

И.Н. Игнатович

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА-СУЛЬФАТА СЫВОРОТКИ КРОВИ НА ВОЗМОЖНОСТЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КОНЕЧНОСТИ ПРИ НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЕ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье рассматриваются особенности течения патологии стопы при сахарном диабете исходя из уровня дегидроэпиандростерона сыворотки крови.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерон, диабетическая стопа.

I.N. Ignatovich

INFLUENCE OF DEGIDROEPIANDROSTERONA-SULFATA OF SERUM OF BLOOD ON REVASKULYARIZATION'S POSSIBILITY OF THE EXTREMITY AT THE NEUROISCHEMIC FORM OF THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT

In the article is investigated the peculiarities of course foot pathology proceeding from the dehydroepiandrosterone level in the blood of patients with diabetic foot.

Key words: dehydroepiandrosteron, diabetic foot.

В настоящее время отмечается рост окклюзионно-стенотических поражений артерий у пациентов с сахарным диабетом, что ведет к преобладанию ишемического компонента в генезе язвенно-некротических поражений стопы. Нейроишемическую форму синдрома диабетической стопы можно рассматривать как критическую ишемию конечности на фоне диабетической нейропатии [1]. Реваскуляризация при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы обуславливает технологические трудности выполнения ангиореконструкции и тяжелое течение послеоперационного периода, что связано с тяжелой сопутствующей патологией, многоуровневым и дистальным характером поражения артерий нижней конечности при сахарном диабете [2,3].

Чем в более ранние сроки диагностируется поражение артерий нижней конечности при сахарном диабете, тем более эффективными будут мероприятия, направленные на сохранение опорной функции стопы, тем выше будут шансы избежать язвенно-некротических поражений стопы и высокой ампутации конечности.

Чем в меньшей степени поражены ткани стопы, тем больше шансов на то, что успешная реваскуляризация позволит сохранить опорную функцию стопы. Нет шансов на успех реваскуляризации и сохранение опорной функции стопы, если гнойно-некротические поражения распространяются проксимальнее головок плюсневых костей по подошвенной поверхности и сочетаются с выраженным кальцинозом атеросклеротических бляшек магистральных артерий ног.

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 хорошо изучены, большой интерес привлекает поиск маркеров, оказывающих определяющее 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.

Интересным и перспективным является изучение влияния на варианты течения и исходы язвенно-некротических поражений стопы при сахарном диабете дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) - естественного метаболита коры надпочечников, обладающего андрогенным и анаболическим действием. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата в организме значительно выше, чем других стероидных гормонов, в том числе глюкокортикоидов, даже при их максимальной концентрации в условиях стресса [4]. ДГЭА-С является стероидным гормоном, вырабатываемым надпочечниками и яичниками женщин. Для выработки ДГЭА-С в женском организме обязательно должны присутствовать ферменты, содержащиеся в функционирующих яичниках, ввиду того, что ДГЭА-С в дальнейшем будет перестроен организмом в тестостерон или эстрадиол.

Дегидроэпиандростерона сульфат имеет многочисленные биологические эффекты: превращается в периферических тканях в тестостерон или эстрогены, участвует в иммунном ответе, проявляет свойства нейростероида, влияет на состояние миокарда [5, 6, 7].

Важным эффектом ДГЭА-С является его способность улучшать липидный профиль экспериментально индуцированного атеросклероза у животных. ДГЭА-С оказывает гипотензивное, антиатерогенное, антиаллергическое и

иммуностимулирующее влияние [8, 9, 10]. Регулярная физическая активность позволяет сохранять высокий уровень ДГЭА-С и поддерживать мышечную массу у пожилых мужчин [10].

Кроме того, ДГЭА-С характеризуется противодиабетическим действием [11]. Развитие остеопороза у женщин в постменопаузе находится в прямой корреляции с низким содержанием ДГЭА-С в крови [12]. 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 [13,14].

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 [9, 10, 12]. 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 [13,14].

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 воздействует на факторы, которые считаются неблагоприятными в плане развития язвенно-некротических поражений стопы при диабете (избыточный вес, патология артерий, патология хрящей, иммунодефицит). Поэтому необходимо дальнейшее изучение этого феномена для понимания патогенеза СДС и разработка подходов к ранней диагностике и эффективному лечению.

Материал и методы

Проспективное исследование включает 117 пациентов, лечившихся в центре «Диабетическая стопа» г. Минска. Все пациенты имели проявления диабетической нейропатии 2-3 степени (снижена или отсутствует) при исследовании микрофиламентом по методике Zigber-Carvile. 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 80 пациентов, группа женщин – 37 пациенток. Для исследования влияния уровня гормона ДГЭА-С в сыворотке крови пациента на характер поражения артерий при синдроме диабетической стопы выделены 2 подгруппы пациентов внутри каждой группы.

Подгруппу 1 – пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, у которых были условия

для реваскуляризации конечности.

Подгруппа 2 - пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, у которых не было условий для реваскуляризации конечности.

Вопрос об отнесении пациента к той или иной группе решался коллегиально сосудистым хирургом и радиационным интервенционистом на основании результатов контрастной ангиографии брюшной аорты и артерий ног.

Группа мужчин включает 80 пациентов, возраст которых составил от 48 до 82 лет, медиана 62,5 лет (25-й перцентиль=60 лет, 75-й перцентиль=69 лет). Уровень ДГЭА-С в этой группе пациентов составил от 17,1 $\mu\text{mol/L}$ до 632,0 $\mu\text{mol/L}$, медиана 105,1 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=64,5 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=150,9 $\mu\text{mol/L}$). Уровень креатинина в этой группе пациентов составил от 63,0 $\mu\text{mol/L}$ до 428,0 $\mu\text{mol/L}$, медиана 111,5 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=91,75 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=135,0 $\mu\text{mol/L}$). Уровень холестерина в этой группе пациентов составил от 2,6 $\mu\text{mol/L}$ до 7,1 $\mu\text{mol/L}$, медиана 4,7 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=4,1 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=5,75 $\mu\text{mol/L}$). Уровень триглицеридов в этой группе пациентов составил от 0,81 $\mu\text{mol/L}$ до 4,75 $\mu\text{mol/L}$, медиана 1,51 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=1,21 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=2,42 $\mu\text{mol/L}$).

Группа женщин включает 37 пациенток, возраст которых составил от 38 до 85 лет, медиана 70,0 (25-й перцентиль=59,5, 75-й перцентиль=74,0 лет). Уровень ДГЭА-С в этой группе пациенток составил от 6,0 $\mu\text{mol/L}$ до 336,8 $\mu\text{mol/L}$, медиана 62,0 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=39,35 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=79,0 $\mu\text{mol/L}$). Уровень креатинина в этой группе пациенток составил от 62,0 $\mu\text{mol/L}$ до 228,0 $\mu\text{mol/L}$, медиана 104,0 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=84,0 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=130,0 $\mu\text{mol/L}$). Уровень холестерина в этой группе пациенток составил от 3,6 $\mu\text{mol/L}$ до 7,8 $\mu\text{mol/L}$, медиана 5,5 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=4,6 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=6,525 $\mu\text{mol/L}$). Уровень триглицеридов в этой группе пациенток составил от 1,09 $\mu\text{mol/L}$ до 3,47 $\mu\text{mol/L}$, медиана 1,74 $\mu\text{mol/L}$ (25-й перцентиль=1,225 $\mu\text{mol/L}$, 75-й перцентиль=2,078 $\mu\text{mol/L}$).

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. Исходя из ранее полученных данных о влиянии уровня ДГЭА-С на количество высоких ампутаций, выполненным пациентам с синдромом диабетической стопы [15], исследована связь уровня ДГЭА-С с наличием условий для реваскуляризации конечности.

Результаты

Группа мужчин. Для исследования связи характера поражения артерий ног, наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови у мужчин использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне ДГЭА-С, равном 110,0 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,035$. Так как $p<0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным

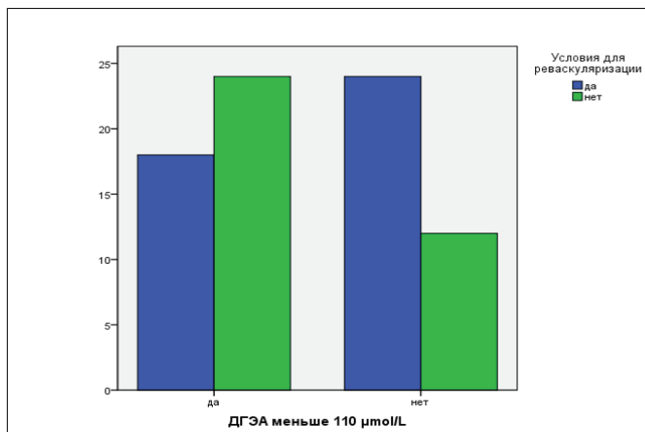


Рисунок 1 - Распределение пациентов-мужчин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови.

подгруппам исходя из характера поражения артерий и наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности. Графическое распределение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности и уровня ДГЭА-С (более 110,0 μmol/L и менее 110,0 μmol/L), при которых Chi-Square Tests выявил достоверные различия (p=0,035) представлено на Рис.1.

Группа женщин. Для исследования связи характера поражения артерий ног, наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови у женщин использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне ДГЭА-С, равном 60,0 μmol/L, p=0,845. Так как p>0,05, то нулевая гипотеза не отклоняется и не принимается альтернативная гипотеза о различии в количестве пациентов, отнесенных к разным подгруппам исходя из характера поражения артерий и наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности. Графическое распределение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности и уровня ДГЭА-С (более 60,0 μmol/L и менее 60,0 μmol/L),

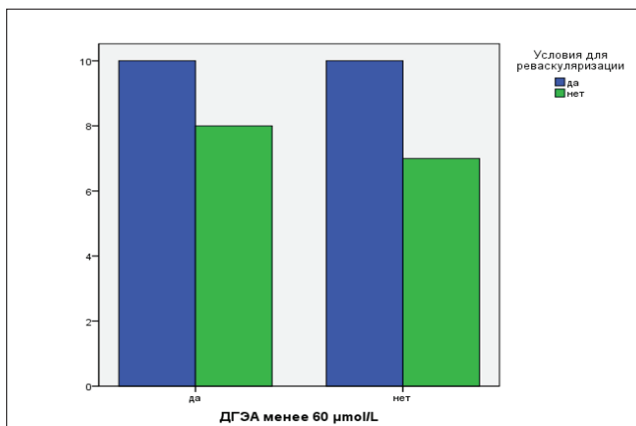


Рисунок 2 - Распределение пациенток-женщин в зависимости от формы синдрома диабетической стопы и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови.

при которых Chi-Square Tests не выявил достоверные различия (p=0,845) представлено на Рис.2.

Таким образом, исходя из полученных данных, уровень гормона ДГЭА-С в сыворотке крови мужчин с синдромом диабетической стопы влияет на характер поражения артерий ног, наличие/отсутствие условий для реваскуляризации конечности. Низкие уровни указанного гормона (менее 110 μmol/L у мужчин) определяют неблагоприятное течение процесса, частое отсутствие условий для реваскуляризации конечности. У женщин с синдромом диабетической стопы влияния уровня ДГЭА-С (менее 60 μmol/L) на характер поражения артерий ног, наличие/отсутствие условий для реваскуляризации конечности не отмечено.

Выявленная закономерность может быть использована для ранней диагностики нейроишемической формы синдрома диабетической стопы и отбора пациентов для реваскуляризации нижней конечности при нейроишемической форме СДС.

Литература

1. Игнатович, И.Н., Кондратенко Г.Г., Сергеев Г.А., Корниевич С.Н., Храпов И.М. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова-2011.- №6.-С.51-55.
2. Дибиров, М.Д., Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией / Хирургия. – 2009. - № 2.- С. 59-63.
3. Blevins, W.A., Schneider P.A. Endovascular Management of Critical Limb Ischemia / Eur J Vasc Endovasc Surg – 2010- vol.39- p.756-761.
4. 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. - P.585-594.
5. Дедов, И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.-С.231-311.
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. Ляшенко, А.П. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста //Клиническая геронтология. - 2003. - Т.9.- №3. - С.45-54.
9. 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.
10. Панин, Л.Е., Клейменова Е.Ю.Роль дегидроэпиандростерона в регуляции иммунного ответа // Новосибирск, Эндокринная регуляция физиологических функций.- 2004. - С. 1-10.
11. Заболотный, И.И., Заболотный В.А. Болезни суставов в пожилом возрасте. СПб.: Петрополис, 2000. - С. 3-46.
12. Diamond, P. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women// J. Endocrinol.- 1996.-№150.-P. 43-51.
13. <http://lab-news.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=47>
14. 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.
15. Игнатович, И.Н., Кондратенко Г.Г., Дашкевич Е.И. Прогнозирование риска высокой ампутации конечности на основании уровня дегидроэпиандростерона-сульфата сыворотки крови пациентов с синдромом диабетической стопы / Военная медицина-2012-№1.- С.69-73.

Поступила 18.02.2013 г.