

УДК 616.379-008.64-06-08

ВПЛИВ ОЗОНОТЕРАПІЇ НА СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА**Росул М.В., Пацкань Б.М., Курах А.В.***Ужгородський національний університет, кафедра хірургічних дисциплін, м. Ужгород***Ключові слова:** озонотерапія, синдром стопи діабетика, перекисне окислення, антиоксидантна система.

Вступ. Цукровий діабет є найбільш поширеним ендокринним захворюванням зі стійкою тенденцією до росту. Типовим і небезпечним для життя хірургічним ускладненням цукрового діабету (ЦД) є розвиток гнійно-некротичних уражень стоп, результати лікування яких на сьогоднішній день не можна визнати задовільними. Як правило, у хворих на синдром стопи діабетика (ССД) існує невідповідність між глибоким ураженням м'яких тканин і кісток стоп та зовнішніми клінічними проявами.

Незалежно від типу діабету у хворих рано чи пізно формується ідентичний спектр тканинних, органних і, перш за все, судинних порушень. Механізми, що відповідають за їх розвиток, до кінця не відомі, але встановлено, що вагому роль у цьому відіграють процеси вільнорадикального окислення, в тому числі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) [8]. Вільні радикали пошкоджують ліпідні і білкові компоненти клітин, підвищують ступінь утворення і накопичення високотоксичних сполук, які посилюють процеси дестабілізації клітинних мембран і субклітинних структур, їх проникність, інактивацію ферментів, спричиняють порушення мікроциркуляції [2, 3, 8]. Складові антиоксидантної системи (АОС), яка запобігає руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин, чітко детерміновані, органоспецифічні і знаходяться у взаємокомпенсаторних відносинах. [5,8,9]

Можливо, саме порушення взаємовідносин систем ПОЛ та АОС внаслідок або генетично зумовленої неповноцінності антиоксидантного складу, або виснаження його компонентів чи ланок, приводить до розвитку ускладнень цукрового діабету, зокрема синдрому стопи діабетика.

Одним із сучасних методів лікування, що поєднує в своїй терапевтичній дії виражений позитивний місцевий і загальнотерапевтичний ефект, є озонотерапія. За даними експериментальних та клінічних досліджень [1, 5, 11], озон у терапевтичній концентрації активує вільнорадикальні реакції з подальшим багатократним підсиленням антиоксидантного захисту.

Одним із об'єктивних критеріїв декомпенсації ЦД і глибиною патологічного процесу на стопі є рівень активації перекисного окислення ліпідів (пол) та виснаження антиоксидантної системи (АОС).

Метою досліджень було вивчення стану процесів ПОЛ і АОС у хворих на ССД та вплив на них комплексного лікування із застосуванням озонотерапії.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням з 2001 року в хірургічному відділенні №2 Ужгородської центральної міської клінічної лікарні знаходилось 102 хворих на ССД (59 чоловіків та 43 жінки) віком від 49 до 72 років. Тривалість цукрового діабету складала від 12 до 23 років. Глікемія натщесерце у хворих при госпіталізації становила в середньому $14,6 \pm 1,2$ ммоль/л.

У всіх цих хворих на цукровий діабет діагностовано нейропатично інфікована та змішана форма синдрому стопи діабетика. За глибиною ураження (класифікація Wagner) [7] хворих розділено на такі групи:

I група – хворі з 0 стадією ССД (40 хворих).

II група – хворі з 1 і 2 стадією ССД (32 хворих).

III група – хворі з 3, 4 і 5 стадіями ССД (30 хворих).

Так, з поверхневою виразкою без ознак інфікування та ураження глибоколежачих тканин було обстежено 23 хворих, глибокою виразкою з втягненням в процес підшкірної клітковини, сухожилків та м'язів – 9 хворих. Флегмона стопи діагностована у 7 хворих, обмежена гангрена пальців або частини стопи – у 21 хворого. Двоє хворих мали поширену гангрену всієї стопи. Їм виконано високу ампутацію кінцівки відповідно до життєвих показань.

У залежності від обраних методів лікування кожна група хворих була поділена на підгрупи. В підгрупу А увійшли хворі, що отримували традиційну терапію, яка включала корекцію цукру крові, антибактеріальну терапію, судиннорозширювальні препарати, антиагрегантну терапію, антикоагулянти, інфузію препаратів реологічної і дезінтоксикаційної дії, вітамінотерапія (вітаміни В1, В6, В12). У хворих II групи місцеве лікування включало щоденні перев'язки з антисептиками. У хворих III групи виконувались поетапні некректомії, малі ампутації стоп, закриття гранулюючих дефектів вільною аутодермопластиком. Всім хворим II і III групи корекцію глікемії проводили за допомогою дробної схеми інсулінотерапії. В підгрупу Б увійшли хворі, котрі поряд із традиційною терапією отримували курс системної та регіонарної озонотерапії [11] протягом 12-14 днів по одному сеансу на добу. Довенно вводили 200 мл. озонованого фізіологічного розчину, озонованого при концентрації озону в озонкисневій суміші 1000 - 1300 мкг/л. з використанням апарату для озонотерапії "Озон УМ-80" Для регіонарної озонотерапії методом аплікації на раневу поверхню використовували озон, розчинений в 0,9% розчині NaCl концентрацією 2000-4000 мкг/л., а хворим із повільно гранулюючими ранами на стопі проводили аерацію ураженої кінцівки озонкисневою газовою сумішшю в спеціальному пластиковому ізоляторі (концентрація озону 800-1200 мкг/л) [12].

Стан перекисного окислення ліпідів оцінювали за рівнем вторинних продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) [10]

Для оцінки стану антиоксидантного захисту ми визначали активність каталази (К) за методом Королюка М.А. та співавторів [6] і вміст церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові за методом С.В. Бестужева, В.Г. Колба в модифікації Ревіна [4].

Результати досліджень та їх обговорення. При вивченні показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи встановлено, що у хворих усіх обстежених груп при надходженні до стаціонару мали місце суттєві зміни цих показників у порівнянні з показниками контрольної групи (таблиця 1). В яко-

сті контрольної групи було обстежено 20 здорових донорів.

Збільшення активності пероксидації ліпідів документували зростанням у крові рівня кінцевого метаболіту – малонового діальдегіду (МДА), рівень якого у всіх хворих значно перевищував дані контрольної групи ($3,28 \pm 0,16$ нмоль/мл). Так, як видно з таблиці 1, у хворих I групи нами було виявлено підвищення рівня МДА – до $3,92 \pm 0,23$ нмоль/мл ($p < 0,05$), у хворих II групи – до $4,49 \pm 0,26$ нмоль/мл ($p < 0,01$), а у хворих III групи – до $5,64 \pm 0,34$ нмоль/мл ($p < 0,001$). Отже, прогресування деструктивного процесу на стопі супроводжувалося зростанням активності вільнорадикальних процесів.

Відомо, що руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин запобігає антиоксидантна система. Результати наших досліджень показали, що у хворих всіх груп мали істотні зміни активності АОС, про що свідчить зменшення активності каталази і вмісту церулоплазміну (ЦП) – найбільш сильних сироваткових антиоксидантів. Так, як видно з табл.1, у хворих I групи відмічено зниження активності каталази та рівня ЦП у порівнянні із значеннями аналогічних показників контрольної групи ($p < 0,05$). З прогресуванням патологічного процесу на стопі активність каталази і ЦП зазнавали ще більш виражених змін. Зокрема, у II групі рівень каталази становив $18,52 \pm 0,86$ мкат/л при нормі $22,83 \pm 0,82$ мкат/л ($p < 0,01$), а вміст ЦП – $1,542 \pm 0,12$ ммоль/л при нормі $1,984 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$). У хворих III групи, які мали гангрену та флегмону стопи, ступінь зниження показників АОС був ще більшим (рівень каталази становив $15,28 \pm 0,86$ мкат/л, а вміст церулоплазміну – $1,358 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,01$ у порівнянні з контролем)). Значне зниження сироваткової каталази та вмісту церулоплазміну в сироватці крові у хворих із синдромом стопи діабетика свідчить про виснаження запасу ендогенних антиоксидантів на фоні хронічного "оксидативного стресу" [2], що найбільш виражене у хворих III групи.

Таким чином, виходячи із отриманих результатів, можна припустити, що синдром ліпідної гіпероксидації у поєднанні з низьким резервом можливостей антиоксидантного захисту, є одним із тих факторів, які визначають швидкий розвиток та прогресування деструктивних змін в стопі хворого на цукровий діабет

Згідно з даними таблиці 1, у хворих всіх виділених груп, що знаходились тільки на традиційній терапії, не відбулось яких-небудь суттєвих змін показника, що характеризує стан ПОЛ. У той же час, у хворих, що додатково отримували озонотерапію, нами були відмічені позитивні зрушення вмісту МДА. Слід зазначити, що виявлені нами зміни рівня МДА залежали від важкості та ступеня деструктивного процесу на стопі. Так, у хворих I групи під впливом лікування з включенням озонотерапії відбулась нормалізація вмісту МДА в сироватці крові ($p < 0,01$). У хворих II групи мало місце достовірне зниження рівня МДА з $4,52 \pm 0,27$ нмоль/л до $3,86 \pm 0,14$ нмоль/л ($p < 0,05$), однак повної нормалізації даного показника не відбулось. У

той же час, у хворих III групи спостерігалась тенденція до зниження рівня МДА з $5,69 \pm 0,36$ нмоль/л до

$4,96 \pm 0,21$ нмоль/л ($p < 0,01$), однак ця різниця не досягла статистичної достовірності ($p < 0,1$).

Таблиця 1

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на ССД

Групи хворих	МДА, нмоль/мл			Каталаза, мкат/л			Церулоплазмін, ммоль/л		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
I група									
Традиційна терапія n=20(A)	$3,92 \pm 0,23$	$3,90 \pm 0,21$	$>0,05$	$20,22 \pm 0,65$	$21,32 \pm 0,65$	$>0,05$	$1,723 \pm 0,08$	$1,757 \pm 0,09$	$>0,05$
Традиційна терапія +озонотерапія n=20(B)	$3,98 \pm 0,24$	$3,22 \pm 0,12$	$<0,01$	$20,39 \pm 0,61$	$25,82 \pm 0,68$	$<0,001$	$1,729 \pm 0,09$	$2,067 \pm 0,07$	$<0,01$
II група									
Традиційна терапія n=15(A)	$4,49 \pm 0,26$	$4,46 \pm 0,24$	$>0,05$	$18,52 \pm 0,86$	$18,73 \pm 0,82$	$>0,05$	$1,542 \pm 0,12$	$1,588 \pm 0,09$	$>0,05$
Традиційна терапія +озонотерапія n=17(B)	$4,52 \pm 0,27$	$3,86 \pm 0,14$	$<0,05$	$18,46 \pm 0,88$	$21,88 \pm 0,79$	$<0,01$	$1,539 \pm 0,12$	$1,824 \pm 0,06$	$<0,05$
III група									
Традиційна терапія n=15(A)	$5,64 \pm 0,34$	$5,58 \pm 0,31$	$>0,05$	$15,28 \pm 0,86$	$15,32 \pm 0,84$	$>0,05$	$1,358 \pm 0,14$	$1,398 \pm 0,11$	$>0,05$
Традиційна терапія +озонотерапія n=15(B)	$5,69 \pm 0,36$	$4,96 \pm 0,21$	$<0,1$	$15,34 \pm 0,89$	$17,89 \pm 0,72$	$<0,05$	$1,323 \pm 0,15$	$1,538 \pm 0,05$	$<0,1$
Контрольна група n=20	$3,28 \pm 0,16$			$22,83 \pm 0,82$			$1,984 \pm 0,11$		

Аналіз динаміки показників антиоксидантної системи у хворих усіх груп під впливом проведеної традиційної терапії не виявив суттєвих змін як активності сироваткової каталази, так і рівня церулоплазміну в сироватці крові. У той же час, при включенні до комплексного лікування озонотерапії нами були відмічені достовірні зміни цих показників. Так, у хворих I групи відбулась нормалізація активності каталази, рівень якої зріс з $20,39 \pm 0,61$ мкат/л до початку терапії до $25,82 \pm 0,68$ мкат/л у кінці лікування ($p < 0,001$), а також вмісту церулоплазміну – з $1,729 \pm 0,09$ ммоль/л до $2,067 \pm 0,07$ ммоль/л відповідно ($p < 0,01$). У хворих II групи відбулось достовірне підвищення активності каталази з $18,46 \pm 0,88$ мкат/л до початку терапії до $21,88 \pm 0,79$ мкат/л у кінці лікування ($p < 0,01$), а також вмісту церулоплазміну – з $1,539 \pm 0,12$ ммоль/л до $1,824 \pm 0,06$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). У хворих III групи достовірно збільшилась тільки активність каталази – з $15,34 \pm 0,89$ ммоль/л до $17,89 \pm 0,72$ ммоль/л ($p < 0,05$), а рівень церулоплазміну зріс з $1,323 \pm 0,15$ ммоль/л до $1,538 \pm 0,05$ ммоль/л, однак зміни не досягли статистичної достовірності ($p < 0,1$). При

цьому нормалізації вказаних показників у хворих цієї групи не відбулося ($p > 0,05$ у порівнянні з контролем).

Таким чином, включення озонотерапії до комплексного лікування хворих із синдромом стопи діабетика сприяє покращенню показників ПОЛ і АОС. При цьому вираженість цих позитивних змін залежить від ступеня деструкції тканин стопи. Зокрема, у хворих з початковими проявами ССД озон приводить до нормалізації вмісту МДА і активності каталази та вмісту ЦП. У той же час у хворих II групи мали місце достовірні позитивні зміни цих показників, проте вони були менш вираженими, ніж у хворих I групи. У хворих III групи відбулося достовірне зростання активності каталази, а рівень МДА та ЦП мав тільки тенденцію до покращення.

Висновки. 1. У хворих на синдром стопи діабетика має місце значна інтенсифікація ПОЛ на фоні вираженого зниження активності АОС, що дозволяє припустити можливу участь продуктів ПОЛ у виникненні судинних ускладнень і поглибленні деструкції на стопі. Це визначає доцільність застосування у цих хворих засобів, які володіють антиоксидантними властивостями.

2. Використання озонотерапії в комплексному лікуванні ССД сприяє нормалізації процесів ПОЛ, активності АОС особливо на початкових стадіях. Однак у меншій мірі спостерігається покращення стану ПОЛ та активності АОС при деструктивних змінах тканин стопи.

3. Враховуючи нормалізуючий вплив озону на ПОЛ і АОС у хворих на початкових стадіях розвитку ССД, озонотерапія може бути рекомендована як метод профілактики розвитку судинних ускладнень і глибокої деструкції на стопі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атясов Н.И., Таратынов И.Б., Рыгин Е.Б., Беляев А.Н., Козлов С.А., Рязанцев Е.В. Озонотерапия в комплексном лечении больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. - Н.Новгород, 1998. - С.93.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) // Проблемы эндокринологии. - 2000. - № 6. - С. 29 - 34.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. - 2000. - № 10. - С. 74 - 87.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982. - 366 с.
5. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии (учебное пособие). - Н. Новгород. - 2000. - 24 с.
6. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
7. Ляпіс М.О., Герасимчук П.О. Синдром стопи діабетика. - Тернопіль: Укрмедкнига. - 2001. - 275 с.
8. Никифоров О.Н., Сазанова Л.Я., Князькова Л.Г., Галенок В.А. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1997. - № 5. - С. 16-19.
9. Нетяженко В.З., Казимирко В.К., Мальцев В.І., Горобець Н.І., Курашова А.О. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб (Методичні рекомендації). - Київ. - 1999. - 22 с.
10. Овсянікова Л.М., Альокіна С.М., Дробінська О.В., Атаманенко О.М., Ляшенко Л.А., Квіта Г.Л. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС (методичні рекомендації). - Київ: Друкарня агентства "Чорнобильінтернформ", 1999. - 18 с.
11. Пархисенко Ю.А., Глухов А.А. Применение озонотерапии и гидропрессивных технологий в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса // Хирургия. - 2001. - № 4. - С 55-58.
12. Тондій Л.Д., Ганічев В.В. Методики озонотерапії (методичні рекомендації). - Київ: Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. - 2001. - 24 с.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF OZONETHERAPY ON THE STATUS OF PEROXIDATION AND THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN DIABETICS COMPLICATED BY FOOT SYNDROME

Rosul M.V., Packanj B.M., Kurach A.V.

The status of lipid peroxidation and antioxidant system have been studied in 102 diabetics complicated by foot syndrome in treatment dynamics. The real increase of malonic dialdehyde have been discovered in blood serum and the decrease of catalase and ceruloplasmine, the degree of which depends on the stadium of diabetics foot syndrome.

The methods of ozonotherapy have been included into the treatment complex. Intravenous infusions of ozone physiological solution, aeration of damaged limb by ozone-oxygen gas composite in plastic isolater and wounded surface sanation by ozone physiological solution during the finding.

The including of ozonotherapy methods into complex treatment have contributed to faster normalisation of lipid peroxidation and antioxidant system at the patients with pusnecrotic foot damage by diabetes. The results of the investigation speak about the correcting influence of ozonotherapy on the status of peroxidation and the antioxidant system.

Key words: ozonotherapy, diabetic foot syndrome, lipid peroxidation, antioxidant system.