УДК 616.379-008.64.7-08

ПРИХОВАНА ІШЕМІЯ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПЕРИФЕРИЧНУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЮ БЕЗ УРАЖЕНЬ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ

М.Б. Горобейко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Горобейко Максим Борисович
д-р мед. наук, головний лікар
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 253-66-26
E-mail: gorobeiko@endosurg.com.ua

ВСТУП

Діабетична нейропатія вважається найбільш поширеним хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД). За даними Davies і співавт., її можна виявити у кожного десятого хворого вже під час первинної діагностики ЦД 2 типу, а за тривалості захворювання 10 років і більше ознаки ураження периферичної або центральної нервової системи наявні у кожного другого пацієнта [1]. Найчастіше в клінічній практиці зустрічається периферична сенсомоторна полінейропатія нижніх кінцівок. У масштабних багатоцентрових контрольованих дослідженнях DCCT та UKPDS частота її діагностування сягала 20% у хворих з уперше виявленим ЦД 2 типу. Полінейропатія може перебігати у больовій формі або тривалий час не турбувати хворого. Безбольова форма вважається найбільш небезпечною, оскільки зниження усіх видів шкірної чутливості сприяє травматизації стоп і є одним із чинників розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС).

Сучасні уявлення про патогенез пізніх ускладнень ЦД, зокрема СДС, констатують тісний взаємозв'язок метаболічних і судинних факторів [2–4]. Діабетична полінейропатія та діабетична мікроангіопатія вважаються наслідками одного стану – хронічної гіперглікемії. На практиці важливо враховувати взаємообумовленість цих патологічних процесів. Відомо, що не лише зміни *vasa nervorum* можуть призводити до порушення функції периферичних нервів згідно судинної теорії розвитку нейропатії, а й порушення іннервації мікросудинного русла можуть погіршувати мікроциркуляцію, зокрема шляхом розвитку феномену артеріоло-венулярного шунтування, викликаючи ішемію тканин нижніх кінцівок [5].

Водночас зумовлені ЦД зміни в ендотелії судин, гіперкоагуляція та мікротромбози артеріол та венул також сприяють розвитку ішемії, навіть за збереженої прохідності магістральних судин. У таких випадках говорять про так звану нейропатичну або нейроішемічну форму СДС згідно з класифікацією ВООЗ 1991 р. На відміну від ішемічної форми СДС, що зумовлена здебільшого симптомною ішемією внаслідок порушення прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок, за нейропатичної або нейроішемічної форм СДС провідну роль відіграють полінейропатія та приховані порушення мікроциркуляції. Таку приховану ішемію можливо встановити шляхом вимірювання черезшкірного парціального тиску кисню (TcPO2) в тканинах стопи [6]. Деякі автори взагалі окремо не виділяють ішемічну форму СДС, відносячи її до нейроішемічної. Пояснюють це тим, що у всіх хворих на ЦД присутні тією чи іншою мірою виражені ураження периферичної нервової системи [7].

Разом з тим, взаємозв'язки між периферичною нейропатією, ішемією тканин нижніх кінцівок та іншими характеристиками перебігу ЦД недостатньо вивчені. Клінічне значення цих взаємозв'язків полягає у можливості більш точної стратифікації ризиків СДС, зокрема у хворих з ознаками нейропатії, але без видимих порушень кровопостачання нижніх кінцівок.

Мета роботи – вивчити поширеність ішемії тканин нижніх кінцівок серед хворих на діабетичну невропатію при збереженій прохідності магістральних артерій та встановити її зв'язок з тривалістю захворювання, рівнем компенсації ЦД, курінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включали хворих на ЦД 2 типу з явищами вираженої периферичної полінейропатії та без ознак порушення кровотоку по магістральних артеріях нижніх кінцівок. Ступінь компенсації ЦД визначали за показниками глікованого гемоглобіну, глікемії та глюкозурії у день обстеження. Також визначали «діабетичний стаж» хворих, тобто час від моменту встановлення діагнозу ЦД, та статус куріння.

Наявність діабетичної периферичної полінейропатії визначали з урахуванням клінічних настанов Національного інституту здоров'я і клінічного удосконалення Великої Британії (NICE) [8] шляхом вимірювання вібраційної чутливості нижніх кінцівок за допомогою С 128 Гц камертона, тактильної чутливості за допомогою монофіламентів.

Критерієм діагнозу периферичної нейропатії вважали зниження двох видів чутливості. Виключалися інші можливі причини нейропатії: метаболічні порушення, крім цукрового діабету, екзогенні інтоксикації, інші неврологічні, інфекційні, алергічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини.

Для виключення наявності оклюзій магістральних артерій нижніх кінцівок після збору анамнезу, фізикальних та лабораторних тестів досліджували прохідність артерій гомілок методом ультразвукової доплерографії.

Усім хворим вимірювали парціальний тиск кисню (ТсРО2) на тильному боці правої стопи за допомогою газоаналізатора компанії «Радіометер» з візуалізуючою приставкою для обробки даних.

Стан компенсації цукрового діабету оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну.

Обстежено 178 хворих (82 чоловіки і 96 жінок), віком від 39 до 62 років. Середній вік чоловіків становив (48,56±9,23) року, жінок – (51,58±8,35) року.

Тривалість ЦД становила до 7 років у 28 чоловіків та 34 жінок, 7–10 років – у 36 чоловіків та 44 жінок, більше 12 років – у 18 чоловіків та 18 жінок.

Курцями на момент обстеження були 33 чоловіків та 13 жінок. Двоє чоловіків та 3 жінки кинули палити протягом 2 останніх років, проте палили більше 10 років до цього, тому також були зараховані до групи курців.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Парціальний тиск кисню в тканинах стопи був знижений порівняно з нормою у 139 пацієнтів (78%). В інших 39 цей показник перебував у межах 55–63 мм рт.ст. Слід зазначити, що рівень ТсРО2 визначався у перші 1–2 дні з моменту госпіталізації, коли практично всі хворі мали декомпенсацію ЦД того чи іншого ступеня.

Середній рівень глікованого гемоглобіну у чоловіків становив 8,97+2,53%, у жінок – 8,39+1,87%. Статистичної залежності рівня ТсРО2 від показників глікованого гемоглобіну не було виявлено, окрім того факту, що в усіх шістьох пацієнтів з його вмістом понад 10,0% рівень ТсРО2 не перевищував 30 мм рт.ст., що вказує на критичну ішемію нижніх кінцівок.

Таблиця

Рівень $TcPO_2$ у тканинах стоп залежно від тривалості ЦД

Стать	Стаж діабету					
	≤7 років		7–12 років		≥12 років	
	n (%)	середній $TcPO_2$ (мм рт.ст.)	n (%)	середній $TcPO_2$ (мм рт.ст.)	n (%)	середній $TcPO_2$ (мм рт.ст.)
чоловіки	28 (34,1%)	48,34±7,55*	36 (43,9%)	39,67±6,33*	18 (21,9%)	28,38±4,96*
жінки	34 (35,4%)	52,45±4,67*	44 (45,8%)	37,08±6,88*	18 (18,75%)	30,75±3,27*

Примітка: ** – p<0,005 між групами хворих з різним стажем ЦД.*

Слід зазначити, що плечо-гомілковий індекс в усіх хворих був у межах 0,87–1,04, тобто відсутні ознаки ангіопатії судин великого діаметра.

Через малу вибірку не було отримано достовірних відмінностей між групами курців і некурців. Також не виявлено достовірних відмінностей між чоловіками та жінками як у цілому, так і в межах груп дослідження. Натомість досить наочною виявилася різниця показників $TcPO_2$ залежно від стажу діабету з достовірною тенденцією до зниження забезпечення киснем нижніх кінцівок прямо пропорційно тривалості захворювання (таблиця).

Як видно з таблиці, найгірші показники TcPO2, що відповідають критичній ішемії, були в підгрупі чоловіків з діабетичним стажем понад 12 років.

При цьому порушення прохідності магістральних артерій ніг, за даними доплерографії, були відсутніми в усіх пацієнтів. Кісточко-плечовий індекс варіював у межах 1–1,2. Стенозів та оклюзій артеріальних судин нижніх кінцівок не було знайдено в жодному випадку.

У кожного з пацієнтів було порушено понад два види чутливості нижніх кінцівок і спостерігалася гіпорефлексія ахіллових сухожиль, що підтверджувало діагноз діабетичної периферичної полінейропатії, оскільки інших причин ураження периферичних нервів у ході ретельного збору анамнезу та обстеження хворих знайдено не було. Отже, саме приховані порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок і невропатія, які ми вважаємо взаємозумовленими, складали патологічний субстрат зниження забезпечення киснем тканин нижніх кінцівок у більшості хворих (у 78% обстежених).

Таким чином, очевидною виявилась необхідність зміни терапевтичних схем лікування хворих з тривалим анамнезом цукрового діабету. Тобто до стандартних схем лікування, що включають цукрознижувальну терапію, препарати α-ліпоєвої кислоти, препарати для зменшення больового синдрому – за його наявності, необхідно долучати препарати, що поліпшують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. До цієї групи належать низькомолекулярні гепарини, а також препарати депротеїнізованого деривату крові телят, що, за даними досліджень, показали свою ефективність в лікуванні нейропатії, проте без аргументованого обґрунтування їх використання.

ВИСНОВКИ

1. Навіть за збереженої прохідності магістральних судин нижніх кінцівок у хворих на діабетичну периферичну полінейропатію парціальний тиск кисню у тканинах стопи може бути значно зниженим.
2. За отриманими даними, рівень тканинної ішемії не залежить від статі пацієнтів, статусу куріння та ступеня компенсації цукрового діабету за показниками глікованого гемоглобіну.
3. Відзначається пряма статистично достовірна залежність ступеня тканинної ішемії нижніх кінцівок від діабетичного стажу пацієнта. Особливу увагу слід звертати на хворих з тривалим (10–12 і більше років) перебігом ЦД, оскільки навіть за відсутності оклюзійних уражень магістральних артерій гомілок у них можна виявити приховану ішемію стоп критичного рівня. Такі хворі складають групу високого ризику за розвитком СДС.
4. Таким чином, знайшло своє обґрунтування комбіноване застосування препаратів, що використовуються за нейропатії: α-ліпоєвої кислоти та депротеїнізованих дериватів крові телят з препаратами, що впливають на мікросудинне русло (низькомолекулярні гепарини тощо), для ефективного лікування прихованої ішемії у хворих на цукровий діабет.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Peltier A.* Painful diabetic neuropathy [El. resourse] / A. Peltier, S.A. Goutman, B.C. Callaghan // BMJ. – 2014. – V. 348. – Mode of access: http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1799.
2. *Boulton A.J.M.* The foot in diabetes [Text] / A.J.M. Boulton, H. Connor, P.R. Cavanagh // Chichester: J. Willey & Sons. – 1994. – 256 p.
3. *Brownlee M.* Negative consequences of glycation [Text] / M. Brownlee // Metabolism. – 2000. – V. 49, Suppl. 2. – P. 9–13.
4. *Cameron N.E.* The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in development of peripheral nerve complications [Text] / N.E. Cameron, M.A. Cotter // Diab. Metab. Rev. – 1994. – V. 10, № 3. – P. 189–224.
5. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study [Text] / M.A. Gershater, M. Löndahl, P. Nyberg [et al.] // Diabetologia. – 2009. – V. 52, № 3. – P. 398–407.
6. *Таран Є.В.* Парціальний тиск кисню у шкірі стоп хворих на цукровий діабет, ускладнений

периферичною нейропатією та мікроангіопатією [Текст] / Є.В. Таран, Г.В. Бабіна, М.Б. Горобейко [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – №1 (18). – С. 49–50.
7. *Гурьева И.В.* Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Автореф. дис. д-ра мед. наук [Текст] / И.В. Гурьева. – М., 2001. – 42 с.
8. Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. [El. sourse] // NICE Clinical Guidelines. – March, 2011. – No. 119. – 574 p. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82350/pdf/TOC.pdf.

РЕЗЮМЕ

Прихована ішемія нижніх кінцівок у хворих на діабетичну периферичну полінейропатію без уражень магістральних артерій

М.Б. Горобейко

Мета роботи – вивчити поширеність ішемії тканин нижніх кінцівок серед хворих на діабетичну невропатію при збереженій прохідності магістральних артерій та встановити її зв'язок з тривалістю захворювання, рівнем компенсації цукрового діабету (ЦД), курінням.

Матеріали та методи. Обстежено 178 хворих на цукровий діабет 2 типу з явищами вираженої периферичної полінейропатії. Виключалися інші можливі причини нейропатії – метаболічні порушення, крім цукрового діабету. Для виключення наявності оклюзій магістральних артерій нижніх кінцівок досліджували прохідність артерій. Усім хворим вимірювали парціальний тиск кисню (TcPO2).

Обстежено 178 хворих (82 чоловіків і 96 жінок) віком від 39 до 62 років. Середній вік чоловіків становив (48,56±9,23) року, жінок – (51,58±8,35) року. Середній рівень глікованого гемоглобіну у чоловіків – 8,97+2,53%, у жінок – 8,39+1,87%. Тривалість перебігу ЦД становила до 7 років у 28 чоловіків та 34 жінок, 7–10 років – у 36 чоловіків та 44 жінок, більше 12 років – у 18 чоловіків та 18 жінок. Курцями на момент обстеження були 33 чоловіків та 13 жінок.

Результати та обговорення. $TcPO_2$ у тканинах стоп був знижений порівняно з нормою у 139 (78%) пацієнтів. У інших 39 цей показник перебував у межах 55–63 мм рт.ст. Статистичної залежності рівня TcPO2 від глікованого гемоглобіну не було виявлено, окрім того факту, що в усіх шістьох пацієнтів з рівнем глікованого гемоглобіну >10,0% рівень TcPO2 не перевищував 30 мм рт.ст., що вказує на критичну ішемію нижніх кінцівок. Проте плечо-гомілковий індекс в усіх хворих був у межах 0,87–1,04, тобто відсутні ознаки ангіопатій судин великого діаметра.

Через малу вибірку не було отримано достовірних відмінностей між групами курців і некурців. Також не виявлено достовірних відмінностей між чоловіками та жінками як у цілому, так і в межах груп дослідження.

Наочною виявилася різниця показників TcPO2 залежно від стажу діабету з достовірною тенденцією до зниження киснезабезпечення нижніх кінцівок прямо пропорційно тривалості захворювання. Отримана пряма статистично достовірна залежність ступеня тканинної ішемії нижніх кінцівок від тривалості ЦД з найгіршими показниками TcPO2 у хворих з діабетичним стажем понад 12 років.

Висновки. У зв'язку з інструментально підтвердженою відсутністю оклюзій артерій гомілок великого та середнього калібру зроблено висновок, що причинами прихованої ішемії стоп є розвиток артеріоло-венулярного шунтування.

Ключові слова: цукровий діабет, нейропатія, мікроангіопатія, діагностика.

РЕЗЮМЕ

Скрытая ишемия нижних конечностей у больных диабетической периферической полинейропатией без поражения магистральных артерий

М.Б. Горобейко

Цель работы – изучить распространенность ишемии тканей нижних конечностей среди больных на диабетическую нейропатию при сохраненной проходимости магистральных артерий и установить ее связь с продолжительностью заболевания, уровнем компенсации сахарного диабета (СД), курением.

Материалы и методы. Обследовано 178 больных СД 2 типа с явлениями выраженной периферической полинейропатии. Исключались другие возможные причины нейропатии – метаболические нарушения, кроме сахарного диабета. Для исключения наличия окклюзий магистральных артерий нижних конечностей исследовали проходимость артерий. Всем больным измеряли парциальное давление кислорода (TcPO2).

Обследовано 178 больных (82 мужчин и 96

женщин) в возрасте от 39 до 62 лет. Средний возраст мужчин составлял (48,56±9,23) года, женщин – (51,58±8,35) года. Средний уровень гликированного гемоглобина у мужчин 8,97+2,53%, женщин – 8,39+1,87%. Длительность течения СД составляла до 7 лет у 28 мужчин и 34 женщин, 7–10 лет – у 36 мужчин и 44 женщин, более 12 лет – у 18 мужчин и 18 женщин. Курильщиками на момент обследования были 33 мужчин и 13 женщин.

Результаты и обсуждение. $TcPO_2$ в тканях стоп был снижен по сравнению с нормой у 139 (78%) пациентов. В других 39 случаях этот показатель находился в пределах 55–63 мм рт.ст. Статистической зависимости уровня TcPO2 от гликированного гемоглобина не было выявлено, кроме того факта, что у всех шести пациентов с уровнем гликированного гемоглобина >10,0% уровень TcPO2 не превышал 30 мм рт.ст., что указывает на критическую ишемию нижних конечностей. Однако лодыжечно-плечевой индекс у всех больных был в пределах 0,87–1,04, то есть отсутствовали признаки ангиопатий сосудов большого диаметра. Вследствие малой выборки не было получено достоверных различий между группами курильщиков и некурящих. Также не выявлено достоверных различий между мужчинами и женщинами как в целом, так и в пределах групп исследования. Наглядной оказалась разница показателей TcPO2 в зависимости от стажа диабета с достоверной тенденцией к снижению оксигенации нижних конечностей прямо пропорционально длительности заболевания. Получена прямая статистически достоверная зависимость степени тканевой ишемии нижних конечностей от длительности СД с худшими показателями TcPO2 у больных с диабетическим стажем более 12 лет.

Выводы. В связи с инструментально подтвержденным отсутствием окклюзий артерий голени крупного и среднего калибра сделан вывод, что причинами скрытой ишемии стоп является развитие артериоло-венулярного шунтирования.

Ключевые слова: сахарный диабет, нейропатия, микроангиопатия, диагностика.

SUMMARY

Silent ischemia of lower extremities in patients with diabetic peripheral polyneuropathy without pathosis of large arteries.

M.B. Gorobeiko

Aim – to study the prevalence of lower limb tissue ischemia among patients with diabetic neuropathy and preserved blood flow of large arteries and determine its relation with the duration of disease, the level of control of diabetes and smoking.

Materials and methods. We examined 178 patients with type 2 diabetes mellitus and severe diabetic peripheral polyneuropathy. Patients with other possible causes of neuropathy : metabolic disorders other than diabetes were excluded. Patients were investigated to exclude the presence of occlusions of the large arteries of the lower extremities. Transcutaneous oximetry(TcPO2) was performed in all the patients.

A total of 178 patients (82 men and 96 women) aged 39 to 62 years were investigated. The average age of men was (48,56±9,23) years, women (51,58±8,35) years. The average level of glycated hemoglobin in men 8.97+2.53%, women 8.39+1.87%. The duration of diabetes was up to 7 years in 28 men and 34 women, 7-10 years – 36 men and 44 women, more than 12 years – 18 men and 18 women. Smokers at the time of the survey were 33 men and 13 women.

Results and discussion. TcPO2 in tissues of the foot was reduced in comparison with the norm in 139 (78%) patients. In 39 cases this index was in the range 55-63 mmHg. Statistical relationship of TcPO2 with the level of glycated hemoglobin was not found, except for the fact that in all six patients with levels of glycosylated hemoglobin >10.0% TcPO2 level did not exceed 30 mmHg., which indicates critical ischemia of the lower limbs. However, the BPI in all the patients was within 0,87-1,04, that is, there were no signs of angiopathy of large vessels. Due to the small sample significant difference between smoking and non-smoking group was not established. Also no significant difference between men and women was seen , both in general and within the groups of the study. A clear difference was seen in TcPO2 values depending on the duration of diabetes, with a reliable trend towards decreased oxygenation of the lower extremities directly proportional to the duration of the disease. We found a direct statistically significant relation between the degree of tissue ischemia of the lower limbs and the duration of diabetes, with the worst figures of TcPO2 in patients with diabetes for more than 12 years.

Conclusions. Due to the absence of instrumentally confirmed occlusion of the large and medium leg arteries we concluded that the cause of silent ischemia of foot tissues is the development arteriolovenular shunts.

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, microangiopathy, diagnosis.

Дата надходження до редакції 29.04.2016 р.