

*Ю.К. Абаев*

## **Сахарный диабет и раневое заживление**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Представлены экспериментальные и клинические данные раневого заживления у больных сахарным диабетом. Освещаются лечебные мероприятия, направленные на оптимизацию раневого заживления, позволяющие уменьшить риск развития осложнений у данных пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, раневое, заживление.

По данным ВОЗ, количество больных сахарным диабетом составляет 3 шара, из них каждый второй является потенциальным пациентом хирургического стационара [19]. Так, пациенты диабетом составляют от 6 до 20% больных в любом госпитале США. В промышленно-развитых странах от 10 до 20% населения старше 60 лет страдают сахарным диабетом [17]. В республике Беларусь около 4% населения болеют сахарным диабетом, причем у 3% из них выполняют ампутации нижних конечностей [2]. Нарушения углеводного обмена у 80% пациентов с сахарным диабетом приводят к развитию диабетических ангиопатий с преимущественной локализацией в нижних конечностях и образованием хронических, медленно заживающих язв [1]. После открытия инсулина результаты лечения хирургических заболеваний у больных сахарным диабетом значительно улучшились. Однако уровень послеоперационных раневых осложнений у данной категории пациентов все еще составляет от 6 до 40% [4]. Считается, что у больных диабетом имеет место нарушение процесса раневого заживления, хотя до сих пор не изучены все особенности диабета, лежащие в основе такой предрасположенности. Существует 10% среди всех больных диабетом) и диабет II типа (около 90%).—диабет I типа (5 При обоих типах заболевания имеют место расстройства метаболизма углеводов, белков и жиров связанные с нарушением продукции или утилизации инсулина [7]. Гипергликемия и гликозурия не обязательно являются симптомами диабета и могут носить симптоматический характер, как реакция на стрессовую ситуацию. В настоящее время такие пациенты встречаются все чаще. К типичным осложнениям у больных диабетом обоих типов относятся сосудистые и нейропатические заболевания [11]. Открытие инсулина в 1922 г. произвело переворот в лечении диабета и позволило значительно расширить хирургическую помощь больным диабетом. Однако, несмотря на значительные достижения, больные диабетом и в настоящее время в ряде случаев все еще имеют более высокий уровень раневых осложнений. Экспериментальные исследования процесса раневого заживления при диабете в большинстве случаев выполняются на модели диабета, полученной у лабораторных животных при помощи аллоксана или streptozotocin. При изучении заживления ран у лабораторных животных (мыши, хомяки, крысы) с диабетом I типа обнаружено снижение числа полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ), увеличение отека, снижение численности фибробластов, коллагенового синтеза,

прочности ран, а также уменьшение образования грануляционной ткани. У животных получавших инсулин все показатели были лучше. Причем при назначении инсулина в течение первых 8 ч после нанесения раны процесс раневого заживления улучшался (увеличивалось количество ПЯЛ, фибробластов и образование коллагена) даже в условиях неполной нормализации уровня глюкозы в крови животных. В то же время при изучении прочности ран через 8 недель после травмы, было обнаружено, что необходим уровень глюкозы в крови близкий к нормальному для восстановления коллагенового синтеза у животных с гипергликемией.

A. Prakash et al. [20] сообщили о снижении прочности ран у инсулиндефицитных животных. W.H. Goodson и T.K. Hunt [13] обнаружили уменьшение содержания коллагена в ранах у животных с диабетом в которые были имплантированы специальные цилиндры. E.R. Arguilla et al. [3] исследовали заживление колотых ран глаза у инсулиндефицитных крыс. Эти раны эпителизировались в течение 72 ч. Авторы установили, что наибольшее снижение коллагенового синтеза наблюдалось у крыс с диабетом. Назначение инсулина способствовало уменьшению этих отклонений.

W.H. Goodson и T.K. Hunt [14] установили, что у животных с диабетом назначение инсулина большее значение имеет на ранних стадиях процесса раневого заживления. Ранняя фаза заживления, в течение которой назначение инсулин имеет решающее значение, является периодом воспалительного ответа. Обнаружение нарушений в этой фазе у животных с диабетом коррелирует с известными данными о нарушении функциональной активности лейкоцитов у больных диабетом. При этом имеет место снижение хемотаксиса, фагоцитоза и внутриклеточного киллинга.

Исследования свидетельствуют, что расстройства заживления раны в период воспалительной фазы, особенно элиминация макрофагов, описанная S. Leibovich и R. Ross [18], является непосредственной причиной последующего нарушения пролиферации фибробластов и синтеза коллагена. Таким образом, неудовлетворительное заживление ран у пациентов с диабетом может быть связано с дефектом воспалительного ответа [6]. То, что дефицит инсулина большее влияние оказывает в фазе воспаления и меньше влияет на коллагеновый синтез, подтверждается результатами исследований на клеточных культурах ткани. Инсулин стимулирует синтез РНК и неколлагенный синтез белка фибробластами в тканевых эксплантатах, при этом только минимально воздействуя на синтез коллагена и ДНК.

D.V. Villie и M.L. Powers [26] показали, что синтез коллагена фибробластами в тканевой культуре пропорционален наличию глюкозы в тканевом субстрате и что присутствие инсулина не оказывает влияния на этот процесс. Имеются клинические сообщения об ускорении заживления ран при местном применении инсулина. Однако явное отсутствие эффекта инсулина на синтез коллагена *per se* позволяет усомниться в результатах этих исследований.

При введении инсулина в сетчатые цилиндры, имплантированные в раны, не обнаружено положительного эффекта ни в сроках отложения коллагена ни в 8 недельного—утилизации глюкозы. При исследовании раневого заживления у

мышей 6 возраста с диабетом взрослого типа и тучностью также установлено нарушение заживления ран. В частности меньше образовывалось коллагена. Причем назначение инсулина в дозе адекватной для коррекции гипергликемии не улучшало процесс раневого заживления. Эти данные имеют большое значение для разработки методов адекватного лечения больных диабетом в послеоперационном периоде. Следует не только контролировать гипергликемию, но и выяснять, имеется ли у пациента дефицит инсулина или инсулиновая резистентность [15].

Большинство клинических исследований по раневому заживлению у больных сахарным диабетом посвящено изучению функциональной активности ПЯЛ. Несмотря на большое количество исследований по изучению функции ПЯЛ, большинство из них посвящено фагоцитозу и внутриклеточному киллингу. Авторы в своих работах обычно объединяют больных с диабетом I и II типа. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что при гипергликемии наблюдается нарушение способности ПЯЛ осуществлять эффективный фагоцитоз и внутриклеточный киллинг.

Одновременно установлено, что фагоцитарный и микробицидный эффекты могут быть оптимизированы коррекцией уровня глюкозы в крови при использовании экзогенного инсулина, а также при применении оральных гипогликемических агентов (ОГА). Однако в ряде исследований показано, что хотя фагоцитоз и бактериальный киллинг ПЯЛ улучшались при снижении уровня глюкозы в крови, все же эти функции лейкоцитов полностью не нормализовались. Авторы этих исследований полагают, что нарушения фагоцитоза и киллинга ПЯЛ у больных диабетом могут быть обусловлены как наследственными дефектами ПЯЛ, так и патологическими уровнями глюкозы и инсулина. Возможно, что в основе данных расстройств функции ПЯЛ лежит дефицит внутриклеточного образования макроэргических соединений, нарушение опсонизации бактерий и снижение синтеза лецитина, необходимого для восстановления клеточной мембраны в процессе фагоцитоза.

реакциям, –Меньше исследований посвящено адгезии ПЯЛ и хемотаксису предшествующим фагоцитозу. Как результат травмы, в течение фазы воспаления лейкоциты прилипают к сосудистому эндотелию. J.D. Bagdade et al. [5] продемонстрировали *in vitro* нарушение адгезии ПЯЛ, которое было ликвидировано при снижении уровня глюкозы крови в крови. Этот эффект был достигнут как у пациентов, получавших инсулин (диабет I типа), так и у пациентов с диабетом II типа, которые получали Tolazamide (ОГА). Сообщается о дефекте хемотаксиса ПЯЛ у больных диабетом, обусловленном дефицитом определенных клеточных и сывороточных факторов. Экспозиции инсулина и определенных концентраций глюкозы *in vitro* и *in vivo* улучшает хемотаксис ПЯЛ, однако данные эффекты не являются последовательными.

D.M. Molenaar et al. [21] изучали хемотаксис у больных диабетом I типа и здоровых родственников и обнаружили нарушение хемотаксиса у последних, что позволяет предположить наличие врожденного генетического дефекта ПЯЛ у больных диабетом, а также у их родственников. R.H. Drachman et al. [10] обнаружили возрастание *in vivo* чувствительности к пневмококку типа 25 у крыс

с аллоксановым диабетом. Данные авторы установили *in vitro* снижение активности фагоцитоза пневмококков лейкоцитами от крыс-диабетиков по сравнению со здоровыми животными.

В то же время было показано, что лейкоциты от опытных животных функционировали как нормальные при помещении их в сыворотку здоровых крыс. При добавлении глюкозы в нормальную сыворотку, вследствие чего осмолярность ее возрастала, опять имело место снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, – полученных как от опытных, так и от здоровых крыс. Авторы сделали заключение, гипергликемия может способствовать ингибированию фагоцитоза бактерий. В целом, исследования, посвященные раневому заживлению у больных сахарным диабетом, свидетельствуют о нарушении функциональной активности ПЯЛ, нарушении воспалительного клеточного ответа, снижении коллагенового синтеза и прочности ран. Однако при адекватно корригируемой гипергликемии данные нарушения могут быть значительно уменьшены [9].

К факторам риска способствующим развитию раневых осложнений у больных диабетом относятся возраст, тучность, сосудистые заболевания и нейропатия. Существует большая литература, посвященная окклюзионным заболеваниям сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Хотя точные механизмы лежащие в основе ускорения развития атеросклероза при диабете не ясны, развитие гипоксии, нарушение питания тканей, связанные с сосудистой патологией у пациентов с диабетом вносят дополнительный риск и способствуют развитию раневых осложнений у пациентов с диабетом как I, так и II типа. Окклюзия крупных сосудов при атеросклерозе нередко имеющем место при диабете является одним из важных факторов, способствующих развитию язв и гангрены нижних конечностей.

Микроваскулярная патология, наблюдающаяся у пациентов с диабетом характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров, что приводит к возрастанию капиллярной проницаемости. Развивающееся при этом расстройство микроциркуляции способствует нарушению раневого заживления посредством снижения миграции лейкоцитов, доставки нутриентов и кислорода. S. Goldenberg et al. [12] описали эндотелиальную пролиферацию и schiff-позитивные интрамуральные отложения в артериолах у 92% исследованных больных диабетом. Они также обнаружили более периферическое образование гангрены нижней конечности у больных диабетом по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом и предположили, что данная особенность связана с описанными сосудистыми изменениями. Отложения в артериолах были сходны с отложениями, обнаруженными ранее в почках у больных диабетом.

M.D. Siperstein [24] предположил, что утолщение базальной мембраны капилляров является первичным сосудистым повреждением у пациентов с диабетом. С возрастом, утолщение базальной мембраны капилляров наблюдается приблизительно у 90% больных диабетом. В то же время было выявлено, что утолщение базальной мембраны капилляров является нормальным процессом при увеличении возраста и у здоровых людей. Кроме того, утолщение базальной мембраны в капиллярах наблюдается не у всех пациентов с диабетом.

Например, оно обнаружено только у 30% больных ювенильным диабетом. Таким образом, до конца еще не выяснено, является ли диабетическая ангиопатия причиной или следствием нарушения раневого заживления.

Исследования показывают, что микроциркуляторное русло при диабете может функционировать адекватно. Было продемонстрировано возрастание сосудистой проницаемости  $^{131}\text{I}$  и  $^{51}\text{Cr}$  EDTA при измерении капиллярной диффузии на предплечье у больных диабетом. При измерении проницаемости диффузия в сосуды  $^{133}\text{Xe}$ , инъецированного в мышцу передней поверхности голени, была более высокая у больных диабетом. Сходные результаты были получены в исследованиях при использовании  $^{131}\text{I}$  и меченного альбумина.

Предполагается, что возрастание проницаемости может быть основным нарушением, обусловленным утолщением базальной мембраны капилляров, которое, вероятно, является следствием возрастания ультрафильтрации плазмы. При изучении перфузии кожи в области раны после локального введения  $^{133}\text{Xe}$  на переднем и заднем участках кожных лоскутов до и после ампутации ниже коленного сустава обнаружено увеличение перфузии после операции у пациентов, не страдающих диабетом. Хотя уровень перфузии был несколько ниже у больных диабетом, все же возрастание перфузии наблюдалось и у них.

G. Rayman et al. [23] использовали датчик Doppler для оценки микроциркуляции в поверхностных слоях кожи после нанесения раны у больных диабетом I типа, не имевших заболеваний крупных сосудов и у пациентов, не страдающих диабетом. Производилось измерение микроциркуляции в ответ на термическую травму стопы и механическую травму (пункция иглой) передней стенки живота. Было обнаружено возрастание микроциркуляторного кровотока в коже в обеих группах пациентов, однако ответ на травму был значительно ниже в группе больных диабетом. Уровень возрастания кровотока был обратно пропорционален длительности диабета. При этом у больных не было выявлено корреляции между уровнями глюкозы в крови и кровотока в коже.

Предполагается, что снижение гиперемии кожных покровов у пациентов с диабетом может быть связано с нарушением продукции локальных вазоактивных медиаторов.

W.H. Goodson и T.K. Hunt [16] установили, что возрастание капиллярной проницаемости, связанное с микроангиопатией является физиологическим ответом на ранних этапах воспалительной фазы процесса раневого заживления. Так как утолщение базальной мембраны капилляров связано с длительностью диабета, этот дефект может не выявляться в новообразованных капиллярах ран больных диабетом.

G.C. Viberti et al. [23] предполагают, что нарушение сосудистой проницаемости может быть уменьшено при использовании инсулина. Установлено, что альбуминурия у диабетиков даже при длительном существовании заболевания может быть уменьшена в течение 24-часового периода инфузии инсулина. Этот эффект может быть достигнут даже при наличии признаков сосудистого поражения сетчатки, что обычно свидетельствует о присутствии сходных гломерулярных поражений. Однако наличие гистологических изменений в сосудах не обязательно коррелирует с функциональными нарушениями, а

функциональные расстройства могут быть скорректированы дополнительным назначением инсулина. Необходимы дальнейшие исследования для установления значения микрососудистой патологии в процессе раневого заживления и установления роли вазоактивных медикаментов в оптимизации заживления ран при диабете.

Существует еще ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на раневое заживление у пациентов с диабетом. Снижение вибрационной и болевой чувствительности делает больных диабетом мало- или нечувствительными к боли при небольших кожных повреждениях, чаще на стопе. Это способствует небрежному отношению к травме и инфекционным проявлениям, когда они еще мало выражены. Следствием является увеличение существующего повреждения и нередко образование хронического изъязвления на стопе [20]. В связи с расстройствами процесса раневого заживления, больные диабетом имеют повышенную склонность к развитию инфекционного процесса конечностей, чаще нижних. Многие авторы указывают на значительную частоту грамотрицательных и анаэробных бактерий, выделяемых из гнойных очагов у данных пациентов. Во многих случаях наблюдаются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, при этом практически никогда не обнаруживаются чистые культуры стафилококков или стрептококка [8].

Таким образом, специфические расстройства обмена, нейропатия, атеросклеротическая окклюзия крупных сосудов, ангиопатия малых сосудов, повышенная чувствительность к инфекции оказывают повреждающее воздействие на процесс раневого заживления у больных диабетом. Однако адекватное лечение основного заболевания с выяснением специфических особенностей его течения у данного пациента и коррекцией гипергликемии позволяют оптимизировать процесс раневого заживления и существенно снизить риск послеоперационных раневых осложнений у больных диабетом.

## **Литература**

1. Светухин, А. М. Комплексное хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы / А. М. Светухин, М. В. Прокудина // Хирургия. 1998. № 10. С. 64–67.
2. Чур, Н. Н. Лечение больных с синдромом диабетической стопы / Н. Н. Чур // Здоровоохранение. 1998. № 3. С. 8–11.
3. Arguilla, E. R. Wound healing: A model for the study of diabetic angiopathy / E. R. Arguilla, F. J. Weringer, M. Nakajo // Diabetes. 1976. Vol. 25. P. 811–813.
4. Apelqvist, J. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer / J. Apelqvist, J. Castenfors, J. Larsson // Diabetes Care. 1989. Vol. 12. P. 373–378.
5. Bagdade, J. D. Impaired granulocyte adherence in mildly diabetic patients - effects of Tolazamide treatment / J. D. Bagdade, E. Walters // Diabetes. 1980. Vol. 29. P. 309–312.
6. Boulton, A. J. The diabetic foot: a global view / A. J. Boulton // Metab. Res. Rev. 2000. Vol. 16 (Suppl. D). S. 2–5.

7. Boyko, E. J. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer: the seattle diabetic foot study / E. J. Boyko [et al.] // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1036–1042.
8. Caballero, E. Diabetic foot infections / E. Caballero, R. G. Frykberg // *J. Foot Ankle Surg.* 1998. Vol. 37. P. 248–255.
9. Caputo, G. M. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes / G. M. Caputo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 854–860.
10. Drachman, R. H. Studies of the effect of experimental nonketonic diabetes mellitus on antibacterial defense - I demonstration of a defect in phagocytosis / R. H. Drachman, R. K. Root, W. B. Wood // *J. Exp. Med.* 1966. Vol. 124. P. 227–236.
11. Dyck, P. J. Evaluative procedures to detect, characterize, and assess the severity of diabetic neuropathy / P. J. Dyck // *Diabet. Med.* 1991. Vol. 8. P. 8–51.
12. Goldenberg, S. Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus / S. Goldenberg [et al.] // *Diabetes*. 1959. Vol. 8. P. 261–275.
13. Goodson, W. H. Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus / W. H. Goodson, T. K. Hunt // *J. Surg. Res.* 1977. Vol. 22. P. 221–226.
14. Goodson, W. H. Wound healing in experimental diabetes mellitus: importance of early insulin therapy / W. H. Goodson, T. K. Hunt // *Surg. Forum*. 1978. Vol. 29. P. 95–99.
15. Goodson, W. H. Wound healing and the diabetic patient / W. H. Goodson, T. K. Hunt // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979. Vol. 149. P. 600–610.
16. Goodson, W. H. Wound collagen accumulation in obese hyperglycemic mice / W. H. Goodson, T. K. Hunt // *Diabetes*. 1986. Vol. 35. P. 491–497.
17. Laing, P. Diabetic foot ulcers / P. Laing // *Am. J. Surg.* 1994. Vol. 167, № 1A (Suppl.). S. 3–36.
18. Leibovich, S. The role of the macrophage in wound repair / S. Leibovich, R. Ross // *Am. J. Pathol.* 1975. Vol. 78. P. 71–83.
19. Levin, M. E. The diabetic foot. / M. E. Levin, L. W. O'Neal, J. H. Bowker. 5th ed. St. Louis Mosby-Year Book, 1993.
20. Lipsky, B. A. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection / B. A. Lipsky, R. E. Pecoraro, L. J. Wheat // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1990. Vol. 4. P. 409–432.
21. Molenaar, D. M. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives / D. M. Molenaar, P. H. Palumbo, W. R. Wilson. // *Diabetes*. 1976. Vol. 25 (Suppl. 2). P. 880–889.
22. Prakash, A. Studies in wound healing in experimental diabetes / A. Prakash, P. N. Pandit, L. K. Sharma // *Int. Surg.* 1974. Vol. 59. P. 25–31.
23. Rayman, G. Impaired microvascular hyperaemic response to minor skin trauma in type I diabetes / G. Rayman [et al.] // *Br. Med. J.* 1986. Vol. 292. P. 1295–1231.
24. Siperstein, M. D. Diabetic microangiopathy / M. D. Siperstein // *West J. Med.* 1974. Vol. 121. P. 404–416.
25. Viberti, G. C. Effect of blood glucose on urinary excretion of albumin and B2 microglobulin in insulin-dependent diabetes / G. C. Viberti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 300. P. 638–642.
26. Villie, D. B. Effect of glucose and insulin on collagen secretion by human skin fibroblasts in vitro / D. B. Villie, M. L. Powers // *Nature*. 1977. Vol. 268. P. 156–162.