

Клинико-морфологические характеристики репарации тканей у больных с синдромом диабетической стопы

О.В. Удовиченко, А.Ю. Токмакова,
М.Б. Анциферов, П.В. Юшков, И.И. Дедов

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Анализ структуры поражений нижних конечностей у лиц с нарушением углеводного обмена [3, 10, 12] показывает, что трофические язвы относятся к наиболее частому проявлению этого синдрома. Язвы стоп имеют место у 4-10% больных СД, ежегодный прирост составляет 2,2-5,9%. Каждый год 0,6-0,8% пациентов с СД подвергаются ампутациям нижних конечностей на разных уровнях, в 85% случаев ампутации предшествуют трофические язвы [10].

Ампутация - инвалидизирующая операция. Во время начатое лечение трофических язв в большинстве случаев позволяет предотвратить ампутацию. Средняя продолжительность терапии при использовании современных методов составляет 6-14 нед [10]. Такое лечение требует значительных материальных затрат: в странах Европы его стоимость достигает 16,1-26,7 тыс. USD. Прямые и косвенные расходы, связанные с ампутацией, значительно выше и составляют 43,1-63,1 тыс. USD [9]. Трофические язвы при СД склонны к рецидивированию. По данным проспективных исследований, в 1-й год после эпителизации язвы рецидивы происходят у 44% больных, за 3 и 5 лет - у 61% и 70% соответственно [10].

Причины длительной эпителизации трофических язв при СД и их рецидивирования изучены недостаточно. Репаративные процессы у больных с поражениями стоп могут быть нарушены вследствие избыточного давления на рану (связанного с деформацией), нарушений кровотока в магистральных сосудах и микроциркуляторном русле, ослабления иммунной защиты. Можно предположить, что хроническая гипергликемия приводит к структурно-функциональным нарушениям соединительной ткани (в частности, к неполноценности грануляционной ткани, заполняющей рану). В единичных работах [4, 12] имеются данные об особенностях гнойно-воспалительного процесса в язвенных дефектах при СД.

Целью данной работы было изучение клинических и морфологических параметров, позволяющих

прогнозировать длительность заживления трофических язв стоп и риск их рецидива.

Материалы и методы исследования

Обследованы 12 больных (7 мужчин, 5 женщин) с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, трофическими язвами стоп. Магистральный кровоток (по данным ультразвуковой доплерографии (аппарат Smartdop 30, фирма "Hidisco"), был сохранен у всех пациентов. Клинические и микробиологические признаки активной раневой инфекции отсутствовали (микробиологическое исследование проводилось в начале и в ходе лечения). Стерильность раны поддерживалась путем антибиотикотерапии. У 4 больных имел место СД 1 типа, у 8 - СД 2 типа (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	М	min-max
Возраст, лет	50,5	21-62
Длительность СД, лет	13,8	1-31
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, лет	6,2	0,5-16,0
Длительность течения язвенного дефекта, мес.	10,7	1-42

Рецидивы язв имели место в анамнезе у 40% больных. Язвенные дефекты I степени тяжести (по классификации Wagner) наблюдались у 4 больных (33%), II степени - у 3 (25%) и III степени - у 5 (42%). У 9 больных трофические язвы развились на фоне диабетической остеоартропатии (стопы Шарко).

Всем пациентам проводились оценка компенсации углеводного обмена (содержание HbA1c), измерение площади и глубины трофических язв, порога вибрационной чувствительности. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью градуированного камертона Riedel-Siefert (фирма Kircher+Wilhelm, Германия). Степень снижения вибрационной чувствительности сопоставляли с наличием симптомов различных форм диабетической нейропатии (сенсорной, моторной, вегетативной), которую оценивали с помощью модифицированной шкалы Eurodiab [1].

Всем больным проведены функциональные тесты.

1. Оценка состояния кардиоваскулярных вегетативных рефлексов (КВР) с помощью нагрузочных проб по Pickup и Williams [11].

2. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с оценкой вегетативной реактивности микроциркуляторного русла в пробе Вальсальвы (использовался флоуметр ЛДФ-02 с компьютерной программой Angioplus).

3. Компьютерная педобарография (педограф EMED System, Novel GMBH). Оценивали максимальное (пиковое) давление на стопу при ходьбе, характер распределения нагрузки на различные участки стопы и нагрузки на область трофической язвы.

Для определения нормальных показателей ЛДФ и компьютерной педобарографии обследованы 7 здоровых добровольцев.

Всем больным выполнена биопсия кожи и грануляционной ткани в крае раны. Из биоптатов готовили криостатные и парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Проводили иммунопероксидазную реакцию [8] с антителами к фибронектину, коллагенам I, III и V типов, ламинину, иммуноглобулинам M и G, субпопуляциям T₄ (хелперы) и T₈ (супрессоры) лимфоцитов. Определяли активность миелопероксидазы по Lojda [5] и катионных белков [6] в полиморфноядерных лейкоцитах (ПЯЛ).

При статистической обработке использовался критерий Манна-Уитни [2], для сравнения малых групп - коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Средний уровень HbA1c составил $8,0 \pm 0,01\%$ (норма < 6,5%). Вибрационная чувствительность составила $1,3 \pm 1,1$ балла (норма 6-8 баллов), что является проявлением выраженной сенсорной диабетической нейропатии. Средняя выраженность симптомов сенсорной нейропатии составила 2,86 (из 5) балла, моторной — 1,71 (из 4), вегетативной — 2,59 (из 5). Обнаружены корреляция средней силы ($r = -0,58$) между вибрационной чувствительностью и интенсивностью симптомов сенсорной нейропатии, слабые корреляции между показателями вибрационной чувствительности и симптоматикой моторной ($r = -0,21$) и вегетативной ($r = -0,23$) нейропатии.

При оценке кардиоваскулярных рефлексов (КВР) тяжелая вегетативная нейропатия (критерии Pickup и Williams) выявлена у 70% больных, средней тяжести - у 20%.

При компьютерной педобарографии пиковое давление на стопу у больных составило $99,5 \pm 14,4$ Н/см², что значительно больше, чем у здоровых ($51,2 \pm 8,5$ Н/см², $p < 0,05$). Более высокое пиковое давление наблюдалось у больных, страдающих диабетической остеоартропатией ($109,3 \pm 18,7$ Н/см²) и перенесших ампутации пальцев ($88,5 \pm 24,2$ Н/см²); у больных без выраженных деформаций этот показатель составил $83,0 \pm 29,4$ Н/см². В результате создается перегрузка ряда участков стопы (рис. 1), замедляющая заживление трофических язв за счет механического повреждения тканей.

Морфологические характеристики биоптатов различны у больных с разной длительностью течения язвы. Это позволило разделить больных на 2 группы: с длительностью процесса менее 3 мес (1-я группа) и более 3 мес (2-я группа). У больных 2-й группы по сравнению с 1-й в грануляционной ткани отмечались повышенное количество активных фибробластов, незрелые структуры экстрацеллюляр-

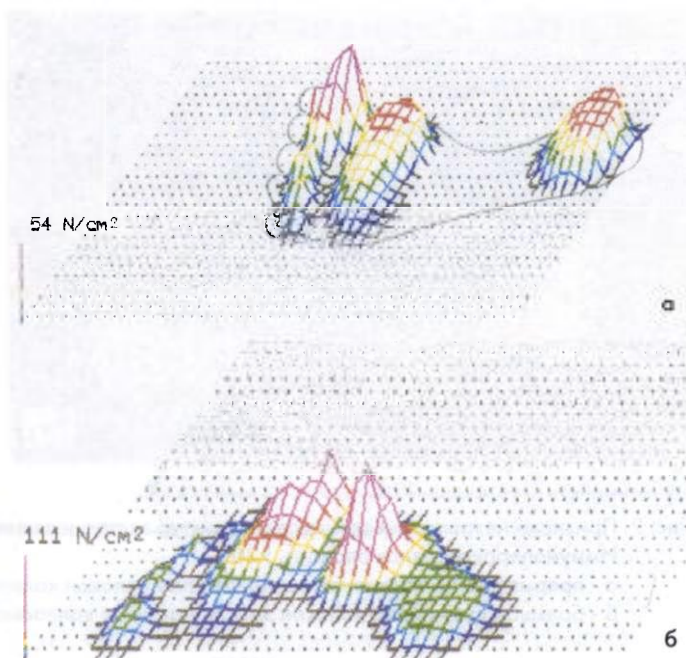


Рис. 1. Распределение давления на различные участки стопы по данным компьютерной педобарографии (Н/см²; цифры отражают давление в зоне его максимума).

а - норма;

б - атипичное распределение давления на участки стопы при диабетической остеоартропатии.

ного матрикса с преобладанием эмбрионального коллагена III типа (рис. 2), а также поражения нервных волокон с преобладанием необратимых изменений (периневральный склероз, атрофия нерва) над обратимыми (отек, демиелинизация) в дерме окружающей рану кожи.

Результаты сравнения этих групп по основным клиническим параметрам представлены в табл. 2.

Достоверных различий между группами по представленным показателям не было. Обращает на себя внимание факт, что в группе с длительно незаживающими трофическими язвами у $2/3$ больных основная (максимальная) опорная нагрузка приходилась на область язвенного дефекта (см. рис. 1). В таких условиях репарация тканей страдает вследствие постоянной механической травмы при ходьбе. В группе больных с длительностью трофических язв менее 3 мес. доля таких случаев составила 33%. Показатели микроциркуляции в общих группах также не различались. При сравнении 1-й и 2-й групп обращает внимание различная выраженность прироста амплитуды кровотока в пробе Вальсальвы (0,4 и на 38% соответственно).

Реакция МЦР при пробе Вальсальвы (увеличение амплитуды капиллярного кровотока) обеспечивается симпатическим звеном вегетативной нервной системы. При длительном течении СД вы-

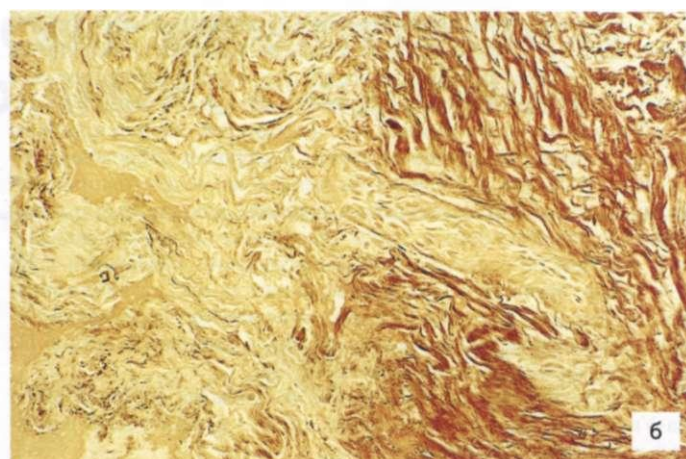
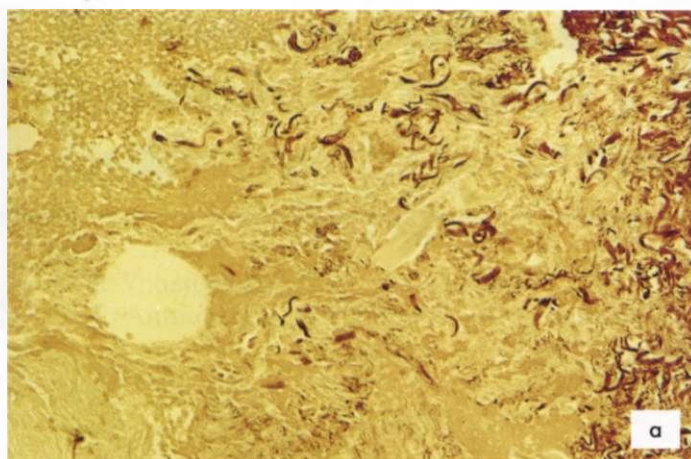


Рис. 2. Признаки незрелости волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса при длительности трофических язв более 3 мес. Иммунопероксидазная реакция. $\times 200$.

а - прерывистое и хаотичное расположение волокон коллагена I типа;
б - большое количество волокон эмбрионального коллагена III типа.

является ослабленная реакция МЦР, что связано с "аутосимпатэктомией" при вегетативной нейропатии [7]. У больных с длительностью СД менее 1 года выявляется гиперергическая реакция, которую объясняют транзитным усилением симпатических влияний на этой стадии заболевания. Ослабленная реакция на пробу Вальсальвы при длительном течении СД свидетельствует о "парасимпатоллизе".

Таблица 2

Основные клинические параметры пациентов с различной длительностью течения трофических язв		
Показатель	1-я группа (M, min-max)	2-я группа (M, min-max)
Возраст, лет	46,0 (21-56)	50,3 (34-62)
Длительность СД, лет	13,0 (6-19)	14,6 (1-31)
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, лет	6,8 (0,5-14,0)	5,5 (0,5-16,0)
Вибрационная чувствительность, баллы	1,5 (0,0-4,0)	1,2 (0-2,1)
HbA1c, %	7,4 (5,2-8,4)	8,5 (7,1-11,3)
Давление на область раны при ходьбе, Н/см ²	74,0 (56-92)	72,9 (15-123)
Доля больных с максимумом опорной нагрузки, сосредоточенным в области язвы	33%	63%
Тяжесть нарушений КВР, баллы	7,0 (7-7)	5,5 (3-8)

Таким образом, у больных с длительно протекающим СД ослабление ответа микрососудов на пробу Вальсальвы является признаком поражения симпатических нервных волокон, регулирующих тонус МЦР в коже, а гиперергический ответ — признаком преимущественного поражения парасимпатических волокон.

В 1-й группе (с давностью язвы менее 3 мес.) у

большого числа больных (75% против 25%) имели место трофические язвы стоп в анамнезе.

Для оценки влияния клинических и морфологических параметров на риск рецидивирования трофических язв больные разделены на 2 группы по признаку наличия (А) или отсутствия (В) трофических язв в анамнезе (табл. 3).

Представленные в табл. 3 группы больных достоверно отличаются возрастом и порогом вибрацион-

Таблица 3

Клинические параметры больных с наличием (А) и/или отсутствием (В) трофических язв в анамнезе		
Показатель	Группа А (M, min-max)	Группа В (M, min-max)
Возраст, лет	57,4 (52-62)	42,7 (21-53)*
Длительность СД, лет	14,5 (6-19)	13,7 (1-31)
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, лет	6,8 (2-14)	5,4 (0,5-16,0)
Длительность течения язвенного дефекта, мес.	11,0 (1-42)	7,4 (1-16)
Вибрационная чувствительность, баллы	0,2 (0,0-0,5)	2,7 (2,0-4,0)*
HbA1c, %	7,3 (5,2-8,4)	8,4 (7,1-11,3)
Давление на область раны при ходьбе, Н/см ²	85,0 (78-92)	82,4 (15-123)
Больные с максимумом опорной нагрузки, сосредоточенным в области язвы, %	50	57
Тяжесть нарушений КВР, баллы	7,5 (7-8)	5,3 (3-8)

Символом (*) отмечены статистически значимые различия между группами.

ной чувствительности. По другим показателям достоверных различий между группами не было.

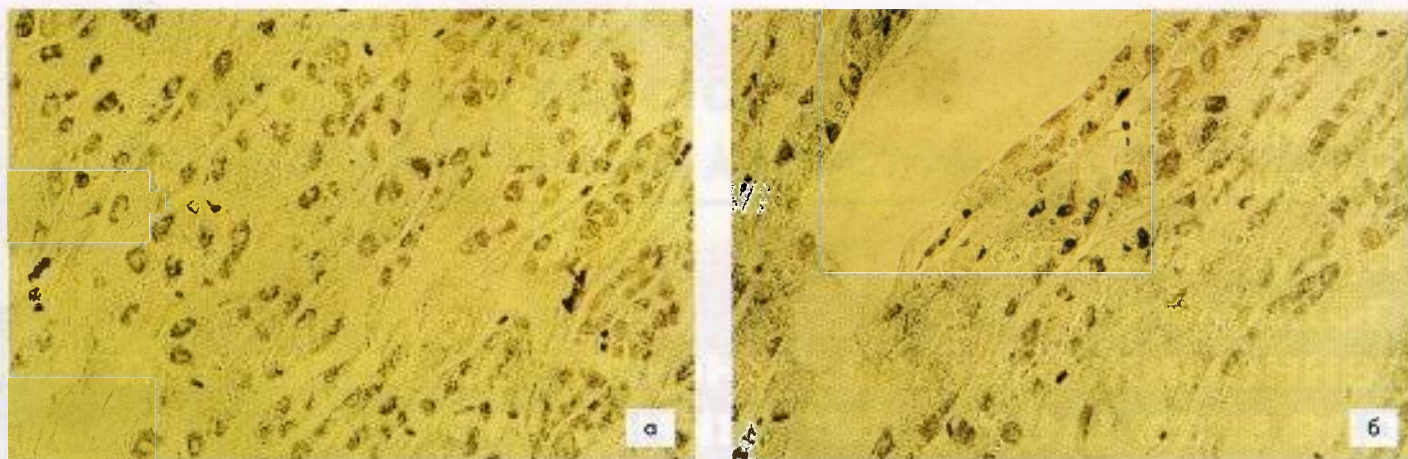


Рис. 3. Морфологические особенности грануляционной ткани трофических язв с частым рецидивированием.

Иммунопероксидазная реакция. $\times 400$.

а - большое количество Т-хелперов;

б - большое количество IgM-содержащих В-лимфоцитов.

Известно, что степень снижения вибрационной чувствительности отражает тяжесть диабетической полинейропатии (сенсорной формы). Снижение чувствительности стоп является одним из механизмов, приводящих к их повреждению при СД, что ведет к развитию и рецидивированию трофических язв. Обращает внимание различное направление изменений амплитуды капиллярного кровотока в пробе Вальсальвы в группах А и В (снижение на 22%, прирост — на 48%).

При морфологическом исследовании в грануляционной ткани у лиц группы А отмечалось большее, чем в группе В, количество ПЯЛ с активной пероксидазой и катионными белками, тучных клеток с признаками дегрануляции, хелперов и В-лимфоцитов, содержащих иммуноглобулины М и G (рис. 3). У этих больных в биоптатах обнаруживали выраженные повреждения (фибриноидный некроз) и незрелость экстрацеллюлярного матрикса, большое количество "молодых" сосудов капиллярного типа с гиалиновыми и фибриновыми тромбами.

Выводы

1. Факторами, позволяющими прогнозировать длительное (более 3 месяцев) заживление трофических язв, являются: расположение язвы в зоне основной опорной нагрузки при ходьбе; повышенное количество активных фибробластов, незрелых структур экстрацеллюлярного матрикса в биоптатах грануляционной ткани, а также атрофия и склероз нервных волокон в дерме окружающей рану кожи.

2. Для больных с рецидивирующими трофическими язвами характерны пожилой возраст; значительно сниженный уровень вибрационной чувствительности (менее 2 баллов); повышенное количество в биоптате грануляционной ткани полиморфноядерных лейкоцитов с активной пероксидазой и катионными белками, тучных клеток с признаками дегрануляции, Т-лимфоцитов хелперов, а также фибриноидный некроз, незрелость экстрацеллюлярного матрикса, "молодые" сосуды капиллярного типа с микро-тромбами.

Литература

1. Гланц С. Медицинская и биостатистика. М., "Практика", 1999.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М.: Федеральный диабетологический центр МЗ РФ, 1998.
3. Колокольчикова Е., Пальцын А.А., Панова Н.В. и соавт. // Арх. патол., 1999, №4, с. 10-14.
4. Лойда З., Госсрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. М., "Мир", 1982.
5. Пигаревский В.Е. // Арх. патол., 1979, №5, с. 74-80.
6. Ремизов О.В. // Дисс. ... канд. мед. наук. М, 1998.
7. Угрюмов М.В. (Итоги науки и техники, серия "Морфология человека и животных"). М, 1991.
8. Appelqvist J., Larsson J., Ragnarsson-Tennvall G., Persson U. // Foot and Ankle, 1995, vol. 16, p. 388-394.
9. International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot, 1999.
10. Textbook of Diabetes / Eds. Pickup J.C., Williams G. — London-Vienna, 1991, p. 641-644.
11. The foot in diabetes / Eds. Boulton A., Connor H., Cavanagh P. - UK, Wiley, 1994.
12. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмаков А.Ю. Диагностика диабетической нейропатии. (Методические рекомендации). М.: Федеральный диабетический центр МЗ РФ, 1998.