

Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета

Е.В. Ефимов, А.В. Хорошкевич

Кафедра общей хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410005, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Евгений Владимирович Ефимов evg469299@yandex.ru

Цель исследования — изучить особенности морфологии раневого процесса у больных сахарным диабетом.

Материалы и методы. Обследованы 180 больных: 122 женщины (67,8 %) и 58 мужчин (32,2 %). Используются традиционные методы оценки морфологии раневого заживления: мазок-отпечаток с края раны по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942), окрашивание парафиновых срезов по гистохимической методике, предложенной Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич (1984), изучение толщины эпидермиса и степени его ороговения, измерение зоны эпидермиса и дермоэпидермального контакта. Все измерения в гистологических срезах проведены с помощью окуляр-микрометра, результаты представлены в микрометрах.

Результаты. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом при увеличении срока заболевания наблюдается уменьшение толщины эпидермиса и увеличивается частота встречаемости признаков роговой дистрофии в эпидермисе. В зоне дермоэпидермального контакта и в дерме у пациентов с сахарным диабетом отмечается появление участков жировой ткани. При этом встречаемость жировой ткани коррелирует со сроком заболевания. Величина регенеративно-дегенеративного индекса коррелирует с характером течения раневого процесса.

Заключение. В коже больных сахарным диабетом имеются проявления паренхиматозного диспротеиноза и жировой дистрофии, что отражает нарушение тканевого метаболизма. Течение раневого процесса у пациентов, страдающих сахарным диабетом, характеризуется пролонгированностью фазы воспаления и задержкой регенеративных процессов.

Ключевые слова: раны, раневой процесс, фазы раневого процесса, сахарный диабет, цитология раневых отпечатков, регенеративно-дегенеративный индекс

DOI: 10.17 650/2408-9613-2015-2-3-30-35

Features of wound process affected by diabetes mellitus

E. V. Efimov, A. V. Khoroshkevich

Department of General Surgery, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia;
112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410005, Russia

Objective — to study the morphology of wound process in diabetic patients.

Materials and methods. The subjects treated in this study were 180 patients: 122 females (67.8 %) and 58 males (32.2 %). Traditional methods for evaluating the morphology of wound healing have been used: imprint smear of the edge of the wound according to the method of M.P. Pokrovskaya and M.S. Makarov (1942), staining of paraffin sections according to the histochemical methods proposed by D.D. Zerbino and L.L. Lukasevich (1984), study of epidermal thickness and its keratinization degree, measuring of the epidermal zone and dermoepidermal junction. All measurements in histological sections were carried out using the eyepiece-micrometer, the results presented in micrometers.

Results. It is found that in patients with diabetes mellitus with increasing duration of the disease occurs thinning of epidermis and the signs of keratinization of the epidermis. In the zone of dermoepidermal junction and dermis in patients with diabetes mellitus there is emergence of adipose tissue. This incidence of adipose tissue correlates with the duration of the disease. The amount of regeneration-degeneration index correlates with the nature of the wound process.

Conclusions. In the skin of patients with diabetes mellitus there appear symptoms of parenchymal proteinosis and adipose degeneration, which reflects metabolic imbalance in tissue. The wound process in patients suffering from diabetes mellitus is characterized by prolonged inflammatory phase and delayed regenerative processes.

Key words: wounds, wound process, phases of wound process, diabetes mellitus, cytology of wound imprints, regeneration-degeneration index

Введение

Раневой процесс на фоне сахарного диабета (СД) имеет определенные особенности, которые характеризуются резко выраженными микроциркуляторными расстройствами, наличием микротромбов, формированием сладж-феномена, дистрофическими и некротическими процессами, преобладанием воспалительного компонента над репаративным,

ингибированием клеточной пролиферации, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, незавершенным фагоцитозом, высокой степенью микробной обсемененности тканей ран, снижением общей и местной иммунологической реактивности [1].

Цель исследования — изучить особенности морфологии раневого процесса у больных СД.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре общей хирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (СГМУ). В 2009–2013 гг. в клинике общей хирургии СГМУ наблюдались 180 пациентов с различными раневыми дефектами на фоне СД. Группу формировали методом последовательного включения поступающих пациентов, отвечающих критериям включения в данное исследование.

Критерии включения в исследование:

- наличие свежей раны;
- СД 1-го или 2-го типа.

Критерии исключения из исследования:

- опухолевые заболевания и последствия химиотерапии и лучевой терапии;
- ожоговые раны;
- сопутствующие заболевания (преимущественно сердечно-сосудистой и дыхательной систем) в стадии декомпенсации, недостаточность кровообращения и дыхательная недостаточность II–III степени;
- аллергические заболевания;
- вторичные формы ожирения (эндокринно-метаболическое и церебральное).

Среди больных изучаемой группы было 122 женщины (67,8 %) и 58 мужчин (32,2 %). Средний возраст пациентов составил 56,5 года; минимальный возраст подвергшегося операции пациента – 20 лет, максимальный – 82 года. Средний срок заболевания диабетом – 7,5 года. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Кроме того, в исследование была включена группа сравнения. В нее вошли 35 больных (21 женщина и 14 мужчин). Все пациенты группы сравнения не имели СД или нарушения толерантности к глюкозе. Анализ не выявил существенных различий в возрастном и половом составе, структуре раневых дефектов, что указывает на идентичность основной группы и группы сравнения.

Выполняли мазок-отпечаток с края раны в средней ее трети на всю глубину раны по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942) [2]. Кроме обзорного метода окраски гематоксилином и эозином, для выявления дистрофических изменений основного вещества и коллагеновых волокон парафиновые срезы окраши-

вали по гистохимической методике, предложенной Марциусом и адаптированной Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич (1984) к отечественным красителям [3].

С помощью реакции Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакции) визуально определяли количество кислых мукополисахаридов.

Количество и активность тучных клеток определяли с помощью окраски толуидиновым синим при значении pH 4,8 по Виноградову.

Проводили сравнительный анализ количества эластических волокон, окрашенных резорцин-фуксиновой смесью по Унна–Тенцеру, и коллагеновых волокон пикрофуксиновой смесью по Ван-Гизону.

Изучали толщину эпидермиса и степень его ороговения. Измеряли зону дермоэпидермального контакта. В ней подсчитывали количество сосудов, обращали внимание на их диаметр и просвет. В дерме учитывали наличие клеточных инфильтратов, появление участков жировой ткани, степень отека и деструкции коллагеновых волокон, а также оценивали количество, диаметр и состояние просвета сосудов.

Все измерения в гистологических срезах проводили с помощью окуляр-микрометра; результаты представляли в микрометрах.

Трактовку результатов цитологического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Д.М. Штейнберга [4], а также рассчитывали регенеративно-дегенеративный индекс (РДИ) по формуле:

$$\text{РДИ} = (\text{ПЯН} + \text{СЯН}) / \text{ДФН},$$

где ПЯН – количество палочкоядерных нейтрофилов; СЯН – количество сегментоядерных нейтрофилов; ДФН – количество дегенеративных форм нейтрофилов [5].

Изучение цитологических препаратов проводили при увеличении в 150 раз с применением иммерсионной микроскопии отечественными микроскопами «Биолам».

Результаты

В целях изучения исходных структурных изменений в коже у пациентов с СД было выполнено гистологическое исследование фрагментов кожи и подкожно-жировой клетчатки в 5 подгруппах: 1-я – больные группы сравнения ($n = 10$); 2-я – пациенты с СД, срок

Таблица 1. Распределение больных СД по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего, n (%)
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥ 70	
Мужчины	3	2	5	13	20	15	58 (32,2)
Женщины	5	10	28	27	36	16	122 (67,8)
Всего, n (%)	8 (4,5)	12 (6,7)	33 (18,3)	40 (22,2)	56 (31,1)	31 (17,2)	180 (100,0)

Таблица 2. Структура эпидермиса и зоны дермоэпидермального контакта

Подгруппа пациентов	Толщина, мкм		Отношение толщины дермоэпидермальная зона/эпидермис	Частота роговой дистрофии, %
	эпидермис	дермоэпидермальная зона		
1-я	33,1 ± 6,4	40,0 ± 9,4	1,2	40,0
2-я	26,7 ± 5,7	46,6 ± 6,8	1,7	50,0
3-я	20,9 ± 3,4	48,1 ± 5,4	2,3	76,9
4-я	18,6 ± 2,1	48,9 ± 5,3	2,6	66,7
5-я	12,0 ± 2,3	38,7 ± 3,7	3,2	87,5

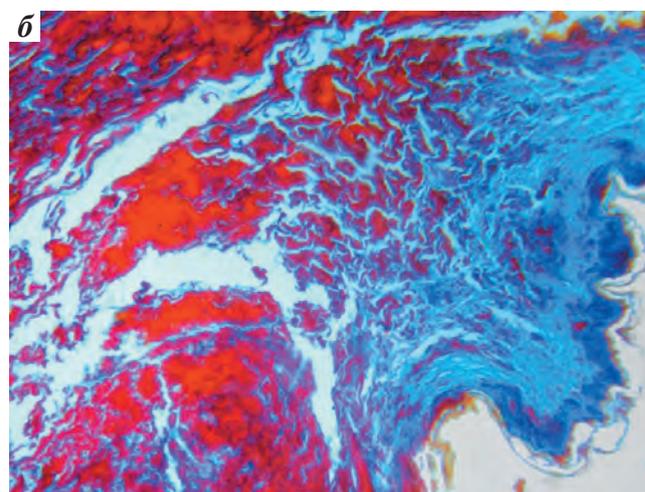
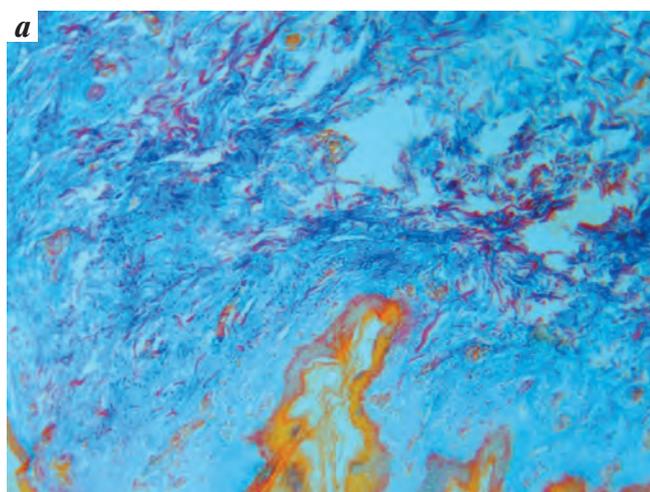


Рис. 1. Край раны у пациента группы сравнения (а) и у больного СД (б). Отмечается появление участков жировой ткани, выраженный отек и деструкция коллагеновых волокон, выраженная дистрофия основного вещества, что свидетельствует о патологическом течении раневого заживления. Гистохимическая методика, предложенная Марциусом и адаптированная Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукасевич (1984), ×150

заболевания до 3 лет ($n = 22$); 3-я – пациенты с СД, срок заболевания от 3 до 5 лет ($n = 13$); 4-я – пациенты с СД, срок заболевания от 5 до 7 лет ($n = 3$); 5-я – пациенты с СД, срок заболевания свыше 7 лет ($n = 8$).

Изучены особенности строения эпидермиса и зоны дермоэпидермального контакта, полученные результаты представлены в табл. 2. Из этих данных видно, что у пациентов с СД при увеличении срока заболевания наблюдается уменьшение толщины эпидермиса (различия между подгруппами были значимыми, $p < 0,001$). Толщина зоны дермоэпидермального контакта во всех подгруппах превышает толщину эпидермиса ($p < 0,001$), что, вероятно, обусловлено отеком этой зоны. Также отмечено, что у пациентов с СД увеличивается частота встречаемости признаков роговой дистрофии в эпидермисе, достигая максимальных значений (76,9 и 87,5 % соответственно).

В зоне дермоэпидермального контакта и в дерме у пациентов с СД мы отметили появление участков жировой ткани, в группе сравнения подобных изменений не наблюдали (рис. 1). При этом встречаемость жировой ткани коррелировала со сроком заболевания.

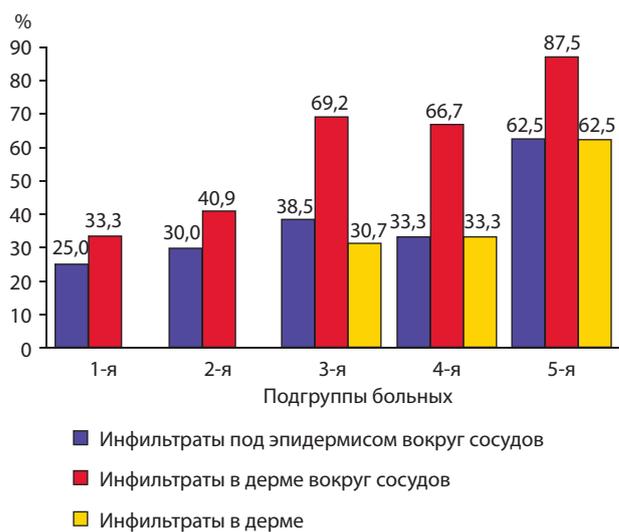


Рис. 2. Частота встречаемости клеточных инфильтратов в зависимости от срока заболевания

В ряде случаев под эпидермисом и в дерме мы наблюдали наличие клеточных инфильтратов, расположенных вокруг сосудов и в основном веществе дермы.

Частота встречаемости клеточных инфильтратов отражена на рис. 2. Представленные на диаграмме результаты свидетельствуют, что количество клеточных инфильтратов, расположенных под эпидермисом вокруг сосудов, у пациентов с СД выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Количество клеточных инфильтратов, расположенных в дерме вокруг сосудов, возрастает как с увеличением срока заболевания, так и при развитии раневых осложнений (различия между подгруппами значимые, $p < 0,001$).

Использование цитологического метода в изучении заживления ран в клинической практике основано на представлении, что течение раневого процесса происходит в соответствии с универсальной закономерностью, выражающейся в строгой последовательности смены клеточных элементов в ране при ее заживлении.

Нами выполнена серия исследований цитологической картины раневых отпечатков в 3 группах пациентов: 1-я – группа сравнения ($n = 35$); 2-я – больные СД с неосложненным течением послеоперационного периода ($n = 105$); 3-я – больные СД с развитием раневых осложнений ($n = 75$). Исследования проводили на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15-е сутки после поступления.

Выполняли количественное определение клеточного состава раневого отделяемого, в дальнейшем анализировали динамику отдельных клеточных форм и соотношения различных клеток, формирующих специфические типы цитограмм (в том числе рассчитывали РДИ).

Анализ раневых отпечатков показал, что количество нейтрофильных гранулоцитов в различные сроки после операции претерпевало выраженные изменения.

В 1-е сутки количество нейтрофильных гранулоцитов было сходным во всех 3 группах ($p > 0,001$). К 3-м суткам в 1-й группе оно значимо отличалось от исходного ($p < 0,001$) и в последующем продолжало снижаться. Во 2-й и 3-й группах количество нейтрофильных гранулоцитов незначительно колебалось в пределах исходного уровня до 5-х суток ($p > 0,001$), в последующем начиная постепенно снижаться. Во 2-й группе с 7-х суток отмечалось продолжающееся снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов, тогда как в 3-й группе после кратковременного снижения с 7-х суток наблюдалось его увеличение (рис. 3).

О локальной реактивности тканей в зоне раны свидетельствует количество макрофагов. В 1-й группе оно возрастало сразу и достигало максимального значения к 3-м суткам после поступления ($p < 0,001$), превышая исходный уровень в 2,47 раза, в последующем незначительно снижалось. Схожие изменения выявлены и во 2-й группе, при этом значимое увеличение числа макрофагов от исходного уровня наблюдалось на 5-е сутки ($p < 0,001$), на 9-е сутки после поступления зарегистрировано максимальное их количество,

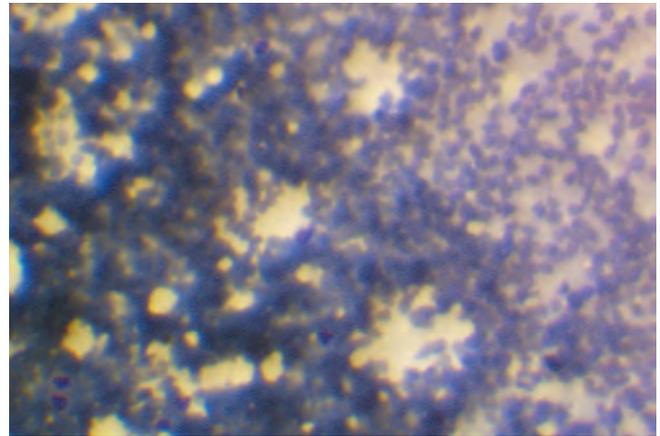


Рис. 3. Раневой отпечаток, 5-е сутки после начала лечения. Количество макрофагов не увеличивается, сохраняется выраженная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами, $\times 150$

которое превышало исходный уровень только в 1,91 раза. Аналогичные изменения отмечены в 3-й группе, при этом ожидаемого увеличения числа макрофагов при развитии раневых осложнений мы не наблюдали.

Было изучено количество фибробластов, как показатель пролиферативных процессов. Во всех группах отмечена сходная динамика. При этом единичные фибробласты, встречающиеся лишь у некоторых больных, наблюдались в 1-й группе уже на 3-и сутки, во 2-й группе – на 5-е сутки, в 3 группе – только на 7-е сутки после поступления.

Максимальное количество фибробластов во 2-й группе, сравнимое с этим показателем в 1-й группе на 7-е сутки, наблюдалось лишь к 15-м суткам ($p > 0,001$). Увеличение количества фибробластов в 3-й группе происходило еще медленнее, и на 15-е сутки оно было в 1,7 раза меньше, чем во 2-й группе.

Во всех случаях рассчитывался РДИ, как показатель выраженности воспалительной реакции и перехода в фазу регенерации. Динамика данного показателя представлена на рис. 4.

При анализе величины РДИ отмечена сходная динамика в 1-й и 2-й группах, при этом в 1-й группе данный показатель начинал увеличиваться с 3-х суток после поступления и к 5-м суткам становился больше единицы, тогда как во 2-й группе рост показателя начинался с 5-х суток после поступления и достигал единицы к 7-м суткам. В последующем рост РДИ в этой группе продолжался, но достигал показателя, соответствующего 7-м суткам в 1-й группе, только к 15-м суткам. В 3-й группе после незначительных колебаний в 1–3-и сутки РДИ начинал снижаться (на 5-е сутки уже значимо отличаясь от исходного уровня) до 9-х суток с последующим незначительным колебанием до 13-х суток. С 15-х суток после поступления отмечается увеличение РДИ.

Анализируя полученные результаты, мы разделили цитограммы в соответствии с рекомендациями

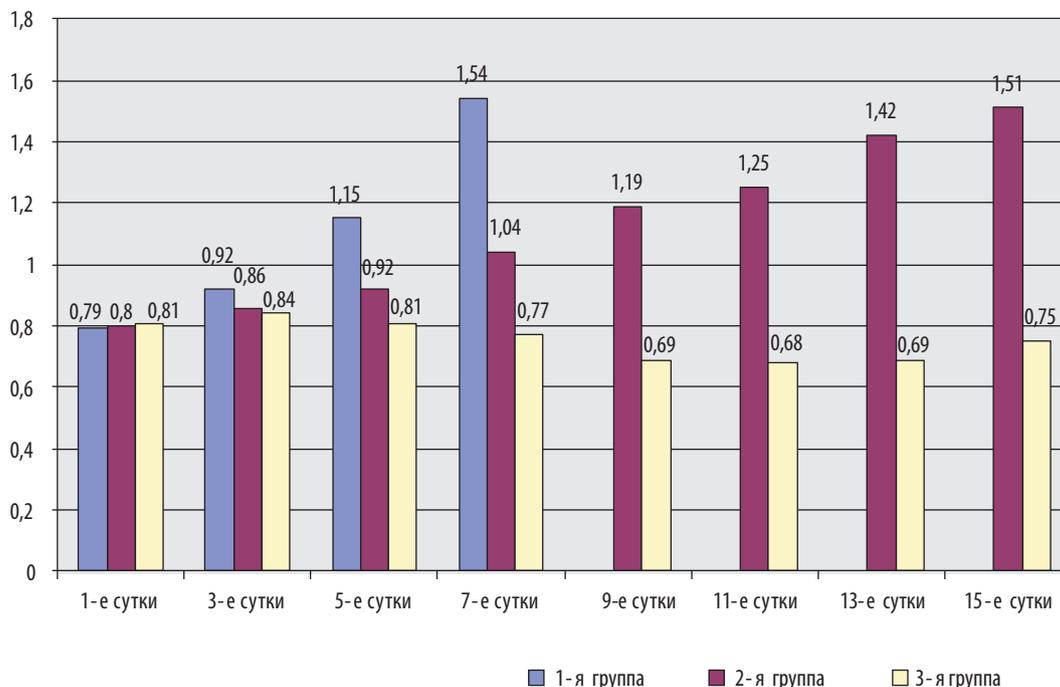


Рис. 4. Динамика РДИ в исследованных группах

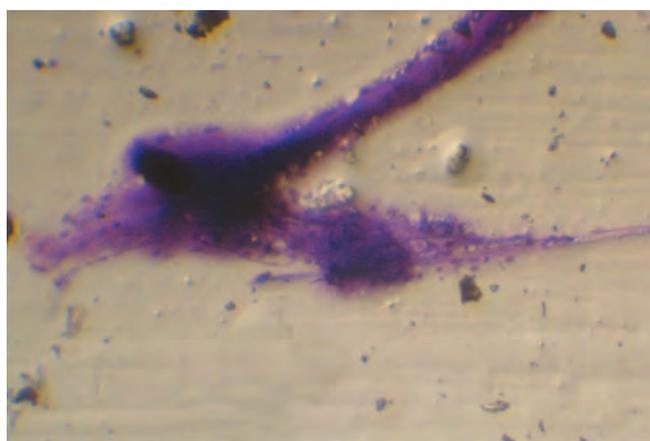


Рис. 5. Единичный фибробласт. Препарат раны больного СД, 5-е сутки, $\times 150$

Д.М. Штейнберга (1948) [5], который предлагал выделять некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный и регенераторный типы. В 1-й и 2-й группах наблюдалась последовательная смена типов цитогрaмм, соответствующих различным стадиям раневого процесса: воспалительный, воспалительно-регенераторный и регенераторный. Различия между этими группами заключались в сроках перехода одного типа цитогрaммы в другой и в степени выраженности клеточного состава. В группе больных СД с осложненным течением раневого процесса переход от воспалительного к регенераторному типу цитогрaмм проходил достоверно позднее, не ранее

15–17-х суток ($p > 0,001$). Значительно отличался и качественный состав цитогрaмм: количество и размер фибробластов в этой группе были наименьшими (рис. 5).

Заключение

Полученные данные расценены нами как проявление паренхиматозного диспротеиноза и жировой дистрофии в коже у пациентов, страдающих СД, что отражает нарушение тканевого метаболизма у данной категории больных и является predisposing фактором для возникновения раневых осложнений. Степень выраженности дистрофических изменений повышается с увеличением срока заболевания.

Течение раневого процесса у пациентов, страдающих СД, характеризуется пролонгированностью фазы воспаления и задержкой регенеративных процессов. Отсутствие тенденции к значимому снижению количества нейтрофильных гранулоцитов на 7–9-е сутки, единичных фибробластов на 5-е сутки и значимого увеличения числа фибробластов на 9–11-е сутки после поступления при цитологическом исследовании раневых отпечатков в динамике, а также длительно сохраняющийся РДИ меньше единицы у больных СД свидетельствуют о развитии раневых осложнений.

Результаты цитологического исследования позволяют объективизировать представление о течении раневого процесса у данной категории пациентов и своевременно выявлять отклонения от нормального хода заживления и развитие раневых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю. и др. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. Хирургия 2011;(5):72–7. [Lutzevich O.E., Tamrazova O.B., Shikunova A.Yu. et al. Modern view at physiopathology and septic wounds treatment. *Khirurgiya = Surgery* 2011;(5):72–7. (In Russ.)].
2. Покровская М.П., Макаров М.С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. М., 1948. 44 с. [Pokrovskaya M.P., Makarov M.S. Cytology of wound effluent as indicant of wound healing process. Moscow, 1948. 44 p. (In Russ.)].
3. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Гистохимические методики окраски. Архив патологии 1984;46(8):34–7. [Zerbino D.D., Lukasevich L.L. Histochemical staining methods. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 1984;46(8):34–7. (In Russ.)].
4. Штейнберг Д.М. Применение метода цитограмм для изучения вяло гранулирующих ран. Л., 1942. 45 с. [Steinberg D.M. Using cytogram method for studying sluggish wounds. Leningrad, 1942. 45 p. (In Russ.)].
5. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. Вакуум-терапия ран и раневой процесс. М.: Медицина, 1999. 140 с. [Davydov Y.A., Larichev A.B. Vacuum therapy of wounds and wound process. Moscow: Meditsina, 1999. 140 p. (In Russ.)].