

Комплексне лікування гнійно-некротичних процесів діабетичної стопи (Wagner, 3-4 стадії) з урахуванням гемостазіологічних показників

Мета роботи: вивчити деякі аспекти гемостазу хворих на синдром діабетичної стопи (СДС).

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 63 хворі на СДС, за Wagner 3-4 стадії. Хворих на СДС розділено на 2 групи рівнозначні за гендерними ознаками, віком (59,4±8,3) року. Тривалість захворювання на цукровий діабет становила від 5 до 15 років, у 74 % рівень HbA1c становив (7,9±1,39) %.

Усім хворим проведено загальноприйнятту терапію, малу ампутацію, катетеризацію а. epigastrica inferior. Після 2 поопераційної доби призначали ривароксабан 15 мг два рази на добу, до 10 діб з наступним переходом на 10 мг один раз на добу впродовж 6 міс., діосміну 450 мг, гесперидину 50 мг впродовж 1 міс. I група хворих – 39 осіб – отримувала вищевказану терапію. В II групі хворих – 24 особи – проведено остеоперфорацію великогомілкової кістки ураженої кінцівки.

Результати досліджень та їх обговорення. В обох групах при госпіталізації ТсрО₂ становила (21,3±5,4) мм рт. ст. У 64,3 % хворих визначено підвищення рівня фібриногену в 2 рази з тенденцією наближення до норми на 10 добу. Рівень X фактора крові при госпіталізації склав (0,04±0,004) г/л, (p < 0,01). На 3 добу в I групі хворих при збільшенні ТсрО₂ на 8,8 % і виражених запальних змінах тканин становив (0,04±0,01) г/л. На 10 добу при вторинному загоєнні рани склала (0,02±0,01) г/л, (p < 0,1). В II групі хворих на 3 добу ТсрО₂ зростала на 27 %, X фактор склав (0,04±0,01) г/л. На 10 добу при загоєнні рани X фактор в плазмі становив (0,02±0,01) г/л (p < 0,01), а на 30 добу складав (0,01±0,01) г/л.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи; фібриноген; X фактор; ривароксабан.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Цукровий діабет (ЦД) становить серйозну медико-соціальну проблему в основному за рахунок розвитку діабетичної полінейропатії, ангіопатії і змін в системі мікроциркуляторної ланки гемостазу [1, 2]. Ураження стопи при діабеті є причиною значних страждань пацієнтів і високих витрат суспільства на їх лікування [3]. Щороку понад 1 млн людей хворих на діабет втрачають частину нижньої кінцівки, у світі кожні 20 с проводиться ампутація, якій у 85 % передують виразки [4, 5].

На даний час надається велике значення гемореологічним порушенням у патогенезі розвитку СДС, цукровий діабет є протромботичним станом, який є наслідком підвищення рівня фібриногену [6]. Виявлено прямий взаємозв'язок між рівнем HbA1C і фібриногеном [7].

У сучасній схемі згортання крові активний фактор X (Ха) є центральним фактором протромбінази, який перетворює протромбін у тромбін. В активну форму фактор X перетворюється під дією факторів VII і III (зовнішній, тканинної, шлях утворення протромбінази) або фактора IXa разом з VIIIa і фосфоліпідів з участю іонів кальцію (внутрішній, кров'яної, шлях утворення протромбінази). Вміст фактора X в плазмі становить близько 0,01 г/л. Мінімальний рівень, необхідний для гемостазу – 10 – 20 % [8].

Ривароксабан (Ксарелто®) – перший пероральний прямий інгібітор фактора Ха, який здатний зв'язуватися конкурентно і зворотно як із вільним фактором Ха, так і з фактором Ха, пов'язаним із протромбіназним комплексом. Ривароксабан має високу біодоступність (60–80 %) і досягає піку концентрації в плазмі приблизно через 3 години після приймання. Не рекомендується застосування ривароксабану в пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 15 мл / хв) [9].

Препарат діосмін 450 мг, гесперидин 50 мг (Нормовен, Київський вітамінний завод) має венотонічну та ангіопротекторну дію, підвищує венотонус, зменшує розтяжність вен і веностаз, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і підвищує їх резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік.

Основа лікування пацієнтів на СДС – це науково доведений, багатофакторний підхід, який включає розвантаження ураженої кінцівки, правильний регулярний догляд за виразкою, профілактика і боротьба з інфекцією, нормалізація вуглеводного обміну, при необхідності відновлення кровопостачання кінцівки [10, 11, 12, 13].

Мета роботи: вивчити деякі аспекти гемостазу хворих на СДС для покращення результатів лікування при даній патології.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебували 63 хворі на синдром діабетичної стопи (за класифікацією Р. М. Wagner (1979), у 78 % відповідав 3-4 стадії) і 10 здорових донорів. Дослідження мало порівняльний характер двох груп хворих на СДС і контрольної. Групи були рівнозначними за гендерними ознаками, віком – в середньому (59,4±8,3) року. Тривалість захворювання на цукровий діабет становила від 5 до 15 років, у 74 % була тривала декомпенсація ЦД (HbA1c-(7,9±1,39) %, 7,5/8,0).

Критеріями включення в дослідження були відсутність адекватного для ревазуляризації периферичного судинного русла (на основі ком'ютерної ангіографії), наявність гнійно-некротичного процесу на стопі, надана письмова згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були хворі, яким показана висока ампутація нижньої кінцівки, периферична форма облітеруючого атеросклерозу без цукрового діабету, термінальні стани, хворі, яким в анамнезі було проведено катетеризацію нижньої надчеревної артерії на стороні ураження, гепатит А, В, С, СНІД, відкрита форма туберкульозу легень, онкологічні захворювання.

План дослідження відповідав етичним нормам і нормативним документам, схваленим етичною комісією ЦМКЛ м. Івано-Франківська і полягав у визначенні біохімічних показників крові (креатиніну – 50–115 мкмоль/л, сечовини – 2,5–6,4 ммоль/л), коагулограми, Са 2,20–2,50 ммоль/л (у людей старше 60 р.), Х фактора згортання. Інструментальні методи обстеження – транскутанна напруга кисню, дуплексне сканування і КТ ангіографія судин нижніх кінцівок. Забір крові на дослідження проводився при госпіталізації, на 3,10 і 30 доби.

Алгоритм лікування для усіх хворих включав комплексну загальноприйнятую консервативну терапію, малу ампутацію, катетеризацію нижньої надчеревної артерії із наступною внутрішньоартеріальною інфузією препаратів. Із 2 поопераційної доби призначався препарат ривароксабан в дозі 15 мг два рази на добу, до 10 діб з наступним переходом на 10 мг один раз на добу впродовж 6 міс., препарати мікронізованої форми флавоноїдів (нормовен по 1 табл., 2 рази на добу). І група хворих (39) отримувала вищевказану терапію. В ІІ групі хворих – 24 особи – проведено остеоперфорацію великогомілкової кістки ураженої кінцівки.

Результати досліджень та їх обговорення. В обох групах при госпіталізації транскутанна напруга кисню (ТсрO₂) в середньому ста-

новила (21,3±5,4) мм рт. ст. Рівень креатиніну був в межах вищої границі норми і становив (101,5±3,6) мкмоль/л (87/110) (p<0,01), при показниках сечовини (6,3±3,2) ммоль/л (4,9/8,3) (p<0,1), що давало можливість введення препаратів. На 10 добу рівень вказаних показників мав тенденцію наближення до норми і становив (89,0±3,1) мкмоль/л (80,0/102,0), 5,2±2,3 ммоль/л (4,0/6,2) при (p<0,01). Концентрація Са крові на весь період лікування була в межах норми і становила 2,6±0,3 (2,4/2,9) (p<0,01). У 64,3 % хворих визначено підвищення рівня фібриногену в середньому до 5,8 г/л (4,7/7,0 г/л), (p<0,01) з тенденцією наближення до норми на 3 і 10 добу, які становили (5,1±1,7) г/л (2,8/9,0 г/л), на 10 добу – 3,9±0,7 (2,4/3,1) при (p<0,1).

В І групі на 3 добу на фоні консервативного лікування спостерігали незначний приріст транскутанної напруги кисню (23,6±3,5 мм рт. ст.).

Цікавим видається рівень Х фактора згортання крові. При госпіталізації він становив (0,04±0,004) г/л, (0,03/0,06), при (p <0,01). На 3 добу у І групі при виражених запальних змінах тканин у зоні оперативного втручання і застосуванні лікувальної дози ривароксабану даний показник мав тенденцію до зниження, але залишався на високих цифрах (0,04±0,01) г/л (0,02/0,05) при (p<0,01). На 10 добу при вторинному загоєнні рани із незначним гнійно-серозним виділенням даний показник становив (0,02±0,01) г/л, (0,01/0,03), (p<0,1).

В ІІ групі хворих, яким було застосовано операцію остеоперфорацію великогомілкової кістки ураженої кінцівки, на 3 добу транскутанна напруга кисню зростала і становила (28,5±3,1 мм рт. ст.). На фоні виражених запальних змін і набряку тканин в зоні оперативного втручання, рівень Х фактора становив (0,04±0,01) г/л (0,02/0,05). На 10 добу спостерігали значне зменшення набряку тканин і кількості виділень із рани. При цьому вміст Х фактора в плазмі становив 0,02±0,01 (0,01/0,03) при (p <0,01). На 30 добу у хворих, які мали “хронізацію загоєння рани” даний показник мало відрізнявся від попередніх значень і був недостовірним 0,01±0,01 (0,01/0,02).

Висновки. 1. При гнійно-некротичних процесах стопи (за Р. М. Wagner, 3-4 стадії) у хворих на цукровий діабет спостерігається гіперкоагулятивний стан із збільшенням фібриногену в 2 рази і Х фактора в 4 рази.

2. Фактор Стюарта-Прауера (Х) згортання крові є підвищеним на весь період перебігу запального процесу і корелює з ним, що вказує на високий ризик виникнення тромботичних станів.

З ДОСВІДУ РОБОТИ

3. Для зменшення загрози тромбоутворення необхідно в комплекс лікувальних заходів призначати препарат ривароксабан в дозі 15 мг два рази на добу із 2 поопераційної доби, з переходом на 10 мг 1 раз на добу впродовж тривалого часу.

4. У хворих на СДС при відсутності запальних явищ і застосуванні антикоагулянтної терапії (ривароксабан 10 мг на добу) рівень Х фактора залишається високим, що вказує на доцільність пожиттєвого використання оральних антикоагулянтів у даної категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010 / E. Selvin, C. M. Parrinello, D. B. Sacks, J. Coresh // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 160 (8). – P. 517–525.
2. Forbes J. Mechanisms of diabetic complications / J. Forbes, M. Cooper // *Physiological Reviews.* – 2013. – Vol. 93. – P. 137–188.
3. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 WGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus / K. Bakker, J. Apelqvist, B. A. Lipsky, J. J. Van Netten // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P. 2–6.
4. Wound Care Manual and Clinical Guidelines for Nurses / Health Service Executive (HSE) 21-Aug-2017 (2017). Access mode : <http://hdl.handle.net/10147/92646A>, 93.
5. Bus S. A. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes / S. A. Bus, J. J. Van Netten, L. A. Lavery // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 32. – P. 16–24.
6. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update / A. Hofman, G. G. Brusselle, M. S. Darwish [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 30 (8). – P. 661–708.
7. Comparative study of coagulation time in type 2 diabetes mellitus and healthy individuals / B. Ankalayya, H. S. Sodhi, S. Modala, M. Baghel // *International Journal of Contemporary Medical Research.* – 2016. – Vol. 3. – P. 3170–3171
8. Hoffman M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis / M. Hoffman, D. M. Monroe // *Clinics of North America.* – 2007. – Vol. 21 (1). – P. 1–11.
9. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor / R. Kreutz // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 75–83.
10. Andrews K. L. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine / K. L. Andrews, M. T. Houdek, L. J. Kiemele // *Prosthet. Orthot. Int.* – 2015. – Vol. 39 (1). – P. 29–39.
11. Apelqvist J. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review / J. Apelqvist, C. Attinger // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 32 (1). – P. 154–168.
12. Robert G. Challenges in the treatment of chronic wounds / G. Robert, R. Frykberg, J. Banks // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* – 2015. – Vol. 4 (9). – P. 560–582.
13. Guideline on peripheral arterial disease. – 2019. – *Vasa* 8, 102.

REFERENCES

1. Selvin, E., Parrinello, C.M., Sacks, D.B., & Coresh, J. (2014). Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann. Intern. Med.*, 160 (8), 517-525.
2. Forbes, J., & Cooper, M. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93, 137-188.
3. Bakker, K., Apelqvist, J., Lipsky, B.A., & Van Netten, J.J. (2016). International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 WGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 32 (1), 2-6.
4. Wound Care Manual and Clinical Guidelines for Nurses / Health Service Executive (HSE) 21-Aug-2017 (2017). Retrieved from: <http://hdl.handle.net/10147/92646A>, 93.
5. Bus, S.A., Van Netten, J.J., & Lavery, L.A. (2016). IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 32, 16-24.
6. Hofman, A., Brusselle, G.G., Darwish, M.S., van Duijn, C.M., & Franco, O.H. (2016). The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.*, 30 (8), 661-708.
7. Ankalayya, B., Sodhi, H.S., Modala, S., & Baghel, M. (2016). Comparative study of coagulation time in type 2 diabetes mellitus and healthy individuals. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3, 3170-3171.
8. Hoffman, M., & Monroe, D.M. (2007). Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Clinics of North America*, 21 (1), 1-11.
9. Kreutz, R. (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 9 (1), 75-83.
10. Andrews, K.L., Houdek, M.T., & Kiemele, L.J. (2015). Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet. Orthot. Int.* 39 (1), 29-39.
11. Apelqvist, J., & Attinger, C. (2016). Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 32 (1), 154-168.
12. Robert, G., Frykberg, R., & Banks, J. (2015). Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 4 (9), 560-582.
13. (2019). *Guideline on peripheral arterial disease*. *Vasa* 8, 102

Отримано 28.11.2019

Електронна адреса для листування: pupalex@gmail.com

O. V. PYPTIUK, V. O. PYPTIUK

Ivano-Frankivsk National Medical University

COMPLEX TREATMENT OF PURULONECROTIC PROCESS OF DIABETIC FOOT SYNDROME (Wagner, Stage 3-4), TAKING INTO ACCOUNT HEMOSTASIS INDEX

The aim of the work: to study some hemostasis aspects in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Materials and Methods. We examined and observed 63 patients with DFS (Wagner, st. 3-4). Patients were separated into two groups, that were similar by gender, (59.4±8.3) year old. Diabetes mellitus was diagnosed 5–15 years ago, 74 % of popularity HbA1c blood level was (7.9±1.39) %.

All patients got common therapy, small amputation, catheterization of a. epigastrica inferior. Starting from second postoperative day, Rivaroxaban 15 mg twice daily, up to 10 days, followed by switching to 10 mg once daily for 6 months, Diosmin 450 mg, Hesperidin 50 mg for 1 month. Group I (39 patients) got prescribed therapy. In group II (24 patients), osteoperforation of tibia of injured leg was performed.

Results and Discussion. Both groups, at the moment of hospitalization, TcPO₂ was (21.3±5.4) mmHg. In 64.3 % of patients we found increasing of fibrinogen level up to two times. On tenth postoperative day, fibrinogen level decreased up to normal ranges. X-factor range, at hospitalization, was (0.04±0.004) g/l, (p <0,01). On a third day, in group I, on a background of increasing of TcPO₂ on 8.8 % and pronounced inflammatory changes of tissues, was (0.04±0.01) g/l. On a tenth day, at presence of secondary healing of wound (0.02±0.01) g/l, (p <0.1). In group II patients, on a third day TcPO₂ increased on 27 %, X-factor range was (0.04±0.01) g/l. On a tenth day, at presence of primary healing of wound (0.02±0.01) g/l, (p <0.1), on a thirtieth day (0.01±0.01) g/l.

Key words: diabetic foot syndrome; fibrinogen; X factor; Rivaroxaban.

A. B. ПИПТЮК, В. А. ПИПТЮК

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (Wagner, 3-4 СТАДИИ) С УЧЕТОМ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Цель работы: изучить некоторые аспекты гемостаза больных с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 63 больных СДС, по Wagner 3-4 стадии. Больных из СДС разделили на 2 группы равнозначные по гендерным признакам в возрасте (59,4±8,3) года. Длительность заболевания сахарным диабетом составляла от 5 до 15 лет, у 74 % уровень HbA1c составил (7,9±1,39) %.

Всем больным проведена общепринятая терапия, малая ампутация, катетеризация а. epigastrica inferior. После 2 послеоперационных суток назначали ривароксабан в дозе 15 мг два раза в сутки, до 10 суток с последующим переходом на 10 мг один раз в сутки в течение 6 мес., диосмин 450 мг, гесперидин 50 мг в течение 1 мес. I группа больных – 39 лиц – получала вышеуказанную терапию. Во II группе больных – 24 лица – проведено остеоперфорацию большеберцовой кости пораженной конечности.

Результаты исследований и их обсуждение. В обеих группах при госпитализации TcPO₂ составила (21,3±5,4) мм рт. ст. В 64,3 % больных определено повышение уровня фибриногена в 2 раза с тенденцией приближения к норме на 10 сутки. Уровень X фактора крови при госпитализации был (0,04±0,004) г/л, (p <0,01). На 3 сутки в I группе при увеличении TcPO₂ на 8,8 % и выраженных воспалительных изменениях тканей составлял (0,04±0,01) г/л. На 10 сутки при вторичном заживлении раны составлял (0,02±0,01) г/л, (p <0,1). Во II группе больных на 3 сутки TcPO₂ выросла на 27 %, X фактор был (0,04±0,01) г/л. На 10 сутки при заживлении раны X фактор в плазме составлял (0,02±0,01) г/л (p <0,01), а на 30 сутки составлял (0,01±0,01) г/л.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; фибриноген; X фактор; ривароксабан.