

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 ангиорекострукции 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-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 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.

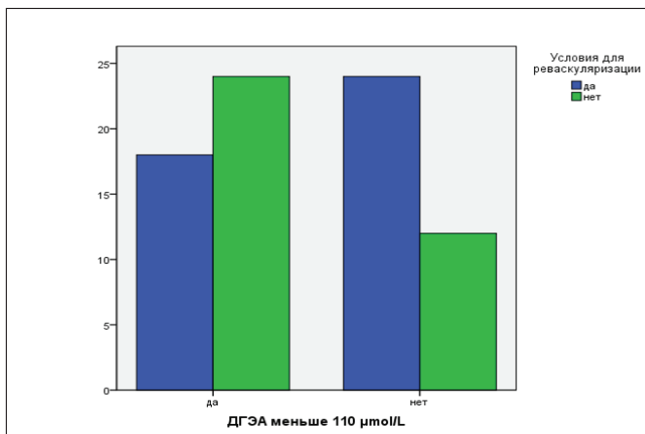
Группа мужчин включает 80 пациентов, возраст которых составил от 48 до 82 лет, медиана 62,5 лет (25-й перцентиль=60 лет, 75-й перцентиль=69 лет). Уровень ДГЭА-С в этой группе пациентов составил от 17,1  $\mu\text{mol/L}$  до 632,0  $\mu\text{mol/L}$ , медиана 105,1  $\mu\text{mol/L}$  (25-й перцентиль=64,5  $\mu\text{mol/L}$ , 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

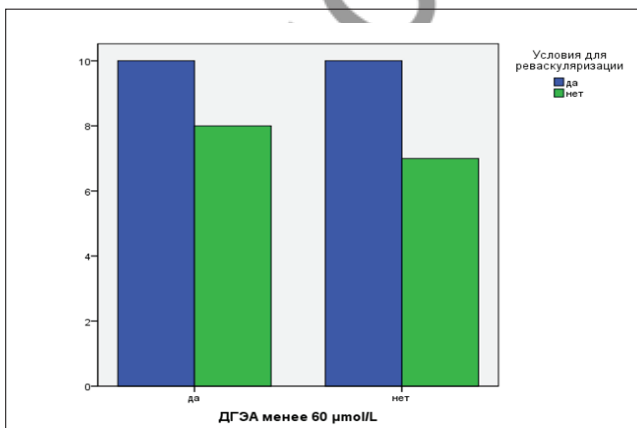
Группа мужчин. Для исследования связи характера поражения артерий ног, наличия/отсутствия условий для реваскуляризации конечности и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови у мужчин использован Chi-Square Tests. Выявлено, что при уровне ДГЭА-С, равном 110,0  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,035$ . Так как  $p<0,05$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

- 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.
- Дибиров, М.Д., Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией / Хирургия. – 2009. - № 2.- С. 59-63.
- Blevins, W.A., Schneider P.A. Endovascular Management of Critical Limb Ischemia / Eur J Vasc Endovasc Surg – 2010- vol.39- p.756-761.
- 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.
- Дедов, И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.-С.231-311.
- Ebeling, E., Koivisto V. Physiological importance of dehydroepiandrosterone // Lancet. - 1994. - V.343. - P.1479-1481.
- Tchernof, A., Despres J.P., Belanger A. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men // Metabolism. - 1995.-№ 44.- P.513-519.
- Ляшенко, А.П. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста //Клиническая геронтология. - 2003. - Т.9.- №3. - С.45-54.
- 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.
- Панин, Л.Е., Клейменова Е.Ю.Роль дегидроэпиандростерона в регуляции иммунного ответа // Новосибирск, Эндокринная регуляция физиологических функций.- 2004. - С. 1-10.
- Заболотный, И.И., Заболотный В.А. Болезни суставов в пожилом возрасте. СПб.: Петрополис, 2000. - С. 3-46.
- Diamond, P. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women// J. Endocrinol.- 1996.-№150.-P. 43-51.
- <http://lab-news.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=47>
- 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.
- 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.