

И.В. ГУРЬЕВА¹, д.м.н., профессор, О.С. ФЕДОРОВА¹, И.А. СТРОКОВ², к.м.н., Л.Т. АХМЕДЖАНОВА², к.м.н.

¹ ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы»

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

По данным экспертов ВОЗ, на 2012 г. в мире насчитывается более 340 млн больных сахарным диабетом (СД), из которых около 90% составляют пациенты с СД 2-го типа. Согласно прогнозам, к 2030 г. СД станет седьмой по частоте причиной смерти во всем мире [1]. В настоящее время СД занимает уже третье место по медико-социальной и медико-экономической значимости, поскольку с каждым годом возрастает экономический ущерб и трудовые потери вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности больных СД. Так, у больных СД гангрена и ампутация нижних конечностей встречаются в 20 раз чаще, чем в популяции [2, 3].

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, комплексная терапия, Актовегин

При СД формируется широкий спектр клинических синдромов поражения периферических нервов, в основе которых лежит нарушение метаболизма и кровоснабжения нервных волокон, обусловленное в первую очередь гипергликемией, – диабетические невропатии [4]. По данным российских и зарубежных авторов [6], диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН, хроническая генерализованная симметричная полиневропатия) – наиболее часто встречающийся тип полиневропатии при СД. Распространенность ДПН в популяции больных СД составляет от 10 до 80%. Столь широкий разброс обусловлен выбором диагностических тестов скрининга с разной степенью специфичности и воспроизводимости, отсутствием стандартизованных критериев диагностики и различиями исследуемой выборки больных СД [7, 8].

ДПН, сопровождающаяся потерей тактильной чувствительности (определенной с помощью 10 г монофиламента) и снижением вибрационной чувствительности, является прогностическим неблагоприятным фактором риска образования язв стопы [9]. Есть точка зрения, что все пациенты с ДПН вне зависимости от наличия симптомов и деформации стоп находятся в группе риска обра-

зования язвенных дефектов и развития остеоартропатии Шарко [10]. Было доказано, что снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам нижних конечностей, наблюдающееся при ДПН и определяемое при ЭМГ-исследовании, также является неблагоприятным прогностическим фактором риска образования язв стопы и смертности при СД [11].

Распространенность язв стопы в популяции больных СД составляет от 4 до 10%, ежегодная заболеваемость – 1–4%, в то время как пожизненный риск может достигать до 25% [12].

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, изданным в 2011 г. (5-й выпуск), синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Выделяют следующие формы СДС [13]:

1. Нейропатическая форма СДС:
 - трофическая язва стопы,
 - диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко).
2. Ишемическая форма СДС.
3. Нейроишемическая форма СДС.

Несмотря на значительные усилия, прилагаемые специалистами разных стран, язвы нижних конеч-

ностей продолжают являться причиной большого количества ампутаций. Более 80% ампутаций являются следствием образования язв или повреждения нижних конечностей [9].

Невропатия, наряду с атеросклерозом артерий нижних конечностей, является одним из главных факторов риска развития СДС. Одним из наиболее важных мероприятий по профилактике СДС является профилактика и лечение диабетической полиневропатии. Согласно современным представлениям, в патогенезе ДПН первостепенную роль играет ишемия нерва и гипоксия. Исследование биопсийного материала позволило выявить структурные изменения эндоневральных сосудов: утолщение базальной мембраны, дегенерацию перикцитов и гиперплазию эндотелиальных клеток. В снижение эндоневральной перфузии также вносят вклад и артериовенозные шунты. Изменения сосудов нервов, обусловленные метаболическими нарушениями вследствие СД, приводят к дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Эндотелий сосудов становится особенно уязвимым в результате дефицита главного эндотелиального дилататора – оксида азота, а также простаглицлина. Гипергликемия и дислипидемия вызывают оксидативный стресс, являющийся причиной появления конечных продуктов гликирования и активации полиолового пути обмена глюкозы. Они связаны с активацией протеинкиназы C, специальных сигнальных полимераз (PARP) и нарушением метаболизма омега-6 ненасыщенных жирных кислот. Эти факторы потенцируют действие друг друга, вызывая эндотелиальную дисфункцию и снижение перфузии нервов [14].

Исходя из результатов, полученных в ряде крупных проспективных исследований, методами лечения язвенных дефектов стоп являются компенсация углеводного обмена, разгрузка пораженной конечности, первичная обработка раневого дефекта с полным удалением некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим, ферментным или механическим путем, использование современных атравматичных перевязочных средств, соответствующих стадии раневого процесса, и при необходимости – системная антибио-

тикотерапия. Комплексное лечение СДС предполагает также использование антигипоксических и антиоксидантных средств, положительно влияющих на микроциркуляцию, в частности препарата Актовегин, представляющего собой депротеинизированный гемодериват, получаемый посредством диализа и ультрафильтрации из крови телят и содержащий более 200 низкомолекулярных компонентов весом до 5 000 Да. В состав Актовегина входят олигопептиды, нуклеозиды, аминокислоты, промежуточные продукты жирового и углеводного обмена, антиоксидантные ферменты, микроэлементы, электролиты. Поскольку препарат состоит из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме, изучить его фармакокинетические показатели невозможно.

■ По данным российских и зарубежных авторов, диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН, хроническая генерализованная симметричная полиневропатия) – наиболее часто встречающийся тип полиневропатии при СД.

Актовегин стимулирует поглощение кислорода клеткой, его утилизацию и клеточный метаболизм [15]. Помимо этого, Актовегин оказывает инсулиноподобное действие – стимуляцию транспорта глюкозы и пируватдегидрогеназы, а также окисление глюкозы [16]. Актовегин увеличивает транспорт глюкозы в клетку, действуя на мембранные белки – переносчики глюкозы GLUT1 и GLUT4, не задействуя при этом рецепторы инсулина [17]. Это имеет большое значение, поскольку эффекты Актовегина наблюдаются также при инсулиновой резистентности. Помимо этого, недавно было установлено, что Актовегин также ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы (ПАРП) – ядерного фермента, активация которого может приводить к развитию дисфункции эндотелия и диабетической полинейропатии у больных диабетом [18].

Таким образом, Актовегин, обладая инсулиноподобным действием и стимулируя клеточный метаболизм, повышает потребление кислорода и выработку энергии.

In vitro установлено, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, также увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и активных форм кислорода в клетках, причем данные эффекты носят дозозависимый характер [20].

Данные последних исследований свидетельствуют о положительном влиянии Актовегина на ядерный фактор транскрипции генов NF-kB, участвующий в механизмах нейропротекции клетки и, вероятно, защищающий ее от апоптотической гибели, но полные молекулярные и клеточные механизмы действия Актовегина пока остаются предметом будущих исследований [19].

■ Синдром диабетической стопы объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Учитывая механизм действия Актовегина, изучаемый в различных исследованиях, его нейропротективные свойства, в основе которых лежат антигипоксический и антиоксидантный эффекты, представляет интерес его использование в комплексном лечении СДС.

Еще в 1988 г. в Германии было проведено небольшое исследование, в ходе которого пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей IV стадии по классификации Фонтейна – Покровского, не подлежащим хирургическому лечению, был назначен Актовегин в комбинации с низкомолекулярными декстранами. Было отмечено снижение частоты ампутаций на 14% [21].

В 2009 г. было проведено пилотное рандомизированное открытое сравнительное 8-недельное исследование для оценки влияния препарата Актовегин на состояние ишемического синдрома в нижних конечностях (перемежающейся хромоты) у пациентов с СД 2-го типа. В исследование было включено 26 пациентов. Было показано, что последовательное лечение Актовегином в виде внутривенных вливаний в дозе 2 000 мг 1 раз в сутки (14 дней) с переходом на поддерживающий прием Актовегина в таблетках в дозе 1 200 мг/сут в 3 приема в течение 6 недель (всего 8 недель лечения) достоверно увеличивает дистанцию безболевого ходьбы у больных СД с перемежающейся хромотой. При этом статистически значимо увеличивалось время до появления болевых ощущений и утомляемости в ногах уже через 2 недели от начала лечения, а также улучшение диабетической невропатии по шкале невропатического дисфункционального счета [22].

Г.С. Кротовский и соавт. (2010) также оценивали влияние Актовегина на ишемию нижних конечностей. В исследование было включено 58 пациентов с нереконструируемыми поражениями артериального русла нижних конечностей и клинической картиной хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей, соответствующего III–IV стадиям по классификации Фонтейна – Покровского. Проводилось сравнение терапии Актовегином в виде 14 внутривенных вливаний в дозе 2 000 мг/сут в течение 14 дней и плацебо. После курса терапии Актовегином по данным дуплексного сканирования определялось статистически значимое улучшение гемодинамики нижних конечностей, а также физическое функционирование по опроснику SF-36. В группе, получавшей Актовегин, 83% пациентов субъективно отметили уменьшение жжения и потепление конечностей, появление легкости в ногах. Клинического эффекта от проведенного лечения не наблюдалось при наличии многоэтажного поражения магистрального русла: у всех больных, не отмечавших клинического улучшения, было сочетанное многоуровневое поражение артерий, IIIб и IV стадии артериальной недостаточности конечности [23].

В Клинике факультетской хирургии им. С.Р. Миротворцева КБ №3 СГМУ были проанализированы результаты хирургического лечения 240 больных с осложненными формами СДС. На фоне применения Актовегина внутривенно капельно (или внутриапериартериально путем катетеризации а. epigastrica inferior) в дозе 1 000 мг/сут в течение 14–20 дней было выявлено снижение среднесуточного уровня гликемии с первых суток его применения, отмечена ликвидация болевого синдрома на 2–3-е сутки, усиление процессов грануляции и эпителизации ран с заживлением последних [24].

В.Н. Оболенский описал результаты лечения 378 больных (221 мужчина, 157 женщин) в возрасте от 39 до 79 лет с различными стадиями диабетической ангиопатии нижних конечностей, находившихся в отделении гнойной хирургии ГКБ №13 в 1997–2002 гг. У больных, которым проводилось внутривенное введение 1 000 мг Актовегина, было отмечено снижение среднесуточного уровня гликемии с первых суток применения препарата, повлекшее за собой уменьшение суточной потребности в инсулине. Кроме того, при применении Актовегина наблюдалась быстрая ликвидация болевого синдрома (на 2–3-е сутки введения препарата) и ускорение процессов грануляции и эпителизации ран с заживлением последних в среднем на 7–8-е сутки от начала лечения [25].

Р.З. Лосевым и соавт. (2010) при сравнении непосредственных результатов эндоваскулярных вмешательств в 2 группах, одна из которых получала Актовегин в комплексном периоперационном лечении (102 пациента), а другая не получала (98 пациентов), было установлено повышение уровня чрескожного напряжения кислорода на 6–12 мм в процессе предоперационной подготовки и уменьшение клинических проявлений артериальной недостаточности в послеоперационном периоде (улучшение по шкале Rutherford). Авторы пришли к выводу о том, что применение Актовегина в дозе 1 000 мг/сут в периоперационном периоде у больных СД способствует улучшению непосредственных результатов хирургического лечения [26].

На базе отделения гнойной хирургии 15 ГКБ им. О.М. Филатова также было выполнено исследование по включению Актовегина в комплексное лечение СДС. Проанализирован опыт лечения больных за период с 2004 по 2008 г. включительно. Средний возраст больных составил $65,1 \pm 2,1$ года. Из них с нейропатической формой СДС было 32,1% (434), с нейроишемической – 67,9% (916). У большинства анализируемых больных были II–V стадии гнойно-некротического процесса по Wagner F.W. В группу сравнения вошло 1 028 пациентов с СДС, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии за период с 1998 по 2003 г. Больные в контрольной и основной группах были сопоставимы по возрасту и форме СДС.

При дистальной форме окклюзии артерий, при поражении берцовых и стопных артерий в связи с резким ограничением хирургических возможностей реваскуляризации основная роль отводилась медикаментозной коррекции ишемии. Авторами применялись препараты из группы простагландинов E1 (алпростадил), а также Актовегин. Внутривенные инфузии 10%-ного раствора Актовегина проводили в объеме 250 мл/сут. Дозировка препарата зависела от клинической картины и объема поражения конечности. В некоторых случаях дозу Актовегина увеличивали до 500 мл/сут (1 000 мг/сут).

В группе больных с хирургической коррекцией ишемии сохранить опорную функцию стопы удалось у 78,3% пациентов. У 21,7% пациентов в связи с прогрессированием ишемии были выполнены высокие ампутации конечности. В группе больных с медикаментозной коррекцией ишемии сохранить конечность удалось у 88,8% пациентов. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии высокие ампутации выполнили у 11,2% больных [27].

В Донецке (2009) также было проведено небольшое исследование по оценке эффективности Актовегина в комплексном лечении СДС. Пациенты ($n = 46$) с диабетическими язвенными поражениями стоп III–IV стадии по Wagner были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты, которым осуществлялась внутриапериартериальная лекарственная

терапия (ВАЛТ) без применения Актовегина; пациентам 2-й группы дополнительно внутриапериартериально вводился Актовегин в объеме 100 мл 10% или 20%-ного раствора. По данным Н.В. Свиридова, применение Актовегина у пациентов 2-й группы в составе ВАЛТ позволило сберечь жизнеспособность стопы в 98% случаев, при этом некрэктомии, экзартикуляции и другие «малые» операции на стопе были альтернативой высоким ампутациям нижней конечности, которые выполнены 3 больным из 1-й группы. У пациентов этой же группы чаще наблюдались осложнения в виде пролонгации течения раневого процесса и формирования акралных некрозов, увеличения частоты повторных операций в форме проксимальных (на стопе) и «больших» (на уровне голени) ампутаций нижней конечности. Высоких ампутаций на уровне бедра во 2-й группе больных, получавших Актовегин внутриапериартериально, не произошло [28].

На сегодняшний день не проведены многоцентровые плацебо-контролируемые исследования с использованием Актовегина для лечения ишемического синдрома при СД. Однако в 2009 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с последовательным назначением сначала внутривенной, а затем пероральной форм Актовегина для лечения ДПН. На 2 группы были рандомизированы 567 пациентов: 1-я группа ($n = 281$) получала внутривенные инфузии Актовегина (2 000 мг/сут) в течение 20 дней с последующим назначением на 140 дней пероральной терапии (1 800 мг/сут), 2-я группа ($n = 286$) представляла собой плацебо-контроль.

На фоне терапии Актовегином отмечено статистически значимое снижение суммы баллов по шкале TSS (общий счет симптомов невропатии) в

группе лечения по сравнению с группой плацебо ($-0,56$ [95%, доверительный интервал от $-0,85$ до $-0,27$]; $p = 0,0003$), а также по сравнению с баллами TSS до лечения ($-0,86$ [от $-1,22$ до $-0,5$]; $p < 0,0001$). Порог вибрационной чувствительности снизился на 3% по сравнению с группой плацебо (95%, доверительный интервал 0–6; $p = 0,084$) и на 5% по сравнению с показателем до лечения (1–9; $p = 0,017$). Также выявлено статистически значимое улучшение по шкале NIS-LL (шкале невропатических нарушений в ногах) и ментальной составляющей качества жизни по сравнению с группой плацебо ($p = 0,021$) [29].

■ Комплексное лечение СДС предполагает также использование антигипоксических и антиоксидантных средств, положительно влияющих на микроциркуляцию, в частности препарата Актовегин, представляющего собой депротеинизированный гемодериват, получаемый посредством диализа и ультрафильтрации из крови телят и содержащий более 200 низкомолекулярных компонентов весом до 5 000 Да.

Таким образом, учитывая антигипоксические и антиоксидантные свойства Актовегина, данные российских и зарубежных исследований, возможно включение препарата в комплексное лечение СДС, что нуждается в подтверждении результатами крупных исследований. При этом необходимо помнить о компенсации углеводного обмена, разгрузке пораженной конечности, первичной обработке раневого дефекта, использовании современных атравматичных перевязочных средств и при необходимости – системной антибиотикотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диабет. Информационный бюллетень №312. [Электронный документ] / Всемирная организация здравоохранения. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/index.html> [дата обращения: 28.10.2012].
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414(6865): 813–820.
3. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harris M.I., Cowie C.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G.E., Bennett P.H. editors. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda: National Diabetes Data Group, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995: 233–259.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.