

УДК 616.379-008.64-06+617.58-055.4-089.168

ПРИМЕНЕНИЕ ТИВОРТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А.С. Иманкулова, Д.Н. Нурманбетов, Ж.О. Белеков, Н.Э. Акматов, Р.А. Султангазиев

Рассмотрено применение Тивортина в комплексном лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет; микро- и макроангиопатия; лечение Тивортином; классификация синдрома диабетической стопы.

APPLICATION OF TIVORTIN IN MULTIMODALITY THERAPY OF NEUROISCHEMIC DIABETIC FOOT INFECTIONS

A.S. Imankulova, D.N. Nurmanbetov, Zh.O. Belekov, N.E. Akmatov, R.A. Sultangaziev

The application of Tivortin was considered in complex treatment of neuroischemic diabetic foot infections.

Key words: diabetes mellitus; micro- and macroangiopathy; Tivortin therapy; classification of diabetic foot syndrome.

Одной из нерешенных проблем современной медицины является лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (СДС). Это объясняется широким распространением сахарного диабета (СД), тяжелым его течением и осложнениями, приводящими к инвалидизации и высокой смертности. По данным Международной федерации диабета (IFD), сахарным диабетом на планете страдают более 285 млн человек. СД свойственно тотальное поражение систем кровообращения, проявляющееся изменениями макро- и микрососудистого русла, – диабетической ангиопатией, приводящей в дальнейшем к инвалидизации. Смертность от осложнений СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1–20].

Распространенность синдрома диабетической стопы в большинстве популяций составляет, по оценкам экспертов, 4–10 % всех пациентов с сахарным диабетом (Международная рабочая группа по диабетической стопе, 2000). Успехи и достижения мирового здравоохранения впечатляющи, но процент высоких ампутаций не только не снижается, но даже растет. В Европе структура ампутаций такова: экзартикуляция – 25 %, ампутация стопы и голени – 50 %, ампутация бедра – 25 %. Выделяют следующие формы СДС:

нейропатическую, ишемическую и нейроишемическую.

При *нейропатической* форме СДС причиной поражения периферических нервов является патология интраневральных сосудов, проявляющаяся в виде эндотелиальной дисфункции и приводящая к снижению кровотока в нерве и нарушению капиллярной проницаемости. При этом отмечается снижение тактильной, болевой, вибрационной, температурной чувствительности. Также присутствуют признаки диабетической дермопатии: гиперпигментация кожи, гиперкератоз подошвы, утолщение и деформация ногтей, сухость кожи.

Ишемическая форма диабетической стопы проявляется нарушением микро- и макроциркуляции крови, которая ведет к гипоксии тканей и развитию некроза и гангрены и, как следствие, к ампутациям. Диабетическая ангиопатия морфологически представляет собой атеросклероз, имеющий у больных СД ряд особенностей. СД является фактором риска атеросклероза. Потеря нормальной функции эндотелия (ЭД) – первый этап развития атеросклеротического процесса. Доказано, что в местах атеросклеротических поражений сосудов синтез и биодоступность оксида азота снижены, что провоцирует развитие вазоконстрикции. Клинически ишемическое повреждение перифери-

ческих сосудов нижних конечностей при сахарном диабете проявляется в виде зябкости, похолодания стоп, парестезии, боли, перемежающейся хромоты, чувства онемения с явлениями пастозности и отека. Основной причиной нетравматических ампутаций, частота которых превышает 50 %, является развитие гангрены или инфекционного процесса на стопе у больных сахарным диабетом.

Изменения в системе мелких сосудов, объединяемые термином “микроангиопатия”, носят функциональный и структурный характер. Характерной особенностью структурных изменений является *утолщение базальной мембраны капилляров*. Наиболее значительными функциональными нарушениями являются: повышение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические нарушения, изменение вязкости крови, нарушение функции тромбоцитов.

Важными составляющими микроангиопатии при сахарном диабете являются нарушение вязкости крови и дисфункция тромбоцитов. В основе нарушения функции тромбоцитов лежит нарушение баланса между системой простагландинов и простациклинов, а также нарушение синтеза тканевого активатора плазминогена. У пациентов с проявлениями микроангиопатии выявлено также повышение фактора Вилленбрандта, гликопротеина, синтезируемого эндотелиальными клетками, определяющего степень адгезивности тромбоцитов и эндотелиоцитов.

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции является в настоящее время одним из важных составляющих системной этиопатогенетической стратегии лечения диабетической макро- и микроангиопатии, которая заслуживает широкого применения в рутинной клинической практике всех врачей, занимающихся ведением данной категории пациентов. В качестве практического инструмента реализации данной терапевтической стратегии комплексного лечения у пациентов с диабетической макро- и микроангиопатией по праву может рассматриваться незаменимый донатор оксида азота L-аргинин (Тивортин).

Аргинин (α -амино- γ -гуанидиновалериановая кислота) – аминокислота, которая является активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма и обнаруживает в критических состояниях организма важные протекторные эффекты, в том числе и ишемического характера. Это вещество имеет антигипоксическую, мембраностабилизирующую, цитопротекторную, антиоксидантную способность и активно регулирует процессы обмена и энергообеспечения, играя при этом определен-

ную роль в поддержании гормонального баланса организма. Известно, что аргинин увеличивает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, участвует в синтезе пролина, полиамина, агматина, включается в процессы фибринолиза, сперматогенеза, ингибирует адгезию лейкоцитов. L-аргинин, являясь единственным субстратом для NO-синтазы, катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии VCAM-1 и MCP-1, предотвращая образование и развитие атеросклеротических жестянок, подавляет синтез эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. L-аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина – мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Восполнить резерв L-аргинина как незаменимого субстрата для синтеза NO в организме пациента с данной патологией, усилить NO-опосредованную эндотелий-зависимую вазодилатацию периферических артерий, а значит – улучшить клиническое состояние пациента и замедлить темпы прогрессирования поражения сосудов можно с помощью курсового применения в составе комплексной терапии препарата L-аргинина – Тивортин. Он выпускается в лекарственной форме для парентерального применения (раствор для инфузий) и в форме раствора для перорального применения с удобным дозированием (1 мерная ложка – 1 г препарата). Это позволяет применять Тивортин в комплексном лечении пациентов с данной патологией как на этапе стационарного лечения, так и в амбулаторной практике. Раствор для инфузий Тивортин вводится внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10–15 мин, потом скорость введения можно увеличить до 30 капель в минуту (максимальная суточная доза – 8 г).

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности действия Тивортин в лечении больных с нейроишемической формой СДС.

Задачи исследования – изучить результаты лечения больных с нейроишемической формой СДС и дать сравнительную оценку комплексного лечения данной категории больных традиционным методом и лечения с применением Тивортин.

Материал и методы. За период с января по ноябрь 2013 г. были обследованы 74 больных

Таблица 1 – Распределение пациентов обеих групп по полу и возрасту

Возраст, лет	Основная группа n = 38		Контрольная группа n = 36		Всего	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
30–40	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)
40–50	2 (2,7 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	3 (4,0 %)	2 (4,0 %)
50–60	9 (12,2 %)	6 (8,1 %)	8 (10,8 %)	6 (8,1 %)	17 (23 %)	12 (16,2 %)
60–70	7 (9,5 %)	8 (10,8 %)	7 (9,5 %)	8 (10,8 %)	14 (18,9 %)	16 (21,6 %)
70–80	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	1 (1,4 %)	3 (4,0 %)	3 (4,0 %)
Итого:	20 (27 %)	18 (24,3 %)	19 (25,7 %)	17 (23 %)	39 (52,7 %)	35 (47,3 %)

с СДС, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии клиники им. И.К. Ахунбаева Национального госпиталя при МЗ КР. Все больные были разделены на две группы, а также были разделены по полу и возрасту (таблица 1). В 1-ю основную группу вошли 38 (51,4 %) больных, получавших Тивортин. Во 2-ю контрольную группу вошли 36 (48,6 %) больных, лечение которых было проведено ранее принятыми вазодилататорами.

Мужчины составили 39 (52,7 %) человек, женщины – 35 (47,3 %). Возраст больных колебался от 30 до 80 лет, больных от 50 до 70 лет – преобладающее большинство. Большинство больных имели два и более сопутствующих заболевания. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 72 % больных, инфаркт миокарда в анамнезе – у 18, гипертоническая болезнь – у 49, нарушение мозгового кровотока – у 29 % больных. Состояние периферической гемодинамики и тяжесть ишемии нижних конечностей оценивали на основании данных ультразвуковой доплерографии с определением лодыжечно-плечевого индекса. Стадию ишемии определяли по классификации Покровского – Фонтейна.

По данным таблицы 2, в распределении больных с нейроишемической формой СДС больные с гангреной пальцев составили 30 (40,5 %), гангреной стопы – 9 (12,2 %), гангреной голени – 5 (6,8 %) больных. Больных с СДС без гангрены было 30 (40,5 %) человек.

Больные 1-й группы получали комплексную медикаментозную терапию с включением препаратов, улучшающих микроциркуляцию, и в первую очередь Тивортин®, р-р для инфузий 4,2%-ный во флаконах по 100 мл производства ООО «Юрия-Фарм». Как правило, доза препарата составляла 100 мл раствора в сутки. Препарат вводили внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10–15 минут, затем скорость введения увеличивали до 30 капель в минуту.

Таблица 2 – Распределение больных по характеру поражения

Диагноз		Пол	Количество больных	Итого
Больные с гангреной	Гангрена пальца (-ев)	Муж	16 (21,6 %)	30 (40,5 %)
		Жен	14 (18,9 %)	
	Гангрена стопы	Муж	5 (6,8 %)	9 (12,2 %)
		Жен	4 (5,4 %)	
	Гангрена голени	Муж	3 (4,0 %)	5 (6,8 %)
		Жен	2 (2,7 %)	
Больные без гангрены		Муж	18 (24,3 %)	30 (40,5 %)
		Жен	12 (16,2 %)	
Общее количество больных		Муж	39 (52,7 %)	74 (100 %)
		Жен	35 (47,3 %)	

Клиническая эффективность Тивортина оценивалась снижением болей вплоть до их отсутствия, уменьшением пастозности, отеков нижней конечности, исчезновением воспалительных гиперемий, активизацией грануляции тканей с последующей эпителизацией раны.

По данным таблицы 3, эффективность лечения Тивортином дает больше хороших и удовлетворительных результатов, чем при применении других препаратов. Из 38 больных, получавших Тивортин, хорошие результаты наблюдались у 23 человек. Удовлетворительные результаты наблюдались у 12 больных, неудовлетворительные – у 3 пациентов. Сравнительно, при использовании традиционной сосудорасширяющей терапии, хороший результат наблюдался лишь у 15 больных, удовлетворительный – у 13 пациентов, а неудовлетворительный – у 8 больных.

Ассоциированное применение Тивортина в лечении больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы имеет высокую специфическую ценность при наличии альтернативных оперативных методов лечения.

Таблица 3 – Сравнительная эффективность применения Тивортина у больных с нейроишемической формой СДС

Группа	Пол	Клинический результат			Общее число по полу	Итого
		хор.	удовл.	неудовл.		
Основная	Муж	12 (16,2 %)	6 (8,1 %)	2 (2,7 %)	20 (27,0 %)	38 (51,4 %)
	Жен	11 (14,9 %)	6 (8,1 %)	1 (1,4 %)	18 (24,3 %)	
Контрольная	Муж	8 (10,8 %)	7 (9,5 %)	4 (5,4 %)	19 (25,7 %)	36 (48,6 %)
	Жен	7 (9,5 %)	6 (8,1 %)	4 (5,4 %)	17 (23,0 %)	
Итого	Муж	20 (27 %)	13 (17,6 %)	6 (8,1 %)	39 (52,7 %)	74 (100 %)
	Жен	18 (24,3 %)	12 (16,2 %)	5 (6,8 %)	35 (47,3 %)	

Таблица 4 – Распределение больных по оперативным вмешательствам

Вид операции	Пол	Основная группа	Контрольная группа	Итого
Экзартикуляция	Муж	7 (9,5 %)	6 (8,1 %)	23 (31 %)
	Жен	6 (8,1 %)	4 (5,4 %)	
Ампутация стопы	Муж	1 (1,4 %)	4 (5,4 %)	8 (10,8 %)
	Жен	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	
Ампутация голени	Муж	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	5 (6,8 %)
	Жен	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	
Ампутация бедра	Муж	1 (1,4 %)	3 (4,0 %)	8 (10,8 %)
	Жен	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	
Хирургическая обработка	Муж	8 (10,8 %)	8 (10,8 %)	30 (40,5 %)
	Жен	8 (10,8 %)	6 (8,1 %)	
Итого	Муж	18 (24,3 %)	22 (29,8 %)	74 (100 %)
	Жен	18 (24,3 %)	16 (21,6 %)	

При наличии или отсутствии клинически эффективных результатов, а также при невозможности проведения сосудистых реконструктивных операций необходимым является назначение Тивортин с другими вазодилатационными средствами.

При запущенных стадиях поражения конечности и без эффективности ассоциированных методов лечения проведены оперативные вмешательства (таблица 4). Количество, характер и объем операции соответствовал характеру и степени исходного поражения части конечности вследствие ишемии и уровня поражения артерий нижних конечности. Срок проведения операции зависел от тяжести состояния больного, степени интоксикации, уровня и степени ишемии конечности, а также от вида гангрены (сухая или влажная).

Таким образом, экзартикуляции были выполнены у 23 больных, ампутация стопы выполнена 8 больным, ампутация в/3 голени – 5 больным, ам-

путация бедра выполнена 8 больным, хирургическая обработка проведена 30 больным.

Данные в ходе исследования показали значительную клиническую эффективность применения препарата Тивортин в комплексном лечении больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

Применением Тивортин в комплексном лечении больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы позволяет значительно уменьшить степень ишемии нижних конечностей, что позволяет предотвратить высокие ампутации. При применении Тивортин непереносимости и других реакций нами не было отмечено.

Литература

1. Анцыферов М.Б. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) / М.Б. Анцыферов, Г.Р. Галстян, Т.М. Миленская и др.; под ред. И.И. Дедова. М., 1995. С. 2, 24.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет / М.И. Балаболкин. М.: Медицина, 1994. С. 3–4, 165–207.
3. Бокерия Л.А. Современное состояние и перспективы использования ангиогенеза в лечении ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Н.В. Еремеева // Грудная и сердечно-сосуд. хирургия. 2000. № 2. С. 57–61.
4. Болотова Д.Г. Анализ лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / Д.Г. Болотова, С.Л. Лобанов, Б.Ю. Морозов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 4. С. 38–39.
5. Газетов Б.М. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом / Б.М. Газетов, А.П. Калинин. М.: Медицина, 1991. 256 с.
6. Дедов И.И. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение, и профилактика / И.И. Дедов, М.Б. Анцыферов, Г.Р. Галстян и др. М., 1998. С. 4–10.
7. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения / И.И. Дедов // Сахарный диабет. 1998. № 1. С. 3–6.

8. Жидков С.А. Комплексное лечение осложнений ангиопатии нижних конечностей / С.А. Жидков, Ю.В. Кузьмин, Д.В. Гомбалецкий // Мед. новости. 2003. № 6. С. 40–42.
9. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии / А.С. Ефимов; 2-е изд. М., 1989. С. 287.
10. Иващенко В.В. Диагностика и клиническое лечение диабетической стопы / В.В. Иващенко. Донецк, 1997. С. 124.
11. Кохан Е.П. Избранные лекции по ангиологии / Е.П. Кохан, И.К. Заварзина. М.: Наука, 2000. С. 383.
12. Международное соглашение по диабетической стопе. М.: Берег, 2000. 96 с.
13. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) / под. ред. И.И. Дедова. М., 1995. С. 42.
14. Покровский А.В. Ангиология и ангиохирургия: возможности и проблемы / А.В. Покровский // Мед. вестник. 1997. № 18. С. 10.
15. Пупышев М.Л. Хирургическое лечение неструктивных и деструктивных поражений стоп у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Л. Пупышев. Новосибирск, 2001. 26 с.
16. Черненко В.В. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы / В.В. Черненко, О.С. Шайдурова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 4. С. 196.
17. Adlerberth A.M., Rosengren A., Wilhelmsen L. Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-age Swedish men. A general population study // Diabetes Care. 1998. V. 21. P. 539–545.
18. Department of Health and Social Security. Blindness and partial sight in England 1969–1976. London: HMSO, 1979 (Report on Public health and Medical Subjects, N 129).
19. Hewitt D. Chronic Disease Management Registers / Ed. By A. Dawson, M. Ferrero. London: HMSO, 1996. P. 34–38.
20. Jude E.B., Boulton A.J.M. Diabetic foot // J. Beard, P. Games. Vascular and endovascular surgery. Amsterdam, 2006. P. 118–137.