

В.Т. КРИВИХИН,
О.С. АМБРОСИМОВА,
Д.В. КРИВИХИН,
И.Ю. ЛАЗАРЕВ

Кафедра хирургии
МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

Видновская районная
больница Московской
области, центр
«Диабетическая стопа»

Применение Актовегина в комплексной терапии синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2 типа

В последние десятилетия отмечается значительный рост числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД), и составляет 4-6% населения развитых стран, причем в возрасте старше 65 лет частота СД возрастает до 18% (10). В России в настоящее время СД болеют 8 млн человек (2, 3). По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 150 млн больных СД и примерно такое же количество больных, диабет у которых не выявлен. Успехи в диагностике и лечении сахарного диабета привели к увеличению продолжительности жизни больных, что послужило причиной появления большого количества поздних осложнений заболевания, а именно синдрома диабетической стопы (СДС) (1, 2, 8). СДС встречается в различной форме у 20-80% больных СД и увеличивает риск развития гангрены нижних конечностей в 20 раз (5, 7). Одним из препаратов, активизирующим обмен веществ в тканях, улучшающим трофику тканей и стимулирующим процесс регенерации, является антигипоксант комплексного действия Актовегин.

В Сент-Венсенской декларации для стран и правительств мира (1980 г.) определена необходимость дальнейшей разработки методов лечения СДС и снижения частоты высоких ампутаций на 50% (4, 14).

Патогенез развития синдрома диабетической стопы крайне сложен и с учетом возрастных изменений включает в себя типичные для диабета микро- и макроангиопатию, остео- и нейропатию, на фоне которых при присоединении инфекции развиваются гнойно-некротические процессы нижних конечностей, которые требуют оперативного вмешательства. В большинстве случаев центральную роль в развитии СДС играют нейропатия (70-80%), деформация стопы (63%) и ишемии (9, 12). При манифестации диабета уже у 5% пациентов можно выявить при-

знаки полинейропатии (7), а при инструментальных исследованиях частота выявления поражения периферических нервов у больных СД достигает 100% (2, 3, 14).

Сочетание гипергликемии с инсулинорезистентностью оказывает прямое повреждающее действие на сосудистую стенку, способствуя гиперкоагуляции и нарушению функции сосудов, усугубляет состояние микроциркуляции у больных с СДС. Поэтому коррекции гипергликемии должно придаваться первостепенное значение в лечении больных с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей (6, 13).

В патогенезе развития диабетической полинейропатии наиболее важную роль играют микроангиопатия и метаболические нарушения, но все же центральным звеном в развитии этого осложнения является окислительный стресс.

Учитывая распространенность поражения магистральных сосудов нижних конечностей у больных с сахарным диабетом II типа, принципы фармакологической коррекции ишемии и тканевой гипоксии выйдут на первый план.

Одним из препаратов, активизирующих обмен веществ в тканях, улучшающих трофику тканей и стимулирующих процесс регенерации, является антигипоксант комплексного действия Актовегин. Препарат содержит физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, электролиты. Молекулярная масса органических соединений не превышает 5000 Да. Механизм действия Актовегина заключается в улучшении аэробного обмена за счет повышения поступления и утилизации кислорода и глюкозы тканями. Это ведет к стимуляции образования АТФ, нормализации энергетического метаболизма в условиях его недостаточности, улучшению обмена веществ и функционированию клетки (7). Активные компоненты препарата оказывают также инсулиноподобное действие. Накопленный опыт применения Актовегина у лиц, страдающих СД, свидетельствует, что на фоне лечения происходит снижение потребности в инсулине и существенно замедляется прогрессирование диабетической полинейропатии и ангиопатии. В настоящем исследовании мы поставили своей целью изучить влияние Актовегина на состояние микроциркуляции на стопе и тече-

ние раневого процесса у больных с различными формами СДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе данной работы лежит анализ результатов лечения 68 пациентов с различными формами синдрома диабетической стопы, находившихся на стационарном лечении.

Все пациенты обеих групп имели тяжелые формы гнойно-некротических поражений стоп: гангрены пальцев, гнойно-некротические раны, флегмоны и их сочетания, при этом поражения захватывали несколько анатомических образований стопы. Объем оперативных вмешательств, выполненный больным, включал: ампутации пальцев стопы с резекцией плюсневых костей, вскрытие флегмон различной локализации и клеточных пространств стопы и голени, трансметатарзальные резекции стопы.

Проведена оценка эффективности Актовегина на состояние микроциркуляции и течение раневого процесса у этой категории больных. В зависимости от консервативного метода лечения все больные были разделены на две группы: основную группу составил 41 пациент, лечение которых дополнялось введением Актовегина. Продолжительность введения препарата составила 15 суток. Препарат вводился внутривенно капельно 250-500 мл в сутки в виде 10% или 20% раствора внутривенно капельно (общая доза – 2000 мг) в течение 10-15 дней, затем переходили на пероральный прием препарата в дозе 1-2 драже (200-400 мг) 3 раза в сутки в течение 1-1,5 месяцев. Следует отметить, что при применении препарата побочных эффектов не было.

Контрольную группу составили 27 больных со сходными формами СДС и течением сахарного диабета, находившихся в том же отделении в этот период времени. Больные обследованы до начала курса лечения и по его завершении. Консервативное ле-

чение в группах включало также проведение интенсивной инсулинотерапии, антибактериальной терапии, разгрузку пораженной конечности, местные перевязочные средства.

В обеих исследуемых группах преобладали женщины (69,7% в основной группе и 64,7% в контрольной) с длительностью заболевания СД более 10 лет, средний возраст которых колебался в пределах $54,5 \pm 7,2$ года и $60,3 \pm 5,7$ лет. При поступлении в стационар у 74,6% пациентов основной и у 52,9% контрольной группы СД отмечена декомпенсация СД, и течение СД расценивалось как тяжелое. Пациенты обеих групп имели сочетание поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний, в основном преобладали: ИБС (71,1% в основной и 55,9% в контрольной группе), постинфарктный кардиосклероз (38,6% в основной и 38,2% в контрольной группах), артериальная гипертония 3 степени (у 49,4% пациентов основной и 23,5% контрольной группы), АГ 4 степени (у 14,5% больных основной и 11,8% контрольной группы). Это свидетельствует о тяжести состояния пациентов и требует коррекции терапии с учетом данных факторов.

Важным в выборе тактики лечения и объема хирургического вмешательства является форма СДС. При проведении исследования выявлено, что в обеих группах преобладали больные с нейропатической формой СДС (44,6% в основной и 44,1% в контрольной группах).

О нарушении уровня микроциркуляции у больных СДС с гнойно-некротическими процессами на стопе судили по изменению уровня $TcPO_2$.

Измерение транскутанного напряжения кислорода проводилось на аппарате TCM 400 (RADIMETER, США), который представляет собой устройство, использующее неинвазивные датчики, размещаемые на коже пациента, и предназначенное для измерения значений парциального давления кислорода у взрослого населения.

Измерение проводилось в положении больного лежа на спине при температуре окружающей среды не более 40°C и относительной влажности воздуха не более 80% при условии отсутствия проведения больному искусственной газовой вентиляции легких. Не допускается проведение исследования при повышенном содержании кислорода в атмосфере и барокамерах.

Клиническую эффективность проводимого послеоперационного лечения ран у больных с СДС оценивали по следующим параметрам: уменьшению отека в области послеоперационной раны, температурной реакции, гиперемии окружающих тканей, инфильтрации краев раны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у пациентов с нейропатической формой СДС выявлено незначительное уменьшение показателей кислородного насыщения тканей, которое составило $56,8 \pm 4,6$ мм рт. ст. в основной и $61,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. в контрольной группах.

У пациентов с ишемической формой СДС при поступлении отмечено резкое снижение уровня насыщения тканей кислородом, который составлял $14,2 \pm 0,89$ мм рт. ст. в основной и $12,8 \pm 1,02$ мм рт. ст. в контрольной группе. У больных с нейроишемической формой СДС показатели кислородного насыщения тканей стопы составил $42,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. в основной и $38,4 \pm 2,10$ мм рт. ст. в контрольной группах.

В среднем на 3-4 сутки от начала приема Актовегина 95% пациентов отмечали уменьшение болевого синдрома в нижних конечностях, объективно выявлено уменьшение отека, локальное потепление конечности, особенно у пациентов нейроишемической и ишемической формой СДС.

Изменения показателя уровня $TcPO_2$ у больных с различными формами СДС при применении Актове-



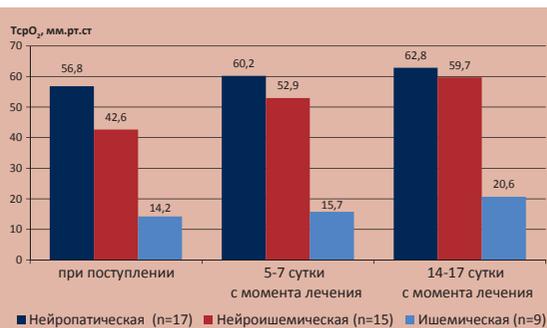


Рисунок 1. Динамика изменения уровня TspO₂ у больных СДС после выполнения «малых» операций на стопе при использовании Актовегина



Рисунок 2. Динамика изменения уровня TspO₂ у больных СДС после выполнения «малых» операций на стопе при стандартном лечении в контрольной группе

гина представлены на рисунке 1.

Полученные при исследовании данные свидетельствуют о том, что при применении в послеоперационном периоде Актовегина у больных с нейропатической формой СДС уже на 5-7 сутки отмечается значительное повышение уровня транскутанного напряжения кислорода в тканях стопы (TspO₂) и составляет 60,2 ± 4,23 мм рт. ст. У больных с нейроишемической формой СДС отмечается более медленный прирост уровня TspO₂ в тканях стопы по сравнению с показателями больных нейропатической формой СДС (достигает нормальных значений только к 14 суткам с момента лечения). У больных же с ишемической формой СДС, несмотря на проводимое лечение, уровень TspO₂ остается низким и достигает субкритических значений (20,6 ± 1,6 мм рт. ст.), что свидетельствует о низкой эффективности медикаментозной коррекции ишемии у данной категории больных. Изменения показателя уровня TspO₂ у больных с различными формами СДС при применении стандартного лече-

ния представлены на рисунке 2.

При исследовании динамики изменения уровня кислородного насыщения тканей у больных, получавших стандартную терапию, выявлено, что показатель TspO₂ у больных с нейропатической и нейроишемической формой СДС практически не отличался от показателей при поступлении в стационар (и составил 61,2 ± 3,2 и 38,4 ± 2,7 мм рт. ст. соответственно), а показатели у больных с ишемической формой СДС не только не увеличивались, но и имели тенденцию к снижению. Не вызывает сомнений, что СД играет негативную роль в течении раневого процесса. Многие авторы подчеркивают замедление заживления ран, связанное в первую очередь со снижением активности фагоцитов, торможение формирования соединительной ткани и нарушение иммунного ответа на инфекционный процесс.

Таким образом, изучение особенностей течения раневого процесса является основным из направлений в решении вопроса в лечении больных с гнойно-некротическим процессом синдрома диабетиче-

Таблица 1. Динамика системных изменений тканей стопы в зависимости от формы СДС и проводимого лечения

Группы больных		Сутки с момента операции			
		Исчезновение отека	Исчезновение температурной реакции	Исчезновение гиперемии	Исчезновение инфильтрации краев раны
Основная группа (n = 41)	НСДС (n = 17)	3,1 ± 0,3*	2,6 ± 0,2*	1,1 ± 0,3*	3,6 ± 0,2*
	НИСДС (n = 15)	4,14 ± 0,2*	3,8 ± 0,5*	2,8 ± 0,5*	4,4 ± 0,4*
	ИСДС (n = 9)	9,18 ± 0,5*	7,3 ± 0,4*	5,3 ± 0,5*	8,6 ± 0,4*
Контрольная группа (n=27)	НСДС (n = 12)	6,2 ± 0,1	4,1 ± 0,9	4,7 ± 0,3	6,6 ± 0,5
	НИСДС (n = 11)	8,3 ± 0,23	9,6 ± 0,2	6,9 ± 0,1	8,2 ± 0,5
	ИСДС (n = 4)	10,1 ± 0,3	13,6 ± 1,4	7,2 ± 0,8	14,3 ± 0,6

Примечание: * p < 0,05 при сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 2. Сроки появления грануляций и краевой эпителизации ран в зависимости от проводимого лечения и формы СДС

Группы больных		Сутки с момента операции	
		Появление грануляций	Начало эпителизации
Основная группа (n = 41)	НСДС (n = 17)	3,02 ± 0,3*	8,6 ± 0,2*
	НИСДС (n = 15)	4,6 ± 0,4*	9,1 ± 0,3*
	ИСДС (n = 9)	12,8 ± 1,2*	18,2 ± 1,3*
Контрольная группа (n = 27)	НСДС (n = 12)	9,2 ± 0,1	11,6 ± 0,1
	НИСДС (n = 11)	12,8 ± 0,2	13,2 ± 0,3
	ИСДС (n = 4)	19,4 ± 1,2	23,2 ± 2,8

Примечание: * p < 0,05 при сравнении со значениями контрольной группы.



Универсальный антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Актовегин содержит физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, электролиты. Молекулярная масса органических соединений не превышает 5000 Да. Механизм действия Актовегина заключается в улучшении аэробного обмена за счет повышения поступления и утилизации кислорода и глюкозы тканями. Это ведет к стимуляции образования АТФ, нормализации энергетического метаболизма в условиях его недостаточности, улучшению обмена веществ и функционированию клетки. Активные компоненты препарата оказывают также инсулиноподобное действие. Накопленный опыт применения Актовегина у лиц, страдающих СД, свидетельствует, что на фоне лечения происходит снижение потребности в инсулине и существенно замедляется прогрессирование диабетической полинейропатии и ангиопатии.

ской стопы (ГНСДС).

Хирургическое лечение пациентов, имеющих гнойно-некротические процессы на стопе, носило «сберегательный» характер и было направлено на купирование гнойно-воспалительного процесса и сохранение опорной функции конечности.

Большинство больных было оперировано в первые 3 суток с момента поступления в стационар (59,1% больных основной группы и 58,8% пациентов контрольной группы).

Оперативное вмешательство было произведено у 27 больных, получавших традиционную терапию, и у 41 пациента из исследуемой группы, лечение которых дополнялось введением Актовегина.

В обеих группах основными оперативными вмешательствами были ампутация пальцев (26,9% в основ-

ной и 31,7% в контрольной группе), трансметатарзальные резекции стопы (23,2% в основной и 21,9 % в контрольной группе) и некрэктомии (16,3% в основной и 26,8 % в контрольной группе).

Клиническую эффективность проводимого послеоперационного лечения ран у больных с СДС оценивали по следующим параметрам: уменьшению отека в области послеоперационной раны, температурной реакции, гиперемии окружающих тканей, инфильтрации краев раны (таблица 1).

Из данных таблицы 1 следует, что применение в послеоперационном периоде Актовегина способствует вне зависимости от формы СДС более быстрому исчезновению отека стопы (3-9 сутки в основной группе и 6-10 в контрольной группе), уменьшению локальной гиперемии

стопы (1-5 сутки в основной и 4-7 сутки в контрольной группе), исчезновению инфильтрации краев раны (4-8 сутки в основной и 6-14 в контрольной группе).

Скорость заживления послеоперационных ран оценивали по срокам развития грануляционной ткани, появления грануляций (таблица 2).

При изучении данных таблицы 2 выявлено, что процессы репарации ран у больных основной группы проходили быстрее. Так, появление грануляционной ткани в ране происходило в зависимости от формы СДС на 3-12 сутки с момента оперативного лечения, у пациентов контрольной группы на 9-19 сутки, начало эпителизации выявлено в основной группе на 8-19 сутки, в контрольной – на 11-23 сутки.

ВЫВОДЫ

1. Применение Актовегина в комплексном лечении больных с различными формами СДС позволяет достоверно улучшить уровень микроциркуляции по данным TrcO₂.

2. Хирургическое лечение пациентов с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2 типа совместно с применением Актовегина позволяет стабилизировать течение раневого процесса и нормализовать сроки всех фаз раневого процесса.

3. Использование раствора Актовегина в клинической практике гнойных хирургических отделений позволяет уменьшить количество выполняемых «высоких» ампутаций. 

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. С. 382.
2. Дедов И.И. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика). М., 1995. С. 24.
3. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.К. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. С. 143.
4. Доклад комитета экспертов ВОЗ: сахарный диабет. Серия техн. доклад № 646. М., 1987. С. 68.
5. Князев Л.П., Киржатов С.И., Дзагоев Г.П. Комплексное лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей // Труды IX симпозиума по хирургической эндокринологии. Ульяновск. 1996. С. 53-55.
6. Толстых П.И., Кривихин В.Т., Луцевич Э.В. Лазерное излучение и антиоксиданты в лечении гнойно-некротических процессов нижних конечностей у больных сахарным диабетом. М., 1998. С. 120.
7. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brein P.C. The Rochester Diabetic neuropathy study: reassessment of test and criteria for diagnosis and staged severity // Neurology. 1990; Vol. 42. P. 1164-1170.
8. Gill G. V. Insulin dependent diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes, eds. Pickup G., Williams G., Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1991.
9. Kamal K., Powell R., Sumpio B. The pathobiology of diabetes mellitus: Implications for surgeons. J. Am. Coll. Surg. 1996; Vol. 183: 281-289.
10. Knox R.C., Dutch W., Blume P. Diabetic Foot Disease // International Journal of Angiology. 2000; № 9: 1-6.
11. McWhinnie D.L. Gordon A.C. et al. Rehabilitation outcome 5 years after 100 lower limb amputations ns. // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81: 1596-1599.
12. Reiber G., Boulton A.A., Tleikyte E., Boyko E. Causal pathways to lower extremity foot ulcers // Diabetes care. 1999; Vol. 22: 157-162.
13. Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Harris Ml. Cowie C. Stern MP. eds. Diabetes in America. 2nd ed. 1995. P. 95-1468.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1999.