

Н.А. Шемякина, З.А. Артамонова, Е.В. Скворцов, Е.В. Намоконов

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ «ПОЛ – АНТИОКСИДАНТЫ» В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СТОПЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

НУЗ «Дорожная клиническая больница ст. Чита 2 ОАО «РЖД» (Чита)

Проведено исследование содержания в сыворотке крови первичных и вторичных (липогидропероксиды, малоновый диальдегид) продуктов свободнорадикального окисления липидов и показателей активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза) у 62 больных сахарным диабетом II типа, из которых у 28 пациентов течение заболевания осложнилось гнойно-воспалительными процессами стопы.

На основании полученных данных предложен способ прогнозирования развития инфекционных осложнений у данной категории больных на стадии доклинических проявлений. Это позволит своевременно вносить необходимую фармакологическую коррекцию в лечение больных сахарным диабетом с целью предупреждения развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, гнойная инфекция

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CERTAIN PARAMETERS OF “LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANTS” SYSTEM IN THE FORECAST OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF FOOT IN PATIENTS WITH PANCREATIC DIABETES

N.A. Shemyakina, Z.A. Artamonova, E.V. Kravtsov, E.V. Namokonov

Railway Clinical Hospital on the Railway Station Chita 2 of Russian Railways Ltd., Chita

The research of content of primary and secondary (lipohydroperoxides, malondialdehyde) products of free radical oxidation of lipids in blood serum and indices of activity of antioxidant enzymes (glutathione peroxidase and glutathione reductase) in 62 patients with pancreatic diabetes of type II. In 28 patients of them the disease was complicated by suppurative inflammation of the foot.

On the basis of these data we proposed a method of forecasting of the development of infectious complications in these patients at the stage of pre-clinical manifestations. This allows to make necessary pharmacological correction in the treatment of patients with pancreatic diabetes promptly to prevent the development of diabetic foot syndrome.

Key words: pancreatic diabetes, lipid peroxidation, purulent infection

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) II типа – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, самостоятельным осложнением которого является синдром диабетической стопы (СДС). Возникая у 80 % больных СД, синдром диабетической стопы в половине случаев приводит к ампутации одной или обеих конечностей [1, 2].

Известно, что *in vitro* присутствие глюкозы усиливает свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Основным фактором, вызывающим атерогенную модификацию ЛПНП, являются α-оксоальдегиды, образующиеся при автоокислении глюкозы в условиях гипергликемии [3, 5, 6].

Поскольку окислительная модификация ЛПНП, индуцируемая неферментным гликозилированием, резко повышает их атерогенность, т.е. способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенистых клеток, становится понятным существование определенной взаимосвязи между скоростью прогрессирования микро- и макроангиопатий и уровнем гипергликемии при синдроме диабетической стопы [8, 9].

Стойкая гипергликемия, вызывающая окислительный стресс за счет образующихся при автоокислении глюкозы свободных радикалов, приводит к истощению антиоксидантной системы организма и утяжелению патологического процесса.

Цель работы: оценить прогностическую значимость некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов сыворотки крови в развитии гнойно-воспалительных осложнений стопы у больных сахарным диабетом II типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 62 больных сахарным диабетом II типа, из которых у 28 пациентов последующее течение заболевания осложнилось гнойно-некротическими процессами (группа 1), а у 34 больных заболевание протекало без инфекционных осложнений (группа 2). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Возраст больных варьировал от 45 до 72 лет. Длительность заболевания составила от 5 до 28 лет. Мужчин было 33 %, женщин – 67 %.

В структуре гнойно-некротических осложнений у больных группы 1 нами были выделены: гангрена одного или нескольких пальцев — у 10 пациентов, обширные флегмоны — у 8, трофические язвы, осложненные острым гнойным артритом либо остеомиелитом стоп — у 10 пациентов, что соответствовало 3–4-й степени по классификации P. Wagner [10]. Нейропатическая форма СДС выявлена у 18, ишемическая — у 12, смешанная — у 3 пациентов.

Все группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, нозологическим формам сахарного диабета и получали базовое лечение, которое включало консервативное лечение (коррекция углеводного обмена, антибактериальная, дезинтоксикационная и антикоагулянтная терапия). В 1-й группе дополнительно проводилось оперативное вмешательство (вскрытие флегмон, этапные некрэктомии, ампутация пальцев и др.).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 — поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Определение в сыворотке крови уровня начальных интермедиатов липопероксидации проводили методом спектрофотометрии [7], содержание малонового диальдегида — по методике М.Ш. Промыслова [7], показатели ферментной антиоксидантной системы организма исследовали методом А.И. Карпищенко [4]. Исследования проводили при поступлении в стационар и на 7-е сутки наблюдения.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и не связанных между собой наблюдений, а также вычислен показатель достоверности различий (P) при помощи электронной программы (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у пациентов 1-й группы уровень ЛПНП и МДА повышался в 1,36 и 1,32 раза соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а исследуемые показатели антиоксидантной системы (ГПР и ГР) снижались в 1,32 и 1,20 раза соответственно ($p < 0,01$). На фоне проводимой терапии у всех больных к 7-м суткам отмечалось снижение содержания ЛПНП и МДА по сравнению с 1-ми сутками в 1,2 и 1,18 раза ($p < 0,001$), тогда как уровень ГПР и ГР существенно не менялся ($p > 0,05$).

Та же динамика нарастания изучаемых показателей прослеживалась при поступлении в стационар у пациентов 2-й группы: ЛПНП — в 1,26 раза, МДА — в 1,23 раза, ГПР и ГР — в 1,16 и 1,21 раза соответственно, по сопоставлению с контрольными значениями ($p < 0,01$).

В последующем на фоне проводимой терапии уровень исследуемых параметров снижался, при-

ближаясь к контрольным значениям на 7-е сутки. Исследуемые значения достоверно различались между первой и второй группами как в 1-е, так и на 7-е сутки исследований ($p < 0,01$).

Учитывая полученные результаты, нами предложен способ прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений [5], основанный на расчете интегрированных показателей относительного содержания липопротеинов низкой плотности:

$$P_1 = \frac{\text{ЛПНП}_i}{\text{ЛПНП}_n}$$

и малонового диальдегида:

$$P_2 = \frac{\text{МДА}_i}{\text{МДА}_n}$$

и их отношении к интегрированным показателям антиоксидантной системы организма — глутатионпероксидазе и глутатионредуктазе по формуле:

$$P_3 = \frac{\text{ГПО}_i}{\text{ГПО}_n} \quad P_4 = \frac{\text{ГР}_i}{\text{ГР}_n}$$

Для расчета показателей использовали средние значения (i) регионального содержания первичных (липопротеинов низкой плотности — окси-ЛПНП) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов перекисного окисления липидов, а также активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу) здоровых людей: окси-ЛПНП — 115 мкмоль на 1 мг белка; МДА — 2,31 нмоль на 1 мг белка; глутатионпероксидаза (ГПО) — 183 мкмоль/с × мг белка; глутатионредуктаза (ГР) — 78 мкмоль/с × мг белка.

После чего производили расчет прогностического коэффициента (K) — отношение количества полученных популяций липопротеидов низкой плотности и малонового диальдегида к содержанию антиоксидантных ферментов организма по формуле:

$$K = \frac{P_1 \times P_2}{P_3 \times P_4}$$

Параметры интегрированного коэффициента трактуют следующим образом. Если коэффициент равен или больше 3,0, прогнозируют неблагоприятное течение воспалительного процесса (табл. 1).

Способ оценки течения раневого процесса иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Больной К., 64 года, оперирован по поводу флегмоны правой стопы, развившейся на фоне синдрома диабетической стопы — нейроишемической формы. Патологический процесс локализовался на тыле стопы в виде плотного инфильтрата, размерами 9,0 × 4,5 см с флюктуацией в центре очага, сопровождающийся выраженным отеком мягких тканей и локальной гипертермией. На следующие сутки послеоперационного периода у больного определяют содержание липопротеинов низкой плотности, малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) — в сыворотке крови.

Таблица 1

Значение прогностического коэффициента (К) у больных в послеоперационном периоде в различных клинических группах (M ± m).

| Группы (n) | Липогидропероксиды в ЛПНП (мкмоль на 1 мг белка) | МДА в ЛПНП (нмоль на 1 мг белка) | ГПО эритроцитов (мкмоль/с × мг белка) | ГР эритроцитов, (мкмоль/с × мг белка) | К | Исход |
|---------------------|--|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| Группа I (n = 28) | 157 ± 7,3* | 3,07 ± 0,05**,** | 142 ± 4,9* | 59 ± 2,4* | 3,08 ± 0,08**,** | Неблагоприятный |
| Группа II (n = 34) | 145 ± 7,1* | 2,92 ± 0,04**,** | 157 ± 6,1* | 65 ± 3,5* | 2,24 ± 0,13**,** | Благоприятный |
| Группа III (n = 30) | 115 ± 6,5 | 2,31 ± 0,05 | 183 ± 8,2 | 78 ± 3,1 | 1,0 ± 0,02 | Норма |

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем; ** – различия достоверны между группами I и II; I – группа больных с неблагоприятным течением; II – группа больных с благоприятным течением; III – группа здоровых лиц.

ЛПНП – 175 мкмоль на 1 мг белка, МДА – 3,14 нмоль на 1 мг белка, ГПО – 134 мкмоль/с × мг белка, ГР – 57 мкмоль/с × мг белка.

Рассчитываем интегральные показатели отношения содержания продуктов липопероксидации и ферментов антиоксидантной системы организма в исследуемой пробе к тем же показателям в контроле у здоровых людей:

$$P_1 = \frac{ЛПНП_i}{ЛПНП_n} = \frac{175}{115} = 1,52$$

$$P_2 = \frac{МДА_i}{МДА_n} = \frac{3,14}{2,31} = 1,35$$

$$P_3 = \frac{ГПО_i}{ГПО_n} = \frac{134}{183} = 0,73$$

$$P_4 = \frac{ГР_i}{ГР_n} = \frac{57}{78} = 0,73$$

$$K = \frac{P_1 * P_2}{P_3 * P_4} = \frac{1,52 * 1,35}{0,73 * 0,73} = 3,87$$

Было предположено неблагоприятное течение послеоперационного периода: в последующем, несмотря на интенсивную терапию, на 3-и сутки после операции вокруг швов появился отек, гиперемия, при пальпации на тыле стопы – плотный болезненный инфильтрат размером 12,5 × 6,0 см с флюктуацией в центре, из послеоперационной раны по дренажам – серозно-гнойное отделяемое. Были сняты швы. В последующем в течение 8 дней местное лечение гнойной раны проводили промыванием раны гипертоническим раствором хлорида натрия, диоксицином, использовались повязки с мазью «Левомеколь». На фоне прогрессирующей ангиопатии сосудов конечности на 12-е сутки лечения развилась гангрена стопы, произведена ампутация на уровне средней трети голени.

Пример 2. Больной Р., 65 лет, по экстренным показаниям оперирован по поводу абсцесса тыла правой стопы, развившегося на фоне инфицированной глубокой язвы 1-го пальца стопы. У больного синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. На следующие сутки после операции произведено исследование концентрации продуктов перекисного окисления липидов – ЛПНП и МДА, антиоксидантных ферментов организма – ГПО и ГР.

ЛПНП – 138 мкмоль на 1 мг белка, МДА – 2,88 нмоль на 1 мг белка, ГПО – 165 мкмоль/с × мг белка, ГР – 66 мкмоль/с × мг белка.

$$P_1 = 138/115 = 1,20$$

$$P_2 = 2,88/2,31 = 1,24$$

$$P_3 = 165/183 = 0,90$$

$$P_4 = 66/78 = 0,84$$

$$K = 1,97$$

Прогнозировано благоприятное течение раневого процесса, без осложнений. Послеоперационная терапия проводилась по общепринятым методам. Послеоперационный период протекал без особенностей, рана зажила вторичным натяжением на 18-е сутки. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 20-е сутки после операции.

Таким образом, исследование содержания липопротеидов низкой плотности, малонового диальдегида, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы с вычислением прогностического коэффициента у пациентов с сахарным диабетом II типа позволяет с большей точностью прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений синдрома диабетической стопы на стадии доклинических проявлений. Использование прогностического коэффициента может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин Б.С., Порошин А.В., Лебедев В.В., Якобишвили Я.И. Алгоритм комплексной терапии у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2008. – № 2 (Приложение Consilium Medicum). – С. 14 – 18.
2. Бенсман В.М., Триандафилов К.Г. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2009. – № 4. – С. 37 – 42.
3. Газин И.К. Критерии интоксикации в оценке тяжести эндотоксикоза, эффективности озонотерапии и традиционного лечения у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими

поражениями нижних конечностей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 6. — С. 21 — 22.

4. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 2002. — 600 с.

5. Номоконова И.Н., Болотова Д.Г. Влияние различных факторов на течение синдрома диабетической стопы // Вестник РГМУ. — 2007. — № 2. — С. 120 — 121.

6. Пашина С.Н. Клинические и гемолимфатические нарушения при гнойно-деструктивных процессах у больных с синдромом диабетической стопы: автореф. дис.... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 20 с.

7. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 4. — С. 90 — 92.

8. Светухин А.М., Земляной А.Б., Колтунов В.А. Отдаленные результаты лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Хирургия. — 2008. — № 7. — С. 8 — 11.

9. Levin M.E., O Neal L.W. The diabetic foot. — London, 2001. — 828 p.

10. Wagner P.M. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and disvascular foot problems. In the American Academy of Orthopedics Surgeon instructional course lectures. — St. Louis: Mosby, 1979. — P. 143 — 165.

Сведения об авторах

Шемякина Надежда Анатольевна — ассистент, заочный аспирант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672090, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: 8 (3022) 22-47-81; e-mail: shemyakina86@list.ru)

Артамонова Зоя Александровна — ассистент, заочный аспирант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Скворцов Евгений Валерьевич — заведующий отделением общей хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита 2 ОАО «РЖД», заочный аспирант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Намоконов Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: namokonov@mail.ru)