

Результаты применения терапии углекислым газом для лечения язв, обусловленных синдромом диабетической стопы

Наэем Шалан, Абдулрахман Аль-Баззаз, Исраа Аль-Ани*, Фади Найем, Мохаммад Аль-Масри

Факультет фармацевтики и медицины, Университет Аль-Ахлийя Амман, Амман, Иордания

Email: issrahamid@gmail.com

Получено 25 сентября 2015 г.; утверждено 2 ноября 2015 г.; опубликовано 5 ноября 2015

г. Авторское право © 2015 принадлежит авторам и Scientific Research Publishing Inc.

Эта работа получила лицензию Creative Commons "С указанием авторства-международная" (CC BY). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Аннотация

Язвы, обусловленные синдромом диабетической стопы, являются одним из самых распространенных осложнений, связанных с отсутствием контроля уровня сахара в крови при сахарном диабете. Целью этого исследования является оценка состояния двадцати двух страдающих диабетом пациентов, имеющих на стопах язвы разной степени выраженности, после ежедневных процедур терапии углекислым газом. Приток крови к пораженным стопам определялся доплер-методом; кроме того, оценивались размер, цвет, степень выраженности язв и чувствительности изъязвленного участка. Результаты показали улучшение притока крови к пораженным стопам, а также чувствительности и цвета язв. Мы пришли к выводу, что применение терапии углекислым газом для лечения язв, обусловленных синдромом диабетической стопы, является перспективным методом лечения и требует тщательных исследований для последующего широкого внедрения.

Ключевые слова

Язва, обусловленная синдромом диабетической стопы, терапия углекислым газом

1. Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой метаболическое нарушение, причиной которого является нарушение выработки инсулина, усвоения инсулина или их сочетание. Дефицит инсулина приводит к хронической гипергликемии, нарушающей углеводный, жировой и белковый обмен веществ [1]-[4]. Прогрессирование заболевания приводит к повреждению тканей и сосудов, что обуславливает серьезные диабетические осложнения, такие как ретинопатия [5] [6], нейропатия [7] [8], нефропатия [9] [10] и сердечно-сосудистые осложнения [11] [12]. Результатом всего этого могут быть диабетические язвы стоп, являющиеся серьезной проблемой, приводящей к ампутации [13] [14].

Инфекция стоп является распространенной проблемой при сахарном диабете. Это комплексная проблема, связанная с госпитализацией пациентов [14]. Причиной острой инфекции стоп обычно являются грамположительные бактерии, такие как золотистый стафилококк или стрептококки [15].

* Соответствующий автор.

Однако хроническая инфекция вызывается анаэробными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и *Clostridium bochili* [16] [17].

Ранее лечение инфекций диабетической стопы включало восстановление водно-солевого баланса, уровня сахара в крови и устранению ацидоза и азотемии в соответствующих случаях [18]. Кроме того, иногда использовались антибиотики. Выбор антибиотика мог основываться на результатах анализа микроорганизмов. Препараты могли вводиться парентерально для обеспечения их высокой концентрации, особенно в начале терапии [19]. Примерами антибиотиков, прописываемых для лечения инфекций диабетической стопы, являются пенициллин, цефалоспорины, флорохин и кардапен [20].

Гипергликемия связана с нейропатией, изменениями соединительной ткани, ангиопатией, включая макроангиопатию (атеросклероз) и микроангиопатию. Инфекция стопы является одним из серьезных осложнений, связанных с недостаточным контролем протекания сахарного диабета [21].

Терапия углекислым газом представляет собой насыщенные CO₂ водные ванны. Метод был разработан во Франции в 1930-е. было установлено, что CO₂ способствовал заживлению ран и уменьшал накопление жира в артериях [22]. Эффект от применения обогащенной CO₂ воды включал в первую очередь расширение сосудов за счет усиленного образования окиси азота с использованием CO₂ и высвобождением фактора роста для ангиогенеза, что улучшает приток кислорода к соответствующему участку [23].

Тот же принцип лежит в основе лечения язв, обусловленных синдромом диабетической стопы. Улучшение притока CO₂ к пораженному участку приведет к высвобождению окиси азота, инициируя таким образом последовательность событий, результатом которых является улучшение притока кислорода к крови в изъязвленной стопе [24]. Улучшение ангиогенеза и насыщения кислородом приведет к заживлению язв.

Целью этой работы является оценка состояния двадцати двух пациентов-иорданцев, имеющих язвы стоп и получающих терапию углекислым газом в виде двухнедельного курса ежедневных процедур длительностью 30 минут. Оценивались пораженные участки и приток крови к стопам.

2. Методология

Искусственно насыщенная углекислым газом вода для ножных ванн была подготовлена с помощью Carbothera® (Mitsubishi Rayon engineering com. Ltd.). Концентрация CO₂ составляла 1000 ч. н. м., а температура воды была 37°C. Объем воды в камере составлял 2 литра, чего достаточно для погружения стоп пациента.

В этом исследовании участвовали двадцать два пациента с диабетом (14 мужчин и 8 женщин в возрасте 45-65 лет), страдающих от изъязвления стоп. Ранее для лечения инфицированных язв стоп применялись разные методы, включая прием антибиотиков, но все они не дали результата. Пораженные стопы проверялись и оценивались перед началом терапии CO₂ и после ее завершения.

Пациенты погружали стопы в одноразовый пакет, содержащий растворенный в воде углекислый газ (1000 ч. н. м.). Температура воды составляла 37°C, а продолжительность каждой процедуры – 30 минут. Затем устройство дезинфицировалось для обеспечения готовности к лечению следующего пациента. После ванны ноги высушивались чистой сухой тканью. Процедура повторялась ежедневно в течение 15 дней.

Перед началом лечения и после его завершения оценивались четыре параметра: приток крови к стопе с помощью доплеровского измерителя кровотока (Greyline-PDFM 5.1), размер пораженного участка, цвет и чувствительность в стопе.

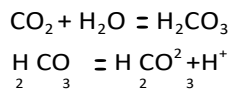
Размер язвы определялся с помощью мерной ленты, а цвет оценивался по следующей шкале: (1 = нормальный цвет кожи, 2 = розовый цвет без очагов некроза, 3 = голубой цвет с небольшими очагами некроза, 4 = желтый цвет с некрозом средней степени и 5 = черный цвет, глубокий некроз).

Чувствительность на пораженном участке оценивались дерматологом с помощью надавливания острым предметом по следующей шкале: (1 = нормальная чувствительность, 2 = средняя чувствительность, 3 = низкая чувствительность, 4 = очень низкая чувствительность и 5 = отсутствие чувствительности).

3. Разбор результатов

Улучшение кровообращения вследствие терапии углекислым газом обусловлено улучшением оксигенации тканей. Повышенное содержание углекислого газа в крови приводит к усилению

кислородного обмена между гемоглобином крови и миоглобулином периферических тканей. Это также снижает сопротивляемость артерий в коже и мышцах расширению за счет уменьшения уровня pH. Углекислота быстро распадается до бикарбоната, а H⁺ отображен в уравнениях ниже:



Это дифференциальное изменение уровня pH способствует поступлению кислорода в ткани, что делает гемоглобин более эффективным транспортером кислорода [25]. Это также обуславливает высвобождение фактора роста для ангиогенеза [24].

Некоторые исследования показали, что расширению сосудов способствует окись азота, стимулирующая ангиогенез и подавляющая сужение сосудов в ответ на холод за счет согревания ног пациентов [26].

Результаты, приведенные в **Таблице 1** и на **Рисунке 1**, показывают значительное улучшение кровотока по завершении лечения по сравнению с результатами оценки (доплеровский метод) до начала лечения ($p > 0,5$). Это улучшение должно обуславливать улучшение насыщения кислородом пораженного участка и, соответственно, способствовать ангиогенезу и препятствовать развитию анаэробных бактерий.

Кроме того, улучшение кровообращения выражается в изменении цвета изъязвленного участка с желтого, свидетельствующего о некрозе средней степени, на синий, соответствующий незначительному некрозу.

Это отображает улучшение заживления пораженных участков (см. **Рисунок 2**).

Согласно оценке, выполненной после завершения курса процедур, чувствительность в пораженных стопах пациентов также улучшилась с очень низкой до низкой и средней (см. **Рисунок 3**). Это обусловлено улучшением кровообращения и ангиогенеза, а также оптимизацией уровня сахара в крови, которые могут быть связаны с применением терапии CO₂.

Результаты также включали отсутствие значимых улучшений на изъязвленном участке ($p < 0,5$) после применения терапии в течение указанного времени, что может быть обусловлено недостаточной продолжительностью лечения, применяемого в рамках данного исследования (**Рисунок 4**).

Статистический анализ одних и тех же показателей пациентов мужского и женского пола показал отсутствие значимых различий в оцениваемых показателях у пациентов разного пола и $p < 0,5$ для всех показателей.

Общим результатом процедур было явное улучшение состояния стоп всех пациентов, но для более приемлемых результатов требуется больше времени.

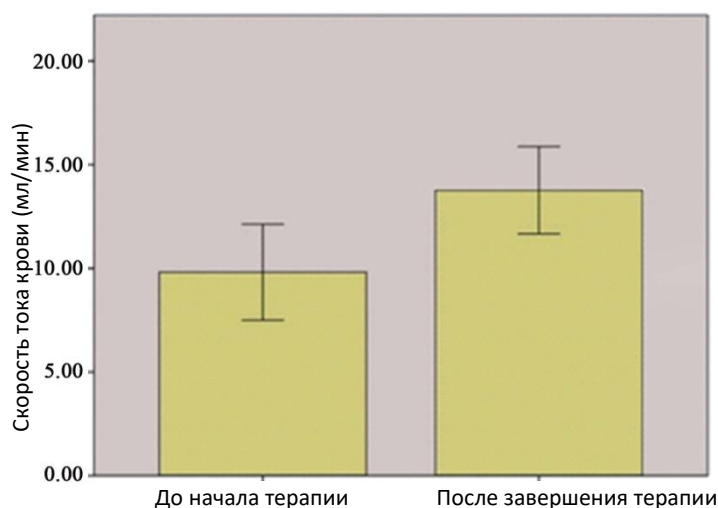


Рисунок 1. Средняя скорость тока крови до начала терапии CO₂ и после ее завершения

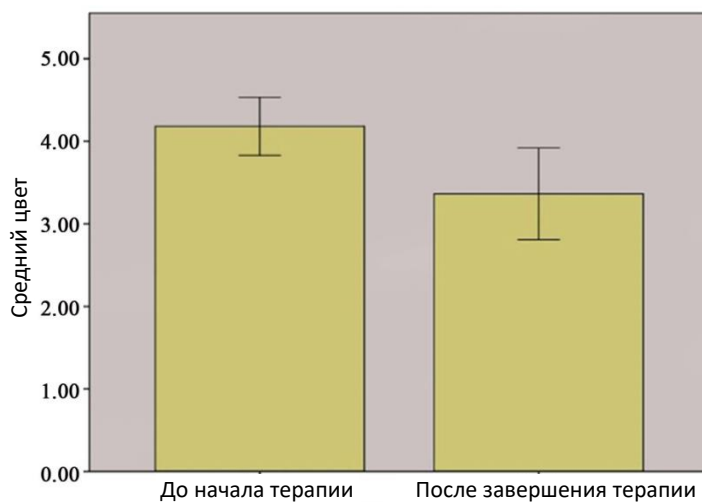


Рисунок 2. Средний цвет до начала терапии CO₂ и после ее завершения

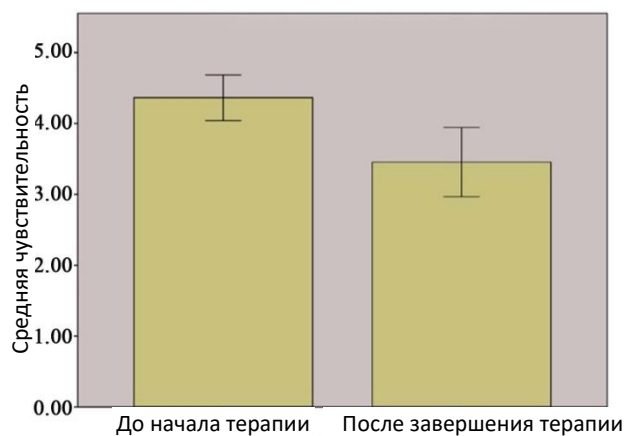


Рисунок 3. Средняя чувствительность до начала терапии CO₂ и после ее завершения

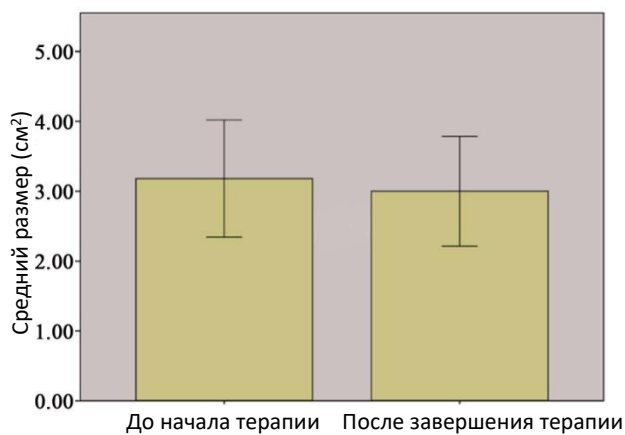


Рисунок 4. Средний размер язв в сантиметрах квадратных до начала терапии CO₂ и после ее завершения

Таблица 1. Результаты оценки показателей до начала терапии после ее завершения: средние значения и среднеквадратические отклонения и среднеквадратические погрешности среднего

Оцениваемые показатели		Результаты (до начала лечения и после его завершения)		
		Среднее значение	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая погрешность среднего
Допплер	До	9,8182	5,21569	1,11199
	После	13,7727	4,75026	1,01276
Размер	До	3,1818	1,89326	0,40364
	После	3,0000	1,77281	0,37796
Цвет	До	4,1818	0,7951	0,16950
	После	3,3636	1,25529	0,26763
Чувствительность	До	4,3636	0,72673	0,15494
	После	3,4545	1,10096	0,23473

n = 22.

4. Заключение

Терапия углекислым газом способствует улучшению состояния язв, обусловленных синдромом диабетической стопы, улучшая приток крови к пораженным стопам, повышая чувствительность и уменьшая некроз. Для получения лучших результатов вплоть до полного заживления требуются дальнейшие исследования с более продолжительным применением терапии.

Библиография

- [1] Kumar, P.J. and Clark, M. (2002) Textbook of Clinical Medicine. 8th Edition, Saunders, London.
- [2] American Diabetes Association (2009) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 32, 62-67. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-S062>
- [3] Beverley, B. and Eschwège, E. (2003) The Diagnosis and Classification of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. In: Pickup, J.C. and Williams, G., Eds., Textbook of Diabetes, 3rd Edition, Blackwell Publishing, UK, 2.1-2.11.
- [4] Lindberg, G., Lindblad, U. and Melander, A. (2004) Sulfonylureas for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 151-155.
- [5] Bearnse, M.A., Han, T., Schneck, M.E., et al. (2004) Local Multifocal Oscillatory Potential Abnormalities in Diabetes and Early Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45, 3259-3265. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.04-0308>
- [6] Hove, M.N., Kristensen, J.K., Lauritzen, T. and Bek, T. (2004) The Prevalence of Retinopathy in an Unselected Population of Type 2 Diabetes Patients from Aarhus County, Denmark. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 82, 443-448. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.2004.00270.x>
- [7] Seki, M., Tanaka, T., Nawa, H., et al. (2004) Involvement of Brain-derived Neurotrophic Factor in Early Retinal Neuropathy of Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats: Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factors for Dopaminergic Amacrine Cells. *Diabetes*, 53, 2412-2419. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2412>
- [8] Moran, A., Palmas, W., Field, L., et al. (2004) Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated with Microalbuminuria in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27, 972-977. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.4.972>
- [9] Huang, C., Kim, Y., Caramori, M.L., et al. (2002) Cellular Basis of Diabetic Nephropathy: II. The Transforming Growth Factor-Beta System and Diabetic Nephropathy Lesions in Type 1 diabetes. *Diabetes*, 51, 3577-3581. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3577>
- [10] Shukla, N., Angelini, G.D., Jeremy, J.Y., et al. (2003) Homocysteine as a Risk Factor for Nephropathy and Retinopathy in Type II Diabetes. *Diabetologia*, 46, 766-772. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1104-x>
- [11] Svensson, M., Eriksson, J.W. and Dahlquist, G. (2004) Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A Population-Based Study in Northern Sweden. *Diabetes Care*, 27, 955-962. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.4.955>
- [12] Saely, C.H., Aczel, S., Marte, T., et al. (2004) Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Depend on the Coronary Angiographic State Rather than on the Diabetes State. *Diabetologia*, 47, 145-146. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1274-6>
- [13] Wallace, C., Reiber, G.E., LeMaster, J., et al. (2002) Incidence of Falls, Risk Factors for Falls, and Fall-Related Factors in Individuals with Diabetes and a Prior Foot Ulcer. *Diabetes Care*, 25, 1983-1986.

<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.11.1983>

[14] Lipsky, B.A. (2004) A Report from the International Consensus on Diagnosing and Treating the Infected Diabetic Foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 20, 68-77. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.453>

[15] Lipsky, B.A., Picoreto, R.E. and Wheat, L.J. (1990) The Diabetic Foot: Soft Tissue and Bone Infection. *Infectious Disease Clinics of North America*, 4, 409-432.

[16] Gerding, D.N. (1995) Foot Infections in Diabetic Patients: The Role of Anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*, 20, 83-88. http://dx.doi.org/10.1093/clinids/20.Supplement_2.S283

[17] Sapico, F.I., Witte, J.L., Canawati, H.N., Montogomerie, J.Z. and Bessman, A.N. (1984) The Infected Foot of the Diabetic Patient: Quantitative Microbiology and Analysis of Clinical Features. *Reviews of Infectious Diseases*, 6, 171-
http://dx.doi.org/10.1093/clinids/6.Supplement_1.S171

[18] Caputo, G.M., Gavanagh, P.R., Ulbrech, J.S., Gibbones, G.W. and Karchmer, A.W. (1994) Assessment and Management of Foot Diseases in Patients with Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 331, 853-860.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199409293311307>

[19] Joshi, N., Caputo, G., Weitekamp, M. and Karchmer, A. (1999) Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 341, 1906-1912. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199912163412507>

[20] Alavil, S.M., Khosravi, A.D., Sarami, A., Dashtebozorg, D. and Montazeri, E.A. (2007) Bacteriologic Study of Diabetic Foot Ulcers. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 23, 681-684.

[21] Alnaeb, M.E., Crabtree, V.P., Boutin, A., Mikhailidis, D.P., Seifalian, A.M. and Hamilton, G. (2007) Prospective Assessment of Lower-Extremity Peripheral Arterial Disease in Diabetic Patients Using a Novel Automated Optical Device. *Angiology*, 58, 579-585. <http://dx.doi.org/10.1177/0003319707305685>

[22] Zenker, B. (2012) Carboxytherapy: Carbon Dioxide Injections in Aesthetic Medicine.
<http://www.plastikoperationer.net/wp-content/uploads/2013/02/Carboxy-therapy-report.pdf>

[23] Hayashi, M.S., Yamada, S., Kumada, Y., Matsuo, H., Toriyama, T. and Kawahara, H. (2008) Immersing Feet in Carbon Dioxide-Enriched Water Prevents Expansion and Formation of Ischemic Ulcers after Surgical Revascularization in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Annals of Vascular Diseases*, 1, 111-117.
<http://dx.doi.org/10.3400/avd.AVDoa08001>

[24] Pamela, C. and Richard, A. (2005) *Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry*. 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York.

[25] Ziche, M., Morbidelli, L., Masini, E., Amerini, S., Granger, H.J., Maggi, C.A., Geppetti, P. and Ledda, F. (1994) Nitric oxide Mediates Angiogenesis in Vivo and Endothelial Cell Growth and Migration in Vitro Promoted by Substance P. *Journal of Clinical Investigation*, 94, 2036-2044. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117557>

[26] Penhavel, M.V., Nascimento, V.H., Durães, E.F., Carneiro, F.P. and Sousa, J.B. (2013) Effects of Carbon Dioxide Therapy on the Healing of Acute Skin Wounds Induced on the Back of Rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 28, 334-339.