

ЛЕЧЕНИЕ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»

И.И. Климович, Е.М. Дорошенко

Гродненский государственный медицинский университет

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в развитии хирургических методов лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК), при дистальном типе поражения до 85% больных лечится консервативно. При ранних стадиях заболевания применяются операции эндоваскулярного стентирования, шунтирования и протезирования магистральных сосудов, которые при наличии сахарного диабета имеют меньшие шансы на успех из-за наличия диабетической ангиопатии, поражающей преимущественно микрососудистое русло [1,2].

Неотъемлемой частью эффективной лекарственной терапии атеросклероза является целенаправленная метаболическая коррекция обменных сдвигов биологически активными соединениями природного происхождения [3], в том числе аминокислотами и их производными [4]. Продемонстрировано, что к числу средств, способных устранять метаболический дисбаланс при экстремальных и патологических состояниях, относится таурин – конечный продукт превращений серусодержащих аминокислот [5]. Таурин оказывает антиоксидантное, гиполипидемическое и гипохолестеролемическое действие, активизирует всасывание и утилизацию липидов, увеличивает содер-

жание фосфолипидов, восстановленного глутатиона, способствует устранению аминокислотного дисбаланса и улучшению функционального состояния печени. Высокие концентрации таурина в тромбоцитах определяют его участие в процессах агрегации, тромбирования артерий и регуляции сосудистого тонуса [6,7]. Вышеперечисленное позволяет рекомендовать таурин в качестве антиатерогенного средства.

При синдроме «диабетическая стопа» (СДС) значительно изменяется микроциркуляция в сосудах стопы при наличии ОААНК, что приводит к повышению частоты гнойно-септических осложнений. Одной из задач лечения осложненных форм СДС является снижение гнойно-септических осложнений и инвалидизации, уменьшение процента высоких ампутаций [8].

Морфофункциональные изменения сосудистого русла при окклюзионных поражениях артерий усугубляются дефицитом инсулина и соответствующими сдвигами в превращениях углеводов, липидов, белков и аминокислот [9]. Высокая частота гнойно-септических осложнений у этих больных и повышенный риск оперативного вмешательства связан с наличием иммунодефицита, обусловленного не только ОААНК [10], но и дефицитом инсулина [11]. Нарушения промежуточного обмена аминокислот и их производных при сахарном диабете исследованы относительно детально [12], а аминокислоты уже рекомендуются для коррекции метаболического дисбаланса при этой патологии [13].

Цель. Улучшение результатов лечения больных ОААНК с синдромом диабетической стопы, путём целенаправленной коррекции аминокислотного дисбаланса.

Материалы и методы. В исследование включены 37 больных ОААНК II стадии с СДС в возрасте от 45 до 75 лет. Длительность заболевания атеросклерозом от 7 до 15 лет, сахарным диабетом более 5 лет. Из них 47% продолжали курить, 53% употребляли алкоголь и более 29% не соблюдали диету. 10 больным диабетической стопой (ишемическая форма – 7 больных, смешанная – 3 больных), страдающим ОААНК II ст. с СД II типа средней тяжести, выполнялись малые ампутации пальцев стопы (6), стопы (2), на уровне голени (2). 27 больных с ОААНК II ст. и синдромом диабетической стопы, страдающие СД (14 – легкая форма, 13 – средней тяжести), получали консервативную терапию, в том числе 8 больным в дополнение к традиционной терапии назначали таблетки таурина (0,5 – по 1 табл. 3 р. в день). Наряду со стандартным обследованием (общеклинические лабораторные показатели, УЗИ-доплерография, ангиография) больных облитерирующим атеросклерозом, определяли содержание свободных аминокислот и их производных в хлорнокислых экстрактах плазмы крови методом ионообменной хроматографии с нингидриновым детектированием [3]. Статистический анализ полученных результатов произведен по программе Statistica (t-тест для независимых выборок при сравнении дисперсий и проверки нормальности выборки, результаты которого проверялись тестом Краскелла-Уоллиса).

Результаты и обсуждение. Больные ОААНК II стадии с сопутствующим сахарным диабетом отличались значительно более выраженным аминокислотным дисбалансом в плазме крови, чем больные ОААНК II стадии, не страдающие сахарным диабетом. В частности, у больных с СДС был снижен уровень таурина, в то время как уровень цистеиновой кислоты у них был на уровне контрольных значений и достоверно ниже, чем у всех больных II стадии; группа больных с СДС отличалась более низкими уровнями мочевины, аспартата, аспарагина и цистина. Концентрации метионина, глицина, валина, изолейцина, лейцина и фенилаланина при СДС были достоверно ниже, чем в контроле, хотя у больных ОААНК без сахарного диабета эти изменения отсутствовали. Остальные изменения, наблюдавшиеся у обследованных больных ОААНК II стадии, присутствовали и в группе больных с СДС.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови у больных ОААНК II стадии при наличии СДС (при поступлении)

	Контрольная группа n=109	ОААНК II стадии n=54	ОААНК II стадии, больные, страдающие СДС, n=37
CA	17.376 ± 0.614	22.32 ± 1.99*	16,108 ± 3,52**
Tau	358.7 ± 16.4	369 ± 14,8	196 ± 21,4*
PEA	Не определялся	192.8 ± 43.9	174 ± 24,5
urea	833.9 ± 46.4	830 ± 6,53	631 ± 59,2*,**
Asp	54.66 ± 7.98	91.2 ± 4,98*	36,9 ± 5,46*,**
Thr	231.6 ± 11.1	167.4 ± 42.2	180 ± 18,02

Ser	299.9 ± 16.1	191.6 ± 59.8	136 ± 19,2*
Asn	165.8 ± 12.1	61.39 ± 7.09 ^a	37,0 ± 4,75*,**
Glu	165.4 ± 12.3	297 ± 11,0 ^a	289 ± 43,6*
Gln	1734.8 ± 60.3	352 ± 16,2 ^a	296 ± 43,3*
Pro	325.6 ± 21.3	449 ± 75	354 ± 82,5
Gly	461.8 ± 26.4	448 ± 45	328 ± 36,7*
Ala	1171.7 ± 52.6	608 ± 157 ^a	374 ± 29,1*
aAba	43.68 ± 3.12	42.2 ± 16.4	41,7 ± 3,80
Val	471.1 ± 28.7	341.1 ± 76.3	220 ± 26,9*
Cys	86.12 ± 3.71	49,2 12,6	14,1 ± 3,11*,**
Met	44.18 ± 4.56	43.2 ± 12.7	25,2 ± 3,57*
Ctn	4.771 ± 0.291	14.850 ± 0.706 ^a	8,17 ± 3,15
Pe	129.3 ± 13.2	93.1 ± 18.9	63,1 ± 4,96*
Leu	211.4 ± 19.7	199.4 ± 45.6	103,8 ± 18,53*
Tyr	92.59 ± 6.32	74.67 ± 9.64	64,8 ± 7,26
Phe	96.14 ± 6.00	84.1 ± 25.0	48,6 ± 5,90*
EA	145.90 ± 7.64	90.3 ± 36.7 ^a	72,92 ± 9,15*
NH3	1754.9 ± 88.2	1323 ± 244	1642 ± 180
Orn	181.1 ± 11.6	198.9 ± 54.5	139 ± 16,1
Lys	303.6 ± 18.3	215.7 ± 76.3	252,5 ± 33,4
His	272.6 ± 13.6	118.49 ± 6.72 ^a	100,7 ± 19,2*

p<0,05 по сравнению с группами:

* – контрольная группа,

** – ОААНК II стадии

Таким образом, при ОААНК имеется метаболический дисбаланс, который усугубляется при наличии сахарного диабета и СДС, причем характер дисбаланса заключается прежде всего в дефиците серусодержащих и гликогенных аминокислот. Однако дисбаланс уровней серусодержащих аминокислот включает в себя абсолютный дефицит таурина). Кроме этого, при СДС наблюдалось снижение уровней аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ: валина, лейцина и изолейцина). В этой связи представляется актуальной коррекция фонда АРУЦ, а также, учитывая более выраженную интоксикацию и риск развития гнойно-септических осложнений, проявлений печеночной энцефалопатии, применение плазмафереза [14].

Исходя из этих данных, следует предполагать, что коррекция нарушенного баланса уровней свободных аминокислот и их производных у больных с СДС должна включать в себя ликвидацию абсолютного дефицита таурина и АРУЦ.

После традиционной терапии ОААНК у больных с сопутствующим сахарным диабетом и СДС аминокислотный дисбаланс не устранялся (таблица 2). Наблюдались: абсолютный дефицит таурина, АРУЦ и гликогенных аминокислот. К моменту выписки после традиционного лечения повышался уровень пролина выше контрольных значений, но уровень глутамина, оставался более чем в 3 раза ниже контрольных значений.

Оказалось, что дополнительное включение таурина в схему лечения больных способствует нормализации уровня глюкозы в крови (5,34±0,71 ммоль/л), улучшению объективного статуса, сокращению сроков пребывания больных в стационаре и снижению процента ампутации конечностей. Болевой синдром купировался у больных, получавших таурин, в среднем через 7,1 ± 1,2 дня, а у больных с сопутствующим сахарным диабетом, не получавших таурин — в среднем через 10,8 ± 1,3 дня (p<0,05). После повторного поступления из 6 больных, не получавших таурин, трем, а из 5 больных, получавших таурин — одному больному были выполнены высокие ампутации. Компенсация углеводного обмена у больных, получавших таурин, достигалась назначением инсулина в дозе 42,1 ± 2,9 ед., а у больных, не получавших таурин, доза инсулина составляла в среднем 48,2 ± 2,5 ед.

Кроме этого, назначение таурина способствовало снижению проявлений аминокислотного дисбаланса. Концентрация таурина после его применения была близка к контрольным цифрам, восстанавливались концентрации метионина и цистина, что позволяет говорить о нормализующем эффекте препарата на фонд серусодержащих аминокислот (табл. 2). Повышались концентрации аспарагина и глутамина, хотя последняя оставалась достоверно ниже контроля. Таурин вызывал

повышение концентраций аланина и валина. Это свидетельствует о наличии нормализующего эффекта в отношении АРУЦ и гликогенных аминокислот, хотя при примененной дозе и режиме введения этот эффект был недостаточным.

Таблица 2 – Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови больных ОААНК II стадии, страдающих сахарным диабетом, μM , при применении на фоне традиционной терапии таурина

	Контрольная группа n=109	Больные, страдающие СДС		
		Поступление n=37	Выписка	
			Традиционное Лечение n=9	Таурин n=8
CA	17,37 ± 0,614	16,108 ± 3,52	15,11 ± 2,12	18,52 ± 1,95
Tau	358,7 ± 16,4	196 ± 21,4*	140,3 ± 11,6*	305 ± 19,5†
PEA	Нет данных	174 ± 24,5	136,5 ± 15,0	Нет данных
Мочевина	833,9 ± 46,4	631 ± 59,2*	789 ± 22,6	653,3 ± 52,4
Asp	54,66 ± 7,98	36,9 ± 5,46*	33,5 ± 5,17*	56,4 ± 4,98
Thr	231,6 ± 11,1	180 ± 18,02	151 ± 12,6*	152,3 ± 15,4*
Ser	299,9 ± 16,1	136 ± 19,2*	172,2 ± 15,3*	197,3 ± 13,4*
Asn	165,8 ± 12,1	37,0 ± 4,75*	48,2 ± 4,38*	71,3 ± 5,21*†
Glu	165,4 ± 12,3	289 ± 43,6*	225 ± 21,3*	208,6 ± 17,54
Gln	1734,8 ± 60,3	296 ± 43,3*	426 ± 43,3*†	410,8±39,7*†
Pro	325,6 ± 21,3	354 ± 82,5	551,2 ± 34,1*	337,2 ± 36,8
Gly	461,8 ± 26,4	328 ± 36,7*	289 ± 52,2*	388,5 ± 32,4
Ala	1171,7 ± 52,6	374 ± 29,1*	330,4 ± 34,4*	811,2 ± 67,9†
αAba	43,68 ± 3,12	41,7 ± 3,80	30,17±2,01*†	39,6 ± 3,41
Val	471,1 ± 28,7	220 ± 26,9*	201,1 ± 23,3*	292,1 ± 21,8†
Cys	86,12 ± 3,71	14,1 ± 3,11*	19,45 ± 2,17*	60,4 ± 4,38†
Met	44,18 ± 4,56	25,2 ± 3,57*	29,17 ± 3,24*	43,2 ± 2,98†
Ctn	4,771 ± 0,291	8,17 ± 3,15	8,42 ± 1,75*	10,22 ± 1,96
Ile	129,3 ± 13,2	63,1 ± 4,96*	54,07 ± 6,18*	80,8 ± 7,64*
Leu	211,4 ± 19,7	103,8 ± 18,5*	97,2 ± 11,1*	167,3 ± 15,3*
Tyr	92,59 ± 6,32	64,8 ± 7,26	50,57 ± 4,62*	52,4 ± 5,41*
Phe	96,14 ± 6,00	48,6 ± 5,90*	43,52 ± 4,19*	46,51 ± 3,90*
EA	145,90 ± 7,64	72,92 ± 9,15*	76,04 ± 5,25*	95,3 ± 7,08*
NH_3	1754,9 ± 88,2	1642 ± 180	1601 ± 127	1797 ± 138
Orn	181,1 ± 11,6	139 ± 16,1	134,7 ± 15,6	133,3 ± 20,1
Lys	303,6 ± 18,3	252,5 ± 33,4	228,3 ± 23,3*	241,7 ± 28,6
His	272,6 ± 13,6	100,7 ± 19,2*	80,34 ± 7,26*	115,3 ± 15,8*

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю

† — $p < 0,05$ по отношению к данным при поступлении

Таурин не нормализовал концентрацию в плазме крови этаноламина. Вероятно, было бы целесообразно применение таким больным аминокислотных смесей, содержащих таурин.

Гнойно–некротическая форма синдрома "диабетической стопы" у больных ОААНК до настоящего времени приводит к высокой инвалидизации и смертности, особенно у лиц, длительно страдающих сахарным диабетом. Лечение синдрома диабетической стопы связано с высоким риском развития септических осложнений.

Нами у 10 человек с ишемической формой диабетической стопы на фоне ОААНК II и III ст. выполнена экономная ампутация гангренозно измененных пальцев и некротических участков стопы с применением вапоризации некротических тканей фокусированным лучом CO_2 -лазера и одновременно свободной аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом, когда было невозможно наложить первичные или вторичные швы. Накануне операции рана обрабатывалась антисептическим раствором. На следующий день производили обработку высокоэнергетическим CO_2 -лазером расфокусированным лучом с ревизией затеков, некрэктомией. Плотность мощности 30–40

Вт/см² сканирующим способом. Визуально раневая поверхность становилась темно-серого цвета. Рану после операции вели открытым способом или накладывали редкие швы. После лазерной хирургической обработки раны болевой синдром, имевшийся до операции, купировался; рост микрофлоры наблюдался только у 22% больных (преимущественно смешанная кокковая флора), в то время как до операции микрофлора содержала колонии кишечной палочки и неспорообразующих анаэробов. Преимущества лазерной хирургической обработки гнойно-некротической формы СДС: снимался болевой синдром, ускорялась регенерация раны за счет выпадения фазы гидратации, появлялась возможность раньше и в лучших условиях наложить вторичные швы [11]. Всем этим больным для коррекции имеющегося аминокислотного дисбаланса, в дополнение к традиционному лечению сахарного диабета и атеросклероза, назначался таурин. У всех больных удалось избежать высоких ампутаций конечностей, несмотря на то, что у некоторых больных в связи с диабетической нейро-, а также микро- и макроангиопатиями отмечались тяжелые гнойно-некротические осложнения (флегмоны стопы, гнойные тендовагиниты и т.д.).

Заключение. Применение таурина у больных ОААНК с СДС позволяет уменьшить проявления аминокислотного дисбаланса, нормализации гликемии, снижению дозы вводимого инсулина, снизить процент ампутаций конечностей. Лазерная обработка раны высокоэнергетическим СО₂-лазером при гнойно-некротической форме СДС способствует более раннему снятию болевого синдрома, ускорению регенерации раны, возможности раньше и в лучших условиях наложить вторичные швы.

Литература

1. Green, Melissa F. Diabetic foot: Evaluation and management. / Melissa F. Green, Z. Aliabadi, Bryan T. Green // *South Med. J.* – 2002. – V. 95, N. 1. – P. 95–101.
2. Викулова, О.К. Стандарты оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом Американской диабетической ассоциации: пересмотр 2009 года (краткое содержание) / О.К. Викулова // *Сахарный диабет.* – 2009. – № 1. – С. 71–75.
3. Нефёдов, Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса, автореф. дисс.докт. мед. наук. /Л.И. Нефедов. – Минск, 1993, 34с.
4. *Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine)* / Ed. Lubec C., Rosental J.A. — N.Y.: Escom, 1990. — 1196 p.
5. Cooper A.J.L. Biochemistry of sulfurcontaining amino acids // *Ann. Rev. Biochem.* — 1983. — V. 52. — P. 187–222.
6. Нефёдов Л.И. Метаболизм таурина у млекопитающих (обзор) // *Весці АН БССР.* — 1990. — №5. — С. 99 — 106. 31.
7. Aзуома I., Halliwell B., Haey B.M. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their precursors // *Biochem.J.* — 1988. — V. 256, N1. — P.251–255.
8. Возможности комплексного хирургического лечения гнойно-некротических поражений нейроишемической формы синдрома диабетической стопы / В.А. Митиш, И.А. Ерошкин, Г.Р. Галстян, [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2009. – № 1. – С. 8–13
9. Уоткинс П.Д. Сахарный диабет. СПб., 2000.–651с.
10. Карпик А. И., Полинский А. А. Состояние иммунной системы у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Гродн. гос. мед. ин-т. – Гродно, 1992. – Утв. 07.08.92. – 6 с.
11. Газетов Б.М., Калинин Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета // *Терапевтический архив.*— 1995.— №10.— С. 7–12.
12. Ньюсхолм, Э., Старт К. Регуляция метаболизма: Пер с англ. — М., Мир, 1977. — 345с.
13. Вретлинд, А., Суджян А. Клиническое питание. – Стокгольм – Москва: Каби-Витрум, 1990. – 355с.
14. Bazon, P. Plasmopheresis and BCAA in the therapy of hepatic encephalopathy // *Therapy of Hepatobiliary Diseases.* – Halle, 1990. – P. 29.