

И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Е. И. Дашкевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВЫСОКОЙ АМПУТАЦИИ КОНЕЧНОСТИ И
А ОСНОВАНИИ УРОВНЯ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА-СУЛЬФАТА
СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «10 городская клиническая больница», г. Минск*

Рассматриваются критерии прогнозирования риска высокой ампутации конечности на основании уровня дегидроэпиандростерона сыворотки крови пациентов с синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: *риск ампутации, сыворотка крови, диабет*

I.N. Ignatovich, G.G. Kondratenko, E.I. Dashkevich

THE HIGH LIMB AMPUTATION RISK PREDICTION ON THE BASIS OF DEHYDROEPIANDROSTERONE-SULPHATE IN THE BLOOD SEROSITY OF PATIENTS WITH THE DIABETIC FOOT.

The criteria's of prediction the risk of high amputation the limb are considered founding of the level of dehydroepiandrosterone in the blood of patients with diabetic foot.

Key words: risk of amputation, blood serosity, diabetes.

Актуальность синдрома диабетической стопы (СДС) и возрастающее внимание большого числа медицинских специалистов (эндокринологов, хирургов, травматологов, ангиохирургов, невропатологов, ортопедов) к этой проблеме обусловлены огромными экономическими затратами на лечение и реабилитацию, высокой летальностью от гнойно-некротических осложнений в этой группе пациентов. Риск выполнения ампутации конечности и стойкой инвалидизации больных особенно высок среди пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и в 15 – 20 раз выше, чем в общей популяции.

Ранняя диагностика нейроишемической формы синдрома диабетической стопы является актуальной проблемой современной медицины.

Успешное лечение пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, которая представляет собой сочетание диабетической нейропатии и критической ишемии конечности, возможно при наличии условий для реваскуляризации конечности.

Чем в меньшей степени поражены ткани стопы, тем больше шансов на то, что успешная реваскуляризация позволит сохранить опорную функцию стопы. Гнойно-некротические поражения, распространяющиеся проксимальнее головок плюсневых костей по подошвенной поверхности стопы и сочетающиеся с тяжелым кальцинозом атеросклеротических бляшек магистральных артерий ног, не оставляют пациентам шансов на успех реваскуляризации и сохранение опорной функции стопы.

Вместе с тем, наличие язвенно-некротических дефектов стопы у пациентов с сахарным диабетом не всегда связано с развитием критической ишемии конечности. Такие поражения могут быть связаны с нарушением

сводов стопы, нарушением тонуса мышц сгибателей и разгибателей, остеоартропатией, что не требует реваскуляризации.

Необходимо разработать критерии ранней диагностики нейроишемической формы синдрома диабетической стопы, что позволит лечить таких пациентов более эффективно и с меньшими экономическими затратами.

Хотя основные звенья патогенеза СДС в настоящее время достаточно изучены, большой интерес исследователей привлекает состояние органов и систем, которые формируют общие нарушения в системе гомеостаза, оказывающие безусловное влияние на развитие и течение болезни. В этой связи ведущее значение отводится состоянию эндокринной системы, важной составляющей которой является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Одним из основных элементов этой системы является кора надпочечников, известная множеством своих эндокринных функций, в том числе заинтересованных в процессе развития и прогрессирования заболеваний артерий и костно-суставного аппарата.

В частности, не исследовано возможное участие в патогенезе СДС дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С)-естественного метаболита коры надпочечников, обладающего андрогенным и анаболическим действием [1, 2].

Данные о влиянии ДГЭА-С на течение такого широко распространенного заболевания с поражением костно-суставного аппарата как СДС совершенно не изучены. В некоторых исследованиях указывается, что ДГЭА-С в эксперименте *in vivo* и *in vitro* оказывает позитивное влияние на суставной хрящ [2,3].

Дегидроэпиандростерон и его сульфатная форма ДЭА-С являются слабыми андрогенами, продуцируемыми надпочечниками. Дегидроэпиандростерона сульфат имеет высокую концентрацию в крови в 300 раз превышающую концентрацию дегидроэпиандростерона, длительный период полураспада и высокую стабильность, что позволяет использовать его в качестве маркера андрогенной активности надпочечников [4]. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата в организме значительно выше, чем других стероидных гормонов, в том числе глюкокортикоидов, даже при их максимальной концентрации в условиях стресса.

Дегидроэпиандростерона сульфат имеет многочисленные биологические эффекты: превращается в периферических тканях в тестостерон или эстрогены, участву-

Таблица 1 – Распределение пациентов-мужчин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С.

Форма синдрома диабетической стопы	Уровень ДГЭА-С, $\mu\text{mol/L}$		Всего
	Менее 110	Более 110	
Нейроишемическая форма, ампутация конечности	21	11	32
Нейропатическая форма, конечность сохранена	14	24	38
Всего	35	35	70

Таблица 2 – Распределение пациенток-женщин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С.

Форма синдрома диабетической стопы	Уровень ДГЭА-С, $\mu\text{mol/L}$		Всего
	Менее 60	Более 60	
Нейроишемическая форма, ампутация конечности	15	7	22
Нейропатическая форма, конечность сохранена	4	18	22
Всего	19	25	44

ет в иммунном ответе, проявляет свойства нейростероида, влияет на состояние миокарда [4, 5, 6, 7, 8].

Важная функция ДГЭА-С является его способность улучшать липидный профиль экспериментально индуцированного атеросклероза у животных. Когда животным с высоким уровнем общего холестерина и ЛПНП вводили ДГЭА-С, происходило резкое снижение уровня общего холестерина и ЛПНП, что привело к снижению атерогенности. Некоторые исследователи отметили связь между диабетом и ожирением с терапевтическими эффектами ДГЭА-С [6, 9]. Торможение превращения фибробластов в адипоциты в зависимости от уровня ДГЭА-С было продемонстрировано в клеточной культуре. Многие исследования были проведены для оценки соотношения между уровнем ДГЭА-С и ишемической болезнью сердца. Некоторые исследования подтвердили, а другие отвергли такие соотношения [8, 9, 10, 11].

ДГЭА-С оказывает гипотензивное, антиатерогенное, антиаллергическое и иммуностимулирующее влияние [12, 13, 14, 15, 16]. Кроме того, ДГЭА-С характеризуется противодиабетическим действием [17, 18]. Развитие остеопороза у женщин в постменопаузе находится в прямой корреляции с низким содержанием ДГЭА-С в крови [19].

С возрастом происходит постоянное снижение выработки дегидроэпиандростерона и соответственно остальных гормонов. Пик уровня дегидроэпиандростерона в организме достигает к 20 годам, а к 70 снижается на 90 %. Этот процесс тесно связан с процессами старения человеческого организма. У женщин снижение уровня дегидроэпиандростерона происходит менее интенсивно и это может стать ключом к пониманию того, почему женщины живут дольше [12, 13, 14, 15].

ДГЭА-С (и ДГЭА) присутствует в тканях мозга и рассматривается как нейростероид. Снижение уровня циркулирующего ДГЭА и, соответственно, соотношения ДГЭА-С/кортизол ассоциировано с такими нарушениями ЦНС как депрессия, нарушения памяти, синдром хронической усталости, болезнь Альцгеймера [18, 19, 20].

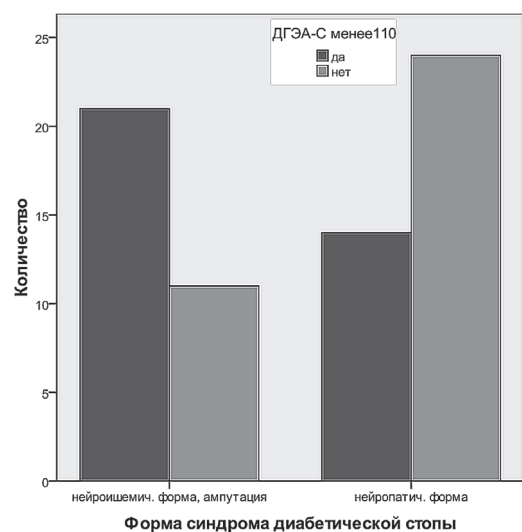


Рисунок 1-Распределение пациентов-мужчин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови.

Имеются свидетельства способности ДГЭА-С оказывать выраженное влияние на ряд функций ЦНС, включая улучшение памяти и способность к обучению, снижение депрессии и улучшение настроения. Установлено, что ДГЭА-С захватывается нервной тканью лучше, чем другими тканями организма. Существует возможность синтеза этого гормона в головном мозге de novo, имеются доказательства влияния ДГЭА на иммунную систему [15, 18, 19, 20]. Несмотря на очевидное влияние гормона на сердечно-сосудистую и иммунную систему, регуляцию снижения массы тела, изменение минеральной плотности костной ткани, улучшение когнитивных функций мозга, механизмы этих эффектов не всегда ясны.

ДГЭА-С влияет на минеральный обмен. У женщин, которые восполняли недостаток гормона ДГЭА-С вместе с приемом кальция и витамина D, наблюдалось большее увеличение плотности костной массы, чем у тех, которые получали только кальций и витамин D [21, 22].

ДГЭА является стероидным гормоном, вырабатываемым надпочечниками и яичниками женщин. Для выработки ДГЭА в женском организме обязательно должны присутствовать ферменты, содержащиеся в функционирующих яичниках, ввиду того, что ДГЭА в дальнейшем будет перестроен организмом в тестостерон или эстрадиол. ДГЭА-С уменьшает факторы риска возникновения диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает функции иммунной системы [8, 10, 11, 15].

Эффекты ДГЭА-С, обусловлены его воздействием на продукцию факторов роста, увеличение мышечной массы, активацию иммунитета. Это ведет к улучшению качества жизни мужчин и женщин старших возрастных групп [19, 22]. Регулярная физическая активность позволяет сохранять высокий уровень ДГЭА-С и поддерживать мышечную массу у пожилых мужчин [10].

В связи с тем, что ДГЭА-С воздействует на те факторы, которые считаются неблагоприятными в плане развития СДС (избыточный вес, патология коронарных артерий, патология хрящей, иммунодефицит), необходимо дальнейшее изучение этого феномена для разработки подходов к

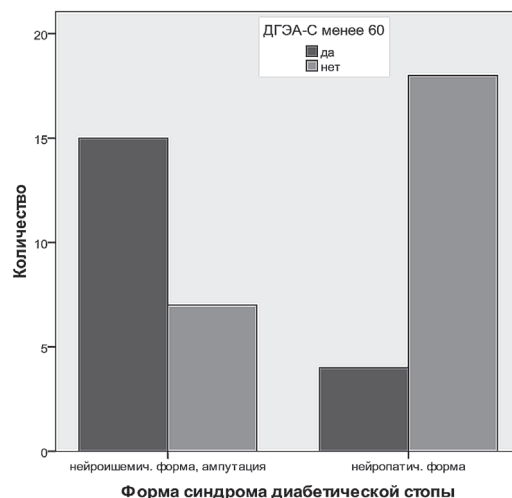


Рисунок 2-Распределение пациенток-женщин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови.

ранней диагностике СДС с учетом половых различий.

Материал и методы

Проспективное исследование включает 114 пациентов, лечившихся в Центре диабетической стопы г.Минска с октября 2010 по октябрь 2011 года. Все пациенты имели проявления диабетической нейропатии 2-3 степени (снижена или отсутствует) при исследовании микрофиламентом по методике

Zigber-Carville. У всех пациентов проводилось исследование уровня гормона дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) иммуноферментным методом на анализаторе Cobas e411 с использованием ИФА-реагентов производства Roch Diagnostics, Германия.

Учитывая половые различия в уровне ДГЭА-С, исследуемая выборка пациентов разделена по половому признаку. Группа мужчин включает 70 пациентов, группа женщин – 44 пациентки. Для исследования влияния уровня гормона ДГЭА-С в сыворотке крови пациента на характер проявления синдрома диабетической стопы выделены 2 подгруппы пациентов внутри каждой группы.

Подгруппу 1 – пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, которым выполнены высокие ампутации конечностей.

Подгруппа 2-пациенты с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, которым высокие ампутации не выполнялись.

Критериями включения пациентов в подгруппу 1 явились:

- 1) характерные акральные некрозы и/или боли в покое;
- 2) отсутствие пульсации артерий стоп;
- 3) снижение максимальной объемной скорости кровотока после проведения компрессионной пробы;
- 4) последовавшая вслед за указанными изменениями высокая ампутация конечности.

Критериями включения пациентов в подгруппу 2 явились:

- 1) характерные локализация дефектов стопы в местах патологических точек опоры на подошвенной поверхности стопы и/или боли и парестезии в стопе, уменьшающиеся при ходьбе;
- 2) удовлетворительная пульсация артерий стопы;
- 3) отсутствие снижения максимальной объемной скорости кровотока после проведения компрессионной пробы.

Группа мужчин включает 70 пациентов, возраст которых составил от 45 до 78 лет, медиана 60 лет (25-й процентиль=56 лет, 75-й процентиль=68,5 лет). Уровень ДГЭА-С в этой группе пациентов составил от 3,1 $\mu\text{mol/L}$ до 632,0 $\mu\text{mol/L}$, медиана 76,35 $\mu\text{mol/L}$ (25-й процентиль=47,9 $\mu\text{mol/L}$, 75-й процентиль=134,85 $\mu\text{mol/L}$).

Группа женщин включает 44 пациентки, возраст которых составил от 51 до 80 лет, медиана 62,0 (25-й процентиль=59,0, 75-й процентиль=70,0 лет). Уровень ДГЭА-С в этой группе пациенток составил от 3,1 $\mu\text{mol/L}$ до 274,3 $\mu\text{mol/L}$, медиана 67,35 $\mu\text{mol/L}$ (25-й процентиль=48,15 $\mu\text{mol/L}$, 75-й процентиль=83,23 $\mu\text{mol/L}$).

В исследуемых возрастных группах нормальные значения ДГЭА-С варьируют в широких пределах: 16,2-331 $\mu\text{mol/L}$ у мужчин и 9,40-256 $\mu\text{mol/L}$ у женщин. Учитывая это, проведен поиск такого уровня ДГЭА-С, при котором количество пациентов в подгруппах достоверно различаются.

Результаты

Группа 1. Для исследования связи формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови у мужчин использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне ДГЭА-С, равном 110,0 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,03$.

Так как $p<0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным подгруппам исходя из характера проявлений синдрома диабетической стопы (нейроишемическая форма, ампутация конечности или нейропатическая форма, сохранение конечности).

Распределение пациентов в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С (более 110,0 $\mu\text{mol/L}$ и менее 110,0 $\mu\text{mol/L}$) представлено в таблице 1.

Графическое распределение пациентов-мужчин в зависимости от анализируемых критериев, при которых Chi-Square Tests выявил достоверные различия ($p=0,03$) представлено на Рис.1.

Группа 2. Для исследования связи формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови у женщин использован Chi-Square Tests.

Выявлено, что при уровне ДГЭА-С, равном 60,0 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,02$. Так как $p<0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациенток, отнесенных к разным подгруппам исходя из характера проявлений синдрома диабетической стопы (нейроишемическая форма, ампутация конечности или нейропатическая форма, сохранение конечности).

Распределение пациенток в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С (менее 60 $\mu\text{mol/L}$ и более 60 $\mu\text{mol/L}$) представлено в таблице 2.

Графическое распределение пациенток-женщин в зависимости от анализируемых критериев, при которых Chi-Square Tests выявил достоверные различия ($p=0,02$) представлено на Рис.2.

Выводы

Исходя из полученных данных, уровень гормона ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов с синдромом диабетической стопы влияет на характер течения поражения стопы. Низкие уровни указанного гормона (менее 110 $\mu\text{mol/L}$ у мужчин и менее 60 $\mu\text{mol/L}$ у женщин) определяют неблагоприятное течение процесса и могут быть использованы как критерии риска высокой ампутации конечности. Это может быть обусловлено высоким индексом массы тела [12, 13] и поражение хрящей суставов стопы [2, 3]. Указанные факторы ведут к язвенно-некротическим поражениям тканей стопы, которые вследствие сниженного кровотока длительно не заживают и становятся входными воротами для инфекции, что чаще всего и ведет к высокой ампутации конечности.

Выявленная закономерность может быть использована для ранней диагностики нейроишемической формы синдрома диабетической стопы и может рассматриваться как фактор риска высокой ампутации конечности.

Литература

1. Гончаров, Н. П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. – Москва. – 2002 – 51 с.
2. Jo H., Park J. S., Kim E. M. et al. The in vitro effects of dehydroepiandrosterone on human osteoarthritic chondrocytes //Osteoarthritis. Cartilage. 2003. – Vol.11. – №8.-P585 – 594.

3. *Li Dong Wu, Hua ChenYul, Yan Xiongl, Jie Feng.* Effect of dehydroepiandrosterone on cartilage and synovium of knee joints with osteoarthritis in rabbits // *J.Rheumatology International.*-2006.-V.21. – № 1. – P. 79 – 85.

4. *Дедов, И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. М.: Медицина, 2000. – С.231 – 311.

5. *Вильям, М. Кеттайл, Рональд А. Арки.* Патофизиология эндокринной системы // Пер. с англ; под ред. д.м.н. проф. Н. А.Смирнова; под общ. ред. акад. Ю. В. Наточина М., 2001. – С. 275 – 295.

6. *Ebeling E., Koivisto V.* Physiological importance of dehydroepiandrosterone // *Lancet.* – 1994. – V.343. – P.1479 – 1481.

7. *Tchernof A., Despres J. P., Belanger A.* Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men // *Metabolism.* – 1995.- № 44. – P.513 – 519.

8. *Балкаров, И.М., Шоничев Д.Д., Козлова В.Г.* Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертонией // *Кардиология.* – 2000. – № 2. – С. 47 – 48.

9. *Ляшенко, А. П.* Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста // *Клиническая геронтология.* – 2003. – Т.9. – №3. – С.4554.

10. *Arnlov J., Pencina M.J., Amin S., Nam B. H., Benjamin E. J., Murabito J. M., Wang T. J., Knapp P.E., D'Agostino R. B. Sr, Bhasin S., Vasan R. S.* Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men // *Ann Intern Med.* – 2006 Aug 1;145(3). – P. 176 – 84.

11. *Обут, Т. А., Овсякова М. В., Черкасова О. П.* Лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерона сульфата и его механизм // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2003. – Т. 135. – №3. – С.269 – 271.

12. *La Montagna G., Baruffo A., Buono G., Valentini G.* Dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001.-Vol. 19. – №1. – P.21 – 26.

13. *Schwartz A. G.* Dehydroepiandrosterone and structural analogs: a new class of cancer chemopreventive agents// *Adv. Res.* – 1988. – V. 51. – P. 391 – 424.

14. *Christeff N.* Relationship between sex steroid hormone levels and CD4 limphocytes in HIV infected men// *Exp. Clin. Endocr. Diab.* – 1996. – V. 104. – P. 130 – 136

15. *Панин, Л. Е., Клейменова Е. Ю.* Роль дегидроэпиандростерона в регуляции иммунного ответа // *Новосибирск, Эндокринная регуляция физиологических функций.* – 2004. – С. 1 – 10.

16. *Bornstein, S. R.* Neuroimmunoregulation of androgens in the adrenal gland and the skin// *Horm. Res.* – 2000.-№ 54. – P. 281 – 286.

17. *Заболотный, И. И., Заболотный В. А.* Болезни суставов в пожилом возрасте. СПб.: Петрополис, 2000. – С. 3 – 46.

18. *Ferrari E., Casarotti D., Mussoni B.* Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging// *Brain Res. Rev.* – 2001. – № 37. – P.294 – 300.

19. *Diamond P.* Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women// *J. Endocrinol.* – 1996. – № 150. – P. 43 – 51.

20. *Gibbons, G. N., Dzau V. J.* The emerging concept of vascular remodeling// *N. Engl. J. Med.* – 1994. – № 330. – P. 1431 – 1438.

21 <http://lab-news.ru/modules.php? name=News&file=article&sid=47>

22. *Yen, S. S., Morales A. J., Khorram O.* Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects // *Ann N Y Acad Sci.* – 1995 – Dec 29,774. – P.128 – 42.