

УДК 617.586–06:616.379–008.64]:616–005

**С. О. Боровкова**  
**А. Г. Іфтодій**

Буковинська державна медична  
академія, м. Чернівці

## ПАТОЛОГІЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

**Ключові слова:** цукровий діабет,  
ангіопатія, кров, гемостаз, фібриноліз,  
синдром діабетичної стопи.

**Резюме.** У 46 хворих з діабетичним ураженням мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок вивчений фібринолітичний потенціал та резерви фібринолізу в крові з феморальної вени. Показано різке зниження сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові, потенціальної активності плазміногену, Хагеман-залежного фібринолізу за відсутності змін неензиматичного лізису фібрину та активності антиплазмінів на тлі підвищення згортаючого потенціалу крові.

### Вступ

Мікроциркуляторним порушенням, які мають місце при цукровому діабеті (ЦД), відводиться провідна роль у розвитку його пізніх ускладнень [13], ключовою ланкою якої є збільшення кінцевих продуктів глікозилювання, внаслідок тривалої гіперглікемії, що призводить до порушення структури судинної стінки, а саме, базальної мембрани капілярів [11].

Провідним фактором є також вплив перекисного окиснення ліпідів, при якому значно зростає утворення вільних радикалів, які володіють деструктивною дією у відношенні ендотелію, пригніченням синтезу простагліцину, який має судинорозширюючі властивості і являє собою фізіологічний інгібітор агрегації тромбоцитів [14].

Патогномонічним для діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок (ДАНК) при синдромі діабетичної стопи (СДС) є гіперкоагуляційний синдром і розвиток мікротромбозів. Підвищена агрегаційна активність тромбоцитів, схильність до складжування еритроцитів [9, 10, 12] у поєднанні зі зниженою антикоагулянтною і фібринолітичною активністю крові обумовлює необхідність широкого застосування реокоректорів у поєднанні з антикоагулянтами та антиагрегантами [7].

Гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу одна з складових частин ДАНК, вони носять комплексний характер, захоплюючи тромбоцитарно-судинну та плазменні ланки. Підсилюються агрегаційна активність тромбоцитів і складжування еритроцитів, знижується антиагрегаційний потенціал ендотелію [6], антиоксидантна та фібринолітична активність крові. В крові підвищується концентрація вазоактивних і тромбогенних дериватів арахідонової кислоти і одночасово зменшується вміст субстанцій, які викликають антиагрегаційну і антитромбогенну дію [1, 2].

Патогенез коагулопатичного синдрому недостатньо вивчений. Вважають, що головна роль в його розвитку належить гормонально-метаболічним зрушенням. Було встановлено, що гіперкатехоламінемія супроводжується стимуляцією агрегації тромбоцитів, синтезу тромбіну, фібриногену та інших коагулогенних субстанцій [2]. Гіперглікемія та диспротеїнемія підвищують агрегаційну здатність тромбоцитів та еритроцитів [15]. Окрім того, у зв'язку з "поліольним" набряком еритроцитів і порушенням еластичності їх оболонки вони втрачають здатність деформуватись і проходити через капіляри, просвіт яких менший за діаметр еритроцитів [6, 7]. Гіперліпідемія та дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що призводить до уповільнення кровотоку та посилення склеювання еритроцитів [15].

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити характер локального коагуляційного та тромбоцитарно-судинного гемостазу, зміни фібринолітичної активності плазми крові у хворих на синдром діабетичної стопи.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 46 хворих на СДС, середній вік яких становив  $62 \pm 0,87$  років. Тривалість захворювання на ЦД становила від 3 до 37 років. Чоловіків було 25 (54,3%), жінок – 21 (45,7%). Компенсований ЦД спостерігався у 6 (13,05%) хворих, субкомпенсований – у 32 (69,56%) і декомпенсований – у 8 (17,39%). Ішемічно-гангренозна форма СДС діагностована у 14 (30,43%) хворих, нейропатично-інфікована – у 8 (17,39%) і змішана – у 24 (52,18%) пацієнтів. За класифікацією Wagner (1979) з 2б ступенем СДС було 2 (4,35%) пацієнтів, з 3 ступенем – 21 (45,65%) і з 4 ступенем – 23 (50%) хворих. Контрольну групу становили

17 здорових осіб. Кров забирали безпосередньо зі стегнової вени. Дослідження показників регуляції агрегатного стану крові визначали за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна) згідно інструкцій до комерційних наборів.

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM PENTIUM II з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [5].

#### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих всіх груп спостерігалась хронометрична гіперкоагуляція (табл.1), про що свідчило скорочення часу рекальцифікації на 17,6%. Прискорення тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу підтверджувалося змінами активованого тромбопластинового часу, який був меншим за контроль на 28,4%. Крім того, у хворих на гнійно-некротичні процеси нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету відбувалась активація зовнішніх механізмів згортання крові: протромбіновий час був меншим за дані осіб контрольної групи на 24,45%. Прискорення утворення протромбіназного ком-

плексу поєднувалося з інтенсифікацією фібриногенезу: тромбіновий час скорочувався відносно контрольних величин на 21,7%.

Отже, гіперкоагуляційний стан у пацієнтів з діабетичною стопою був зумовлений активацією тромбіногенезу як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами утворення протромбіназного комплексу, що супроводжувалось прискоренням фібриногенезу.

Порушення в системі коагуляційного гомеостазу відбувалися за значного підвищення функціональної активності тромбоцитів: індекс спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів перевищував контрольний рівень у 4,5 рази, а відповідні зміни відсотку адгезивних тромбоцитів склали 43,1%. Концентрація фібриногену в плазмі крові була меншою за контрольні показники на 38,3%. Збільшення загального потенціалу гемокоагуляції і гіпофібриногенемія супроводжувалися зменшенням протизгортаючої здатності крові: активність антитромбіну III знижувалась відносно контрольних даних на 21,5%.

У всіх хворих на СДС зміни фібринолітичного потенціалу крові (табл. 2) характеризувались

Таблиця 1

#### Динаміка змін загального потенціалу гемокоагуляції у хворих на синдром діабетичної стопи у венах нижніх кінцівок (M±m)

Групи обстежених	Час рекальцифікації, сек	Протромбіновий час, сек	Активованний парціальний тромбoplastиновий час, сек	Тромбіновий час, сек	Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів	Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	Фібриноген г/л	Активність антитромбіну III, %
Контроль (здорові) n=17	80,12±2,94	20,29±1,11	34,76±0,99	9,88±0,46	4,37±0,29	37,94±1,35	3,68±0,15	95,82±1,43
Хворі на СДС n=46	66,02±1,49 p<0,001	15,33±0,52 p<0,001	24,89±0,50 p<0,001	7,74±0,31 p<0,001	19,5±0,60 p<0,001	54,3±1,69 p<0,001	2,27±0,10 p<0,001	75,24±1,08 p<0,001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень.

Таблиця 2

#### Динаміка змін загального фібринолітичного потенціалу у хворих на синдром діабетичної стопи у венах нижніх кінцівок (M±m)

Групи обстежених	Сумарна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл за год	Неферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл за год	Ферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл за год	Потенційна активність плазміногену, хв	Хагеман-залежний фібриноліз, хв	Активність антиплазмінів, %
Контроль (здорові) n=17	4,98±0,20	0,47±0,04	4,51±0,16	16,71±0,61	16,82±0,53	99,06±1,51
Хворі на СДС n=46	1,04±0,07 p<0,001	0,40±0,02 p>0,05	0,63±0,05 p<0,001	27,76±0,82 p<0,001	22,72±0,76 p<0,001	95,17±1,90 p>0,05

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень.

Таблиця 3

Динаміка змін критеріїв синдрому локального внутрішньосудинного згортання і необмеженого протеолізу у хворих на синдром діабетичної стопи у венах нижніх кінцівок (M±m)

Групи обстежених	Активність XIII фактору, %	Вміст у крові розчинних комплексів фібрин-мономеру, мкг/мл	Лізис азоальбуміну, Е <sub>440</sub> /мл за год	Лізис азоказеїну, Е <sub>440</sub> /мл за год	Лізис азоколу, Е <sub>440</sub> /мл за год
Контроль (здорові) n=17	99,24±2,09	2,69±0,24	2,07±0,11	0,75±0,05	0,51±0,05
Хворі на СДС n=46	70,98±1,21 p<0,001	9,67±0,44 p<0,001	4,33±0,21 p<0,001	4,17±0,29 p<0,001	0,28±0,01 p<0,001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень.

зменшенням сумарної фібринолітичної активності на 79,12%. Ферментативна фібринолітична активність плазми крові значно зменшувалась і сягала величин, менших за контрольний рівень у 7,2 рази. Варто зауважити на зміни структури сумарної фібринолітичної активності – у всіх хворих на цукровий діабет з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок частка ферментативного фібринолізу значно зменшувалася [8].

Потенційна активність плазміногену в крові з феморальної вени уражених кінцівок була меншою за контрольні дані на 66,1%. Водночас знижувалася інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу, яка сягала величин, менших за контрольний рівень на 35,1%.

Аналіз змін фібринстабілізуючого фактору (табл. 3) виявив зниження фібринолітичної активності у хворих на 28,5%. Водночас у плазмі крові значно підвищувався вміст розчинних комплексів фібрин-мономеру і продуктів деградації фібрин/фібриногену, сумарна концентрація яких збільшувалася у 3,6 рази.

Ще одним важливим аспектом проблеми діабетичної стопи є стан необмеженого протеолізу, надмірна активність якого посилює запальну реакцію і сприяє розповсюдженню некротичного ураження м'яких тканин нижньої кінцівки [3, 4].

За результатами наших досліджень, у всіх хворих на СДС зростала інтенсивність протеолітичної деструкції низькомолекулярних білків: лізис азоальбуміну у пацієнтів перевищував контрольні дані на 110,1%. Ще в більшій мірі зростала протеолітична деградація високомолекулярних білків: лізис азоказеїну перевищував контрольні величини в 5,6 рази. Колагенолітична активність плазми крові, навпаки, знижувалась: інтенсивність лізису азоколу становила величини, що були меншими за контрольні показники на 45,1%.

### Висновки

1. Гіперкоагуляційний стан у хворих на цукровий діабет з синдромом діабетичної стопи

характеризується значним збільшенням її прокоагуляційних властивостей внаслідок активації як первинного, так і вторинного гемостазу за зниження протизгортаючого потенціалу і гіпофібриногенемії.

2. У хворих на цукровий діабет з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок хронометрична гіперкоагуляція поєднується з локальною депресією фібринолізу внаслідок зменшення потенційної активності плазміногену за пригнічення систем його активації, що призводить до зниження інтенсивності ензиматичного лізису фібрину, а зменшення інтенсивності Хагеман-залежного фібринолізу за активації внутрішнього шляху згортання крові зумовлено виснаженням резервів фібринолітичної системи плазми крові внаслідок локальної інтраваскулярної гемокоагуляції.

3. Інтенсивність протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків у крові з вен уражених нижніх кінцівок хворих з синдромом діабетичної стопи значно зростає, тоді як колагеназна активність суттєво знижується.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження цієї проблеми дадуть можливість розширити уявлення про окремі питання патогенезу порушень мікроциркуляції при діабетичних ангіопатіях у хворих на синдром діабетичної стопи.

**Література.** 1. Бслаблжкін А.И., Кубатіев А.А., Рудько И.А. и др. Функциональная активность тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41, №1. – С.6–9. 2. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. – К.: Здоров'я, 1989. – 298 с. 3. Величко А.Я. Метаболічні та гемокоагуляційні порушення у хворих на цукровий діабет // Праці V з'їзду ендокринологів України. – Київ. – 1994. – С.89–90. 4. Величко А.Я., Мудровская Л.В. Некоторые показатели свертывающей системы крови у больных сахарным диабетом. // Гематология и переливание крови. – 1990. – №25. – С.120–122. 5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. – 459 с. 6. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. – М.: Медицина, 1989. – 288 с. 7. Сфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. – К.: АМН України, 1994. – 128с. 8. Іртодій А.Г.

Боровкова С.О. Характеристика фибринолитического потенциала крови у венах нижних конечностей при усложненных формах синдрома диабетической стопы // Український медичний альманах. – 2001. – №3. – С.72–74. 9. Нелаева А.А., Трощина И.А., Медведева И.В., Журавлева Т.Д. О состоянии мембран тромбоцитов у больных инсулинозависимым сахарным диабетом при диабетическом кетоацидозе // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, №4. – С.18–22. 10. Сабодощ Р.В. Ефективність вобензиму в лікуванні синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові при діабетичній ангіопатії нижніх кінцівок // Клінічна хірургія. – 1999. – №1. – С.16–18. 11. Татьянаенко Л.В., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н. и др. Структурно-функциональные изменения биомембран при осложнениях сахарного диабета и их фармакологическая коррекция // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т.44, вып. 6. – С.551–558. 12. Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Северина И.С., Старосельцева Л.К. АГФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов человека при сахарном диабете // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, вып. 4. – С.20–22. 13. Lawall H., Amann B., Rottmann M., Angelkort B. The role of microcirculatory techniques in patients with diabetic foot syndrome // Vasa. – 2000. – Vol.29, №3. – P. 191–197. 14. Sternberg M., Cohen-Forterre I., Peyroux J. Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intersellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes // Diabete & Metabolism. – 1985. – Vol.11, №1. – P. 27–50. 15. Tooke Y.E., Shore A.C., Cohen R.A., Kluff C. Diabetic angiopathy - tracking down the culprits // J. Diabetes and its complications. – 1996. – Vol.10, №3. – P. 173–181.

## ПАТОЛОГИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

С. О. Боровкова, А. Г. Ифтодий

**Резюме.** У 46 больных с диабетическим поражением микроциркуляторного русла нижних конечностей изучен фибринолитический потенциал и резервы фибринолиза в крови из феморальной вены. Показано резкое снижение суммарной и ферментативной фибринолитической активности плазмы крови, потенциальной активности плазминогена. Хагеман-зависимого фибринолиза при отсутствии измененной неэнзиматического лизиса фибрина и активности антиплазминов на фоне повышения свертывающего потенциала крови.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ангиопатия, кровь, гемостаз, фибринолиз, синдром диабетической стопы.

## PATHOLOGY MICROCIRCULATIONS OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME

S. O. Borovkova, A. G. Iftody

**Abstract.** The blood fibrinolytic potential and reserves from the femoral vein has been studied in 46 patients with a diabetic lesion of the capillary bed of the lower extremities. We have demonstrated a sharp decrease of total and enzymatic activity, plasminogen potential activity, Hageman-dependent fibrinolysis in the absence of changes of non-enzymatic fibrin lysis and antiplasmin activity against a background of the elevated blood coagulating potential.

**Key words:** diabetes mellitus, angiopathy, blood, hemostasis, fibrinolysis, diabetic foot syndrome.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* 2004, Vol.3, №1, P.14–17.

Надійшла до редакції 02.01.2004