

П.С. Маркевич², Л.Б. Маркевич², С.Ю. Даниленко³, А.Н. Плеханов¹**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОФЛАВИН»
У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**¹ ГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)² Филиал № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (Улан-Удэ)³ Республиканская клиническая больница им. Семашко (Улан-Удэ)

В данной статье приведены результаты исследований применения препарата «цитофлавин» у больных синдромом диабетической стопы, осложненном трофическими язвами I и II степени согласно классификации Wagner. Особое место уделяется интерпретации клинических и лабораторно-инструментальных показателей, в частности стимуляции репаративных процессов и сокращению средних сроков восстановления кожных покровов в области язвенных дефектов стоп I и II степени, достоверно-выраженному снижению средних показателей гликемического профиля на этапах исследования, нормализации показателей перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и каталазы) и устранению дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы сыворотки крови пациентов, улучшению клинико-инструментальных показателей кровотока: ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей, таких как средняя линейная скорость кровотока (Vaver), индекс периферического сопротивления (Ri), систоло-диастолический коэффициент (ISD) непосредственно после проведенной терапии. Также отражена динамика изменения лодыжечно-плечевого индекса с иллюстрацией клинического примера.

Ключевые слова: цитофлавин, лечение, исследования

**EXPERIENCE OF APPLICATION OF PREPARATION «CYTOFLAVIN»
IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT**P.S. Markevich², L.B. Markevich², S.J. Danilenko³, A.N. Plekhanov¹¹ The Buryat State University, Ulan-Ude² Department № 3 of 321 Military Clinical Hospital, Ulan-Ude³ Republic Clinic Hospital named after Semashko, Ulan-Ude

In given article the results of the research of application of cytoflavin in patients with a syndrome of diabetic foot complicated by trophic ulcers of the 1–2 degree according to Wagner classification are described. The main place is taken by the interpretation of clinical and laboratory and instrumental marks, such as stimulation of reparative processes and reduction middle time of restoration of skin at the ulcer defects areas of the foot of 1–2 degree, significantly expressed reduction middle marks of glycemic profile at the stages of the research, normalization of indices of lipid peroxidation (malondialdehyde and catalase) and redress the imbalance of patients' prooxidant-antioxidant system in the blood serum, improvement clinical and instrumental marks of blood flow, such as Doppler ultrasound of the arteries of the lower limbs, average linear velocity of blood flow (Vaver), peripheral resistance index (Ri), systolic-diastolic ratio (ISD) right after the taken therapy. The dynamics of the changes of ankle-brachial index illustrating the clinical example is also given.

Key words: cytoflavin, treatment, researches

По данным Российского регистра сахарного диабета (СД), частота ампутаций у больных СД составляет от 0,76 до 18,2 на 1000 больных, в среднем по стране 6,4 на 1000 больных (доля больших ампутаций среди них – 48,9–60 %). В связи с этим, проблема адекватного консервативного лечения пациентов с трофическими язвами нижних конечностей и предотвращения возможной ампутации сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения вопроса о ранней диагностике синдрома диабетической стопы, возможностей проведения профилактических методов лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка фармакотерапевтической эффективности препарата «цитофлавин» в комплексном лечении синдрома диабетической стопы на этапе возникновения трофических язв I и II степеней по классификации Wagner.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Статистический анализ средних сроков заживления трофических язв

2. Лабораторная оценка показателей гликемического профиля

3. Лабораторная оценка показателей ПОЛ

4. Оценка показателей УЗДГ артерий нижних конечностей.

Под наблюдением находилось 136 пациентов с диагнозом синдром диабетической стопы, осложненный трофическими язвами I и II степени по Wagner, т.е. не требующие хирургической коррекции. Все больные были разделены нами на 2 группы: основную (ОГ) – 76 пациентов, которые в комплексном лечении получали комбинированный препарат «Цитофлавин» и группу клинического сравнения (ГКС) (60 человек), которую составили пациенты, получавшие курс стандартной терапии. Полученные в исследовании результаты подвергали статистической обработке с использованием программы «Statistica v.6.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинической эффективностью применения препарата «цитофлавин» мы считали средние

сроки восстановления кожных покровов в области язвенных дефектов стоп, в сочетании с нормализацией лабораторных показателей (гликемический профиль, показатели ПОЛ) и показателей УЗДГ сосудов нижних конечностей (рис. 1).

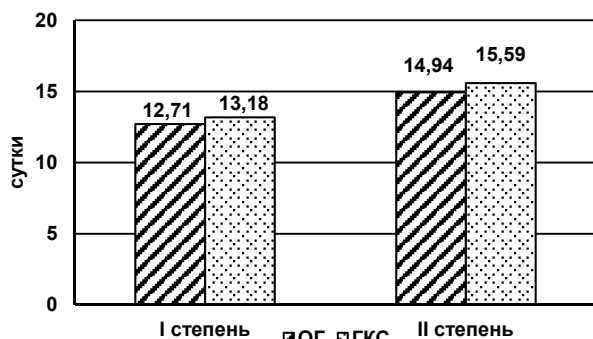


Рис. 1. Средние сроки заживления трофических язв в ОГ и ГКС. * – достоверные различия у больных с I степенью трофических язв при подсчете средних сроков заживления – $p < 0,01$, у больных со II степенью – $p < 0,01$.

Из приведенной диаграммы видно, что между группами больных имелись достоверные различия по средним срокам заживления трофических язв [4] I и II степени согласно классификации Wagner. А именно в ОГ срок лечения в среднем составил: $12,71 \pm 0,58$ суток у больных с трофическими язвами первой степени и $14,94 \pm 0,6$ суток у больных с язвами второй степени. А в ГКС срок лечения в среднем составил: $13,18 \pm 0,93$ суток у больных с трофическими язвами первой степени и $15,59 \pm 0,5$ суток у больных с язвами второй степени. Достоверное снижение показателей средних сроков лечения в основной группе обусловлено разными точками приложения цитофлавина [11] в патогенезе синдрома диабетической

стопы. В данном случае выражены гипогликемический и сосудорасширяющий эффекты.

Средние показатели гликемического профиля [6, 13]

Разница среднего уровня гликемического профиля до лечения и после в ОГ составила 1,6–1,43–1,31–1,41 (6–8–10–12 часов), а в ГКС – 1,46–1,34–1,2–0,95 (6–8–10–12 часов). Что наглядно демонстрирует разницу в полученных результатах в 0,14–0,09–0,11–0,46 (6–8–10–12 часов) между группами. Достоверная разница при лечении в ОГ также достигалась снижением доз препаратов ультракороткого, короткого и пролонгированного действия инсулина. Точкой приложения в патогенезе гипергликемии при изучении гликемического профиля в группах выступает гипогликемический эффект препарата «Цитофлавин» (рис. 2).

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Сравнительная оценка анализа влияния цитофлавина на выраженность ПОЛ и антиоксидантной защиты у исследуемых больных (средний уровень малонового диальдегида (МДА) – табл. 1, средний уровень каталазы – табл. 2).

Лабораторное обследование выявило количественное изменение продуктов ПОЛ при данной патологии [3, 5]. В ОГ оно выражалось в достоверном снижении абсолютного количества малонового диальдегида (МДА) с $14,46 \pm 2,84$ до $6,98 \pm 1,35$ мкмоль/л ($p < 0,01$). В 97 % случаев выявлено снижение абсолютного количества МДА в 2,07 раза, являющегося одним из основных показателей уровня протекания ПОЛ.

В ГКС мы наблюдали также достоверное снижение уровня МДА с $14,75 \pm 2,58$ до $11,32 \pm 1,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что составило от исходного снижение уровня абсолютного количества МДА в 1,3 раза.

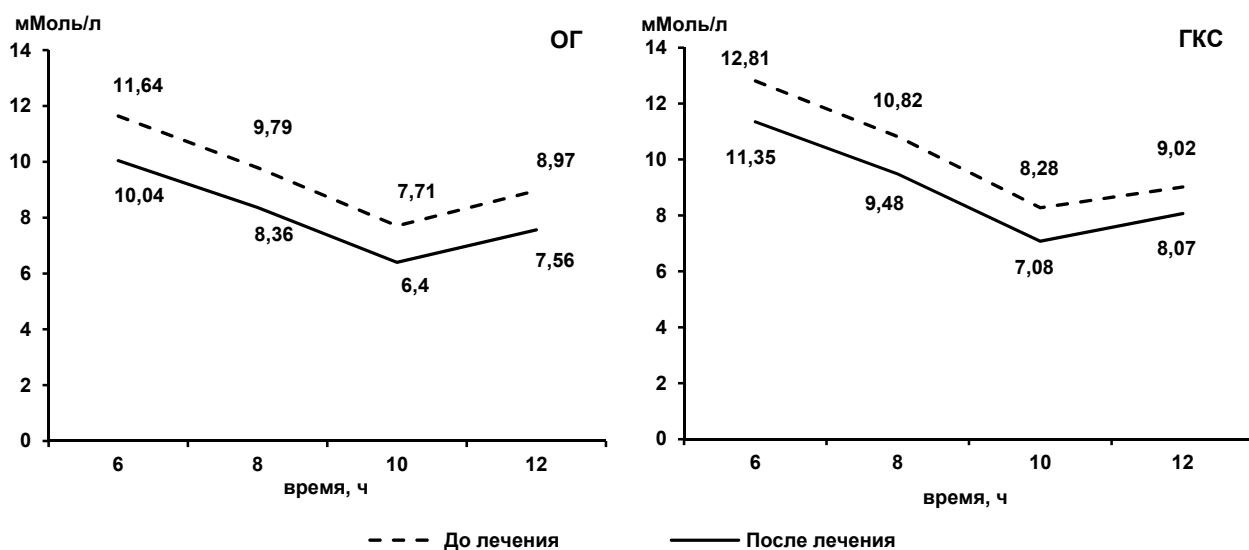


Рис. 2. Динамика гликемического профиля ОГ и ГКС. * – различия между показателями гликемического профиля больных ОГ $p < 0,01$ в каждом временном интервале у больных ГКС $p < 0,01$ в каждом временном интервале между группами

Таблица 1
Средний уровень МДА до и после лечения

	До лечения, мкмоль/л	После лечения, мкмоль/л
Основная группа	14,46 ± 2,84	6,98 ± 1,35
Группа клинического сравнения	14,75 ± 2,58	11,32 ± 1,8

Примечание: в ОГ уровень МДА до и после лечения – $p < 0,01$, в ГКС – $p < 0,01$, между группами – $p < 0,01$.

Таблица 2
Средний уровень каталазы до и после лечения

	До лечения, мкат/л	После лечения, мкат/л
Основная группа	1,46 ± 0,64	2,77 ± 0,71
Группа клинического сравнения	1,01 ± 0,19	1,41 ± 0,3

Примечание: в ОГ уровень МДА до и после лечения – $p < 0,01$, в ГКС – $p < 0,01$, между группами – $p < 0,01$.

Как показали исследования, один из компонентов, входящий в состав препарата «Цитофлавин» – рибофлавин в дозе ЕД50, способен оказывать как антиоксидантное действие (за счет поддержания системы глутатиона), так и противогипоксическое (за счет флавиновых ферментов), которые наглядно отражаются в достоверной разнице ($p < 0,01$) снижения МДА между группами (ОГ – в 2,07 раза, ГКС – в 1,3 раза).

При лабораторном исследовании больных показателей активности каталазы с синдромом диабетической стопы в 94 % случаев после комплексного лечения Цитофлавином отмечается высокозначимое повышение уровня активности каталазы за счет количественного компонента в 1,9 раза (с $1,46 \pm 0,64$ до $2,77 \pm 0,71$ мкат/л – $p < 0,01$) в ОГ, а в ГКС в 1,4 раза (с $1,01 \pm 0,19$ до $1,41 \pm 0,3$ мкат/л – $p < 0,01$).

Достоверные различия ($p < 0,01$) в активности каталазы у больных ОГ связаны с выраженным антиоксидантным действием препарата «Цитофлавин», который путем ингибирования процесса окисления липидов (блока образования свободных радикалов на мембранах клеток) «экономит» количественный потенциал фермента каталазы и, как следствие, повышает ее активность.

Динамика показателей УЗДГ артерий нижних конечностей [7, 9]

В таблице 3 представлена динамика средней линейной скорости кровотока (Vaver, см/с), индекса периферического сопротивления (Ri), систоло-диасто-

лического коэффициента (ISD) по данным УЗДГ артерий нижних конечностей больных исследуемых групп.

Из приведенных диаграмм видно, что в обеих группах после консервативного лечения трофических язв СДС по полученным результатам Vaver, Ri, ISD артерий нижних конечностей можно отметить увеличение показателей Vaver, ISD и предполагаемое закономерное уменьшение показателей Ri.

В ОГ после курсового лечения комбинированным препаратом «Цитофлавин» Vaver выросла с $14,97 \pm 0,47$ до $15,33 \pm 0,47$ см/с ($p < 0,01$), разница до и после лечения составила 0,36 см/с, а в ГКС мы получили недостоверное возрастание Vaver с $14,81 \pm 0,56$ до $14,84 \pm 0,56$ см/с ($p < 0,76$), разница до и после лечения составила 0,03 см/с.

В ОГ – средний показатель Ri снизился с $1,35 \pm 0,07$ до $1,22 \pm 0,07$ ($p < 0,01$), разница до и после лечения составила 0,13, а в ГКС – недостоверное снижение Ri с $1,33 \pm 0,06$ до $1,31 \pm 0,06$ см/с ($p < 0,052$), разница до и после лечения составила 0,02. Значение среднего показателя Ri находится в реципрокной зависимости от Vaver и ISD, то есть увеличение Vaver и ISD характеризуется снижением Ri и позволяет сделать «инструментальный» вывод об улучшении кровотока в исследуемых артериях.

В ОГ – средний показатель ISD вырос с $-4,86 \pm 0,35$ до $-4,59 \pm 0,34$ ($p < 0,01$), разница до и после лечения составила 0,27, а в ГКС – недостоверное возрастание ISD с $-4,99 \pm 0,44$ до $-4,96 \pm 0,44$ см/с ($p < 0,79$), разница до и после лечения составила 0,03.

После исследования показателей кровотока очевиден факт достоверно значимого нарастания Vaver и ISD и снижения Ri у больных ОГ ($p < 0,01$). Показатели группы клинического сравнения имеют ту же тенденцию к увеличению кровотока, хотя статистически значимой достоверности не достигли. Данный факт можно объяснить способностью Цитофлавина [12] опосредованно воздействовать на эластичность сосудов и оказывать системное вазодилатирующее действие, в нашем случае в бассейнах артерий нижних конечностей.

Клинический пример эффективности применения препарата «Цитофлавин» (Трофическая язва II степени (Wagner)) Больная С. 60 лет, диагноз: Сахарный диабет II типа, средней степени тяжести, в стадии декомпенсации. Синдром диабетической стопы. Трофическая язва II степени (Wagner) тыльной поверхности правой стопы. Диабетическая сенсорная полинейропатия. ХАН ПА. При поступлении пациентка предъявляла жалобы

Таблица 3
Показатели гемодинамики сосудистого русла по данным УЗДГ артерий нижних конечностей до и после лечения у больных исследуемых групп

	Vaver, см/с		Ri		ISD	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОГ	14,97 ± 0,47	15,33 ± 0,47	1,35 ± 0,07	1,22 ± 0,07	-4,86 ± 0,35	-4,59 ± 0,34
ГКС	14,81 ± 0,56	14,84 ± 0,56	1,33 ± 0,06	1,31 ± 0,06	-4,99 ± 0,44	-4,96 ± 0,44

Примечание: в ОГ Vaver до и после лечения – $p < 0,01$, в ГКС – $p = 0,76$, между группами – $p < 0,01$, в ОГ Ri до и после лечения – $p < 0,01$, ГКС – $p = 0,052$, между группами – $p < 0,01$, в ОГ ISD до и после лечения – $p < 0,01$, в ГКС – $p = 0,79$, между группами – $p < 0,01$.

на боли при ходьбе в правой стопе на расстояние около 500–600 метров, сухость и шелушение на тыльной поверхности правой стопы, слабость, быструю утомляемость. Страдает сахарным диабетом в течение 4 лет. В течение последних 8–10 суток на тыльной поверхности правой стопы сформировалась трофическая язва овальной формы, размером 1,0 × 0,9 × 0,3 см, общей площадью 0,71 см², со скудным серозно-гнойным отделяемым, по краям выполнена фибрином. Дно язвы выполнено вялыми грануляциями средней зернистости. Пульсация на артериях стопы (*aa. femoralis et poplitea sin.* ослаблена, *aa. dorsalis pedis et tibialis posterior*) снижена, поверхностная чувствительность стоп сохранена. В течение 10 дней пациентка получала комплексное лечение с внутривенным введением препарата «Цитофлавин» [2]. После проведенной терапии отмечались выраженные позитивные изменения, которые проявлялись в снижении уровня гликемического профиля с 12,2–10,5–8,6–9,8 до 9,2–8,6–7,4–8,4 ммоль/л, сокращению средних сроков заживления кожных покровов в области язвенного дефекта стоп до 15 суток (в ГКС – 15,59), а также возросла Vvaver с 15,1 до 15,6 см/с, снизился (Ri) с 1,36 до 1,34, и вырос (ISD) – с –4,81 до –4,45. Учитывая антигипоксический эффект цитофлавина, мы видим снижение уровня МДА с 15,14 до 7,83 мкмоль/л, что говорит о достоверном ингибировании процессов ПОЛ, и как результат, повышению уровня каталазы в сыворотке крови с 2,42 до 2,98 мкат/л, в конечном итоге приводящим к стимуляции процесса заживления трофической язвы и уменьшению сроков лечения. Данный клинический пример свидетельствует о том, что сочетание применения препарата «Цитофлавин» в комплексной терапии при СДС, способствует значительному улучшению клинического состояния больных, регрессу «диабетических» и воспалительных нарушений [1, 9, 10].

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что применение обеих методик терапии оказывает благоприятное влияние на клинические проявления сахарного диабета. Под их воздействием нормализовался уровень гликемического профиля в крови пациентов. Кроме того, улучшалась и картина заживления трофических язв у больных. Однако, достоверно лучшие результаты были получены при применении в терапии с применением препарата «Цитофлавин» в ОГ, по сравнению со стандартной терапией в ГКС.

Сведения об авторах

Маркевич Павел Сергеевич – начальник хирургического отделения Филиала № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (670040, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Жукова, 55; тел: +7-924-653-99-45; e-mail: mps.doc@mail.ru)

Маркевич Лариса Борисовна – заведующая отделением функциональной диагностики Филиала № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (670040, г. Улан-Удэ, ул. Жукова, 55; тел: +7-924-658-99-45; e-mail: mps.doc@mail.ru)

Даниленко Сергей Викторович – ординатор отделения рентген-хирургии Республиканской клинической больницы им. Семашко (670047, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел: +7-924-427-70-76; e-mail: dooctor@yandex.ru)

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Бурятия; заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского факультета ГОУ ВПО «Бурятский государственный университет»; главный врач НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД» (670002, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская 1 «б»; тел. 8-(3012)-28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Синдром диабетической стопы. – М., 2010. – 342 с.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии // Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 36 с.
3. Биличенко С.В. Антиоксидантная терапия сахарного диабета и его осложнений (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – С. 19.
4. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // Сахарный диабет. – 2011. – № 3 – С. 49–53.
5. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 43–49.
6. Гурвич М.М. Сахарный диабет: лечебное питание. – М.: Эскмо, 2010. – 301 с.
7. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина, 2005. – 197 с.
8. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения / Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1 – С. 74–79.
9. Попова Ю.С. Сахарный диабет: самые эффективные методы лечения. – СПб.: Крылов, 2010. – 156 с.
10. Прошин А.В. Показатели микроциркуляции и регионарной гемодинамики у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Клиническая медицина. Вопросы клиники, диагностики, профилактики лечения: межвуз. сб. стран СНГ. – Великий Новгород; Алматы, 2012. – Т. 20. – С. 151–159.
11. Румянцева С.А., Романцов М.Г. Влияние цитофлавина на параметры свободнорадикального гомеостаза // Врач. – 2004. – № 11. – С. 59–61.
12. Саватеева-Любимова Т.Н. Антиоксидантная активность и антинейропатическое действие цитофлавина при экспериментальном диабете // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тез. – СПб., 2009. – С. 16–17.
13. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В.Н. Оболенский [и др.] // РМЖ. – 2010. – Т. 8, № 2 (366). – С. 45–54.