

Уровень таурина в сыворотке крови как ранний маркер осложнений диабетической стопы (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить наличие взаимосвязи между уровнем таурина в сыворотке крови и тяжестью диабетической стопы.

Материал и методы: в исследование включили 80 пациентов с сахарным диабетом (СД) и диабетической стопой, 10 пациентов с СД без диабетической стопы и иных осложнений, а также 10 клинически здоровых добровольцев. Пациентов с СД и диабетической стопой разделили на 4 основные группы: группа N1 — пациенты с диабетической стопой, на стадии трофических язв (n=20); группа N2 — пациенты с диабетической стопой, на стадии инфицированных язв (n=20); группа N3 — с диабетической стопой, на стадии некроза (гангрены), которым требовалась ампутация. Эти пациенты были разделены на 2 подгруппы: 3A — пациенты до ампутации пальца(ев) или стопы (подгруппа преампутантов, n=20) и 3B — пациенты после ампутации (постампутанты, n=20). Также в исследовании были 2 контрольные группы: группа N (контрольная диабетическая) — пациенты с СД без диабетической стопы и иных осложнений СД (n=10) и группа C (контрольная) — клинически здоровые добровольцы без СД (n=10). У всех исследуемых определяли уровень таурина в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты исследования: у пациентов контрольной группы с СД уровень таурина в сыворотке крови был существенно ниже ($39,12 \pm 4,16$ ммоль/л) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев ($63,5 \pm 4,0$ ммоль/л). Сывороточный уровень таурина уменьшался параллельно с нарастанием степени тяжести диабетической стопы от изъязвления ($34,32 \pm 1,62$ ммоль/л) до инфицированной язвы ($28,9 \pm 1,06$ ммоль/л) и гангрены у преампутантов ($21,99 \pm 1,65$ ммоль/л), вновь увеличиваясь после ампутации ($29,75 \pm 2,35$ ммоль/л).

Заключение: уровень таурина в сыворотке крови может быть использован в качестве раннего маркера для диагностики и профилактики диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, ампутация, ампутанты, таурин, осложнения сахарного диабета, трофическая язва, диагностика, ранний маркер.

Для цитирования: Уровень таурина в сыворотке крови как ранний маркер осложнений диабетической стопы (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):68–74.

ABSTRACT

Serum taurine level as an early marker of diabetic foot complications (report)

Aim: to determine the association between serum taurine level and the diabetic foot severity.

Patients and Methods: the study included 80 patients with diabetes mellitus (DM) and diabetic foot, 10 patients with DM without diabetic foot and other DM complications, and 10 healthy volunteers. The patients were divided into 4 groups: group N1 — patients with diabetic foot ulcers (n=20); group N2 — patients with diabetic foot infection (n=20); group N3 — patients with diabetic foot necrosis (gangrene), who needed amputation. These patients were divided into 2 subgroups: 3A — patients before finger(s) or foot amputation (subgroup pre-amputees, n=20); 3B — patients after amputation (post-amputees, n=20). The study also included 2 control groups: group N (control diabetic group) — patients with DM without diabetic foot and other DM complications (n=10); group C (control group) — healthy volunteers without DM (n=20). Serum taurine levels in patients and healthy volunteers were determined by high-performance liquid chromatography.

Results: the serum taurine level in patients of the control diabetic group was significantly lower (39.12 ± 4.16 mmol/l) than this index in healthy volunteers (63.5 ± 4.0 mmol/l). Serum taurine level decreased in parallel with the diabetic foot severity increase from ulceration (34.32 ± 1.62 mmol/l) to infected ulcer (28.9 ± 1.06 mmol/l) and gangrene in pre-amputees (21.99 ± 1.65 mmol/l), increasing again after amputation (29.75 ± 2.35 mmol/l).

Conclusion: serum taurine level can be used as an early marker for the diabetic foot diagnosis and prevention.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot, amputation, amputees, taurine, diabetes mellitus complications, trophic ulcer, diagnosis, early marker.

For citation: Serum taurine level as an early marker of diabetic foot complications (report). RMJ. Medical Review. 2019;10(II):68–74.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) приобретает масштабы глобальной эпидемии и постепенно становится наиболее распространенным незаразным заболеванием, которое несет в себе угрозы как состоятельным, так и малоимущим слоям населения [1, 2]. СД диагностирован у 170 млн жителей Земли. Если эта тенденция будет сохраняться, то к 2030 г. численность больных СД увеличится более чем в 2 раза [3].

СД — это гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются стабильным повышением уровня сахара в крови вследствие нарушения выработки инсулина и/или его действия. Существуют различные варианты СД, но чаще всего встречается СД 1 и 2 типов, которые обусловлены сочетанием генетических факторов и факторов внешней сре-

ды [4]. Сосудистые осложнения развиваются при СД как 1, так и 2 типа и подразделяются на микро- и макроангиопатии. Среди последствий микроангиопатии чаще всего встречаются почечная недостаточность, слепота, а также гангрена конечности с ампутацией. Существующие методы лечения позволяют лишь замедлить прогрессирование заболевания [5]. Многие осложнения СД неразрывно связаны с нарушениями функций микро- и макрососудов, в основе которых лежат метаболические нарушения, обусловленные гипергликемией.

С учетом многофакторности патогенеза СД становится очевидно, что развитие диабетической стопы и ее заживление будут зависеть от степени и тяжести других осложнений, таких как периферические сосудистые нарушения,

сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, ретинопатия, почечная недостаточность, депрессия и значительное снижение качества жизни [6]. Показано, что, хотя частота СД и онкологических заболеваний увеличивается с возрастом, СД повышает риск онкологических заболеваний вне зависимости от возраста [7].

Трофические язвы являются частым осложнением СД, и в конкретный момент времени активные трофические язвы наблюдаются у 2–4% больных СД, а более чем у половины — происходит инфицирование [8]. В 85% случаев инфицирование диабетической стопы заканчивается ампутацией нижней конечности, на фоне чего существенно возрастает показатель 5-летней смертности [6]. Поскольку проблемы, связанные с диабетической стопой, быстро достигают «точки невозврата», крайне важно как можно раньше поставить диагноз и назначить лечение, а также выявить пациентов группы высокого риска и осуществить превентивные мероприятия [9].

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) относится к широко распространенным соединениям и обнаруживается в миллимолярных концентрациях в тканях млекопитающих. Таурин поступает с пищей, а также синтезируется в организме из метионина и цистеина, преимущественно в печени. У человека таурин синтезируется в очень малом количестве, у кошек не синтезируется вообще, а у грызунов синтезируется в очень большом количестве [10].

Получено много данных в пользу того, что таурин оказывает цитопротективное действие в различных тканях. Таурин модулирует различные функции клеток, антиоксидантные механизмы, движение ионов, осморегуляцию, действие нейротрансмиттеров и конъюгацию желчных кислот [11], синтез провоспалительных цитокинов, а также играет важную роль в инициации и развитии иммунных реакций [12]. Он обладает протективным действием при гипергликемии [13], гипертонии [14] и эндотелиальной дисфункции [15]. Таурин обладает гепатопротективным эффектом за счет стабилизации процессов перекисного окисления липидов и гликолизирования белков, опосредованных реактивными формами кислорода, а также действует в качестве антиоксиданта при тамоксифен-индуцированной гепатотоксичности [16]. Дефицит таурина провоцирует различные патологические состояния, в т. ч. дистрофию сетчатки, нарушение функции почек и репродуктивной функции, дилатационную кардиомиопатию [17]. Доказано, что таурин оказывает положительный эффект в отношении трех ключевых процессов, имеющих отношение к опухолевому росту, — ускорения клеточной пролиферации, подавления апоптоза опухолевых клеток и усиления ангиогенеза [18].

Таурин оказывает благоприятное действие при самых разных заболеваниях. Так, таурин эффективен при инсулинзависимом и при инсулиннезависимом СД и инсулинорезистентности [10–13], а также при осложнениях СД, включая ретинопатию, нефропатию, нейропатию, атеросклероз и кардиомиопатию [19, 20]. Женщинам из группы высокого риска на ранних стадиях беременности предлагается назначать таурин для минимизации осложнений гипертонии [21]. Агрегация тромбоцитов при СД 1 типа увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. При повышении содержания таурина в плазме крови и в тромбоцитах возрастает порог запуска агрегации [22]. Таурин нормализует липидный профиль крови, который нарушается при СД, в частности, снижая уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [23].

Эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) стимулирует ангиогенез,

способствует образованию сосудистых коллатералей и повышает проницаемость микрососудов [24, 25]. Будучи одним из ключевых факторов ангиогенеза, VEGF играет важнейшую роль в формировании новых сосудов в процессе заживления ран [26, 27]. Существуют доказательства того, что экспрессия факторов роста, таких как VEGF, уменьшает частоту развития трофических язв у пациентов с диабетической стопой [28, 29]. При СД экспрессия факторов роста (таких как VEGF) снижается, что и объясняет нарушение процессов заживления ран при СД [28].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ПАЦИЕНТЫ

В исследование включили 80 пациентов с СД и диабетической стопой, наблюдавшихся в отделении амбулаторной хирургии Национального института сахарного диабета и эндокринологии (NIDE, Каир, Египет), 10 пациентов с СД без диабетической стопы и иных осложнений, а также 10 клинически здоровых добровольцев. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и разрешен местным департаментом здравоохранения. После подробного разъяснения хода исследования все испытуемые подписывали добровольное информированное согласие.

Пациентов разделили на 6 групп.

Четыре основные группы:

- группа N1 — пациенты с диабетической стопой, на стадии трофических язв (n=20);
- группа N2 — пациенты с диабетической стопой, на стадии инфицированных язв (n=20);
- группа N3 — пациенты с диабетической стопой, на стадии некроза (гангрены), которым требовалась ампутация. Эти пациенты были разделены на 2 подгруппы: 3А — пациенты до ампутации пальца(ев) или стопы (преампутанты, n=20); 3В — пациенты после ампутации (постампутанты, n=20).

Две контрольные группы:

- группа N (контрольная диабетическая) — пациенты с СД без диабетической стопы и иных осложнений СД (n=10);
- группа С (контрольная) — клинически здоровые добровольцы без СД (n=10).

ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы крови брали в утренние часы после 12 ч голодания (с 20:00 до 8:00). У каждого участника исследования брали по 2 образца крови: один в пробирку с консервантом ЭДТА для выполнения общего анализа крови и определения содержания гликированного гемоглобина (HbA1c), второй образец оставляли для образования сгустка на 2 ч при температуре 4 °С без встряхивания, а затем центрифугировали в течение 20 мин со скоростью 3000 об./мин.

Полученную сыворотку крови делили на 2 части. Первую часть использовали для определения уровней глюкозы, натощак, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, билирубина, холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП. Вторую часть замораживали при -20 °С до момента определения содержания таурина и VEGF. Уровень таурина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а уровень VEGF — иммуногистохимическим методом.

Таблица 1. Результаты общего анализа крови у здоровых добровольцев, пациентов с сахарным диабетом без осложнений и пациентов с диабетической стопой

Показатель	Гемоглобин, г/дл	Эритроциты, 10 ⁹ клеток/мкл	Лейкоциты, клеток/мкл	Тромбоциты, клеток/дл	
Нормальные значения	4,5–6,5	Мужчины: 4,7–6,1. Женщины: 4,2–5,4	4500–10 000	150 000–450 000	
Здоровые добровольцы (группа С)	11,63±1,18	3,86±0,61	6,05±1,37	279,7±53,79	
Пациенты с СД (группа N)	11,84±1,21 A (нр)	4,18±0,63 A (нр)	8,91±3,93 A (нр)	296,1±69,87 A (нр)	
Пациенты с диабетической стопой	Стадия трофических язв (группа N1)	11,65±1,41 A (нр), B (нр)	4,09±0,64 A (нр), B (нр)	9,46±5,32 A (нр), B (нр)	256,5±91,06 A (нр), B (нр)
	Стадия инфицированных язв (группа N2)	12,46±1,13 A (нр), B (нр), C (нр)	4,63±0,52 A (нр), B (нр), C**	10,49±6,67 A*, B (нр), C (нр)	284,2±63,99 A (нр), B (нр), C (нр)
Пациенты с диабетической стопой	Стадия гангрены до ампутации (группа N3A)	10,31±2,35 A*, B*, C**, D***	3,78±0,82 A (нр), B (нр), C (нр), D***	12,44±8,58 A**, B (нр), C (нр), D (нр)	381,0±143,75 A**, B*, C**, D**
	Стадия гангрены после ампутации (группа N3B)	12,51±1,11 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E***	4,24±0,56 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E*	7,59±2,01 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E**	264,35±82,35 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E***

Примечание: $p > 0,05$ — незначимая разница (нр); $0,01 < p < 0,05$ — значимая разница*; $0,001 < p < 0,01$ — высокозначимая разница**; $0,0001 < p < 0,001$ — экстремально значимая разница***. А — по сравнению с показателем у здоровых добровольцев; В — по сравнению с показателем у пациентов с сахарным диабетом без диабетической стопы и иных осложнений; С — по сравнению с показателем у пациентов с трофическими язвами стопы; D — по сравнению с показателем у пациентов с инфицированными язвами; E — по сравнению с показателем у пациентов с гангреной до ампутации пальца(ев) или стопы (предампутанты). Значимая разница при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Статистический анализ

Данные представляли в виде среднего ± стандартное отклонение. Для анализа данных использовали пакет программного обеспечения SPSS. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

У большинства пациентов основных групп уровни гемоглобина и эритроцитов не отличались статистически значимо от аналогичных показателей у здоровых добровольцев ($p > 0,05$). У пациентов с инфицированными трофическими язвами и предампутантов уровень лейкоцитов был статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов групп N1–N3 (мужчин и женщин) была диагностирована диабетическая стопа. Пациентам с СД без диабетической стопы и здоровым добровольцам провели всестороннее клиническое и инструментальное обследование, выполнили биохимический анализ крови (для оценки функций печени и почек, липидного профиля) и общий анализ крови.

Как указано в таблице 1, уровень тромбоцитов у больных всех групп, за исключением предампутантов, был сопоставим с данным показателем у здоровых добровольцев, тогда как у предампутантов уровень тромбоцитов был статистически значимо выше ($p < 0,01$ во всех случаях).

Как следует из таблицы 2, в большинстве групп были выявлены статистически незначимые различия по липидному профилю ($p > 0,05$), в то время как по содержанию ЛПНП,

Таблица 2. Показатели липидного профиля у здоровых добровольцев, пациентов с сахарным диабетом без осложнений и пациентов с диабетической стопой

Показатель	Холестерин, мг/дл	Триглицериды, мг/дл	ЛПВП, мг/дл	ЛПНП, мг/дл	ЛПОНП, мг/дл	
Характеристика показателей	Оптимальный <200, пограничный 200–250, высокий >250	Целевой <150, пограничный 150–200, высокий >200	Нормальный 40–60, высокий >60	Оптимальный <100, почти оптимальный 100–130, пограничный 130–160	5–40 мг/дл	
Здоровые добровольцы (группа С)	166,9±20,1	135,2±37,9	32,1±5,93	107,8±27,55	26,9±7,58	
Пациенты с СД (группа N)	171,6±25,24 A (нр)	166,2±68,5 A (нр)	30,3±4,7 A (нр)	108,0±31,1 A (нр)	33,2±13,6 A (нр)	
Пациенты с диабетической стопой	Стадия трофических язв (группа N1)	195,2±36,6 A (нр), B (нр)	176,8±72,8 A (нр), B (нр)	38,4±13,1 A (нр), B*	120,1±32,7 A (нр), B (нр)	38,1±15,4 A (нр), B (нр)
	Стадия инфицированных язв (группа N2)	184,9±45,9 A (нр), B (нр), C (нр)	180,7±120,5 A (нр), B (нр), C (нр)	28,7±8,7 A (нр), B (нр), C***	138,3±29,3 A*, B*, C (нр)	36,1±24,1 A (нр), B (нр), C (нр)
Пациенты с диабетической стопой	Стадия гангрены до ампутации (группа N3A)	155,45±44,23 A (нр), B (нр), C**, D*	156,2±58,69 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр)	30,2±6,48 A (нр), B (нр), C**, D (нр)	93,75±38,12 A (нр), B (нр), C*, D***	31,27±11,76 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр)
	Стадия гангрены после ампутации (группа N3B)	154,35±41,71 A (нр), B (нр), C**, D*, E (нр)	151,9±40,42 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E (нр)	32,45±5,91 A (нр), B (нр), C*, D (нр), E (нр)	91,45±39,66 A (нр), B (нр), C*, D***, E (нр)	30,38±8,09 A (нр), B (нр), C (нр), D (нр), E (нр)

Примечание: $p > 0,05$ — незначимая разница (нр); $0,01 < p < 0,05$ — значимая разница*; $0,001 < p < 0,01$ — высокозначимая разница**; $0,0001 < p < 0,001$ — экстремально значимая разница***. А — по сравнению с показателем у здоровых добровольцев; В — по сравнению с показателем у пациентов с сахарным диабетом без диабетической стопы и иных осложнений; С — по сравнению с показателем у пациентов с трофическими язвами стопы; D — по сравнению с показателем у пациентов с инфицированными язвами; E — по сравнению с показателем у пациентов с гангреной до ампутации пальца(ев) или стопы (предампутанты). Значимая разница при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 3. Печеночные ферменты и показатели функции почек у здоровых добровольцев, пациентов с сахарным диабетом без осложнений и пациентов с диабетической стопой

Показатель	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	Общий билирубин, мг/дл	Мочевина, мг/дл	Креатинин, мг/дл	
Нормальные значения	>40	>60	0,2–1,2	<50	0,5–1,5	
Здоровые добровольцы (группа С)	19,6±6,63	16,2±6,49	0,52±0,26	30,1±8,07	0,59±0,34	
Пациенты с СД (группа N)	25,8±11,51 А (нр)	26,3±18,83 А (нр)	0,57±0,29 А (нр)	41,0±12,7 А (нр)	1,18±0,26 А (нр)	
Пациенты с диабетической стопой	Стадия трофических язв (группа N1)	46,9±31,8 А**, В (нр)	43,3±28,47 А**, В (нр)	0,49±0,36 А (нр), В (нр)	60,3±49,4 А (нр), В (нр)	1,2±0,93 А*, В (нр)
	Стадия инфицированных язв (группа N2)	23,8±8,46 А (нр), В (нр), С**	17,7±6,97 А (нр), В (нр), С**	0,40±0,17 А (нр), В (нр), С (нр)	64,7±43,3 А*, В (нр), С (нр)	1,28±0,62 А*, В (нр), С (нр)
	Стадия гангрены до ампутации (группа N3А)	34,3±25,85 А (нр), В (нр), С (нр), D (нр)	29,7±27,75 А (нр), В (нр), С (нр), D (нр)	0,495±0,26 А (нр), В (нр), С (нр), D (нр)	70,99±49,36 А*, В (нр), С (нр), D (нр)	1,49±0,73 А**, В (нр), С (нр), D (нр)
	Стадия гангрены после ампутации (группа N3В)	33,8±22,31 А (нр), В (нр), С (нр), D (нр), E (нр)	31,5±26,34 А (нр), В (нр), С*, D (нр), E (нр)	0,57±0,23 А (нр), В (нр), С (нр), D (нр), E (нр)	63,48±47,89 А*, В (нр), С (нр), D (нр), E (нр)	1,29±0,65 А*, В (нр), С (нр), D (нр), E*

Примечание: $p > 0,05$ – незначимая разница (нр); $0,01 < p < 0,05$ – значимая разница*; $0,001 < p < 0,01$ – высокозначимая разница**; $0,0001 < p < 0,001$ – экстремально значимая разница***. А – по сравнению с показателем у здоровых добровольцев; В – по сравнению с показателем у пациентов с сахарным диабетом без диабетической стопы и иных осложнений; С – по сравнению с показателем у пациентов с трофическими язвами стопы; D – по сравнению с показателем у пациентов с инфицированными язвами; E – по сравнению с показателем у пациентов с гангреной до ампутации пальца(ев) или стопы (предампутанты). Значимая разница при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ЛПВП и холестерина продемонстрированы статистически значимые различия ($p < 0,01$).

Показатели функции печени не различались существенно между группами, за исключением статистически значимого повышения содержания АСТ и АЛТ у пациентов с трофическими язвами по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев. Кроме того, во всех опытных группах, за исключением контрольной диабетической группы и группы с изъязвлением диабетической стопы, были выявлены статистически значимые различия с группой С ($p < 0,05$) по содержанию мочевины. В отношении

уровня креатинина продемонстрированы статистически значимые различия между группами с изъязвлением и инфицированием диабетической стопы и постампутантов, со одной стороны, и контрольной группой ($p < 0,01$) – с другой, а также между группой предампутантов ($p < 0,0001$) и группой здоровых добровольцев (табл. 3).

Ключевые данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 4. У пациентов контрольной диабетической группы уровень таурина в сыворотке крови был существенно ниже ($39,12 \pm 4,16$ ммоль/л) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев

Таблица 4. Уровень гликемии натощак, гликолизованного гемоглобина (HbA1c), эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и сывороточного таурина у здоровых добровольцев, пациентов с сахарным диабетом без осложнений и пациентов с диабетической стопой

Показатель	Глюкоза, мг/дл	HbA1c, г/дл	VEGF, пг/мл	Таурин, ммоль/л	
Нормальные значения	70–120	4,5–6,5	30–1200	55–65	
Здоровые добровольцы (группа С)	97,6±5,56	5,94±0,32	68,91±13,7	63,5±4,0	
Пациенты с СД (группа N)	215,5±102,3 А*	8,91±1,3 А***	167,03±19,86 А*	39,12±4,16 А***	
Пациенты с диабетической стопой	Стадия трофических язв (группа N1)	271,2±130,78 А***, В (нр)	9,9±1,29 А***, В (нр)	82,76 ±7,68 А (нр), В*	34,32±1,62 А***, В***
	Стадия инфицированных язв (группа N2)	246,1±102,55 А***, В (нр), С (нр)	9,1±1,36 А***, В (нр), С (нр)	75,94±9,11 А (нр), В*, С (нр)	28,9±1,06 А***, В***, С***
	Стадия гангрены до ампутации (группа N3А)	223,1±121,54 А**, В (нр), С (нр), D (нр)	9,72±2,51 А***, В (нр), С (нр), D (нр)	202±18,28 А**, В (нр), С***, D***	21,99±1,65 А***, В***, С***, D***
	Стадия гангрены после ампутации (группа N3В)	179,7±76,41 А*, В (нр), С**, D*, E (нр)	8,61±1,56 А*** В (нр), С (нр), D (нр), E*	145,32±19,12 А (нр), В (нр), С (нр), D*, E (нр)	29,75±2,35 А***, В***, С***, D(нр), E***

Примечание: $p > 0,05$ – незначимая разница (нр); $0,01 < p < 0,05$ – значимая разница*; $0,001 < p < 0,01$ – высокозначимая разница**; $0,0001 < p < 0,001$ – экстремально значимая разница***. А – по сравнению с показателем у здоровых добровольцев; В – по сравнению с показателем у пациентов с сахарным диабетом без диабетической стопы и иных осложнений; С – по сравнению с показателем у пациентов с трофическими язвами стопы; D – по сравнению с показателем у пациентов с инфицированными язвами; E – по сравнению с показателем у пациентов с гангреной до ампутации пальца(ев) или стопы (предампутанты). Значимая разница при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

($63,5 \pm 4,0$ ммоль/л). Сывороточный уровень таурина уменьшался параллельно с нарастанием степени тяжести диабетической стопы от изъязвления ($34,32 \pm 1,62$ ммоль/л) до инфицированной язвы ($28,9 \pm 1,06$ ммоль/л) и гангрены у преампутантов ($21,99 \pm 1,65$ ммоль/л), вновь увеличиваясь после ампутации ($29,75 \pm 2,35$ ммоль/л).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время общепризнано, что СД представляет собой синдром (целый набор заболеваний), отличительной чертой которого являются гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе вследствие недостаточности инсулина и/или нарушения механизмов его действия [30]. Более того, микрососудистые осложнения ассоциированы с повышенным риском макрососудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания [31]. Поскольку профилактика осложнений диабета более эффективна с экономической точки зрения, чем лечение, требуются доказательства эффективности превентивных стратегий, которые могли бы отсрочить или предотвратить развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений СД, в особенности диабетической стопы [32]. В сочетании с другими осложнениями (например, заболеваниями периферических сосудов) диабетическая нейропатия может стать причиной диабетической стопы и, как следствие, ампутации конечности [31].

Естественное течение диабетической стопы можно разделить на 6 стадий: 1) угрозы здоровью стопы нет; 2) выявляется один или два фактора риска изъязвления стопы; 3) как правило, имеется язва; 4) происходит инфицирование язвы; 5) развивается некроз; 6) стопу уже не спасти, необходима ампутация [9]. Лечение изъязвлений диабетической стопы представляет собой долгий и сложный процесс, который начинается еще до появления собственно язвы и заключается в профилактических мерах [6].

Таурин модулирует различные физиологические процессы благодаря своей антиоксидантной и осморегулирующей активности, стабилизации мембран, конъюгации желчных кислот, нейромодулирующей активности и способности регулировать гомеостаз кальция. С клинической точки зрения применение таурина с профилактической и лечебной целью эффективно при самых разных вариантах патологических состояний, индуцированных окислительным стрессом, таких как поражение печени, заболевания почек, эпилепсия и другие разновидности судорог, кардиомиопатия, муковисцидоз, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, задержка роста, дистрофия сетчатки и СД [33–35]. Доказано, что гипогликемические свойства таурина реализуются через взаимодействие таурина с инсулиновыми рецепторами [36]. На животных моделях СД 1 и 2 типов продемонстрирован протективный эффект таурина. Механизмы, посредством которых таурин оказывает протективное действие, активно изучаются, но пока не полностью раскрыты [37, 38].

Задача данного исследования заключалась в изучении корреляции между уровнем таурина в крови и стадиями диабетической стопы. После проведения всестороннего клинического обследования, биохимического анализа крови и инструментального обследования было отобрано 90 пациентов с СД, наблюдавшихся в НИДЕ, а также 10 клинически здоровых добровольцев. У всех обследованных пациентов не было выявлено существенных изме-

нений печеночной функции, липидного профиля и уровня VEGF.

Не было обнаружено никаких достоверных корреляций между средними уровнями АЛТ и АСТ — с одной стороны, и возрастом, семейным анамнезом СД, вариантом лечения или типом СД — с другой стороны [39]. Однако были выявлены статистически значимые изменения функций почек на всех стадиях диабетической стопы по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев ($p < 0,05$). У большинства пациентов основных групп отмечали умеренное нарушение функций почек в виде нарастания уровня мочевины в крови. У пациентов с изъязвлением диабетической стопы дислипидемия встречалась чаще, чем у лиц без диабетической стопы [40].

Предполагается, что при СД повышение уровня глюкозы в крови способствует увеличению содержания VEGF [41]. Нарушение кровоснабжения скелетных мышц приводит к появлению язвенных дефектов, ишемическому и неишемическому инфицированию. Каким же образом VEGF участвует в процессе заживления ран при СД? Ученые едины во мнении, что у пациентов с СД (особенно с диабетической ретинопатией) уровень VEGF понижен [42]. У мышей с экспериментальным СД и инфицированной диабетической стопой содержание VEGF несколько снижено [43]. Как бы то ни было, полученные нами данные свидетельствуют о существенном повышении уровня VEGF по сравнению с контрольной группой, хотя его содержание и остается в пределах нормальных значений (30–1200 пг/мл). Предполагается, что в будущем VEGF можно будет использовать в качестве дополнительной терапии осложнений диабета [44].

Вместе с тем выявлены выраженные статистически значимые изменения уровня HbA1c у пациентов во всех основных группах в отличие от аналогичного показателя у здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Постановка диагноза диабета по содержанию HbA1c, а не по концентрации глюкозы в крови приведет к тому, что частота встречаемости СД изменится, поскольку повышение уровня HbA1c далеко не всегда наблюдается у тех же самых лиц, у кого имеет место гипергликемия. Содержание глюкозы в крови восприимчиво к кратковременным изменениям образа жизни, при этом уровень HbA1c в этих условиях сохраняется повышенным на протяжении 3–4 мес. Основным недостатком HbA1c как маркера можно считать тот факт, что существует множество состояний, при которых уровень HbA1c изменен, но эти изменения не связаны с уровнем сахара в крови, что может исказить результат анализа. Например, нарушение оборота эритроцитов (при почечной недостаточности, различных вариантах недостаточности гематина, гемолизе, острой кровопотере, беременности, лечении эритропоэтином) может повлиять на взаимосвязь между HbA1c и уровнем глюкозы в крови [30].

Полученные нами данные указывают на то, что существенное повышение уровня HbA1c во всех основных группах у пациентов с СД, а также в контрольной диабетической группе, объясняется преимущественно неправильным образом жизни, нерегулярными наблюдениями и несвоевременным выполнением биохимического анализа на уровень глюкозы крови и других анализов (например, на липидный профиль), равно как и тем, что пациенты в НИДЕ находились уже на поздней стадии заболевания [45]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в группе постампутантов уровень HbA1c существенно снижается.

Но наиболее значимым результатом нашего исследования следует считать существенно меньшее содержание таурина в сыворотке крови у пациентов диабетической контрольной группы ($39,12 \pm 4,16$) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев ($63,5 \pm 4,0$). Этот феномен можно рассматривать в качестве раннего маркера поражения стопы и сигнала к немедленному началу лечения. Уровень таурина существенно снижался параллельно с нарастанием тяжести диабетической стопы: у пациентов с трофическими язвами — $34,32 \pm 1,62$ ммоль/л; у пациентов с инфицированными язвами стопы — $28,9 \pm 1,06$ ммоль/л, у пациентов с гангреной стопы (преампутантов) — $21,99 \pm 1,65$ ммоль/л. В группе постампутантов содержание таурина повышалось до $29,75 \pm 2,35$, демонстрируя статистически значимую разницу со всеми группами, за исключением группы с инфицированной диабетической стопой ($28,9 \pm 1,06$).

Стандартный для диагностики СД набор обследований предполагает определение уровня глюкозы натощак и после приема пищи, HbA1c и глюкозурии, однако эти показатели не отражают степени тяжести различных осложнений диабета. Следовательно, необходимо регулярно определять содержание таурина в крови — его уровень менее 50 ммоль/л является прогностическим фактором высокой восприимчивости к осложнениям диабета.

Нами предложена новая классификация стадий диабетической стопы в зависимости от содержания таурина в крови, поскольку это отражает прогрессирование заболевания (что и продемонстрировано в нашем исследовании). Он позволяет выявить малейшие отклонения от нормы, ко-

торые в дальнейшем неблагоприятно скажутся на состоянии стопы. Но наибольшее внимание следует уделить тому факту, что в группе преампутантов уровень таурина составляет $21,99 \pm 1,65$ ммоль/л, т. е. примерно столько же, сколько на стадии предрока различных органов [46, 47].

Таким образом, при СД можно рекомендовать лечение таурином для профилактики диабетической стопы. В пользу такой рекомендации свидетельствует благоприятный эффект таурина, отмеченный при осложнениях СД, в т. ч. при ретинопатии, нефропатии, нейропатии и кардиомиопатии [17]. Кроме того, таурин замедляет прогрессирование диабетической нефропатии у животных моделей с индуцированным диабетом [48].

Дефицит таурина приводит к замедлению нервной проводимости, что может повлечь за собой метаболические, сосудистые и функциональные расстройства на фоне диабетической нейропатии [49]. Более того, результаты различных исследований подтверждают, что у животных моделей с алиментарной гиперхолестеринемией таурин снижает уровень холестерина в плазме крови и печени [50]. Значимая роль таурина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в ходе исследования длительностью 4 нед., проводившегося с участием здоровых женщин среднего возраста. Оказалось, что таурин существенно уменьшает содержание гомоцистеина в плазме — независимого прогностического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [51].

Риск изъязвления стопы у пациента с СД на протяжении всей жизни составляет 15–25%. Выявление релевантных фак-

Дибикор®

таурин

профилактика ретино- и нефропатии

улучшает функциональное состояние почек и глаз¹⁻⁴

способствует профилактике развития диабетической ретино- и нефропатии¹⁻³

1 - Agouza IME et al. The possibility of using serum taurine level as an early marker to control complications of diabetic foot. Diabetic Complications Med. 2017; 2; 1: 116.
2 - Ibrahim M El Agouza et al. Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy. Clin Med Biochemistry 2017; 3: 124.
3 - М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина и соавт. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений. РМЖ. Медицинское обозрение, 2018 №6.
4 - Инструкция по медицинскому применению препарата

торов риска имеет крайне важное значение для всех больных диабетом. Согласно полученным нами данным диабетическую стопу можно диагностировать и классифицировать по уровню таурина в крови с помощью простого по исполнению теста. Предложена следующая градация диабетической стопы в зависимости от уровня таурина: нормальный уровень (более 50 ммоль/л) — нет риска; 40–50 ммоль/л — высокий риск микрососудистых осложнений СД; менее 30 ммоль/л — очень высокий риск. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут оценить влияние применения таурина на нормализацию его уровня в сыворотке крови, играющую протективную роль при диабетической стопе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал, что уровень таурина в сыворотке крови может быть использован в качестве раннего маркера для диагностики и профилактики диабетической стопы. ▲

Реферат подготовлен редакцией «PMЖ. Медицинское обозрение» по материалам статьи: I.M.E. Agouza, A. Taha, A.A. Mahfouz, N.M. Shalash, K.H. Taha. The Possibility of using Serum Taurine Level as an Early Marker to Control Complications of Diabetic Foot. J Diabetic Complications Med 2: 116. DOI:10.4172/2475-3211.1000116.

Литература

1. Abegunde D.O., Mathers C.D., Adam T. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007;370:1929–1938.
2. Hjelm K., Mufunda E., Nambozi G., Kemp J. Preparing nurses to face the pandemic of diabetes mellitus: a literature review. *J Adv Nurs*. 2003;41:424–434.

3. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–1053.
4. Forbes J.M., de Fronzo R.A., Ferrannini E. et al. Brooke Harcourt “Pathogenesis of Diabetic microvascular complications”. *International Textbook of Diabetes Mellitus Ltd* 20; 2005.
5. Bowling F.L., Boulton J.M.A., de Fronzo R.A. et al. The diabetic foot. from “International Textbook of Diabetes Mellitus”. 4th edn. 23; 2015.
6. Gallagher E.J., Novosyadlyy R., le Roith D. et al. “Type 2 diabetes and cancer” from *International Textbook of Diabetes Mellitus* 4th edn. 2015.
7. Bhara M., Mills J.L., Suresh K. Diabetes and landmine related amputation: a call to arms to save limbs. *International Wound Journal*. 2009;6:2–3.
8. Michael E.E., Alethea V.M. *Managing the diabetic foot*. 2nd edn. 2006.
9. Hansen S.H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:330–346.
10. Schaffer S., Takahashi K., Azuma J. Role of osmoregulation in the actions of taurine. *Amino Acids*. 2000;19:527–546.
11. Chorazy M., Kontay E., Marcinkiewicz J., Maslinki W. Taurine chloramines modulate cytokine production by human peripheral blood mononuclear cell. *Amino Acid*. 2002;23:407–413.
12. Franconi F., di Leo M.A., Bennardini F., Ghirlanda G. Is taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? *Neurochem Res*. 2004;29:143–150.
13. Hongbo He, Daoyan Liu, Zhiming Z. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension. 2016.
14. Moloney M.A., Casey R.G., O'Donnell D.H. et al. Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7:300–310.
15. Tabassum H., Rehman H., Banerjee B. et al. Attenuation of tamoxifen induced hepatotoxicity by taurine in mice. *Clin Chem Acta*. 2006;23:24–30.
16. Takashi I., Stephen W.S. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications”. *Amino Acids*. 2012;42:1529–1539.
17. Folkman J. Angiogenesis in breast cancer. In: Bland K, Copland E (editors). *The breast comprehensive management of benign and malignant disorders*. Elsevier Health; 2003.
18. Franconi F., Loizzo A., Ghirlanda G., Seghieri G. Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:32–36.
19. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87:91–99.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!