



ГБУЗ Московской области «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», кафедра хирургии факультета усовершенствования врачей

МБУЗ «Видновская районная клиническая больница», Московская область

Московский областной центр «Диабетическая стопа», г. Видное

Оценка эффективности применения Актовегина у больных с синдромом диабетической стопы, анализ отдаленных результатов

В.Т. Кривихин, А.И. Лобаков, А.В. Чернобай, М.Е. Елисеева, Д.В. Кривихин

Адрес для переписки: Денис Вячеславович Кривихин, kdvd25@mail.ru

Изучена эффективность применения Актовегина у 282 больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы (СДС) после «малых» операций на стопе по поводу гнойно-некротических осложнений. При сравнении с контрольной группой (n = 224) отмечено, что назначение Актовегина после своевременно проведенного хирургического лечения положительно влияло на течение всех фаз раневого процесса. У обследованных больных с разными формами СДС использование в послеоперационном периоде Актовегина сопровождалось улучшением состояния микроциркуляции по данным измерения транскутанного напряжения кислорода и снижением риска высоких ампутаций конечностей в отдаленном периоде.

Ключевые слова: осложнения сахарного диабета, синдром диабетической стопы, Актовегин

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 347 млн человек в мире страдают сахарным диабетом (СД) [1]. При этом наблюдается повсеместный рост количества лиц с синдромом диабетической стопы (СДС), доля которых в России составляет 4–10% от числа всех больных СД, а в США – 3–8% [2]. Наличие

у больного СДС в 45–70 раз увеличивает риск гнойно-некротических осложнений с последующим развитием гангрены нижних конечностей [3, 4]. Около 50–70% от общего числа выполненных ампутаций нижних конечностей приходится на долю лиц с гнойно-некротическими осложнениями СДС. Летальность от гнойных осложнений СДС составляет от 6 до 22% [5–7].

Гнойные осложнения СДС могут проявляться как гнойно-некротические раны, флегмоны, гнойные остеоартриты, сухая и влажная гангрена пальцев, дистальных и проксимальных отделов стопы. Основной способ лечения – радикальное иссечение первичного гнойного очага и дренирование раны [8, 9].

Патогенез развития СДС сложен и связан с несколькими факторами риска: микро- и макроангиопатией, невропатией, остеопатией. В случае присоединения инфекции основными факторами риска гнойно-некротических осложнений являются невропатия (60–78%) и деформация стопы (63%) [10].

На фоне адаптационной перестройки эндокринно-метаболического статуса (повышение активности симпатoadренальной системы и синтеза глюкокортикоидов, нарушения липидного и углеводного обмена) возникают трофические изменения [11]. По данным литературы, невропатия служит пусковым механизмом в формировании СДС.



Основной причиной поражений нервных окончаний при СД становится повреждение капилляров, снабжающих кровью периферические нервы [12]. В основе развития диабетической невропатии лежит активация полиолового пути обмена глюкозы. Избыток глюкозы при помощи альдозоредуктазы превращается во фруктозу и сорбитол, а накопление этих веществ в нервной ткани вызывает повреждение клетки [13, 14]. Другим важным фактором повреждения нервной ткани является неферментативное и ферментативное гликозилирование белков – миелина и тубулина, приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса. Гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах [15]. Развивающийся окислительный стресс характеризуется повышением количества свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантных факторов, что приводит к повреждению нервной клетки, снижению эндоневрального кровотока и ишемии нерва [16]. Выделяют автономную (вегетативную), сенсорную и моторную невропатию [17]. Автономная невропатия приводит к «аутодесимпатизации» кровеносных сосудов и микроциркуляторной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует развитию отека (невропатический отек). Снижение вазоконстрикторного и преобладание вазодилатирующего влияния автономной нервной системы лежит в основе открытия артериовенозных шунтов. Возрастает кровоток через артериовенозные шунты в коже и костной ткани, что приводит к усилению резорбции кости и развитию остеоартропатии [18]. Сенсорная невропатия характеризуется снижением всех видов чувствительности (температурной, болевой, вибрационной), по этой причине происходит уменьшение внимания больно-

го к малым травмам стопы [19]. Моторная невропатия проявляется параличом мышц стопы с последующей ее деформацией, формированием «когтевидных» пальцев, что влечет за собой нарушение походки. При этом появляются зоны повышенного давления на отдельные участки стопы с последующим образованием зон гиперкератоза, язв, мозолей [20].

Патогенез микроангиопатии обусловлен накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина, оказывающего антиагрегантное и сосудорасширяющее действие [21]. Прогрессирующие микроангиопатии приводят к снижению эндоневрального кровотока. Вследствие прогрессирующей гипоксии энергетический метаболизм нервной ткани переходит на анаэробный гликолиз. В результате в нейронах повышается концентрация лактата. Снижение эндоневрального кровотока способствует уменьшению синтеза оксида азота, эндотелиального вазодилатирующего фактора. Данный патогенетический механизм может быть причиной артериального спазма [22]. Дисфункция эндотелия влечет за собой ослабление межклеточных соединений сосудистой

стенки и усиление адгезии форменных элементов крови, гиперкоагуляции и внутрисосудистого свертывания [23].

В лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей первостепенное значение придается коррекции гипергликемии [24].

С учетом развивающейся ишемии и тканевой гипоксии важным аспектом лечения становится применение препаратов, активизирующих метаболизм в тканях, улучшающих трофику. К числу таких лекарственных средств относится Актовегин – высокоочищенный гемодиализат из крови телят, получаемый методом ультрафильтрации. В основе действия препарата лежит органонезависимое влияние на клеточный метаболизм со способностью повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Актовегин защищает клетки от гипоксического повреждения за счет содержащихся в нем свободных аминокислот, электролитов, витаминоподобных веществ [25]. Активные компоненты препарата оказывают также инсулиноподобное действие.

Опыт применения Актовегина у больных СД свидетельствует о замедлении развития у них диабетической ангио- и невропатии. Целью настоящего исследования стало определение эффектив-

Таблица 1. Динамика состояния послеоперационной раны и окружающих тканей в зависимости от формы СДС и проводимого лечения

| Группы больных | | Уменьшение отека, сут | Уменьшение гиперемии, сут | Уменьшение температурной реакции, сут | Уменьшение инфильтрации краев раны, сут |
|------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|
| Основная группа (n = 282) | НСДС (n = 118) | 3,8 ± 0,3* | 2,6 ± 0,3* | 1,6 ± 0,4* | 3,6 ± 0,3* |
| | НИСДС (n = 108) | 4,5 ± 0,3* | 3,8 ± 0,4* | 2,6 ± 0,3* | 4,5 ± 0,4* |
| | ИСДС (n = 56) | 9,7 ± 0,4* | 7,5 ± 0,4* | 5,8 ± 0,5* | 8,2 ± 0,7* |
| Контрольная группа (n = 224) | НСДС (n = 95) | 6,6 ± 0,3 | 4,8 ± 0,7 | 4,5 ± 0,7 | 6,4 ± 0,5 |
| | НИСДС (n = 87) | 8,8 ± 0,4 | 9,6 ± 0,6 | 6,6 ± 0,5 | 8,5 ± 0,7 |
| | ИСДС (n = 39) | 10,8 ± 0,8 | 13,5 ± 0,9 | 7,8 ± 0,5 | 14,2 ± 0,9 |

Здесь и в табл. 2 и 3, на рис. 1 и 2: НСДС – невропатическая форма синдрома диабетической стопы, НИСДС – нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, ИСДС – ишемическая форма синдрома диабетической стопы.

* p < 0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 2. Сроки заживления послеоперационной раны у пациентов в зависимости от формы СДС и проводимого лечения

| Группы больных | | Появление грануляций, сут | Начало эпителизации, сут |
|------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| Основная группа (n = 282) | НСДС (n = 118) | 3,5 ± 0,4* | 8,1 ± 0,4* |
| | НИСДС (n = 108) | 4,1 ± 0,4* | 9,1 ± 0,3* |
| | ИСДС (n = 56) | 11,8 ± 1,2* | 18,2 ± 1,6* |
| Контрольная группа (n = 224) | НСДС (n = 95) | 9,2 ± 0,3 | 11,4 ± 0,4 |
| | НИСДС (n = 87) | 12,6 ± 0,6 | 14,5 ± 0,6 |
| | ИСДС (n = 39) | 19,1 ± 1,2 | 24,1 ± 2,1 |

* p < 0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.

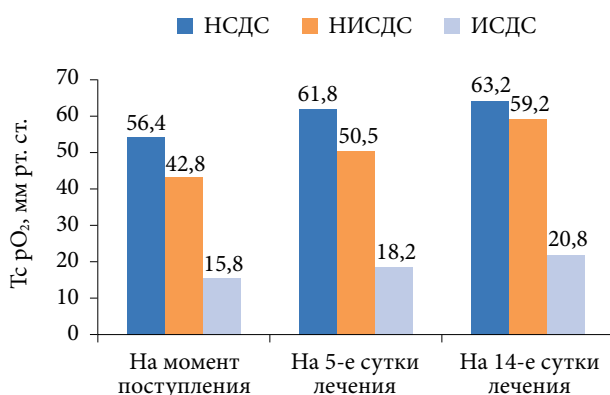


Рис. 1. Динамика Tc pO₂ в зависимости от формы СДС у больных основной группы (стандартная терапия + Актювегин)

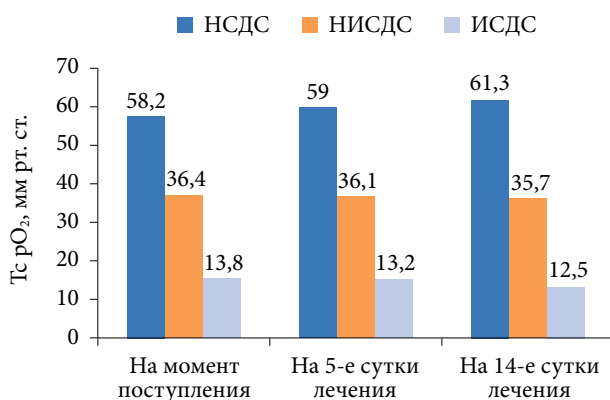


Рис. 2. Динамика уровня Tc pO₂ в зависимости от формы СДС у больных контрольной группы (стандартная терапия)

ности Актювегина у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, анализ отдаленных результатов после проведенных сберегающих операций на стопе.

Материалы и методы исследования

На базе Видновской районной клинической больницы проведен анализ отдаленных результатов лечения 506 пациентов после «малых» операций на стопе по поводу гнойно-некротических осложнений СДС в период с 2007 по 2013 г. В ходе исследования оценивали способность Актювегина предупреждать возникновение повторных гнойно-некротических осложнений у данной категории больных. Пациенты в плановом порядке каждые 4 месяца получали курс консервативной терапии, дополнительные курсы также проводились в случаях экстренных госпитализаций. Оценивали такие показатели, как динамика раневого процесса и количество повторных оперативных вмешательств.

Актювегин вводили внутривенно капельно в виде 20%-ного раствора по 2 г/сут в течение 14 дней, дальнейший прием препарата осуществлялся перорально по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в сутки в течение двух месяцев.

Основную группу составили 282 пациента, которые принимали Актювегин. В контрольную группу вошли 224 больных СД, получавших стандартную консервативную терапию без использования Актювегина.

У всех включенных в исследование больных наблюдалось тяжелое течение СД; средний возраст в основной группе составил 57,2 ± 8,4 года, в контрольной – 58,4 ± 7,6 года.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца (68,4% пациентов в основной группе, 68,6% – в контрольной), постинфарктный кардиосклероз (35,7 и 37,4% соответственно), артериальная гипертензия III степени (60,4 и 62,4% соответственно).

Все больные были прооперированы по поводу различных форм гнойно-некротических поражений на стопе: гнойно-некротических ран, флегмон стопы, гангрены пальцев и переднего отдела стопы. Соответственно выполнялись сберегающие операции на стопе (некрэктомия, вскрытие флегмон, ампутация пальцев, резекция переднего отдела стопы с фасциотомией и тендонэктомией на голени).

Тактика лечения определялась формой СДС. В обеих группах исследования преобладала невропатическая форма СДС: у 41,8% больных в основной группе, 42,6% – в контрольной.

Консервативное лечение включало проведение интенсивной инсулинотерапии, антибактериальной терапии, использование низкомолекулярных гепаринов, разгрузку пораженной конечности, местное применение антисептиков.

У больных СД с гнойно-некротическими процессами на стопе определяли транскутанное напряжение кислорода в тканях стопы (Tc pO₂).

Результаты исследования

Большинство больных, поступивших в стационар с гнойно-некротическими осложнениями СДС, были прооперированы в первые трое суток: 60,2% в основной группе и 60,8% – в контрольной.

В послеоперационном периоде у больных с СДС оценивали параметры, определяющие клиническую эффективность лечения: отек в области послеоперационной раны, близлежащих тканей; инфильтрацию краев раны; гиперемию окружающих тканей; температурную реакцию (табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что применение Актювегина в послеоперационном периоде способствует более быстрому уменьшению отека стопы, исчезновению инфильтрации краев раны, снижению выраженности локальной гиперемии и гипертермии стопы. Кроме того, у больных в группе лечения Актювегином наблюда-



Таблица 3. Оценка отдаленных результатов лечения у больных обеих групп с различными формами СДС

| Группы больных | | Количество высоких ампутаций |
|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Основная группа (n = 282) | НСДС (n = 118) | 2 (1,7%) |
| | НИСДС (n = 108) | 5 (4,6%) |
| | ИСДС (n = 56) | 7 (12,5%) |
| Контрольная группа (n = 224) | НСДС (n = 95) | 2 (2,1%) |
| | НИСДС (n = 87) | 6 (6,9%) |
| | ИСДС (n = 39) | 7 (17,9%) |

лось ускорение процессов репарации послеоперационных ран (табл. 2) по сравнению с пациентами из контрольной группы. В зависимости от формы СДС грануляционная ткань появлялась на 3–11-е сутки у больных основной группы и на 9–19-е – в контрольной, эпителизация начиналась на 8–18-е и на 11–24-е сутки соответственно.

Динамика транскутанного напряжения кислорода в тканях стопы ($Tc\ pO_2$) у больных основной и контрольной групп с различными формами СДС представлена на рис. 1 и 2.

У пациентов с невропатической формой СДС на момент поступления в стационар выявлены незначительные отклонения от нормы показателей $Tc\ pO_2$: в основной группе – $56,4 \pm 5,8$ мм рт. ст., в контрольной – $58,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. У больных с ишемической формой СДС отмечалось выраженное снижение уровня

насыщения тканей кислородом: $15,8 \pm 0,8$ и $13,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно. У лиц с нейроишемической формой СДС показатели кислородного насыщения тканей составили $42,8 \pm 2,6$ и $36,4 \pm 3,8$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно.

На фоне применения Актовегина в послеоперационном периоде у больных с невропатической формой СДС на 5-е сутки лечения отмечалось значительное повышение $Tc\ pO_2$ – до $63,2 \pm 6,4$ мм рт. ст., у пациентов с нейроишемической формой СДС уровень $Tc\ pO_2$ достиг нормальных значений к 14-м суткам. В то же время у лиц с ишемической формой СДС максимальный уровень $Tc\ pO_2$ составил $20,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., что является субкритическим показателем, поэтому данной группе больных необходимо проводить дополнительное лечение препаратами простагландинов.

У больных контрольной группы с невропатической и нейроишемической формой СДС не отмечалось выраженной положительной динамики уровня $Tc\ pO_2$, а у лиц с ишемической формой СДС, несмотря на проводимую терапию, отмечалась тенденция к его снижению.

В ходе исследования анализировали отдаленные результаты лечения больных обеих групп. В частности, оценивали уровень

высоких ампутаций на пораженных конечностях (табл. 3). Согласно данным табл. 3, наименьшее количество высоких ампутаций проведено больным основной группы с нейроишемической и ишемической формами СДС.

Заключение

В основе микрососудистых осложнений СД 2 типа лежит поражение микроциркуляторного русла, которое вызывает ишемию и тканевую гипоксию. Именно поэтому в схему лечения таких больных необходимо включать препараты, активизирующие метаболизм в тканях, улучшающие их трофику и способствующие сохранению функций в условиях хронической ишемии. Применение Актовегина в комплексном лечении пациентов с разными формами СДС статистически значимо способствует улучшению микроциркуляции, по данным исследования транскутанного напряжения кислорода на стопе. Применение Актовегина после своевременного проведенного хирургического лечения положительно влияет на течение процесса заживления послеоперационной раны. Кроме того, у пациентов с нейроишемической и ишемической формами СДС, принимавших Актовегин, отмечена тенденция к более низкому риску высоких ампутаций конечностей в отдаленном периоде. ☼

Литература

1. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9785. P. 31–40.
2. Международное соглашение по диабетической стопе / сост. Международная рабочая группа по диабетической стопе; пер. М.: Берг, 2000. 96 с.
3. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы: Атлас для врачей-эндокринологов. М., 2002. 80 с.
4. Анциферов М.Б., Плавунов Н.Ф., Чехиркина В.В., Дедов И.И. Организация специализированной медицин-
5. Абалмасов К.Г., Морозов К.М. Окклюзирующие поражения артерий дистального русла. Проблемы диагностики и лечения (часть 2) // *Анналы хирургии*. 1997. № 5. С. 21–25.
6. Дедов И.И., Анциферов М.В., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М., 1998. 143 с.
7. Larsson J., Agardh C.D., Apelqvist J., Sternstron A. Clinical characteristics in relation to final amputation level in diabetic patients with foot ulcers: a prospective study of healing below or above the ankle in 187 patients // *Foot Ankle Int*. 1995. Vol. 16. № 2. P. 69–74.



8. Гостищев В.К., Хохлов А.М., Афанасьев А.Н. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии, осложненной гнойно-некротическими поражениями стоп // Хирургия. 1999. № 8. С. 40–44.
9. Светухин А.М., Земляной А.Б. Хирургические подходы в тактике лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы // Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М., 1996.
10. Kamal K., Powell R.J., Sumpio B.E. The pathobiology of diabetes mellitus: Implications for surgeons // J. Am. Coll. Surg. 1996. Vol. 183. № 3. P. 271–289.
11. Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes // Diabetes in America / Ed. by M.I. Harris, Cowie C., Stern M.P. 2nd ed. Washington, 1995. P. 409–428.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. 1999. № 1. С. 2–8.
13. Ахунбаев М.И., Калинин А.П., Рафибеков Д.С. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей и диабетическая стопа. Бишкек, 1997. 144 с.
14. Zimny S., Dessel F., Ehren M. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 10. P. 1810–1814.
15. Авдовенко А.Л., Сажин В.П., Комкужев В.П. Дифференцированный подход к лечению диабетической стопы // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: Сборник статей конференции. М., 2001. С. 72–73.
16. Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы. Патогенез, клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
17. Гурьева И.В., Миронова И.В., Строчков И.А. и др. Значение периферической нейропатии в развитии синдрома диабетической стопы // Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М., 1996. С. 60–71.
18. Stevens M.J. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy // Diabet. Med. 1995. Vol. 12. № 4. P. 292–295.
19. TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD). Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) // Int. Angiol. 2000. Vol. 19. Suppl. 1. P. 1–304.
20. Lobmann R., Kasten G., Kasten U., Lehnert H. Association of increased plantar pressures with peripheral sensor motor and peripheral autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients // Diabetes Nutr. Metab. 2002. Vol. 5. № 3. P. 165–168.
21. Kald A., Carlsson R., Nilsson E. Major amputations in a defined population: incidence, mortality and results of the treatment // Br. J. Surg. 1989. Vol. 76. № 3. P. 308–310.
22. Неймарк М.И., Калинин А.П. Интенсивная терапия «осложненной» диабетической стопы // Проблемы эндокринологии. 2000. № 5. С. 29–32.
23. Васюков В.А., Ваульчикова О.В., Куранов И.С. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2000. № 1. С. 77–79.
24. Плюта А.В., Полатов Р.М. Возможности снижения уровня ампутации у больных с синдромом диабетической стопы при «критической» ишемии // Актуальные вопросы клинической эндокринологии: сборник научно-практических статей, посвященный 10-летию Эндокринологического центра г. Ярославля. Ярославль, 2004. С. 79–80.
25. Brecht M., de Groot H. Protection from hypoxic injury in cultured hepatocytes by glycine, alanine and serine // Amino Acids. 1994. Vol. 6. P. 25–35.

Эндокринология

Efficacy of Actovegin in patients with diabetic foot syndrome: analysis of long-term outcomes

V.T. Krivikhin, A.I. Lobakov, A.V. Chernobay, M.Ye. Yeliseyeva, D.V. Krivikhin

State-Financed Health Institution of the Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky', Surgery Department of the Postgraduate Medical School
Municipal budgetary healthcare institution 'Vidnoye District Clinical Hospital', Moscow Region
Moscow Regional Diabetic Foot Center, Vidnoye

Contact person: Denis Vyacheslavovich Krivikhin, kdv25@mail.ru

Efficacy of Actovegin was studied after minor surgical interventions in 282 diabetic patients with diabetic foot syndrome (DFS) and purulent and necrotic foot lesions. Actovegin improved wound recovery compared to the controls (without Actovegin, n = 224). Adding Actovegin to the therapy of different forms of DFS after minor surgical interventions resulted in improved microcirculation according to the data of transcutaneous oxygen tension measurement, and decreased risk of high extremity amputations during long-term follow-up.

Key words: diabetes complications, diabetic foot syndrome, Actovegin