

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.379-008.64-06:617.586-07-08

А. В. Войнов, А. Я. Бедров, В. А. Воинов

СИНДРОМ «ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ»

Кафедра госпитальной хирургии № 1 (зав. — академик РАМН. проф. Н. А. Яицкий) и клиника пульмонологии (дир. — проф. М. М. Илькович) ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздравсоцразвития России

Ключевые слова: диабет, микроангиопатия.

Сахарный диабет (СД) имеет распространение от 2,5 до 3,8% в популяции с удвоением числа больных каждые 10–15 лет. Среди лиц старше 70 лет СД встречается уже в 10% случаев [4]. В России — около 10 млн больных диабетом [10]. Сахарный диабет 2-го типа встречается в 10–20 раз чаще, чем инсулинзависимый диабет. В настоящее время распространённость метаболического синдрома приобретает характер эпидемии, особенно когда он начинается в детском возрасте, что в дальнейшем приводит к более раннему развитию атеросклероза [1].

При диабете резко усиливается образование модифицированных гликированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Образование иммунных комплексов с участием гликированных ЛПНП усиливает их атерогенность и способствует прогрессированию атеросклероза [11].

При СД 2-го типа также выявляются выраженные метаболические сдвиги и такие больные склонны к ожирению. Надо иметь в виду, что характерный для СД 2-го типа так называемый *метаболический синдром*, или синдром инсулинорезистентности, закономерно сопровождается не только нарушением толерантности к глюкозе, но и сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией с висцеральным типом ожирения, а также протромботическим статусом [7].

Расстройства микроциркуляции при диабете усугубляются более высокой вязкостью крови, обусловленной увеличением содержания фибриногена, фибронектина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка. У лиц с «центральной» типом ожирения, высоким уровнем общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, повышенным артериальным давлением риск поражения сосудов возникает ещё при «додиабетическом» (менее 6,1 ммоль/л) уровне глюкозы [31].

Исследования показали прямую зависимость степени инсулинорезистентности с нарастанием периферического сосудистого сопротивления, артериального давления и снижения кровотока по периферическим сосудам [24].

Продолжительная гипергликемия приводит к гликации белков. Гликация коллагена может провоцировать атерогенез поступлением липопротеидов во внеклеточный матрикс, делая его более подверженным к окислительной модификации, что представляется фактором, предрасполагающим к

развитию поражений сосудов [27, 37]. Тем не менее, попытки улучшить состояние сосудов с помощью длительного приёма антиоксидантов (витамина Е) не приводили к желаемому результату [43].

Кроме того, имеется связь диабета с возрастающей склонностью к тромбозам на местах атероматозных поражений. При диабете возрастают адгезивность и агрегация тромбоцитов, а также уровни различных факторов коагуляции и ингибиторов антикоагулянтного тканевого плазминогена, что и способствует потенциально прокоагулянтному состоянию [42].

Диабетическая *микроангиопатия* характеризуется нарушением структуры базальной мембраны капилляров, отложением липопротеидов низкой плотности в стенке сосудов и пролиферацией там гладкомышечных клеток. Сопутствующая нейропатия способствует сужению артериол и прекапилляров с возрастанием потока крови по артериовенозным шунтам, что ещё более обедняет питание и газообмен периферических тканей. Это сопровождается усилением циркуляции крови в коже с повышением температуры её поверхности. Поэтому, наряду со снижением чувствительности из-за нейропатии, могут быть и ощущения жара и жжения кожи стоп, ночных болей [5].

Эндотелий сосудов при диабете имеет меньшие способности для синтеза вазодилататоров и производит больше вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Эти особенности усугубляют сосудистые расстройства при диабете. В частности, эндотелий сосудов при диабете и 1-го, и 2-го типов обладает меньшей способностью синтеза NO, что способствует развитию локальной вазоконстрикции [38].

Нарушения кровообращения из-за сужения просвета сосудов усугубляются возрастанием склонности к тромбообразованию. Ведущую роль в этом играет наблюдаемая при сахарном диабете активация тромбоцитов с освобождением их микрочастиц и прокоагулянтов [34].

Жировая ткань является важным источником продукции эндогенного TNF-α, а экспрессия этого цитокина нарастает при ожирении [21, 39].

Выявлена достаточно чёткая связь диабета и *атеросклероза*. При этом, происходит формирование антитканевых аутоантител (антисосудистых и «склеротических») и циркулирующих иммунных комплексов, накопление комплемента

и его С3-фракции. При этом, эти иммунологические сдвиги предшествуют клиническим сосудистым проявлениям [34].

Попытки использования препаратов, направленных против гиперхолестеринемии, могут приводить и к ряду побочных осложнений. Так, *клофибрат* эффективно снижал содержание атерогенных липидов, но у больных с сахарным диабетом увеличивалась смертность от несердечных болезней. Более того, при лечении статинами у больных диабетом 2-го типа более значительно снижалось содержание антиатерогенных ЛПВП и повышалась концентрация триглицеридов, чем у больных без диабета. Кроме того, гиполипидемический эффект от лечения статинами приводит к таким осложнениям, как повышение активности трансаминаз печени в несколько раз и рабдомиолизу с повышением креатининфосфокиназы (КФК) с признаками нарастающей мышечной слабости [9, 16, 20, 25].

Окклюзионные заболевания сосудов с нарушениями как центрального, так и периферического кровообращения, являются почти постоянными и достаточно тяжёлыми спутниками диабета. По данным Национальной комиссии США по сахарному диабету, эти больные в 5 раз чаще поражаются гангреной конечностей (**синдром «диабетической стопы»**) [12]. Беспокоят субъективные жалобы на ломоту в теле и боли в мышцах. Наступающая **полинейропатия** сопровождается нарушениями как двигательных, так и чувствительных нервных волокон, а так же и элементов вегетативной системы. Проксимальная диабетическая нейропатия сопровождается выраженным болевым синдромом. При этом, сильные боли не всегда поддаются стероидной и цитостатической терапии [41]. Двигательная нейропатия является причиной мышечной слабости, атрофии и парезов. Сенсорная нейропатия приводит к ослаблению «сторожевой» чувствительности к боли, сдавлению и термическим повреждениям. Больной не реагирует на длительные сдавления, даже обувью, что нарушает питание отдельных участков нижней конечности. Всё это резко повышает риск развития трофических язв и гангрены участков стопы [5, 32, 40].

Образовавшиеся трофические язвы, как правило, не имеют тенденций к заживлению, прогрессируют и неминуемо ведут к ампутации не только стопы, но и голени, а нередко и бедра. При этом, более чем у половины таких больных в течение последующих 5 лет возникает необходимость ампутации и контралатеральной конечности. В США, где диабетом страдают около 16 млн человек, ежегодно производят 50–60 тыс. ампутаций конечностей [45].

Язвы стопы являются наиболее частой проблемой у больных диабетом 2-го типа. Синдром «диабетической стопы» встречается у 15% из 200 млн больных диабетом во всём мире [17].

Присоединение инфекции и гангрены при этом часто приводят к необходимости ампутации. Септические осложнения при этом являются и частой причиной смерти после операций [36, 46].

При наличии диабетических язв нижних конечностей риск смертности в течение 5 лет колеблется от 43 до 55% и достигает 74% для больных, перенесших ампутации. Сердечно-сосудистые заболевания при этом являются основными причинами смерти. Причём, в ближайшие 10 мес смертность у больных, перенесших высокую ампутацию, значительно выше, чем после щадящих ампутаций [28, 35].

В странах Запада более 60% нетравматических ампутаций выше- или ниже колена проводится у больных диабетом [17]. В когортном исследовании, проведенном в г. Турку

(Финляндия) за период 1998–2002 гг., частота ампутаций как выше, так и ниже колена, при окклюзивных заболеваниях артерий нижних конечностей составила 24,1 на 100 000 населения за 1 год. В таком же исследовании, охватывающем Францию, необходимость ампутаций нижних конечностей возникала у 15 353 человек, среди которых 7955 были больны диабетом. В последнем случае частота ампутаций составила 378 на 100 000 населения. При этом, необходимость ампутаций была в 12 раз выше у больных диабетом, чем в других случаях [23].

У 34% ампутированных пациентов потребовалась повторная ампутация. Смертность в этой группе (210 больных) за год составила 52%, и общая смертность за этот период составила 80%. Необходимость повторной ампутации возникала у 23–60,7% больных в ближайшие 3 года. Причём, реампутации контралатеральной конечности проводились чаще, чем ипсилатеральной [44]. Общие затраты на лечение таких больных в США составили 4,3 млрд долларов [19].

Всего же в США на 2007 г. было зарегистрировано 17,5 млн больных диабетом, а общие затраты на их лечение составили 174 млрд долларов [14].

Некротические процессы нижних конечностей у больных диабетом могут ограничиваться подкожной клетчаткой, развитием фасциита и даже некрозом мышечных масс. В таких случаях необходимость высокой ампутации возникает у 7,3, 20,9 и 53,2% соответственно [15, 26]. Высокие ампутации оказывались необходимыми и после щадящих ампутаций стопы в случаях активизации воспаления мягких тканей или остеомиелита. Из 210 больных с гангреной стопы ампутации были проведены у 110 (52%), из них у 45 — потребовалась ампутация выше или ниже колена.

Операции реваскуляризации (периферическая ангиопластика или сосудистые протезы) позволяют отложить ампутации при синдроме диабетической стопы, однако, в тех случаях, когда они невозможны или не эффективны, показания к ампутации возникают значительно чаще [22]. В таких случаях высокие ампутации оказывались необходимыми у 13,4% больных, причём в 86,2% случаев они были проведены после периферической ангиопластики, в 21,1% — после сосудистого шунтирования и в 59,2% — в группе больных, которым операции реваскуляризации не производились. Следует отметить, что операции реваскуляризации более эффективны при недиабетических окклюзионных поражениях сосудов нижних конечностей [18].

Чаще всего используются методы санации язвенных поверхностей, ортопедические способы разгрузки повреждённых участков стопы, сеансы гипербаротерапии, термографический контроль и др. [33].

Эфферентная терапия. Наличие как иммунных, так и метаболических сдвигов при этой форме диабета делают обоснованным использование эфферентной терапии на всех этапах формирования болезни. Она является практически единственным способом коррекции этих осложнений — ликвидации вторичных метаболических расстройств. Только с помощью плазмафереза можно удалить многочисленные повреждающие факторы, такие как ЦИК, гликопротеины, липиды, мочевую кислоту, эндотелины, антитела к инсулину и др. Плазмаферез при СД приводит к уменьшению жажды, полиурии, кожного зуда, снижению уровня гликемии, глюкозурии, улучшению реологии крови и микроциркуляции и, что особенно важно, повышению чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [6, 7].

И действительно, многочисленные работы указывают на благоприятные результаты такого лечения, его корригирующее влияние на углеводный, липидный обмен, коагуляционные факторы у больных с СД, особенно в сочетании с ИБС. С помощью плазмафереза удаляются индукторы агрегации клеток крови (фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин) [8, 30].

А. О. Гаврилов и соавт. [3] описывали восстановление расстройств микроциркуляции после курсов плазмафереза с увеличением дистанции безболевой ходьбы, заживлением трофических язв или отсрочкой ампутаций при гангренах пальцев стопы. Это подтверждает и наш собственный опыт использования мембранного плазмафереза при диабетических ангиопатиях [2].

Лечение длительно незаживающих трофических язв «диабетической стопы» оказалось эффективным и с помощью каскадного плазмафереза (реофереза) [13, 29]. Реосорбция при пропускании плазмы через специальные аффинные колонки с сефарозой позволяла существенно уменьшать концентрацию фибриногена, фибрина и других продуктов деградации, что существенно улучшало микроциркуляцию при синдроме диабетической стопы [30].

В отличие от медикаментозной терапии (алпростатида, пентоксифиллина), плазмаферез способствует более значительному снижению агрегации эритроцитов и тромбоцитов за счёт удаления индукторов их агрегации (фибронектина, фактора Виллебранда, фибриногена, тромбоспондина) [8].

Таким образом, приведенные данные указывают на актуальность проблемы «диабетической стопы» и перспективность использования методов эфферентной терапии, главным образом плазмафереза, при лечении этой тяжёлой сосудистой патологии у больных диабетом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Беляков Н. А., Чубриева С. Ю. Сахарный диабет как основной компонент метаболического синдрома // Мед. академ. журн. — 2008. — № 1. — С. 116–127.
- Воинов А. В., Воинов В. А., Карчевский К. С., Либов И. В. Плазмаферез в лечении диабетических ангиопатий // Тезисы докл. XI конф. Моск. общ. гемафереза. — М., 2003. — С. 20.
- Гаврилов А. О., Епифанова Н. Ю., Королёв М. Л. и др. Регуляция системных нарушений агрегатного состояния крови у больных пожилого и старческого возраста. — М., 2003. — 113 с.
- Галенок В. А., Жук Е. А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета // Тер. арх. — 1995. — № 10. — С. 7–12.
- Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы. — М., 1998. — 138 с.
- Калинин А. П., Неймарк М. И. Эфферентная терапия в комплексном лечении эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза. — М., 1994. — 30 с.
- Кивва В. Н., Ануфриенко В. Ф., Редькина Л. В., Черкашина С. Ф. Применение плазмафереза в комплексной терапии метаболического синдрома X // Тезисы докл. VII конф. Моск. общ. гемафереза. — М., 1999. — С. 72.
- Кудрицкий С. Ю., Левин Г. Я. Сравнительный анализ влияния медикаментозной терапии и плазмафереза на агрегацию клеток крови у пациентов с синдромом диабетической стопы // Revista Ozonoterapia. — 2009. — № 1. — С. 202–205.
- Лепавев Ю. В., Ефремова Т. И. Применение мембранного плазмафереза с плазмозамещением реамберином для лечения побочных реакций, вызванных статинами // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общ. гемафереза. — М., 2008. — С. 87.
- Либман Е. С. Современные задачи социальной офтальмологии // Труды VII съезда офтальмологов России. — М., 2000. — Ч. 2. — С. 250.
- Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Сахарный диабет и атеросклероз // Мед. академ. журн. — 2008. — № 1. — С. 159–167.
- Новиков В. К. Патфизиологические основы комбинированного лечения сахарного диабета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 27 с.
- Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. et al. Double filtration plasmapheresis // Ther. Apher. — 2000. — Vol. 4, № 1. — P. 29–33.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U. S. in 2007 // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, № 3. — P. 596–615.
- Aragón-Sánchez J., Quintana-Marrero Y., Lázaro-Matínez J. L. et al. Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality // Int. J. Low Extrem. Wounds. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P. 141–146.
- Bruckert E., Baccara-Dinet M., Aschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidemia // Diabet. Med. — 2007. — Vol. 4, № 3. — P. 388–391.
- Dalla Paola L., Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach // Curr. Diabetes Rev. — 2006. — Vol. 2, № 4. — P. 431–447.
- Dick F., Diehm N., Gailmanis A. et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome // J. Vasc. Surg. — 2007. — Vol. 45, № 4. — P. 751–761.
- Dillingham T. R., Pezzin L. E., Shore A. D. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with dysvascular lower-limb amputations // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — Vol. 86, № 3. — P. 480–486.
- Dirks A. J., Jones K. M. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2006. — Vol. 291, № 6. — P. 1208–1212.
- Fernandez-Real J.-M., Broch M., Ricart W. et al. Plasma level of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, № 11. — P. 1757–1762.
- Ferraresi R., Cntola M., Ferlini M. et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischemia // Eur. J. Endovasc. Surg. — 2009. — Vol. 37, № 3. — P. 336–342.
- Fosse S., Hartemann-Heurtier A., Jacqueminet S. et al. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes // Diabet Med. — 2009. — Vol. 26, № 4. — P. 391–396.
- Fossum E., Hoiieggen A., Moan A. et al. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men // Hypertension. — 1998. — Vol. 32, № 5. — P. 838–843.
- Frank R. E., Jr. Statin induced myopathy // J. Insur. Med. — 2009. — Vol. 41, № 2. — P. 132–135.
- Hedetoft C., Rasmussen A., Fabrin J., Kolendorf K. Four-fold increase in foot ulcers in type 2 diabetic subjects without an increase in majority amputations by a multidisciplinary setting // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2009. — Vol. 83, № 3. — P. 353–357.
- Jain S. K., McVie R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, № 9. — P. 1850–1855.
- Izumi Y., Satterfield K., Lee S. et al. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2009. — Vol. 83, № 1. — P. 126–131.
- Klingel R., Mumme Ch., Fassbender T. et al. Rheoferesis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial // Ther. Apher. Dial. — 2003. — Vol. 7, № 4. — P. 444–455.

30. Koll R. A., Klinkmann J., Richter W. O. PheoSorb: a specific adsorber for fibrinogen elimination in clinical situations with impaired rheology // *Artif. Organs.*—2002.—Vol. 26, № 2.—P. 145–151.
31. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Diabetes.*—1999.—Vol. 48, № 5.—P. 937–942.
32. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers // *Am. J. Surg.*—1998.—Vol. 176, № 2A, Suppl.—P. 11–19.
33. Lawall H., Diehm C. Diabetic foot syndrome from the perspective of angiology and diabetology // *Orthopade.*—2009.—Vol. 38, № 12.—P. 1149–1159.
34. Mantov S., Raev D. Additive effect of diabetes and systemic hypertension on the immune mechanisms of atherosclerosis // *Int. J. Cardiol.*—1996.—Vol. 56, № 2.—P. 145–148.
35. Miyajima S., Shirai A., Yamamoto S. et al. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.*—2006.—Vol. 71, № 3.—P. 272–279.
36. Nielson D. L., Ali Y. Diabetic foot infections: time to change the prodnotic concept // *J. Am. Podiatr. Med. Ass.*—2009.—Vol. 99, № 5.—P. 454–458.
37. Orchard T. J., Virella G., Forrest K. Y.-Z. et al. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type 1 diabetes // *Diabetes.*—1999.—Vol. 48, № 7.—P. 1454–1458.
38. Poston L. Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus // *Diabetologia.*—1997.—Vol. 40, Suppl. 2.—P. 113–114.
39. Prins J. B., Niesler C. U., Winterford C. M. et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells // *Diabetes.*—1997.—Vol. 46, № 12.—P. 1939–1940.
40. Reiber D. E., Lipsky B. A., Gibbons G. W. The burden of diabetic foot ulcers // *Am. J. Surg.*—1998.—Vol. 176, № 2A (Suppl.).—P. 5–10.
41. Said G., Elgrebly F., Lacroix C. et al. Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneously favorable outcome // *Ann. Neurol.*—1997.—Vol. 41, № 6.—P. 762–770.
42. Shantaram V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension // *Clin. Exp. Hypertension.*—1999.—Vol. 21, № 1–2.—P. 69–77.
43. Simons L. A., von Konigsmark M., Simons J. et al. Vitamin E ingestion does not improve arterial endothelial dysfunction in older adults // *Atherosclerosis.*—1999.—Vol. 143, № 1.—P. 193–199.
44. Skoutas D., Papanas N., Georgiadis G. S. et al. Risk factors for ipsilateral reamputation in patients with diabetic foot lesions // *Int. J. Low Extrem. Wounds.*—2009.—Vol. 8, № 2.—P. 69–74.
45. Steel D. L. Foundation of good ulcer care // *Am. J. Surg.*—1998.—Vol. 176, № 2A (Suppl.).—P. 20–25.
46. Zgonis T., Stapleton J. J., Girard-Powell V. A., Hagino R. T. Surgical management of diabetic foot infections and amputations // *AORN J.*—2008.—Vol. 87, № 5.—P. 947–950.

Поступила в редакцию 25.01.2012 г.