

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ АРТЕРИЙ, МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН И ВИТАМИН D ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.Н. ТЕМИРОВ<sup>1</sup>, Б.А. МАГРУПОВ<sup>2,3</sup>, Б.З. ТУРСУНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный госпиталь Министерства внутренних дел Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

## PATHOMORPHOLOGY OF ARTERIES, MINERAL METABOLISM AND VITAMIN D IN CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER LIMBS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

S.N. TEMIROV<sup>1</sup>, B.A. MAGRUPOV<sup>2,3</sup>, B.Z. TURSUNOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan,

<sup>2</sup>Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>Center for the development of professional qualifications of medical workers under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

**Цель.** Изучение морфологических изменений артерий нижних конечностей и их корреляция с уровнем витамина D, фосфора, кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) у больных сахарным диабетом (СД), осложненным критической ишемией нижних конечностей (КИНК).

**Материал и методы.** Проведен анализ морфологических исследований сегментов артерий ампутированных нижних конечностей у 18 пациентов с СД. Также проведен анализ состояния минерального обмена: содержание кальция, фосфора, паратгормона и витамина D в сыворотке крови у 32 больных с КИНК.

**Результаты.** У больных с КИНК и СД артериальные поражения имеют характер неатеросклеротического утолщения интимы и кальциноза медиального слоя артерии, отмечаются выраженный D-гиповитаминоз и повышение уровня ПТГ.

**Заключение.** У больных с СД поражения периферических артерий в зоне КИНК отличаются от атеросклеротического процесса в других артериальных бассейнах и характеризуются обилием кальциноза медиального слоя с меньшим поражением интимы. Необходимо пересмотреть алгоритм медикаментозной терапии с включением препаратов Вит D у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями периферических артерий на фоне СД.

**Ключевые слова:** кальциноз, сахарный диабет, критическая ишемия нижних конечностей, витамин D.

**Aim.** The study of morphological changes in the arteries of the lower extremities and their correlation with the level of vitamin D, phosphorus, calcium and parathyroid hormone (PTH) in patients with diabetes mellitus (DM) complicated by critical lower limb ischemia (CLLI).

**Material and methods.** The analysis of morphological studies of segments of the arteries of the amputated lower extremities in 18 patients with DM was carried out. An analysis of the state of mineral metabolism was also carried out: the content of calcium, phosphorus, parathyroid hormone and vitamin D in the blood serum of 32 patients with CLLI.

**Results.** In patients with CLLI and DM, arterial lesions have the character of non-atherosclerotic thickening of the intima and calcification of the medial layer of the artery, marked D-hypovitaminosis and an increase in the level of PTH.

**Conclusion.** In patients with DM, lesions of the peripheral arteries in the CLLI zone differ from the atherosclerotic process in other arterial basins and are characterized by an abundance of calcification of the medial layer with less damage to the intima. It is necessary to revise the algorithm of drug therapy with the inclusion of Vit D drugs in patients with occlusive-stenotic lesions of peripheral arteries on the background of diabetes.

**Keywords:** calcification, diabetes mellitus, critical lower limb ischemia, Vitamin D.

## Введение

Витамин D (кальциферол) – жирорастворимый витамин, который образуется в коже при действии ультрафиолетовых лучей или поступает в организм с пищевыми продуктами. Проведенные множественные исследования с момента открытия Вит D доказали его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. При этом научные исследования последних десятилетий расширяют роль данного витамина в организме человека. Неоднократно показано защитное действие Вит D в отношении развития метаболического синдрома, эндокринных нарушений, в том числе СД I и II типов. При этом недостаточностью Вит D страдает более 50% населения земного шара, и предполагается, что пандемия заболеваний сердечно-сосудистой системы в современном мире развивается именно благодаря недостаточности Вит D. В крупномасштабном исследовании когорты из 16 600 людей старше 18 лет было установлено, что сниженные уровни 25-(ОН)-D3 соответствовали повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,01–1,36,  $p=0,03$ ) [1]. Одной из основных физиологических особенностей этого витамина является регуляция обмена кальция в организме, а нарушение обмена кальция осложненных кальцинозом артерий является основной причиной окклюзионно-стенотических поражений периферических артерий, особенно у больных СД [2].

В свою очередь, кальциноз артерий является общим патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний и хронической почечной недостаточности (ХПН). Степень выраженности артериального кальциноза прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильностью, а также с высоким риском развития инфаркта миокарда [3]. Все макроэлементы крови, в том числе кальций, необходимы организму в строго определенном количестве в физиологических дозах. Выход за пределы физиологических значений кальция и его регуляторов как в сторону снижения, так и в сторону повышения приводит к патологии [4]. Роль Вит D в регуляции обмена кальция и формировании костной ткани установлена еще в первой половине XX века. В последние годы получены доказательства о роли этого витамина в других физиологических и патологических процессах, в том числе в развитии атеросклероза и кальциноза артерий.

Вит D является одним из главных посредников кальциевого метаболизма. Жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформаций, а затем взаимодействуют со специфическими рецепторами. Степень обеспеченности Вит D определяется уровнем 25-ОН-витамин D (25-оксиколекальциферол – один из метаболитов Вит D). Минимальное значение Вит D, обеспечивающее оптимальное здоровье костей у большинства людей в популяции, составляет 20 нг/мл (50 нмоль/л) [5]. При этом дефицитом Вит D считается, когда его концентрация определяется ниже 25(ОН)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточным – 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), в то время как адекватным считается, когда уровень Вит D превышает 30 нг/мл (75 нмоль/л), а целевое значение колеблется от 30 до 60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [6]. Экспериментальные данные показывают, что физиологические эффекты Вит D включают торможение секреции противовоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток – процессов, имеющих важное значение для атеросклероза и кальцификации артерий

[7]. Эпидемиологические исследования когорт пациентов и здоровых доноров показывают, что дефицит Вит D ассоциируется с повышенным артериальным давлением, атеросклерозом, СД и активацией процессов воспаления [8]. А результаты, изложенные в обзоре А.П. Степановой с соавт., позволяют рассматривать дефицит Вит D как самостоятельный фактор риска развития не только СД, но и его осложнений [9]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о достаточно узком физиологическом диапазоне потребления Вит D. Выход за рамки этого диапазона (дефицит либо гипервитаминоз D) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Другим фактором риска, усиливающим кальциноз артерий и развитие критической ишемии конечностей, является нарушение обмена фосфора. Гиперфосфатемия рассценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку прямо стимулирует кальцификацию сосудов через кальций-фосфорный обмен и является сигнальной молекулой в процессе дифференцировки остеобластов [11].

Еще одним фактором риска поражений артерии является нарушение продукции регуляторов кальций-фосфорного обмена, а именно нарушение продукции ПТГ. Активируя протеинкиназу, ПТГ одновременно индуцирует минерализацию сосудистых клеток и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови [12, 13]. Снижение уровня кальцитриола приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению уровня кальция в крови, компенсаторному повышению секреции ПТГ [14, 15], что является причиной вторичного гиперпаратиреоза у больных с хроническими заболеваниями почек. Среди внекостных негативных эффектов ПТГ следует отметить нарушение метаболизма кардиомиоцитов, что приводит к прямому повреждающему действию на миокард, усугублению атеросклеротических изменений, активации фибробластов [16]. Вторичный гиперпаратиреоз вызывает не только развитие ренальной остеодистрофии, но и играет значимую роль в патогенезе кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивает уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [17].

Несмотря на обилие гистологических исследований, документирующих атеросклеротический процесс в коронарных артериях, таких исследований, подтверждающих атеросклеротическую природу поражения периферических артерий, не достаточно. Кроме того, неизвестно, имеются ли различия в гистологической картине при различных факторах риска. Такие данные были бы важны для определения патофизиологии и естественного течения заболеваний периферических артерий, что могло бы предложить более специфические методы лечения.

Кальциноз артерий все чаще признается клинически значимой патологией, но понимание ее причин и клинического значения затруднено тем фактом, что она представляет собой различные расстройства, которые часто сосуществуют: кальциноз медиального слоя артерии (также известный как артериосклероз Монкеберга) и кальциноз интимы (атеросклеротический) [18]. Тот факт, что относительная частота встречаемости данных патологий, вероятно, варьируется в разных сосудах и при различных состояниях, таких как СД и ХПН [19–21], приводит к дальнейшим трудностям в интерпретации клинических данных. Кальциноз артерий нижних конечностей распространен при заболеваниях периферических артерий (ЗПА) и является

ся неблагоприятным прогностическим фактором [20], при этом неизвестно, кальцинозу подвергся медиальный слой артерии или интима.

Цель исследования – изучение морфологических изменений артерий нижних конечностей и её корреляция с уровнем Вит D, фосфора, кальция и ПТГ у больных СД с осложненной критической ишемией нижних конечностей (КИНК).

### Материал и методы

Нами проведен клинико-морфологический анализ поражений артерий ампутированных нижних конечностей у 18 пациентов с СД, находившихся на лечении в отделении специализированной хирургии Центрального госпиталя МВД РУз и отделении диабетической стопы Республиканского специализированного центра эндокринологии (табл. 1). Анализ данных пациентов проводился на основании ретроспективного изучения историй болезни, исследуемые части артерий взяты из ампутированных конечностей и проведено морфологическое исследование изменений стенок артерий.

Все больные длительное время получали лечение по поводу диабетической стопы. 15 больных страдали артериальной гипертензией, 13 – ИБС, а у 5 больных наблюдалось интермиттирующее течение ХПН. 9 больным с V степенью диабетической ишемии по Wagner F.W. [22] произведена первичная ампутация. Остальным больным произведена

МСКТ-ангиография артерий нижних конечностей для выявления возможности реваскуляризации конечности. У них выявлено многоэтажное поражение артерий нижних конечностей с окклюзией поверхностной бедренной или подколенной артерии и сегментарной или тотальной окклюзией артерии голени. 4 больным произведена безуспешная попытка баллонной ангиопластики. Одному больному произведено бедренно-переднетибиальное шунтирование с тромбозом шунта в ближайшем послеоперационном периоде. После установления диагноза критической ишемии и при отсутствии возможности реваскуляризации или при выраженном гнойно-некротическом поражении мягких тканей выполнена ампутация выше коленного сустава 11 (61,1%) больным и остальным 7 больным выполнена ампутация на уровне верхней трети голени. Из ампутированной конечности взяты биоптаты тибиальных и подколенных артерий.

Морфологическому изучению удалось подвергнуть фрагменты 17 передних большеберцовых артерий, 13 задних большеберцовых артерий, 5 малоберцовых артерий, два тibiоперонеальных ствола, 4 подколенные артерии. Удаленные фрагменты пораженных артерий помещали в 4% нейтральный формалин (рН 7.2) и заливали в парафин по Лойда 3. с соавт. [23]. Из приготовленных блоков изготавливали серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Приготовленные препараты просматривали и изучали в световом микроскопе. Следует отметить, что в ряде случаев не удавалось получить

Таблица 1. Характеристика клинического материала

№	Показатели	Результат
1	Число пациентов	18
2	Мужчины	11 (61%)
3	Возраст, лет	66,5±7,1
4	Длительность СД, лет	12,7±2,1
5	Критическая ишемия при поступлении	18 (100%)
6	III степень диабетической ишемии по Wagner F.W.	2 (11%)
7	IV степень диабетической ишемии по Wagner F.W.	7 (39%)
8	V степень диабетической ишемии по Wagner F.W.	9 (50%)
9	Малые ампутации в анамнезе	9 (50%)
10	Гликемия по поступлении	9,0±1,9
11	Холестерин крови, ммоль/л	5,1±0,9
12	Мочевина крови, ммоль/л	10,3±0,2
13	Креатинин крови, мкмоль/л	139±7,6
14	Средний уровень ЛПИ	0,68
15	Средний уровень РСД	49±0,1 мм рт. ст.
16	Количество больных с попыткой реваскуляризации до ампутации	5



качественные срезы из-за массивного кальциноза стенок артерии.

С целью определения зависимости тяжести окклюзионно-стенотических поражений периферических артерий и состояния минерального обмена определены содержание кальция, фосфора, паратгормона и Вит D в сыворотке крови у 32 больных КИНК. Больные разделены на 2 группы. В первую группу включены 19 больных окклюзионно-стенотическим поражением периферических артерий и СД, осложненным КИНК, во 2 группу – 13 больных окклюзионно-стенотическим поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения без СД.

Степень обеспеченности Вит D определяется уровнем 25(OH)D, который выявляли с помощью набора реагентов 25-ОН-Витамин D, IDS, AC-57F1 (Великобритания). Измерение оптической плотности растворов проводили на спектрофотометре «Stat Fax-3200» (Awareness Technology, США). Уровень кальция, фосфора, паратгормона определяли на анализаторе Hitachi 912 методом колориметрии.

### Результаты

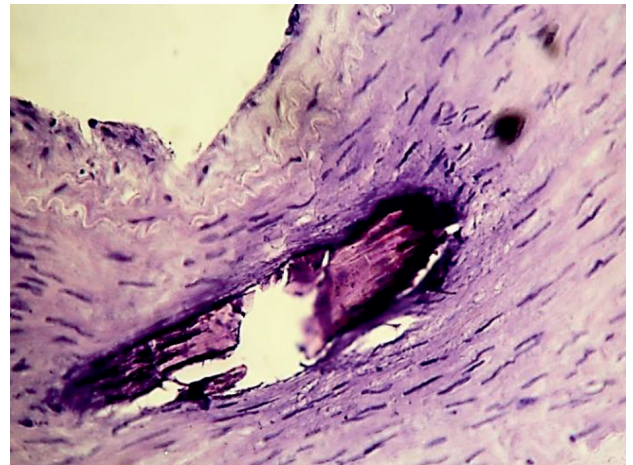
Как показано в таблице 1, большинство из 18 больных, подвергшихся ампутации нижних конечностей, были мужского пола, все они страдали СД II типа и у всех больных показанием для ампутации была КИНК, при этом у большинства была диабетическая стопа IV и V степени по Wagner F.W. 9 больным в анамнезе выполнены малые ампутации, из них 6 – ампутация того или иного пальца стопы и 3 больным – метатарзальная ампутация стопы. 3 больным в анамнезе была выполнена успешная баллонная ангиопластика артерий голени с реокклюзией артерии и рецидивом КИНК в сроки до 3 лет наблюдения. Всем больным выполнена УЗИ артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и регионального систолического давления (РСД) на артериях стопы. При этом не у всех больных было определено РСД на артериях стопы из-за невозможности сдавливания кальцинированных берцовых артерий. Средняя величина РСД на артериях стопы составила  $49 \pm 0,1$  мм рт. ст., а ЛПИ – 0,68.

Морфологическое изучение различных участков сосудистого русла установило, что в 5 наблюдениях из 17 в передней большеберцовой артерии отмечено изолированное атеросклеротическое поражение, в 4 наблюдениях – тандемное поражение: утолщение эндотелиальной оболочки за счет накопления холестерина, пролиферация гладкомышечных клеток с признаками отложения солей кальция в медиальном слое. В 8 наблюдениях из 17 кальциноз различной степени выраженности имел место в средней оболочке (рис. 1 и 2).

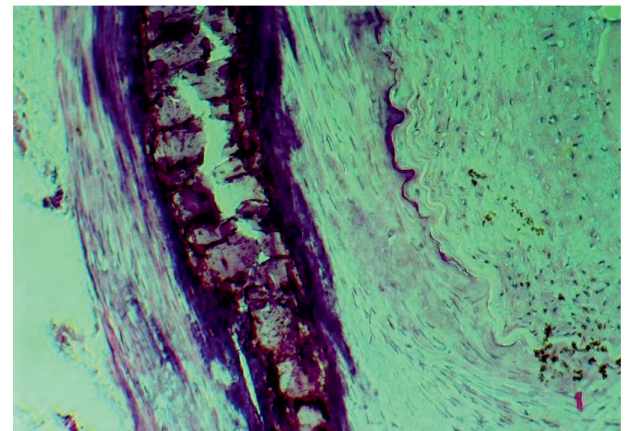
В задней берцовой артерии в 5 наблюдениях из 13 отмечено атероматозное поражение стенок артерии с кальцинозом, а в 8 – изолированный кальциноз средней оболочки. В одном наблюдении имел место кальциноз внутренней эластической мембраны.

В малоберцовой артерии в 2 наблюдениях из пяти имел место атероматоз и кальциноз, в одном случае констатирован изолированный кальциноз медиального слоя, в 2 наблюдениях – в сочетании с кальцинозом средней оболочки и отслоением интимы от внутренней эластической мембраны.

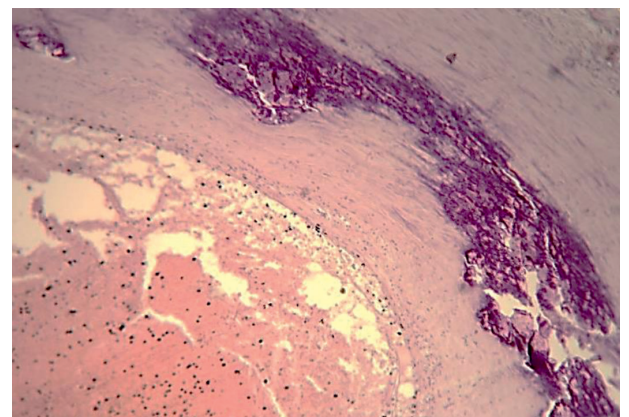
В подколенной артерии во всех четырех наблюдениях имел место атероматоз интимы, сочетавшийся с кальцинозом медиального слоя, а в одном – с отложением солей кальция в средней оболочке и тромбозом (рис. 3).



**Рис. 1.** Отложение холестерина в интимае, кальциноз средней оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40. Ок. 15



**Рис. 2.** Массивные отложения солей кальция в средней оболочке. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40. Ок. 15



**Рис. 3.** Массивное отложение солей кальция в средней оболочке и тромбоз сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10. Ок. 15

**Таблица 2.** Показатели Вит D, паратиреоидного гормона, фосфора, кальция и холестерина в группах

№	Наименование	Единица измерения	1 группа (n=19)	2 группа (n=13)	Реф. значения
1	Витамин D	нг/мл	8,42±2,59*	17,10±10,5*	≥50
2	Кальций	ммоль/л	2,17±0,11	2,21±0,16	2,15–2,5
3	Фосфор	ммоль/л	1,38±0,43	1,33±0,45	0,81–1,45
4	Паратгормон	пг/мл	79,17±11,7	62,86±22,1	15–65
5	Холестерин	ммоль/л	3,87±0,01	3,66±0,01	3,3–5,1

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с нормой; \*\* $p < 0,05$  при сравнении 1 и 2 групп.

При исследовании тibiоперонеального ствола в одном наблюдении отмечался атероматоз с кальцинозом, в другом – отложение солей кальция в утолщенной средней оболочке и отслоение интимы.

Средние уровни Вит D, кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и холестерина представлены в табл. 2. В группе больных СД показатели составили: 8,42 нг/мл, 2,17 ммоль/л, 1,38 ммоль/л, 79,17 пг/мл, 3,87 ммоль/л соответственно и в группе больных без СД – 17,10 нг/мл, 2,21 ммоль/л, 1,33 ммоль/л, 62,86 пг/мл и 3,66 ммоль/л соответственно. Как показывают результаты, в обеих группах у больных с КИНК уровень Вит D был ниже критического уровня, а концентрация ПТГ была на уровне высоких показателей референсных значений у больных II группы и повышенной у больных I группы, при этом уровни кальция и фосфора не изменялись, а снижение уровня холестерина объясняется приемом статинов. Таким образом, у пациентов с КИНК и СД имели место тяжелая и средне-тяжелая недостаточность Вит D (у 86%, 14% соответственно), а в группе больных без СД – тяжелая, среднетяжелая и умеренная недостаточность (у 33%, 50% и 17% соответственно).

Несмотря на то, что у больных СД отмечен выраженный кальциноз сосудов, показатели кальция в сыворотке крови оставался неизменным. По нашему мнению, это объясняется вторичным гиперпаратиреозом, когда усиленная выработка ПТГ приводит к вымыванию кальция из костей, в результате чего поддерживается нормальный уровень кальция в сыворотке крови. При атеросклерозе отложение кальция в стенках сосудов менее выражено, видимо, в связи с тем, что обмен кальция не нарушался и уровень ПТГ оставался в пределах референсных значений.

### Обсуждение

Проведенные нами клинко-морфологические исследования показали, что неатероматозное поражение периферических артерий преобладают, и классические атеросклеротические бляшки в артериях ампутированных нижних конечностях по поводу КИНК у больных СД встречаются реже. По данным некоторых авторов, в отличие от ишемической болезни сердца, при которой ишемия миокарда возникает исключительно из-за прогрессирования атеросклеротического процесса с атероматозными поражениями в просвете артерии [21], у больных СД утолщение интимы периферических артерий обычно было концентрическим, а классическая форма атеро-

склероза констатирована меньше, чем в 25% артерий ампутированных конечностей, и только у половины из них атеросклероз имел выраженный характер [24]. При этом есть теория, что именно медиакальциноз с уплотнением слоев артериальной стенки и снижением эластичности артерии становится триггерным механизмом атеросклеротического поражения периферических артерий [25]. Наши данные показывают, что утолщение интимы и массивный кальциноз медиального слоя приводят к значительному сужению, а затем и полной окклюзии артерий и развитию выраженных симптомов хронической ишемии даже при отсутствии атероматозного поражения интимы артерии. Некоторые авторы, исследовавшие артерии ампутированных конечностей, данное утолщение расценивали как атеросклеротическое, хотя не было никакого упоминания о конкретных атероматозных изменениях [5, 26]. Распространенные концентрические утолщения интимы, отмеченные Soor G.S. с соавт. [5] в 162 из 218 артерий, были похожи на те, что наблюдались в нашем исследовании, хотя данная группа состояла, по мнению авторов, из больных с атеросклеротическим поражением.

По нашим данным, классическая форма атеросклероза без повреждения медиального слоя при исследовании подколенной артерии не отмечена ни в одном случае. Такие же результаты получили Narula N. с соавт. [27]. При этом у большинства больных, несмотря на полную окклюзию тibiальных артерий, признаки отложения липидов и холестерина или не обнаружены, или обнаружены в незначительном количестве, что подтверждает результаты аналогичной работы O'Neill W.C. с соавт. [24]. Эти результаты не соответствуют широко распространенному мнению о поражениях периферических артерий, вероятно, основанному на предположении, что патологический процесс похож на коронарный атеросклероз, который часто сосуществует у этих пациентов. Это также отражает неточное и непоследовательное использование термина «атеросклероз», потому что кальцинированные артерии часто были причиной формальной постановки диагноза у больных с ампутированными конечностями [28]. Распространенность неатероматозных поражений не отличается между артериями у пациентов с различными факторами риска для ЗПА (СД, курение и ХПН), что дает повод для предположения, что кальциноз является генерализированным ответом периферических артерий на факторы риска [5].

Кальций – структурообразующий макроэлемент, участвующий в разнообразных физиологических процессах. Нарушения обмена кальция у конкретного пациента увели-



чивают риск окклюзионно-стенотических заболеваний периферических артерий и последующей за атеросклерозом кальцификации артерий. При этом до сих пор отсутствуют единство мнений о том, является ли кальцификация артерий финальной стадией атеросклероза, либо развитие кальциноза артерий возможно на начальных этапах формирования атеросклероза, или это отдельная нозология [29]. Долгие годы кальцификация атеросклеротической бляшки рассматривалась как пассивный, дегенеративный, «замерший» феномен с механизмами, лежащими в основе формирования костной ткани [30]. Вместе с тем в последние годы формируется концепция, характеризующая кальциноз артерий как активный процесс, в основе которого лежит системная воспалительная реакция, типичная для пациентов с метаболическим синдромом или с почечной дисфункцией [31, 32].

При этом, как показали наши результаты, несмотря на выраженное окклюзионно-стенотическое поражение и кальциноз периферических артерий, уровень кальция у больных с СД и без него был в пределах нормы, что может быть связано с компенсаторным механизмом в регуляции кальция в ответ на снижение Вит D, повышением уровня паратормона, играющего важную роль в регуляции обмена кальция.

При этом в роли регулятора кальция в данной ситуации выступает именно Вит D. Вит D принадлежит к группе стероидных молекул. Наиболее исследованные формы витамина D у человека – Вит D2 (эргокальциферол), получаемый из пищи, и Вит D3 (холекальциферол). Холекальциферол вырабатывается в коже из предшественника 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового В-спектра солнечного излучения [34]. Вит D3 неактивен, и ему необходимы две отдельные реакции гидроксирования, чтобы стать биологически активным соединением [35]. Первая фаза протекает в печени, где холекальциферол под воздействием 25-гидроксилазы превращается в кальцидиол – 25(ОН)D3. Вторая фаза осуществляется в почках, где с участием 1 $\alpha$ -гидроксилазы синтезируется биологически активная форма витамина D3 – кальцитриол – 1,25(ОН)2D3. Последний связывается с соответствующими рецепторами, формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X и прикрепляется к реактивным элементам витамина D на ДНК, регулируя транскрипцию гена K1 (Клото) и синтез белка [33]. При этом Вит D подавляет систему ренин-ангиотензина [35], играет роль при всасывании кальция в клетках гладких мышц сосудов [36], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [37] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [38]. В некоторых экспериментальных исследованиях установлено, что 25(ОН)D3 принимает участие в липидном обмене. В работе Oh J. с соавт. [38] доказано, что витамин D снижает накопление макрофагами холестерина и уменьшает формирование пенистых клеток, что привело к предположению, что дефицит витамина D является причиной повышения содержания липидов в сыворотке крови и формирования инсулинорезистентности, способствуя развитию метаболического синдрома. В другой работе [39] при проведении анализа с использованием мультивариативных моделей, включающих факторы риска развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца, установили, что дефицит витамина D способствует снижению содержания аполипопротеина А1. Другое исследование, проведенное с целью выяснения связи между содержанием витамина D и метаболическими факторами риска у молодых мужчин без ожирения, доказало, что содержание в сыворотке крови 25(ОН)D3 коррелировало с уровнем ЛПНП [40].

Наш анализ показал, что все больные с ЗПА имели низкие показатели Вит D ( $8,42 \pm 2,59$  нг/мл в первой и  $17,10 \pm 10,50$  нг/мл – во второй), причем имелась статистически значимая разница как относительно показателей контроля, так и между группами. При этом в группе больных с КИНК и СД отмечались значимо низкие уровни Вит D, что свидетельствует о важной роли Вит D в возникновении кальциноза артерий, осложнившегося тяжелыми формами диабетической стопы. Игнатович И.И. с соавт. (2014) предлагают исследование уровня 25-ОН-витамина D для ранней диагностики нейроишемической формы синдрома диабетической стопы, так как в данной работе при уровне 25-ОН-Вит D менее 30 нмоль/л отмечалось достоверно большее число нейроишемических поражений стоп у больных сахарным диабетом, что связано со снижением артериального притока вследствие окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей. Это привело к выводу, что уровень 25-ОН-витамина D менее 30 нмоль/л является маркером нейроишемической формы синдрома диабетической стопы, при этом, согласно результатам исследований, уровень Вит D является более специфичным, чем уровень холестерина и триглицеридов [40]. В другом исследовании [41] выявлен низкий уровень вит D у больных диабетической флегмоной стопы. Авторы считают, что дефицит вит D является возможным фактором риска развития флегмоны стопы у больных СД, и для улучшения результатов лечения эти больные нуждаются во включении в комплекс лечения вит D. По данным Basit A. с соавт. (2016), однократное внутримышечное введение вит D в дозе 600 000 МЕ привело к значительному уменьшению симптомов болевой диабетической периферической нейропатии через 20 недель [42].

Таким образом, анализируя полученные многочисленные данные о прогностически неблагоприятных последствиях дефицита витамина D, медицинское сообщество пришло к выводу о необходимости коррекции данного гиповитаминоза. Эту идею наглядно продемонстрировало проспективное исследование, проводимое в Великобритании. В ходе 13-летнего наблюдения за 5409 мужчинами (средний исходный возраст – 77 лет), из которых 1358 пациентов умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, у 1857 пациентов причиной смерти являлись некардиальные причины. По мнению авторов, увеличение концентрации 25(ОН)D в плазме крови в два раза по сравнению с низким исходным уровнем связано со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 20% и снижением на 23% общей смертности [43].

Таким образом, постепенно выясняется необходимость поддержания нормальной концентрации витамина D, так как дефицит данного витамина вносит существенный вклад в возникновение и прогрессирование окклюзионно-стенотических поражений периферических артерий.

## Заключение

Морфологический анализ артерий ампутированных нижних конечностей по поводу критической ишемии, вызванной ЗПА у больных СД, показал, что в основном артериальные поражения имеют характер неатеросклеротического утолщения интимы и кальциноза медиального слоя артерии. Это указывает на то, что поражения периферических артерий, которые вызвали КИНК, отличаются от атеросклеротического процесса, описанного в других артериальных бассейнах, что может иметь важные патофизиологические и терапевтические последствия. Обилие

кальциноза медиального слоя по сравнению с поражением интимы обеспечивает её дополнительным, хотя и косвенным, доказательством патофизиологической роли низкого уровня Вит D и высокого уровня паратгормона в развитии и клиническом течении критической ишемии конечностей.

В связи с этим необходимо пересмотреть алгоритм медикаментозной терапии с включением препаратов Вит D у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями периферических артерий, особенно при наличии СД, а у больных СД необходимо регулярное мониторирование уровня Вит D.

### Литература

1. Reis J.P., von Muhlen D., Michos E.D. et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 207(2):585–590.
2. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В. и др. Значение Витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского медицинского университета*. 2015; 2:6–14 [Povoroznyuk V.V., Snezhitskiy V.A., Yankovskaya L.V. i dr. Znachenie Vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 2:6–14. In Russian].
3. Ehara S., Kobayashi Y., Yoshiyama M. et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004 Nov 30; 110(22):3424–3429.
4. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008; 156(3):556–563.
5. Soor G.S., Vukin I., Leong S.W., Oreopoulos G., Butany J. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*. 2008; 40:385–391.
6. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1629–1637.
7. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911–1930.
8. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(1):41–46.
9. Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А. и др. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. *Сахарный диабет*. 2018; 21(4):301–306. doi: 10.14341/DM9583 [Stepanova A.P., Karonova T.L., Byistrova A.A. i dr. Rol' defitsita vitamina D v razvitii sakharnogo diabeta 2 tipa i diabeticheskoy neyropatii. *Sakharnyy diabet*. 2018; 21(4):301–306. doi: 10.14341/DM9583. In Russian].
10. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009; 205(1):255–260.
11. Cancela A.L., Santos R.D., Titan S.M. et al. Phosphorus Is Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Preserved Renal Function. *PLoS One*. 2012; 7(5):36883.
12. Hruska K.A., Mathew S., Lund R. et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74:148–157.
13. Huang M.S., Sage A.P., Lu J. et al. Phosphate and pyrophosphate mediate PKA-induced vascular cell calcification. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 374:553–558.
14. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Абилова Э.С. Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(5):83–93 [Skrpnikova I.A., Alikhanova N.A., Abirova E.S. Obshchie patogeneticheskie mekhanizmy ateroskleroza i osteoporoza: elastichnost' arterial'noy stenki i mineral'naya plotnost' kosti v zavisimosti ot nekotorykh parametrov replikativnogo kletoch'nogo starenia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(5):83–93. In Russian].
15. Koch Nogueira P.C., David L., Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(4):342–346.
16. Brown S.J., Ruppe M.D., Tabatabai L.S. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017; 13(2):49–54.
17. Nishimura M., Tsukamoto K., Tamaki N. et al. Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. *Kidney Int*. 2011; 79(3):363–371.
18. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004; 110:738–743.
19. Fishbein G.A., Fishbein M.C. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:1309–1316. doi: 10.1043/1543-2165-133.8.1309.
20. Guzman R.J., Brinkley D.M., Schumacher P.M., Donahue R.M., Beavers H., Qin X. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1967–1974.
21. Nakamura S., Ishibashi-Ueda H., Niizuma S. et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1892–1900.
22. Wagner F.W. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems. In *The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures*. – St. Louis. – Mosby Year Book. 1979; 143–165.
23. Лойда З., Гроссрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. М Мир. 1982; 270 [Loyda Z., Grossrau R., Shibler T. *Gistokhimiya fermentov*. M Mir. 1982; 270. In Russian].
24. O'Neill W.C., Adams A.L. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation. *Kidney Int*. 2014; 85:668–676.
25. Mustapha J.A., Diaz-Sandoval L.J., Saab F. Intrapopliteal calcification patterns in critical limb ischemia: diagnostic, pathologic and therapeutic implications in the search for the endovascular holy grail. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017; 58(3):383–401. doi: 10.23736/

- S0021-9509.17.09878-0. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28240525.
26. Mozes G., Keresztury G., Kadar A. et al. Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. *Int Angiol.* 1998;17:282–286.
  27. Narula N., Dannenberg A.J., Olin J.W., Bhatt D.L., Johnson K.W., Nadkarni G., Min J., Torii S., Poojary P., Anand S.S., Bax J.J., Yusuf S., Virmani R., Narula J. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 30; 72(18):2152–2163. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.002.
  28. Lanzer P., Hannan F.M., Lanzer J.D., Janzen J., Raggi P., Furniss D., Schuchardt M., Thakker R., Fok P.W., Saez-Rodriguez J., Millan A., Sato Y., Ferraresi R., Virmani R., St Hilaire C. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(11):1145–1165. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.049. PMID: 34503684; PMCID: PMC8439554.
  29. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Кокков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(S3):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005 [Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A., Kokov A.N. Fundamental'nye i prikladnye aspekty kal'tsifikatsii koronar-nnykh arteriy. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2020; 25(S3):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005. In Russian].
  30. Nicoll R., Henein M.Y. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol.* 2013; 167(2):322–327. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.110>.
  31. Andrews J., Psaltis P.J., Bartolo BAD et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28:491–501. doi:10.1016/j.tcm.2018.04.007.
  32. Benenati S., De Maria G.L., Scarsini R., et al. Invasive «in the cath-lab» assessment of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: when does the gold standard not apply? *Cardiovasc Revasc Med.* 2018; 19:362–372. doi:10.1016/j.carrev.2018.01.005.
  33. Motiwalaa S.R., Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular risk. *Current Hypertens Rep.* 2012; 14(3):209–218. DOI: 10.1007/s11906-012-0262-y.
  34. Li Y.C., Kong J., Wei M. 1., 25-Dihydroxyvitamin (D)3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110:229–238.
  35. Pourdjabbar A., Dwivedi G., Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2013; 28:216–222. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835bd480.
  36. Bukoski R.D., Xue H., McCarron D.A. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and ionized Ca<sup>2+</sup> uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 146:1330–1335.
  37. Rigby W.F., Denome S., Fanger M.W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987; 79(6):1659–1664. doi: 10.1172/JCI113004. PMID: 2884234; PMCID: PMC424495.
  38. Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Butler B. et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; 120:687–698. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.109.856070.
  39. John W.G., Noonan K., Mannan N., Boucher B.J. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:517–522. DOI: 10.1093/ajcn.82.3.517.
  40. Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Добровольская Ю.В. Низкий уровень 25-ОН-витамина D – маркер ишемии при синдроме диабетической стопы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; (3):11–14 [Ignatovich I.N., Kondratenko G.G., Dobrovol'skaya Yu.V. Nizkiy uroven' 25-ON-vitamina D – marker ishemii pri syndrome diabeticheskoy stopy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2014; (3):11–14. In Russian].
  41. Tiwari S., Pratyush D., Gupta B. et al. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection. *British J. of Nutrition.* 2013; 109:99–102.
  42. Basit A., Basit K., Fawwad A. et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000148doi.
  43. Tomson J., Emberson J., Hill M. et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and metaanalyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J.* 2013; 34(18):1365–1374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs426>

## ОЁҚЛАР КРИТИК ИШЕМИЯСИ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА ШИКАСТЛАНГАН АРТЕРИЯЛАР ПАТОМОРФОЛОГИЯСИ, МИНЕРАЛЛАР АЛМАШИНУВИ ВА D ВИТАМИНИ ТАҲЛИЛИ

С.Н. ТЕМИРОВ<sup>1</sup>, Б.А. МАГРУПОВ<sup>2,3</sup>, Б.З. ТУРСУНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Ички ишлар вазирилик марказий госпитали, Тошкент

<sup>2</sup>Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирилик қошидаги тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент

**Мақсад.** Пастки мучаларнинг критик ишемияси (ПМКИ) билан асоратланган қандли диабет (ҚД)ли беморларда оёқлар артериясидаги морфологик ўзгаришлар ва уларнинг қондаги D витамини, фосфор ва паратиреоид гормон (ПТГ)нинг миқдори билан корреляциясини ўрганиш.

**Материал ва усуллар.** ҚДли 18 беморнинг ампутация қилинган оёқларидаги артериялар сегментлари морфологик тадқиқ қилинган. Шунингдек ПМКИ бўлган 32 беморда минерал алмашинуви ҳолати, жумладан қондаги кальций, фосфор, ПТГ ва D витамини миқдори таҳлил қилинган.



**Натижалар.** ҚД ва ПМКИ бўлган беморларда артериаларнинг шикастланиши интиманинг ноатеросклеротик қалинлашуви ва медиал қатламнинг кальцинози кўринишида намоён бўлади ҳамда D гиповитаминоз ва ПТГ миқдорининг ошиши қайд қилинди.

**Хулоса.** ҚДли беморларда ПМКИ соҳасидаги периферик артериялардаги патологик ўзгаришлар бошқа артериялар ҳавзасидаги атеросклеротик жараёнлардан фарқ қилади ва медиал қатламнинг кучли кальцинози ҳамда интиманинг камроқ зарарланиши билан ажралиб туради. Периферик артерияларнинг ҚД фонида ривожланган окклюзион-стенотик шикастланишларини даволашнинг алгоритмини қайта кўриб чиқиб, D витамини дори воситасини қўшиш талаб қилинади.

**Калит сўзлар:** кальциноз, қандли диабет, оёқлар критик ишемияси, D витамини.

**Сведения об авторах:**

*Темиров Суръат Нейматиллаевич* – старший ординатор отделения специализированной хирургии Центрального госпиталя МВД РУз.

*Магруппов Баходир Асадуллаевич* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологической анатомии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
E-mail: \_bokhodir@mail.ru

*Турсунов Бахтиёр Зияевич* – ведущий сосудистый хирург Центрального госпиталя МВД РУз.

Поступила в редакцию: 24.11.2021

**Information about authors:**

*Temirov Surat Nematillaevich* – senior intern at the Department of Specialized Surgery of the Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Uzbekistan.

*Magrupov Bakhodir Asadullaevich* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Republican Research Center of Emergency Medicine.  
E-mail: \_bokhodir@mail.ru

*Tursunov Bakhtiyor Ziyaevich* – leading vascular surgeon of the Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Uzbekistan.

Received: 24.11.2021