк С.М., Міміношвілі О.І., Свиридов М.В. та ін. Клітинно-тканинна терапія в комплексному хірургічному лікуванні ранового процесу у хворих з ускладненими формами діабетичної стопи // Трансплантологія.– 2004.– Т.7, №3.– С. 229-232.
2. Берегова Ю.П. Порівняльний вплив Кріокорду С і біотиту в профілактиці патології органів репродуктивної системи // Трансплантологія.– 2003.– Т.4, №1.– С. 53-54.
3. Венгер Г.Ю., Солдатова А.М., Ульянова М.А. та ін. Досвід клінічного застосування препарату "Гемокорд" в офтальмологічній практиці // Трансплантологія.– 2003.– Т. 4, №1.– С. 7-9.
4. Василюк М.Д., Попович Я.О., Шевчук А.Г. Комплексне хірургічне лікування хворих із синдромом діабетичної стопи методом застосування трансплантації кріоконсервованих тканин плаценти та препаратів кордової крові // Трансплантологія.– 2005.– Т. 8, №1.– С. 82-84.
5. Грищенко В.И., Прокопюк О.С. Перспективы и возможности использования плацентарной крови // Мед. вести.– 1997.– №4.– С. 26-27.
6. Гольцев А.Н., Калиниченко Т.А. Пуповинная кордовая кровь человека, как источник гемопоэтических клеток для клинического их применения. Часть I. Характеристика гемопоэтического потенциала // Пробл. криобиологии.– 1998.– №2.– С. 2-21.
7. Корпачов В.В. Инсулин и инсулинотерапия.– Киев: Триумф, 2001.– 454 с.
8. Ліпіна О.В., Прокопюк О.С., Оченашко О.В., Прокопюк В.Ю. До питання створення препарату "Кріокорд С" // Трансплантологія.– 2003.– Т. 4, №1.– С. 36-38.
9. Ляпис М.О. Герасимчук П.О. Синдром стопи діабетика.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.– 276 с.
10. Турчин І.С., Ларін О.С., Дроздович І.І., Сидоренко Л.М. Нові методи лікування ендокринопатій та їх ускладнень // Трансплантологія.– 2004.– Т. 7, №3.– С. 367-370.
11. Amos A.F., Mc Carthy D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complication: estimates and projections to the years 2010 // Diabet. Med.– 1997.– Vol. 4.– P. 1-85.
12. Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P. The Foot in Diabetes.– J. Wiley I Sons Inc., 2000.– 364 p.
13. Reybek U.E. The epidemiology of the diabetic foot problems // Diabetic Medicine.– 1996.– Vol. 13.– P. 6-11.