

УДК 616

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Байрамкулов Э.Д., ¹Воротников А.А., ²Мозеров С.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: Enver-V@list.ru;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал Национального исследовательского
ядерного университета «МИФИ», Обнинск, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

Работа выполнена на биопсийном материале мягких тканей стопы 86 больных с синдромом диабетической стопы. Биопсии взяты до лечения и после лечения с применением антиоксиданта мексидола. Для гистологического исследования брали кусочки из очага поражения и окружающих мягких тканей. Среди больных преобладали женщины (55%) в возрасте от 40 до 80 лет. При гистологическом исследовании биоптата мягких тканей стопы выявлены некротические изменения в эпидермисе и дерме, признаки ценкеровского и дискоидного некрозов поперечно-полосатой мышечной ткани. Для ценкеровского некроза характерны вакуолизация, набухание и гомогенизация мышечного волокна, отсутствие ядер и поперечной исчерченности, исчезновение гликогена из мышц, выраженная перифокальная воспалительная реакция. При дискоидном некрозе мышечное волокно бледно окрашивается эозином, ядро исчезает, происходит резкое усиление поперечной исчерченности, распад волокна на отдельные гомогенные диски. В периферической крови выявлен выраженный лейкоцитоз, количество нейтрофильных лейкоцитов достигало $24 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличилась до 40 мм/ч. После применения мексидола через 3 недели отмечается уменьшение глубины некроза, сохранение гликогена в мышцах, купирование отека и сосудистых нарушений, снижение интенсивности воспалительной реакции. В биоптатах мышц рядом с поврежденными волокнами определяются регенерирующие волокна. В участках регенерации поперечно-полосатой мышечной ткани отмечается увеличение числа ядер, миелобласты вытягиваются, в саркоплазме происходит дифференциация миофибрилл. Происходит нормализация показателей периферической крови больного.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, трофическая язва, антиоксиданты, мексидол

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT

¹Bayramkulov E.D., ¹Vorotnikov A.A., ²Moserov S.A.

¹SBEI HPE «Stavropol State Medical Academy», Stavropol, e-mail: Enver-V@list.ru;

²Obninsk institute of nuclear power – branch of National research nuclear university «MIFI»,
Obninsk, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

The study involved biopsy of soft tissue of the foot 86 patients with diabetic foot syndrome. Biopsies were taken before treatment and after treatment with the antioxidant mexidol. For histological examination took slices of the lesion and the surrounding soft tissues. Among the patients were women (55%), aged 40 to 80 years. Histological examination of biopsy of soft tissue of the foot revealed necrotic changes in the epidermis and dermis, and signs tsepkerovsky and discoid necrosis of striated muscle tissue. For Zenker necrosis characterized by vacuolization, swelling and homogenization of the muscle fiber, lack nuclei and cross-striations, the disappearance of glycogen from the muscles, severe perifocal inflammatory reaction. When a muscle fiber necrosis discoid pale colored eosin nucleus disappears, there is a sharp increase in cross-striations, the disintegration into separate homogeneous fiber discs. In peripheral blood revealed a marked leukocytosis, the number of neutrophils reached $24 \cdot 10^9/\text{l}$ with a left shift. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was increased to 40 mm/hour. After applying mexidol 3 weeks marked decrease in the depth of necrosis, preservation of glycogen in the muscles, relief of edema and vascular disorders, reducing the intensity of the inflammatory response. In biopsies of muscles near the damaged fibers are determined by the regenerating fibers. In the areas of regeneration of striated muscle tissue is marked increase in the number of cores, myeloblasts are drawn in the sarcoplasm of the differentiation of myofibrils. The normalization of the peripheral blood of the patient.

Keywords: diabetes, diabetic foot, trophic ulcer, anti-oxidants, mexidol

Сахарный диабет – это хроническое заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной недостаточностью в организме гормона поджелудочной железы – инсулина. При сахарном диабете происходит нарушение всех видов обмена и в первую очередь углеводного обмена. Хроническая гипергликемия при диабете сопровождается повреждением и нарушением функции многих органов: глаз, почек,

нервной системы, сердца и кровеносных сосудов. Одним из серьезных осложнений сахарного диабета является синдром диабетической стопы. Исследовательская группа ВОЗ (1987) определяет понятие «Синдром диабетической стопы» как самостоятельное осложнение сахарного диабета; т.е. как «комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, связанный с диабетической нейропатией, микро- и/или макроан-

гиопатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы» [6; 7; 9; 10; 14].

Частота диабетических осложнений стопы в настоящее время возрастает, что обусловлено ростом заболеваемости сахарным диабетом; общим старением населения, увеличением длительности течения сахарного диабета. Среди больных сахарным диабетом пациенты с заболеванием периферических сосудов составляют 21%. Более половины пациентов с синдромом диабетической стопы умирают в течение первого года жизни после операции. Социальная и экономическая значимость синдрома диабетической стопы очень велика [3; 4; 5; 8; 11].

Одним из важных патогенетических факторов в развитии большинства осложнений сахарного диабета является индукция окислительного стресса гипергликемией. При этом образуются свободные радикалы, которые повреждают фосфолипидный слой плазматических мембран клеток [1; 2; 13; 15].

У больных с синдромом диабетической стопы происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в виде диеновых конъюгатов и промежуточных соединений – малонового диальдегида. Помимо этого, накапливаются различные токсические метаболиты; летучие жирные кислоты, метаболиты группы фенолов, крезолов и фенилкарбоновых кислот [12]. Активация перекисного окисления липидов ведет к нарушению адаптационных способностей клетки, нарушению равновесия между процессами ПОЛ и антиоксидантной системой с развитием лавинообразной реакции окисления и гибели клеток.

По данным указанных выше авторов при сахарном диабете имеет место активация окислительного стресса, в связи с чем применение антиоксидантов при лечении диабетической стопы наряду с другими методами представляется весьма перспективным. Указанное состояние проблемы явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: определить эффективность лечения антиоксидантами синдрома диабетической стопы.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические изменения мягких тканей при синдроме диабетической стопы.
2. Выявить динамику структурных изменений мягких тканей стопы при лечении антиоксидантами.
3. Изучить динамику гематологических показателей до и после лечения синдрома диабетической стопы.

Материал и методы исследования

Проведено обследование и лечение 86 больных с синдромом диабетической стопы, из них мужчин – 39 случаев (45%), женщин – 47 случаев (55%). Возраст больных от 40 до 80 лет, средний возраст – 60 лет.

Все больные разделены на 2 группы: I группа – это 42 (49%) больных, которым проводили лечения стандартными методами без применения антиоксидантов; II группа – это 44 (51%) больных, которым наряду со стандартными методами лечения вводили антиоксидант мексидол в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Всем больным был проведен анализ крови до и после лечения антиоксидантами.

Всем больным до и после лечения проведена биопсия мягких тканей стопы. Для гистологического исследования брали кусочки из очага поражения и окружающих мягких тканей до и после лечения. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, с парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, ШИК-реакция на гликоген. Оценка эффективности применения антиоксидантов проводилась на основании распространенности воспалительной реакции, глубины некроза мягких тканей стопы, содержания гликогена в поперечно-полосатой мышечной ткани, интенсивности репаративных процессов, показателей периферической крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Трофическая язва чаще локализовалась на I пальце (67 больных – 80%), в остальных случаях язва локализовалась на II–V пальцах (19 больных – 20%). Демаркационные зоны язв не выражены, отсутствуют четкие границы между некротизированными и жизнеспособными тканями. При осмотре стопы отмечается цианоз, сухость, атрофия кожи и мышц, выпадение пушковых волос, отек и деформация стопы, наличие опрелостей и трофических язв. При гистологическом исследовании биоптатов мягких тканей стопы у больных обеих групп до лечения выявлены следующие морфологические изменения.

В очаге поражения определяется коагуляционный некроз эпидермиса, дермы и гиподермы с образованием глубоких язв. В центре очага поражения представлены аморфные эозинофильные массы с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Выявлены поражения подлежащей поперечно-полосатой мышечной ткани по типу дискоидного и цепкеровского некрозов, а также контрактурных повреждений. При цепкеровском некрозе в мышечных волокнах ядра отсутствуют, поперечная исчерченность волокон исчезает, мышечные волокна набухшие, гомогенизированы, фрагментированы. Между мышечными волокнами в межмышечной соединительной ткани отмечается расширение мелких артерий и вен, полнокровие, стазы с признаками сладж-феномена,

пристеночное расположение фибрина и формирование красных тромбов. Отек межмышечных прослоек, кровоизлияния.

Таким образом, у большинства больных до лечения в очаге поражения выявлены признаки ценкеровского некроза мышц с полным исчезновением гликогена. Для ценкеровского некроза характерны следующие морфологические изменения: вакуолизация, набухание и гомогенизация мышечного волокна, отсутствие ядер и поперечной исчерченности, полное исчезновение гликогена.

В 15 наблюдениях (17%) с выраженными признаками микроангиопатий наблюдается дискоидный распад мышечных волокон (дискоидный некроз). Мышечные волокна бледно окрашены эозином, в них исчезают ядра, происходит резкое усиление поперечной исчерченности, наблюдается дугообразная изогнутость мышечного волокна, распад волокна на отдельные гомогенные диски. Таким образом, для дискоидного некроза характерны бледное окрашивание волокон, разрушение ядер, распад волокна на гомогенные диски, усиление поперечной исчерченности.

Вокруг описанных очагов некроза наблюдаются отек, диффузная и интенсивная воспалительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами с примесью макрофагов, плазматических клеток. При окраске с использованием ШИК-реакции в мышечных волокнах количество гликогена значительно уменьшено или полностью отсутствует. В отдельных участках, где гликоген частично сохранен, он распределяется неравномерно.

В биоптатах кожи, взятых из краев раны, выявлены следующие гистологические изменения. Эпидермис, дерма и гиподерма целые, не разрушены. Однако отмечаются диффузный отек дермы, выраженные сосудистые нарушения, слабая, а местами умеренная воспалительная инфильтрация. В эпидермисе обнаружены признаки апоптоза. Коллагеновые волокна в дерме набухшие, пропитаны отечной жидкостью, гомогенизированы. Репаративные процессы выражены слабо. В I группе больных изменения в общем анализе крови характеризовали наличие острого воспалительного процесса. В периферической крови выявлен выраженный лейкоцитоз, количество нейтрофильных лейкоцитов достигало $24 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличилась до 40 мм/час.

Во II группе больных с применением мексидола в комплексе со стандартными методами лечения глубина повреждения кожи значительно меньше. Язвы неглубокие. В дне язвы представлены некротические массы в виде узкой полосы с умеренным содержанием полиморфноядерных лейко-

цитов. В крае язвы определяются дистрофические изменения эпителиальных клеток по типу гидropической дистрофии. Наблюдается очаговый гиперкератоз и акантоз. По периферии трофических язв во II группе больных отмечается уменьшение отека и гиперемии, купирование сосудистых нарушений. Значительно уменьшилась интенсивность воспалительной реакции, она носит очаговый характер. В инфильтрате преобладают лимфоциты.

На этом фоне встречаются участки, бледно окрашенные эозином, т.е. саркоплазма теряет способность окрашиваться эозином. Нарушение тинкториальных свойств приводит к чередованию интенсивно окрашенных и бледно окрашенных участков в мышечном волокне. В сохранившихся мышечных волокнах при ШИК-реакции определяется гликоген.

В поперечно-полосатой мышечной ткани патогистологические изменения не однородные. Определяются дистрофические изменения, а местами некробиотические и некротические изменения. Дистрофические изменения характеризуются утратой зернистости саркоплазмы, бледное окрашивание саркоплазмы эозином, вакуолизация цитоплазмы, неравномерное расположение гликогена, контрактурные изменения, набухание и очаги деструкции миофибрилл, набухание ядер. На этом фоне встречаются небольшие очаги, интенсивно окрашенные эозином. В таких очагах наблюдаются зернистость цитоплазмы и ее фрагментация.

Во II группе больных с длительным применением мексидола в биоптатах мышц рядом с поврежденными волокнами определяются регенерирующие волокна. В участках регенерации поперечно-полосатой мышечной ткани отмечается увеличение числа ядер, миелобласты вытягиваются, в саркоплазме происходит дифференциация миофибрилл.

Во II группе больных через 2 недели после стандартного лечения и применения антиоксидантов уровень лейкоцитов постепенно снижался и достиг нормы, нормализовались показатели СОЭ.

Выводы

При синдроме диабетической стопы в коже, подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатой мышечной ткани развиваются тяжелые дистрофические, некробиотические и некротические изменения с образованием трофических язв. Развивается перифокальная воспалительная реакция. Главной причиной образования язв является поражение сосудов, особенно мелких артерий и артериол с развитием гиалиноза, резким сужением просвета (диабетическая микроангиопатия).

При применении антиоксиданта мексидола наряду со стандартными методами лечения отмечается значительное уменьшение очагов некроза, очищение язв, усиление репаративных процессов.

В подлежащей мышечной ткани сохраняются запасы гликогена, купированы сосудистые нарушения, уменьшается интенсивность и распространенность воспалительной реакции.

Через 2 недели происходит нормализация показателей периферической крови (СОЭ, лейкоциты). Описанная положительная динамика обусловлена нормализацией кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла под влиянием мексидола.

Таким образом, при применении мексидола в комплексе со стандартными методами лечения у больных с диабетической стопой отмечается уменьшение глубины некроза, купирование отека и сосудистых нарушений, снижение интенсивности воспалительной реакции, наличие гликогена в поперечно-полосатой мышечной ткани, усиление репаративных процессов.

Список литературы

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Антиоксидантные эффекты пробуккола в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа // Пробл. эндокринологии. – 2008. – т. 54. – № 4. – С. 7–11.
2. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 2008. – т. 54. – № 5. – С. 43–49.
3. Гольбрайх В.А., Старков С.В. Перспективы лечения больных с синдромом диабетической стопы // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162. – № 4. – С. 113–115.
4. Грачева Т.В., Левчик Е.Ю. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы // Вестник хирургии. – 2010. – т. 169. – № 3. – С. 29–33.
5. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: эпидемиология и социально-экономическая значимость проблемы // РМЖ. – 1998. – № 12. – С. 802–805.
6. Красников В.М., Никулин Н.Л., Тихонов В.А. Многокомпонентное лечение гнойно-некротических поражений при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 199–201.
7. Носков С.М. Сахарный диабет: учеб. пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2007. – 574 с.
8. Павлов Ю.И., Анфимова И.А., Холлопов А.А., Сидоренко И.К., Светлакова И.А., Школенко И.Н. Оценка медико-социального статуса больных в системе профилактики синдрома диабетической стопы // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 3 (40). – С. 79–85.
9. Перадзе Т.Я., Гогинашвили З.З., Цилосани Г.В., Мосиашвили Т.Ш., Перадзе И.Т., Шарабидзе К.О., Бараташвили М.З. Диагностика и лечение диабетической стопы // Анналы хирургии. – 2000. – № 4. – С. 58–61.
10. Павлов Ю.И., Холлопов А.А., Сидоренко И.К. Организационные подходы к созданию протокола ведения больных с синдромом диабетической стопы // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2002. – № 4. – С. 6–9.
11. Ступин В.А., Михальский В.В., Аникин А.И., Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Ульянина А.А., Привиденцев А.И., Васильков Д.В. Оценка микроциркуляторных нарушений нижних конечностей и ее влияние на выбор хирургической тактики у больных с синдромом диабетической стопы // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 14. – С. 962–966.
12. Храмиллин В.Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 78–81.

13. Шестакова С.А., Степанов Р.П., Григоренко Г.А., Федорова Н.В., Тишковская Ю.Н. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 2006. – т. 52. – № 5. – С. 37–43.

14. Lebrun Elizabeth, Tomic-Canic Marjana, Krisner Robert S. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers // Wound Repair and Regenerat. – 2010. – 18, № 5. – P. 433–438.

15. Ghavi Roberto, Picariello Roberta, Karaghiosoff Ludmila, Costa Giuseppe, Giorda Carlo. Determinants of quality in diabetes care process // Diabetes care. – 2009. – 32, № 11. – P. 1986–1992.

References

1. Antonova K.V., Nedosugova L.V., Balabolkin M.I., Lankin V.Z., Tixaze A.K., Konovalova G.G. Antioksidantnye efekty probukkola v kompleksnoj terapii saxarnogo diabeta 2-go tipa // Probl. endokrinol. 2008. t.54. no. 4. pp. 7–11.
2. Volchegorskij I.A., Rassoxina L.M., Miroshnicenko I.Yu. Antioksidanty pri eksperimental'nom saxarnom diabete // Probl. endokrinol. 2008. t.54. no. 5. pp. 43–49.
3. Gol'brajx V.A., Starkov S.V. Perspektivy lecheniya bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // Vestnik xirurgii. 2003. t.162. no. 4. pp. 113–115.
4. Gracheva T.V., Levchik E.Yu. Kachestvo zhizni paczientov v otdalennye sroki posle xirurgicheskogo lecheniya oslozhnennyx form sindroma diabeticeskoy stopy // Vestnik xirurgii. 2010. t.169. no. 3. pp. 29–33.
5. Gur'eva I.V. Diabeticeskaya stopa: epidemiologiya i soczial'no-ekonomicheskaya znachimost' problemy // RMZh. 1998. no. 12. pp. 802–805.
6. Krasnikov V.M., Nikulin N.L., Tixonov V.A. Mnogokomponentnoe lechenie gnojno-nekroticheskix porazhenij pri nejroishemicheskoy forme sindroma diabeticeskoy stopy // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009. no. 2. pp. 199–201.
7. Noskov S.M. Saxarnyj diabet // Ucheb. posobie. Rostov-na-Donu Izd-vo «Feniks», 2007. 574 p.
8. Pavlov Yu.I., Anfimova I.A., Holopov A.A., Sidorenko I.K., Svetlakova I.A., Shkolenko I.N. Ocenka mediko-soczial'nogo statusa bol'nyx v sisteme profilaktiki sindroma diabeticeskoy stopy // Problemy upravleniya zdoravooxraneniem. 2008. no. 3 (40). pp. 79–85.
9. Peradze T.Ya., Goginashvili Z.Z., Czilosani G.V., Mosiava T.Sh., Peradze I.T., Sharabidze K.O., Baratashvili M.Z. Diagnostika i lechenie diabeticeskoy stopy // Annaly xirurgii. 2000. no. 4. pp. 58–61.
10. Pavlov Yu.I., Holopov A.A., Sidorenko I.K. Organizacionnye podxody k sozdaniyu protokola vedeniya bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // Problemy standartizaczii v zdoravooxranenii. 2002. no. 4. pp. 6–9.
11. Stupin V.A., Mixal'skij V.V., Anikin A.I., Goryunov S.V., Romashov D.V., Ul'yanina A.A., Prividenцев A.I., Vasil'kov D.V. Ocenka mikroczirkulyatornyx narushenij nizhnix konechnostej i ee vliyanie na vybor xirurgicheskoy taktiki u bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // RMZh. 2008. T. 16. no. 14. pp. 962–966.
12. Hramilin V.N. Rol' mestnyx sredstv v profilaktike i lechenii infekcionnyx oslozhnenij sindroma diabeticeskoy stopy // Hirurgiya. 2011. no. 10. pp. 78–81.
13. Shestakova S.A., Stepanov R.P., Grigorenko G.A., Fedorova N.V., Tishkovskaya Yu.N. Antioksidantnaya zashhita i strukturnye izmeneniya v golovnom mozge u kryс pri eksperimental'nom saxarnom diabete // Probl. endokrinol. 2006. t. 52. no. 5. pp. 37–43.
14. Lebrun Elizabeth, Tomic-Canic Marjana, Krisner Robert S. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers // Wound Repair and Regenerat. 2010. 18, no. 5, pp. 433–438.
15. Ghavi Roberto, Picariello Roberta, Karaghiosoff Ludmila, Costa Giuseppe, Giorda Carlo. Determinants of quality in diabetes care process // Diabetes care. 2009. 32, no. 11, pp. 1986–1992.

Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.