

Состояние перекисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД при кетоацидозе и коррекция витаминами-антиоксидантами

А.А.Нелаева, И.А.Трошина

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии
(зав. — проф. И.В.Медведева)
Тюменской государственной медицинской академии
(ректор — проф. Э.А.Кашуба)

Как известно, диабетический кетоацидоз (ДКА) сопровождается дегидратацией, декомпенсированным метаболическим ацидозом, выраженным дефицитом электролитов, нарушением реологических свойств крови [1, 4]. Многообразие функций тромбоцитов в системе гемостаза открывает новые перспективы в изучении их роли в патогенезе острых и сосудистых осложнений при сахарном диабете.

Целью настоящей работы было изучение процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ИЗСД при диабетическом кетоацидозе и оценка эффективности отечественного препарата «Витакомплекс».

Материалы и методы

Обследованы 160 больных ИЗСД: 130 больных в состоянии ДКА и 30 больных без кетоза, составившие группу сравнения. В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и при отсутствии наследственной предрасположенности к СД. У 63 больных кетоацидоз был умеренным (компенсированным), у 67 — декомпенсированным. Возраст больных от 18 до 55 лет, мужчин было 60, женщин — 70. Сосудистые осложнения имели 50 больных, пиелонефрит диагностирован у 57; у 23 пациентов осложнений не было.

Полное клиническое и биохимическое обследование включало также определение гликированного гемоглобина (анализатор «1040» — Boehringer Mannheim), тест на микроальбуминурию («Micral-Test» — Boehringer-Mannheim), контроль КЩС (аппарат «Микроаструп» АВЛ-520-Дания).

Выделение тромбоцитов проводили по методу К.В.Чурина и соотр. (1991).

Диеновые конъюгаты (ДК) определяли по методу И.Д.Стальной (1977); шиффовы основания (ШО) — по методу Ф.З.Меерсона и соавт. (1979), фосфолипазную активность — по методу С.А.Тужилина, А.И.Салуэня (1975). Показатели антиоксидантной защиты определяли по методу В.Н.Чумакова, Л.Ф.Осинской (1977).

Результаты обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ (SPSS), а также пакета анализа Microsoft Excel на ЭВМ PC (486 DX). Результаты исследований обработаны также методом парного корреляционного анализа на ЭВМ типа ВМ PC/AT с использованием пакета программ «Статистика в медико-биологических исследованиях».

Результаты и их обсуждение

У больных ИЗСД в состоянии декомпенсации без кетоза установлен высокий уровень ДК ($p<0,05$) и ШО ($p<0,02$) (табл. 1). С развитием кетоацидоза наблюдалось прогрессивное накопление ДК, максимально в стадию декомпенсированного кетоацидоза, наряду со снижением ШО ($p<0,05$), расцененное нами как снижение резистентности мембран к окислительному стрессу, что согласуется с мнением других авторов.

Наряду с накоплением ДК и снижением ШО происходит значительная активация фосфолипазы А₂, максимально в стадию декомпенсированного кетоацидоза ($p<0,02$). Выраженное повышение фосфолипазной активности предполагает последующее ускоренное образование циклических эндоперекисей и тромбоксана А₂ и, следовательно, повышение активности тромбоцитов [2]. Дальнейший рост активности фосфолипазы А₂ при нарастании тяжести кетоацидоза влечет за собой активацию тромбоцитов и возрастание возможности повышенного тромбообразования [8]. Прослеживалась достоверная корреляционная связь между уровнем ДК и активностью фосфолипазы А₂ ($r=0,62$; $p<0,005$).

При исследовании показателей ПОЛ у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза с учетом сопутствующих сосудистых осложнений, бактериальной инфекции и особенностей течения заболевания установлено, что эти критерии не оказывают выражен-

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ и активность фосфолипазы A2 в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые, n=30	Больные с ИЗСД без кетоза, n=30	Больные с умеренным ДКА, n=63	Больные с декомпенсированным ДКА, n=67
ДК, нмоль/мл	18,99±0,58	25,02±1,2	30,22±1,13	35,21±1,14**
ШО, усл.ед.фл.	7,69±0,08	12,10±0,43	11,85±0,64	9,95±0,74
Фосфолипазная активность, мкмоль/мл/мг белка	0,612±0,09	0,72±0,05	0,98±0,11*	1,13±0,08**

Примечание: * – достоверность различий у больных с умеренным ДКА ($p < 0,05$) относительно показателей у больных с ИЗСД без кетоза;

** – достоверность различий у больных с декомпенсированным ДКА ($p < 0,05$) относительно показателей у больных с умеренным ДКА.

ного воздействия на достаточно высокий уровень ДК в мембране тромбоцитов. Однако при возрастании влияния каждого из этих факторов наблюдалось прогрессивное уменьшение количества ШО (рис. 1). Способность липоперекисей нейтрализоваться в организме через шиффообразование была нарушена у больных в состоянии кетоацидоза с наличием микроангиопатий и установлена зависимость от тяжести их развития. У больных с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии (ДР) и выраженной нефропатией показатели уровня ШО были наиболее низкими ($p < 0,02$).

Развитие кетоацидоза на фоне пиелонефрита у больных ИЗСД характеризовалось максимальными показателями фосфолипазной активности, причем у

активной фазе пиелонефрита показатели ДК, ШО и фосфолипазной активности были более значительны (рис. 2). Особенностью окислительного метаболизма в мембранах тромбоцитов у больных с ДКА и частым кетоацидозом в анамнезе является высокий уровень ДК ($p < 0,005$) при угнетении процесса шиффообразования и повышении активности фосфолипазы A2 ($p < 0,02$).

Результаты исследований состояния антиоксидантных ферментов, известные нам из литературы, разноречивы. Депрессию супероксиддисмутазы (СОД) при ИЗСД объясняют степенью гликирования фермента [7]. Мы установили повышение активности СОД ($p < 0,02$) и каталазы ($p < 0,05$) у больных в состоянии декомпенсации без кетоза, воз-

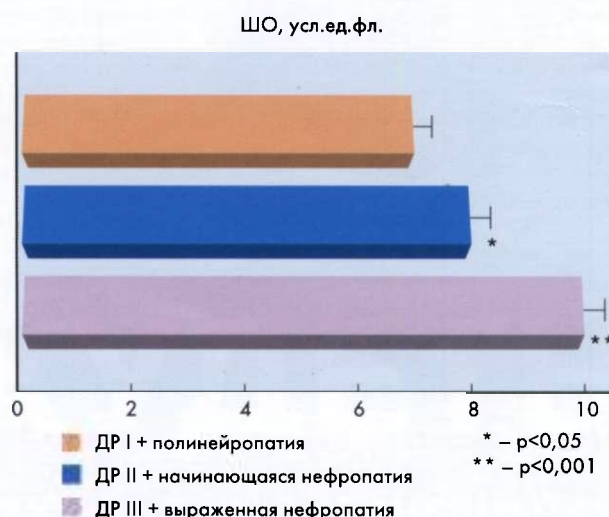
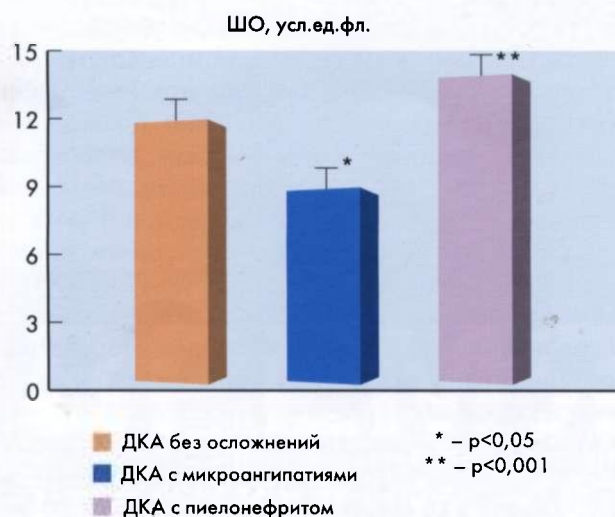


Рис. 1. Содержание ШО в мембранах тромбоцитов у больных с ДКА в зависимости от осложнений.

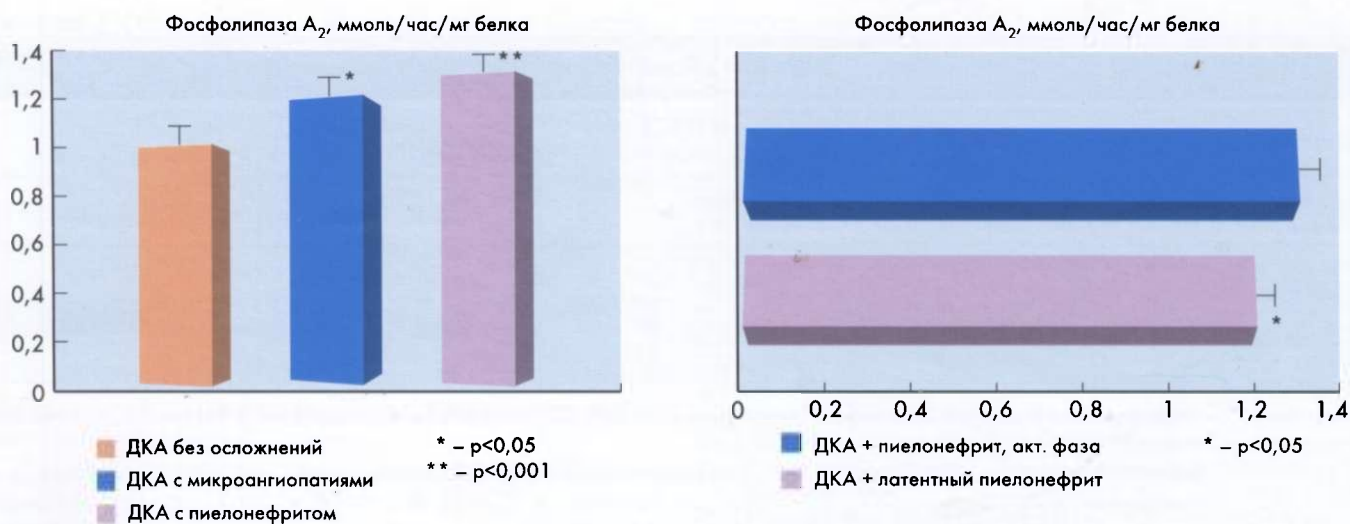


Рис. 2. Активность фосфолипазы A₂ в мембранах тромбоцитов у больных с ДКА в зависимости от осложнений.

можно компенсаторного характера (табл. 2). Следует отметить также, что активность каталазы ингибируется при ацидозе [6]. Обнаружено угнетение активности каталазы уже в стадии умеренного ДКА ($p < 0,005$) наряду с тенденцией к снижению активности СОД и глубокое угнетение активности каталазы ($p < 0,001$) в стадии декомпенсированного кетоацидоза.

У больных ИЗСД с сосудистыми осложнениями в состоянии кетоацидоза отмечен более низкий уровень активности СОД ($p < 0,05$) и каталазы ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных без ослож-

нений (рис. 3). Повышение активности СОД ($p < 0,05$) мы наблюдали у больных только в состоянии умеренного ДКА. Сочетание ДКА и пиелонефрита еще в большей степени характеризуется угнетением процессов антиоксидантной защиты. Аналогичная тенденция прослеживается у больных с частым кетоацидозом в анамнезе.

Активность Г-6-ФДГ, участвующей в восстановлении глутатиона, повышалась при умеренном кетоацидозе (табл. 2). По мере нарастания ацидоза активность Г-6-ФДГ резко снижается, наиболее значительно у больных с тяжелыми сосудистыми ос-

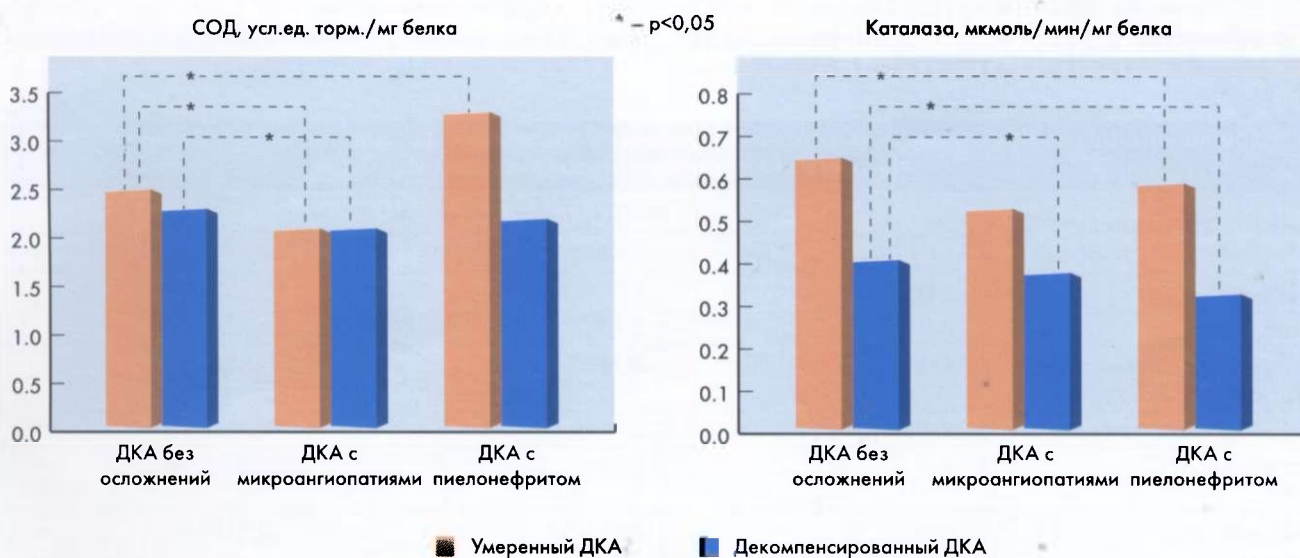


Рис. 3. Активность СОД и каталазы у больных с ДКА в зависимости от осложнений.

Таблица 2

Активность антиоксидантных ферментов в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые, n=30	Больные ИЗСД без кетоза, n=30	Больные с умеренным ДКА, n=63	Больные с декомпенсированным ДКА, n=67
СОД, усл.ед.торм./мг белка	2,56±0,18	3,99±0,11	3,22±0,18*	2,14±0,12**
Каталаза, мкмоль/мин./мг белка	0,85±0,11	0,99±0,36	0,55±0,02*	0,364±0,02**
Г-6-ФДГ, мед. акт./мг белка	0,27±0,05	0,21±0,02	0,29±0,03*	0,24±0,01**

Примечание: * – достоверность различий у больных с умеренным ДКА ($p<0,05$) относительно показателей у больных ИЗСД без кетоза;

** – достоверность различий у больных с декомпенсированным ДКА ($p<0,05$) относительно показателей у больных с умеренным ДКА.

ложнениями и на фоне активного пиелонефрита. Вне зависимости от тяжести кетоацидоза наблюдали снижение активности Г-6ФДГ ($p<0,05$) у больных с частыми эпизодами кетоацидоза в анамнезе. А.С.Ефимов с соавт. установили у больных с лабильным течением СД, склонностью к кетоацидозу наибольшую частоту ретино- и нефропатии, а также нейропатии.

Для коррекции выявленных нарушений мы использовали наряду с традиционной терапией новый отечественный препарат Витакомплекс. В его составе 10 витаминов, метионин, липоевая кислота, минеральные элементы. Препарат назначали по 1,0 г в сутки в течение 16 дней. Основанием для его применения послужили данные о высокой антиоксидантной активности препарата, способности уменьшать последствия гипертромбемии [2]. Мы исследовали влияние Витакомплекса на состояние мембран тромбоцитов в различные стадии кетоацидоза.

Наряду с этим проводилось двойное слепое (с плацебо в качестве контроля) исследование эффективности терапии Витакомплексом. Предварительно оценивали препарат в группе больных ИЗСД в состоянии декомпенсации без кетоза.

На фоне применения Витакомплекса в более короткие сроки исчезали признаки астении и декомпенсации СД по сравнению с пациентами, получившими традиционную терапию, что сопровождалось снижением уровня гликированного гемоглобина ($p<0,05$) и позволяло сократить время пребывания больного в стационаре.

Отмечен положительный эффект препарата на структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов. Препарат оказывал ингибирующее воздействие на начальные этапы ПОЛ (табл. 3) при одновременном накоплении конечных продуктов ШО. Ограничение процессов ПОЛ при использовании Витакомплекса сопровождалось повышением ак-

Таблица 3

Состояние процессов ПОЛ, активности антиоксидантных ферментов и фосфолипазы A_2 у больных с ДКА, получавших терапию с Витакомплексом

Анализируемые показатели	ИЗСД с умеренным кетоацидозом		
	До лечения	Стандартная терапия	Терапия с Витакомплексом
ДК, нмоль/мл	30,24±0,13	27,13±0,44	20,08±1,14*
ШО, усл. ед. фл.	11,34±0,64	10,21±0,34	9,46±0,32
Фосфолипазная активность, мкмоль/мл/мг белка	0,986±0,03	0,96±0,09	0,81±0,07*
СОД, усл. ед. торм./мг белка	3,22±0,18	2,98±0,06	2,76±0,18*
Каталаза, мкмоль/мин./мг белка	0,55±0,02	0,56±0,03	0,59±0,04*
Г-6-ФДГ, мед. акт./мг белка	0,29±0,03	0,29±0,03	0,27±0,03*

Примечание: * Достоверность различий с показателями больных ИЗСД, получавших стандартную терапию.

тивности СОД и каталазы. Высокий эффект препарата был у больных ИЗСД в состоянии декомпенсации без кетоза и при умеренном кетоацидозе.

В стадии декомпенсированного кетоацидоза у больных с наличием микроангиопатий эффект Витакомплекса был менее выраженным, что предполагает более длительный прием препарата.

Выводы

1. Диабетический кетоацидоз характеризуется значительной активацией ПОЛ и снижением антирадикальной защиты.

2. Выраженность дестабилизации клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА зависит от степени тяжести кетоацидоза, наличия бактериальной инфекции, сосудистых осложнений.

3. Применение наряду с традиционной терапией ДКА Витакомплекса позволяет корректировать ак-

тивность процессов ПОЛ, сокращает сроки компенсации заболевания, оказывает профилактическое влияние на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М., 1994.
2. Бышевский А.Ш. // Мед.-биол.вестн. им. Я.Д.Витебского. – 1996. – Т. 2, № 6. – С. 20-21.
3. Вельтишева Ю.Е., Ишнатов М.С. // Пробл. детской нефрологии. – М., 1986.
4. Ефимов АС, Щербак А.В., Зубкова С.Т., Яворский Л.Я. // Тер. Арх. 1985. № 12. – С. 22.
5. Жмуров В.А., Крылов В.И., Кашуба Э.А., Чимаров В.М. Нефропатии (Аспекты мембранологии). – Тюмень: Тюменский государственный университет, 1993.
6. Ching K. // Yut.J. Vitam znd Nutr. Res. – 1980. – Vol. 50, N 4, – P. 364-369.
7. Hsuakawa M., Kuzuya F. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 1990. – Vol. 27, N 2. – P. 149-154.
8. Jennings P.E., McLaren M. et all. // Diabetic Med. – 1991. – Vol. 8, N 9. – P. – 860-865.