

В.В. Петрова¹, Ю.Ф. Куликов¹, В.И. Ларионова², Ю.А. Спесивцев² С.-Петербургский государственный университет, медицинский факультет ² С.-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

ЗНАЧЕНИЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

По данным ВОЗ в мире на сегодняшний день насчитывается более 150 млн больных сахарным диабетом, из которых 80-90% составляют пациенты с инсулиннезависимым диабетом. За последнее десятилетие более чем в пять раз увеличилась частота развития такого тяжелого осложнения, как синдром диабетической стопы (СДС), что связано, по-видимому, с увеличением продолжительности жизни больных. В то же время чаще встречаются наиболее тяжелые формы СДС, обусловленные наличием хронической гипергликемии и прогрессирующей полиангионейропатией нижних конечностей. Гнойно-некротические поражения при СДС являются основной причиной госпитализации и занимают ведущее место по продолжительности и стоимости внутри-больничного пребывания.

Главными проблемами, с которыми сталкиваются хирурги при лечении СДС, являются: многообразие вариантов клинического течения деструктивных процессов в нижних конечностях, их волнообразное течение, появление вторичных некрозов после радикальных хирургических вмешательств, слабо поддающаяся коррекции гликемия. Ввиду того, что основная причина смертности от сахарного диабета — сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, среди которых атеросклероз составляет 65,9%, можно говорить о взаимосвязи ряда звеньев патогенеза сахарного диабета и атеросклероза. Основное значение в патогенезе последнего имеют нарушения липидного обмена. Результаты большого количества научных исследований подтверждают связь дислипидемий с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. В настоящее время существуют многочисленные данные о связи генетически измененных вариантов (мутации, полиморфизм) генов липидного метаболизма с регуляцией различных звеньев патогенеза атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Можно также считать, что для развития сосудистых осложнений диабета необходимо влияние как внешних (хроническая гликемия), так и внутренних (генетических) факторов. Можно предположить, что у определенного числа пациентов имеется генетическая предрасположенность, которая под влиянием внешних факторов инициирует развитие сосудистых осложнений.

Однако патогенез развития синдрома диабетической стопы на сегодняшний день остается до конца не выясненным.

Кроме того, у хирургов нет единого мнения о причинах разнообразия течения деструктивных процессов в нижних конечностях и нет единой лечебной тактики в отношении их коррекции. Остается также невыясненной взаимосвязь между вариантами течения СДС с метаболическими и молекулярно-генетическими факторами. Это обстоятельство создает дополнительные трудности как в прогнозировании, так и в диагностике вариантов развития гнойно-некротических процессов, а также в возможности эффективного лечения последних.

Ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет единой классификации синдрома диабетической стопы. Так как поражения нижних конечностей разнообразны по этиологии и патогенезу, анатомической локализации, глубине поражения тканей и сопутствующим обстоятельствам, включая наличие или отсутствие инфекции, необходима классификация, которая сочетала бы в себе наиболее значимые из них и позволила бы с высокой степенью вероятности прогнозировать дальнейшее течение СДС [1, 2]. По мнению К. Van Acker, С. De Block [2], классификация СДС должна удовлетворять некоторым требованиям: точности, гибкости, специфичности и простоте. Она должна быть также приемлемой для коммуникации между всеми специалистами, включая средний медицинский персонал, врачей общей практики и специалистов. Классификация должна включать анализ одного или более из следующих элементов: инфекция, нейропатия, сосудистая патология и глубина поражения тканей стопы.

Наиболее известные и широко применяемые классификации следующие: Meggit/ Wagner, Gibbon's, Frvberg's/Coleman's, Forrest's, Knighton's, Van Acker/Peter Classification, the Texas Diabetic Wound Classification и Ten-Level Seattle Wound Classification System [3, 12]. Каждая из них разрабатывалась для достижения различных целей, учитывая при этом один или несколько аспектов СДС. И лишь немногие из них представляются ценными для прогнозирования исхода СДС.

Наиболее рациональной в клиническом аспекте считается в настоящее время классификация СДС, предложенная на 1-м Международном симпозиуме по диабетической стопе (Нидерланды, 1991), описывающая патогенетические аспекты СДС [13]. Она помогает оценить преимущественное влияние одного из патогенетических компонентов и в соответствии с этим назначить адекватное лечение в максимально ранние сроки. К. Van Acker, С. De Block [2] сравнили прогностические возможности некоторых классификаций и указывают на большую ценность одномерной классификации Meggit/ Wigner, описывающей только местные проявления на стопе. В литературе также приводятся некоторые отдельные, не систематизированные критерии, позволяющие предвидеть высокую степень вероятности ампутации пораженной конечности, например длительность заболевания диабетом, более частое применение антибиотиков, частые реваскуляризирующие операции, гангренозный характер поражения стопы и др.

Нам представляется, что классификация СДС должна помогать не только прогнозированию исхода осложнений последнего, но и определять лечебную тактику в отношении пациентов, в данном случае — методы комплексного хирургического лечения. В настоящем исследовании мы хотим показать возможную взаимосвязь деструктивных процессов в нижних конечностях при СДС с генетическими и метаболическими факторами, а также выработать для каждой группы пациентов оптимальную хирургическую тактику.

Методы исследования. За период 1999-2004 гг. нами обследованы и пролечены 1000 пациентов с различными формами гнойно-некротических осложнений СДС, находящихся на лечении в отделении гнойной хирургии городской клинической больницы № 5. Возраст пациентов составил от 41 до 90 лет, стаж заболевания инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) колебался в пределах 10-15 лет. Для более полного представления о патогенезе развития СДС мы провели исследование некоторых значимых метаболических показателей. У всех обследуемых больных методом кинетической иммунонефелометрии определяли концентрацию аполипопротеинов ApoA1 и ApoB в сыворотке крови. Иммунохимическим методом определяли процент гликозилированного гемоглобина (%HbA1c). Уровень глюкозы, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевины и креатинина, а также активность амилазы и липазы определяли иммуноферментным методом. Расчетным путем получили коэффициент атерогенности (КА), концентрацию холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности.

Учитывая генетическую предрасположенность к формированию и течению деструктивных процессов в нижних конечностях, мы провели изучение частотного распределения аллелей генетических вариантов (мутаций, полиморфизмов) «кандидатных» генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии: C677T гена *MTHFR*, E2/E3/E4 гена *ApoE*, I/D гена *ACE*. Изученные молекулярно-генетические маркеры могут быть связаны с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии и принимать участие в формировании ангиопатии нижних конечностей, а именно: мутация C677T гена *MTHFR* связана с гипергомоцистеинемией, которая играет значительную роль в повреждении эндотелия сосудов и провоцирует склонность к тромбозам. Хорошо изученный 7D-полиморфизм гена *ACE* в свою очередь ассоциирован с развитием артериальной гипертензии и является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца. Более редко встречающиеся аллели гена *ApoE* (E4/E2) ассоциированы с изменением скорости катаболизма аполипопротеинов, и имеются данные о связи носительства этих аллелей с развитием атерогенных типов дислипидемий и предрасположенностью к развитию атеросклероза.

Все обследуемые больные были объединены нами в три группы, в зависимости от вариантов проводимого хирургического лечения. Пациентам первой группы не проводились хирургические вмешательства, они получали только консервативную терапию. Пациентам второй группы производились различные варианты ампутаций на уровне стопы. Третью группу образовали пациенты, у которых производились ампутации на уровне голени и бедра.

По характеру деструктивных процессов в нижних конечностях пациенты распределились следующим образом: первая группа имела I-II степень поражений по классификации Вагнера, вторая группа — III-IV степень, а у третьей группы отмечалась V степень поражений нижних конечностей.

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты всех обследуемых групп имели повышенный уровень гликозилированного гемоглобина — более 10%, что соответствовало содержанию глюкозы в сыворотке крови около 13,7 ммоль/л. У пациентов первой группы отмечалась сниженная концентрация ApoA1 в сочетании с повышенной концентрацией ApoB и, тем не менее, сохранялся близкий к нормальному уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). У пациентов второй группы наблюдалась гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП. Пациенты третьей группы имели повышение уровня ХС ЛПОНП, а также гиперпродукцию Л^нОБ (таблица). Кроме того, у пациентов второй и третьей групп было установлено повышение частоты встречаемости аллеля E4 гена *ApoE* и аллеля D гена *ACE*.

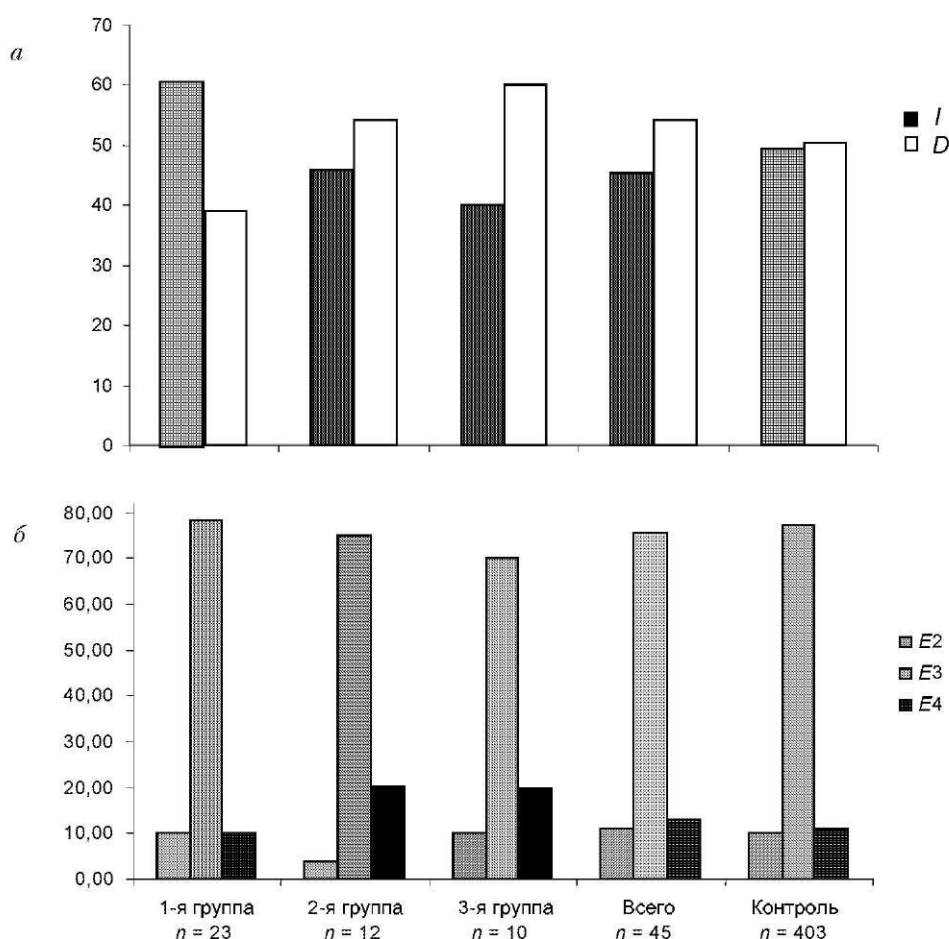
Таким образом, у всех обследуемых пациентов были выявлены различные варианты атерогенных дислипидемий, в основном характеризующихся повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ХС ЛПВП, что может явиться причиной

атеро-склеротических изменений в сосудах нижних конечностей и требует назначения гиполипидемических препаратов (рисунок, а, б).

Средние значения показателей липидного обмена у пациентов с гнойно-некротическими поражениями при синдроме диабетической стопы

	Холестерин общий, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л		
			ЛНВН	ЛННН	ЛНОНН
1-я группа, n = 23	5,99±0,10	2,17±0,27	1,21±0,08	3,97±0,29	0,1±0,12
2-я группа, n = 12		1,81±0,33	0,91±0,12	2,98±0,26	0,85±0,15
3-я группа, n = 10		1,85±0,26	1,21±0,31	2,81±0,19	0,85±0,12
	1,65±0,12				

Примечание. ЛНВН, ЛННН, ЛНОНН — липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности соответственно.



Распределение частот аллелей I/D полиморфизма гена ACE (а) и аллелей полиморфизма гена Apo E (б) у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

По результатам исследования можно заключить следующее. У всех пациентов с гнойно-некротическими поражениями при СДС отмечаются различные варианты атерогенных дислипидемий. При этом пациенты второй и третьей групп со II-V степенью поражений нижних конечностей имеют максимально выраженный атерогенный сдвиг профиля липидного спектра крови. У пациентов первой группы с I степенью поражений нижних конечностей на фоне атерогенного сдвига соотношения апопротеинов наблюдаются нормальные уровни ХС ЛПВП. Анализ распределения генотипов и аллелей исследованных молекулярно-генетических маркеров позволил выявить, что аллели E3 гена Apo E и D-аллеля гена ACE достоверно чаще встречаются у пациентов второй и третьей групп с максимально выраженным поражением нижних конечностей.

Таким образом, следует отметить, что с позиций практики для характеристики гнойно-некротических процессов в нижних конечностях у больных с СДС наиболее приемлема классификация Вагнера. Однако основываясь только на ней, мы не можем выработать оптимальную хирургическую тактику и алгоритм комплексного лечения для каждой категории пациентов. Поэтому, по нашему мнению, необходимо учитывать влияние метаболических и молекулярно-генетических факторов на течение осложненных форм синдрома диабетической стопы и своевременно прогнозировать возможные варианты течения гнойно-некротических осложнений СДС и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Summary

Petrova V.V., Kulikov Yu.F., Larionova V.L., Spesivtsev Yu A. Role of medical and genetieal factors in objective estimation of destructive complications of diabetic foot syndrome.

Diabetic Foot Syndrome (DFS) — a complex pathology that differs in mechanisms of forming, at least once in a lifetime it affects one of five patients, suffering from diabetes mellitus. Suppurative complications of diabetes are the leading reasons of amputations in developed countries.

According to variety of etiology and pathogenesis, anatomical localizations, tissue damage depth and attended circumstances like presence of infection a classification, including most important factors should be created. This division is going to help to predict further course of DFS with decent probability.

In our article we offer taking into consideration metabolism and molecular genetics aspects of pathogenesis within classification to work out optimal surgery tactics for every group of patients.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, suppurative & necrotic destruction, dyslipihaemia, aterogenical blood profile, atherosclerosis, genes, alleles.

Литература

1. *Pecoraro R.E.* Diabetic skin ulcer classification for clinical investigations // Clin. Mater. 1991.Vol. 8. P. 257-262.
2. *Reiber G.E.* Diabetic foot care: Financial implication and practice guidelines // Diabetes 1992. Vol. 37. P. 1595-1607.
3. *Palumbo P.J, Melton L.J.* Peripheral vascular disease and diabetes // Diabetes in America / Eds M.I. Harris, R.F. Hamman. Washington, 1995. NIH Publ. 851468, 1-21.
4. *Pecoraro R.E, Reiber G.E.* Classification of wounds in diabetic amputees // WOUNDS. 1990. Vol. 2. P. 69-73.
5. *Meggit B.* Surgical management of the diabetic foot // Brit.J. Hosp. Med 1976. P 227-32.
6. *Wagner F.W.* The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment // Foot. Ankle. 1981. Vol. 2. P. 64-122.
7. *Jeffcoate W.J., Macfarlane R.M., Flether E.M.* The description and classification of diabetic foot infections // Diab. Med. 1993.Vol. 10. P. 676-679.
8. *Frykberg R.* Diabetic foot ulcerations // The High Risk Foot in Diabetes / Ed. R. Frykberg. New York, 1991. P 185-186.
9. *Gibbons G., Elipoulos G.* Infection in the diabetic foot // Management of the Diabetic Foot Problems // Eds G.P. Kozak, C.S. Hoar. Philadelphia, 1984. P 97-102.
10. *Coleman W.* Footwear in a management program of injury prevention // The Diabetic Foot / Eds M.E. Levin, L.W. O'Neal. St.

Louis, 1988. P. 145-149.

11. Knighton D.R., Ciresi K.F., Fiegat V.D. et al. Classification and treatment of chronic, nonhealing wounds: Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 204. R 322-330.
12. Forrest R., Ganborg P. Wound assessment in clinical practice: A critical review of methods and their application // *Aeta Med. Scand.* 1984. Vol. 687. R 69-74.
13. Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B. Treatment-based classification system for assessment and care of diabetic feet // *J. Am. Pod. Med. Assoc.* 1996. Vol. 86. R 311-316.
14. Lavery L.A., Harkless L.B., Johnson K. et al. Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes // *J. Foot. Ankle. Surg.* 1994. Vol. 33. R 91-94.
15. Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L. Validation of a diabetic wound classification system // *Diabet. Care.* 1998. Vol. 5. R 855-859.
16. Calhoun J.H., Eng M., Cantrell J. et al. Treatment of diabetic foot infections: Wagner Classification, therapy, and outcome // *Foot. Ankle.* 1998. Vol. 9. R 101-106.
17. Apelqvist J., Agardh. The association between clinical factors and outcome of diabetic foot ulcers // *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1992. Vol. 8. R 43.
18. Van Aeker K., De Block C. et al. The Choice of Diabetic Foot Ulcer Classification in Relation to the Final Outcome // *WOUNDS.* 2002. Vol. 14 (1). R 16-25.
19. Piaggese A., Palumbo F. et al. Measurements in the Diabetic Foot // *WOUNDS.* 2005. Vol. 14(1).P. 16-25.
20. Удовиченко О.В., Галагшин Г.П., Старовойтова Д.Н. и др. Распространенность поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом в Республике Татарстан // *Сахар. диабет.* 2003. № 3. С. 6-8.
21. Levin M.E. Preventing amputation in the patient with diabetes // *Diabet. Care.* 1995. Vol. 18(10). R 1383-1394.
22. American Diabetes Association. Direct and Indirect Costs of Diabetes in the United States in 1992. Alexandria, Va: American Diabetes Association. 1993.
23. Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes // National Diabetes Data Group / Ed. *Diabetes in America.* Washington, 1995. R 409-428.
24. The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. The Netherlands, 1991.

Статья поступила в редакцию 13 июля 2006 г.

