

О.Б. Колотило

Буковинський державний медичний
університетЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ
РЕАМБЕРИНУ У ХВОРИХ ІЗ
СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**Ключові слова:** цукровий діабет,
нейропатична виразка, реамберин.**Резюме.** Базова загальноприйнята терапія діабетичної нейропатичної виразки 1-го і 2-го ступенів тяжкості у хворих на цукровий діабет у 45,5% випадків призводить до повного заживлення. Репарація виразки асоціюється зі зниженням інтенсивності гострофазної відповіді, яка оцінюється за зменшенням вмісту в крові С-реактивного білка (СРБ) і фібриногену, а також підсиленню фібринолітичної активності плазми. Додаткове призначення до комплексної терапії реамберину суттєво підвищувало ефективність лікування, збільшувало частоту повного загоєння нейропатичних виразок до 68,7% і скорочувало терміни лікування на 3-4 дні. Водночас реамберин сприяв значному пригніченню синтезу фібриногену та СРБ, відновленню фібринолізу і зниженню проявів оксидативного стресу. Терапевтичний ефект реамберину зумовлений його антиоксидантними властивостями і пов'язаним із цим пригніченням синтезу прозапальних цитокінів.**Вступ**

Синдром діабетичної стопи - одне з найрозповсюдженіших ускладнень цукрового діабету (ЦД), яке вважається симптомокомплексом анатомо-функціональних ушкоджень, пов'язаних із діабетичною мікроангіопатією, нейропатією, макроангіопатією судин нижніх кінцівок та остеоартропатією, що призводить до підвищеного травмування та інфікування м'яких тканин стопи, розвитку тяжких гнійно-некротичних процесів і, внаслідок цього, до ампутації нижніх кінцівок [1, 2]. Терапія нейропатичної виразки у хворих на ЦД 2 типу супроводжується закономірним зменшенням вмісту в периферичній крові реактантів гострої фази [3, 4]. Білки гострої фази є не лише ознаками запальної реакції як такої, але й можуть відігравати певну роль у формуванні виразки та виступати у ролі прогностичних маркерів її терапії. Встановлено, що компенсація вуглеводного обміну є хоча і вкрай необхідною, проте недостатньою для успішного лікування нейропатичної виразки. Одним із сучасних напрямків консервативного лікування СДС вважається антиоксидантна терапія, скерована на обмеження оксидативного стресу і зниження рівня нейротоксичних продуктів ліпопероксидації [5, 6].

Мета дослідження

Обґрунтувати ефективність реамберину, який володіє антигіпоксичною і антиоксидантною дією, на вміст реактантів гострої фази, інтенсивність ліпопероксидації і ступінь нейропатичної симптоматики при СДС.

© О.Б. Колотило. 2007

Матеріал і методи

На базі Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, Чернівецької обласної клінічної лікарні нами обстежено 27 хворих на ЦД 2 типу віком від 51 до 62 років із наявністю запальної нейропатичної виразки I - II ступенів за Вагнером (1990 р.) і терміном виникнення менше 0,5 міс. Вивчалися демографічні дані (стать, вік, тривалість основного захворювання), анамнез, клінічні прояви та перебіг захворювання, стан компенсації вуглеводного та ліпідного обміну, визначався ступінь тяжкості нейропатії, клінічні прояви, наявність виразково-некротичних уражень, їх походження (спонтанне або травматичне), наявність супутньої макроангіопатії нижніх кінцівок, стан кісток стопи, наявність проявів мікроангіопатії (зокрема, діабетичної ретинопатії і нефропатії). Хворі розподілені на 2 групи, рівноцінні за статевими, віковими та патологічними ознаками. Пацієнти першої групи (n=11) для лікування отримували антибіотикотерапію і реополіглокін (базова терапія), а пацієнтам другої групи (n=16), крім базової терапії, додатково призначено реамберин, внутрішньовенно крапельно у вигляді 1,5% розчину для інфузій по 400 мл у день, упродовж 10 днів. Теоретичним обґрунтуванням для його призначення вважали властивість реамберину посилювати ефективність традиційної терапії СДС, здатність препарату пригнічувати синтез прозапальних цитокінів.

До комплексного лікування входили також хірургічна обробка рани за показаннями та асептичні пов'язки на рану. Хворим також рекомендо-

вані заходи для забезпечення розвантаження нижніх кінцівок - від ліжкового режиму до носіння взуття з отвором у ділянці виразки та використання милиць.

Для визначення порушень вуглеводного обміну в периферичній крові та сечі вимірювали концентрацію глюкози загальноживаним біохімічним методом. З допомогою "Stat Fax 1904 Plus" визначали показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). У сироватці крові визначали рівень електролітів, білірубину, загального білка і білкових фракцій, показники лужної фосфатази, сечової кислоти, сечовини, креатиніну, амілази.

Як маркери гострої фази, вивчали вміст у периферійній крові фібриногену та С-реактивного білка (СРБ), а також активність реакції фібринолізу. Вміст С-реактивного білка в плазмі крові вимірювали турбодиметричним методом із використанням специфічної антисироватки та аналізатора фірми "Берінг" (Німеччина) згідно з рекомендаціями виробника. Вміст фібриногену в плазмі крові визначали методом Рутберга [7], а фібринолітичну активність - методом Ковальського [8].

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О.Ю. Дубініної та співавт. в модифікації І.Ф.Мешишена. Вміст у крові відновленого плутатіону визначали титраційним методом за О.В. Травіною, малонового альдегіду (без ініціації, а також з ініціацією НАДФН₂, аскорбатом) - за Ю.А. Владимировим, О.І. Арчаковим [16], дієнових кон'югатів - за І.А. Волчегорським і співавт. Рівень малонового альдегіду оцінювали з використанням тіобарбітурової кислоти за допомогою спектрофотометра "СФ-46".

Наявність периферичної нейропатії встановлювали на підставі характерних скарг хворого та зниження вібраційної чутливості, яку вимірювали з використанням градуйованого камертону.

Оцінку переносимості та клінічної ефективності терапії у всіх хворих проводили на 7-14-21-шу добу та через 3 місяці від початку лікування. Ефективність визначали за зменшенням больового синдрому, використовуючи аналогову 10-бальну шкалу, покращанням вібраційної чутливості, а за умов наявності виразково-некротичного процесу - за зникнення супутнього целюліту та набряку тканин, очищення рани від гнійних виділень, швидкості загоєння рани, відновлення структури кісток.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з урахуванням вірогідності відмінностей

за критерієм Стьюдента. Усі розрахунки виконано з використанням комп'ютерної програми Excel.

Обговорення результатів дослідження

Клініко-лабораторну характеристику хворих перед початком лікування наведено в табл. 1.

На час обстеження всі хворі перебували у стані декомпенсації ЦД, про що свідчив рівень HbA1c 11,2±1,4%, рівень глікемії натще - 11,2±1,8 ммоль/л, глікемії постпрандіальної - 14,9±2,4 ммоль/л. У всіх хворих зареєстровані виражені клінічні прояви нейропатії: біль у стані спокою, судоми та слабкість в ногах, зменшення вібраційної, тактильної, больової, температурної чутливості.

Таблиця 1
Клініко-лабораторна характеристика хворих на нейропатичну виразку перед початком лікування (M±m, n=27)

Показники	Значення
Стать, чол./жінки	11/16
Вік, роки	57,5±2,9
ІМТ, кг/м ²	27,1±2,4
Тривалість діабету, роки	11,8±4,3
Глікемія натще, ммоль/л	11,3±0,7
Глюкозурія, %	1,6±0,5
Холестерин, ммоль/л	5,7±0,6
Тригліцериди, ммоль/л	2,7±0,3
Вібраційна чутливість, ОД	3,1±0,4

Встановлено збільшення вмісту холестерину та тригліцеридів. Вібраційна чутливість у хворих знижувалася до 3,1±0,4 ОД (норма >8,0 ОД).

Через два тижні від початку лікування стан вуглеводного обміну суттєво поліпшився, особливо у хворих, які отримували реамберин (p<0,05). Рівень глікемії натще знизився в останніх до 7,23±0,3 ммоль/л (p<0,001) проти 8,46±0,5 ммоль/л (p<0,001) у пацієнтів першої групи.

Під впливом проведеного лікування на тлі компенсації вуглеводного обміну відзначалася позитивна динаміка більшості вивчених показників ліпідного обміну в обох групах хворих (табл. 2).

Частота нормалізації і поліпшення спочатку патологічних показників ліпідного обміну була досить високою і відзначалася серед усіх обстежених, однак, у хворих другої групи відсоток нормалізації і поліпшення вмісту холестерину, бета-ліпопротеїдів і тригліцеридів був помітно вищим, ніж серед пацієнтів першої групи, і діапазон

Динаміка показників ліпідного обміну в обстежених хворих на ЦД із синдромом діабетичної стопи під впливом лікування

Групи обстежених	Холестерин (ммоль/л)	Бета-ліпопротеїди (г/л)	Тригліцериди (ммоль/л)	Коефіцієнт атерогенності (ум.од.)
Перша (n=11)	5,34±0,1*	5,73±0,12*	2,82±0,18*	4,4±0,39*
	4,62±0,09	5,08±0,13	2,27±0,14	2,6±0,28
Друга (n=16)	5,21±0,1*	4,84±0,17	2,39±0,08*	3,4±0,31
	4,97±0,09	4,55±0,14	2,11±0,08	3,0±0,22

Примітка. * - $P < 0,05$ - вірогідність відмінностей на початку і наприкінці лікування. Верхній рядок - показник до лікування, нижній - після лікування. Нормальні показники вмісту холестерину в сироватці крові до 5,2 ммоль/л, бета-ліпопротеїнів - до 5,1 г/л, тригліцеридів - до 2,3 ммоль/л

цих значень становив відповідно: від 65,8 до 91,4% і 56,5 до 80,0%. Коефіцієнти атерогенності зменшувались у всіх обстежених, наближаючись до контрольних цифр, а у хворих другої групи ці зміни були вірогідними (4,42±0,39 і 2,61±0,28 ум.од.). Під впливом курортної терапії в 68,8% хворих другої групи спостерігалася позитивна динаміка білкових фракцій і А/Г коефіцієнта.

Рівень у крові малонового альдегіду (МА) зменшувався в 1,6 раза і на 26,1% нижчий щодо осіб першої групи. Пригнічення процесів ліпопероксидації відбувалося за збільшення активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази - на 51,2 та 27,3%, відповідно. Вміст у крові відновленого глутатіону дещо зменшувався, але залишався суттєво (на 72,0%) більшим, ніж у першій групі (табл. 3).

Як бачимо, лікування з використанням реамберину сприяє підвищенню активності антиоксидантних ферментів "першого ешелону" протирадикального захисту - супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, внаслідок чого зменшується вміст у крові МА і знижується вільнорадикальне навантаження на систему глутатіону.

Отже активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіонредуктази достовірно не змінювалася, тоді як активність глутатіонтрансферази зменшувалася до показників першої групи.

Перша та друга групи хворих відрізнялися й за загальним ефектом проведеної терапії. Так, у першій групі цілковите загоєння виразки відзначено в 5 з 11 осіб (45,5%), тоді як у другій - в 11 з 16 пацієнтів, тобто в 68,7% випадків. При цьому загоєння виразки при застосуванні реамберину відбувалося в середньому на 3-4 у добу раніше, ніж у хворих, які отримували базову терапію.

У разі позитивного результату терапії нейропатичної виразки відзначалося вірогідне зниження в периферичній крові вмісту білків гострої фази. Водночас характер цих змін у досліджуваних групах хворих суттєво відрізнявся. Так, при застосуванні реамберину вміст фібриногену

вірогідно зменшувався вже на 14-ту добу лікування хворих, тоді як базова терапія призвела до цього ефекту лише на 21-шу добу спостереження. Підтверджують цей факт дані, отримані при дослідженні хворих обох груп, в яких відбулося повне загоєння виразки. У випадках персистенції запального процесу рівень реактантів гострої фази суттєво не змінювався протягом усього терміну спостереження незалежно від виду терапії.

Аналогічні результати отримано і при вимірюванні вмісту в крові СР. У хворих, в яких спостерігалася цілковите загоєння виразки при застосуванні базової терапії, відчутне зниження вмісту цього білка зареєстровано вже на 14-ту добу лікувального процесу (з 5,4±0,4 до 4,1±0,2 мг/мл, $p < 0,05$). У подальшому зменшення концентрації СРБ відбувалося поступово, і на 21-шу добу дослідження вона набула значення 3,8±0,2 мг/л ($p < 0,02$). Подібний характер змін вмісту даного реактанту гострої фази встановлено також у хворих, які отримували реамберин. Проте, як і у випадку з фібриногеном, реамберин викликав більш значуще пригнічення синтезу СРБ, особливо через 10 діб після початку лікування діабетичної виразки - 3,4±0,1 мг/л, що вірогідно відрізняється від аналогічного показника у хворих першої групи ($p < 0,01$).

Окрім зазначеного, під дією реамберину відбувалося і відчутне поліпшення в пацієнтів вібраційної чутливості нервових волокон, що проявилася на 21-шу добу спостереження: на тлі базової терапії вона становила 5,1±0,3 ОД, а після додавання реамберину - 6,7±0,2 ОД ($p < 0,001$).

Нами досліджено також стан фібринолітичної активності плазми крові. У хворих обох груп перед початком лікування відзначалося значне пригнічення цієї функції, про що свідчить уповільнення лізису згортка крові в пробірці (понад 300 хв.). Розпочинаючи з 14-ої доби після лікування, у всіх хворих зареєстровано підвищення активності фібринолізу, але статистично вірогідно лише в разі застосування реамберину. Вірогідна активація цього процесу у хворих, які перебували на базовій

Таблиця 3

Вплив курсового лікування на вміст у крові малонового альдегіду, відновленого глутатіону та активність ферментів протирадикального захисту в пацієнтів із СДС (M±m)

Показники, що вивчалися	Перша група, n=11	Друга група	
		До лікування n=16	Після лікування n=16
Малоновий альдегід, мкмоль/л	3,95±0,26	4,69±0,21 P<0,05	2,92±0,08 P<0,01 P ₁ <0,001
Активність супероксиддисмутази, од/хв на г гемоглобіну	3,53±0,10	2,11±0,24 P<0,001	3,19±0,06 P<0,02 P ₁ <0,001
Активність глутатіонпероксидази, нмоль H ₂ O ₂ /хв на г гемоглобіну	157,65±6,57	141,00±4,70 P>0,05	179,50±9,14 P>0,05 P ₁ <0,001
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,93±0,01	1,84±0,10 P<0,001	1,60±0,06 P<0,001 P ₁ >0,05
Активність глюкозо-6-фосфатгідрогенази, мкмоль НАДФН ₂ /хв на г гемоглобіну	3,00±0,08	2,20±0,06 P<0,001	2,34±0,05 P<0,001 P ₁ >0,05
Активність глутатіонтрансферази, нмоль GSH/хв. на г гемоглобіну	117,19±2,08	131,30±2,74 P<0,001	116,60±3,75 P>0,05 P ₁ <0,01
Активність глутатіонредуктази, мкмоль НАДФН ₂ /хв на г гемоглобіну	2,04±0,07	2,49±0,08 P<0,001	2,40±0,07 P<0,01 P ₁ >0,05

Примітка. P - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P₁ - ступінь вірогідності різниць показників до і після лікування; n - число спостережень

терапії, відзначалася лише на 21-шу добу спостереження.

Наведені результати досліджень підтвердили, що ефективне лікування запальної реакції, притаманної діабетичній нейропатичній виразці, супроводжується закономірним зниженням у крові вмісту реактантів гострої фази. Реамберин на тлі базової терапії суттєво збільшував частоту повної регресії запального процесу за наявності діабетичної нейропатичної виразки. Отриманий ефект супроводжувався подальшим зниженням інтенсивності оксидативного стресу, пригніченням синтезу фібриногену, СРБ і суттєвим підвищенням фібринолітичної активності плазми крові порівняно з хворими, які не одержували цього препарату.

Виходячи з вищезазначених біологічних властивостей реамберину та отриманих даних, можна дійти висновку, що репарація запального процесу за наявності нейропатичної виразки зумовлена корекцією цілої низки метаболічних порушень, включаючи досягнення нормоглікемії, ліквідацію оксидативного стресу, поліпшення ліпідного обміну, відновлення периферичного кровообігу та функції нервових волокон тощо. Частково цього можна досягнути за рахунок стримування гострофазної відповіді організму хворих на ЦД, у нашому випадку, очевидно, завдяки здатності реамберину

пригнічувати синтез прозапальних цитокінів. Останнє супроводжується також зниженням концентрації фібриногену та відновленням процесів фібринолізу, що має вирішальне значення для загоювання осередків запалення. Є всі підстави вважати, що саме це відновлення елементів системи гемостазу створює всі умови для репарації нейропатичної виразки, виступаючи як причинний чинник цього явища.

Результати проведених нами досліджень свідчать, що призначення реамберину призвело до помітного скорочення часу загоєння виразково-некротичних дефектів, зменшення скарг на біль у нижніх кінцівках. Визначена позитивна динаміка самопочуття хворих та якості їх життя, що, дозволило зменшити загрозу ампутації. Частота побічних ефектів (збільшення артеріального тиску, нудота) від застосування реамберину незначна та не призвела до відміни препарату в жодному з випадків.

Висновки

1. Зниження показників гострофазної відповіді організму задовго до повної регресії запалення (за 14 днів) свідчить про ефективність проведеної терапії виразкового процесу.

2. Визначення на етапах лікування динаміки вмісту С-реактивного білка, фібриногену та

пригнічення фібринолізу можна вважати прогностичними маркерами ефекту терапії нейропатичної виразки.

3. Препарат реамберин на тлі базової терапії суттєво збільшує частоту повної регресії запального процесу. Даний ефект супроводжується вдвічі швидшим зниженням вмісту білків гострої фази у периферичній крові, зниженням інтенсивності оксидативного стресу та пригніченням синтезу фібриногену і СРБ з одночасним поліпшенням фібринолітичної активності плазми крові, а також значним поліпшенням чутливості.

4. Враховуючи ефективність і добру переносність препарату хворими, реамберин можна рекомендувати для лікування хворих на цукровий діабет із діабетичною полінейропатією за наявності синдрому діабетичної стопи, ускладненого виразково-некротичним процесом.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення віддалених результатів комплексного лікування хворих із синдромом діабетичної стопи з використанням реамберину, а також розробку методології скринінгу групи ризику синдрому діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет.

Література. 1. Williams D.R.R. The size of the problem: epidemiological and economic aspects of foot problems in diabetes. - In: The foot in diabetes. Ed. by Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.P. - John Wiley and Sons, 1999. - P.15-24. 2. Ларін О.С., Горобейко М.Б., Гирявенко О.Я. Проблема діагностики і лікування хворих із синдромом діабетичної стопи в Україні та шляхи її вирішення // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія. - 2005. - №3. - С.85-88. 3. Сацька С.В. Гуморальні маркери запального процесу за нейропатичної виразки у хворих на цукровий діабет типу 2 // Мед. перспективи. - 2004. - №1. - С.52-57. 4. Ларін О.С., Савран О.В., Сацька С.В. Реактанти гострої фази на етапах лікування нейропатичної виразки у хворих на цукровий діабет 2 типу // Пробл. ендокринної патології. - 2004. - №1. - С.11-19. 5. Kaneto H., Kajimoto Y. et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes. Possible protection of pancreatic b-cells against glucose toxicity // Diabetes. - 1999. - Vol.48. - P.2398-2406. 6. Малижєв В.О., Скибун В.М., Горлова Л.М. Деякі параметри функціонування імунної системи у хворих на діабетичну стопу // Імунологія та алергологія. - 1999. - №1-2. - С.160-165.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А.Б. Колотило

Резюме. Базовая общепринятая терапия диабетической нейропатической язвы 1-й и 2-й степени тяжести у больных сахарным диабетом в 45,5% случаев приводит к полному заживлению. Репарация язвы при этом ассоциируется со снижением интенсивности острого ответа, регистрируемой по уменьшению содержания в крови СРБ и фибриногена и усилению фибринолитической активности плазмы. Добавление к комплексной терапии реамберина существенно увеличивало эффективность лечения, повышая частоту полного заживления нейропатических язв до 68,7% и сокращая сроки излечения на 3-4 дня. Одновременно реамберин способствовал более значимому угнетению синтеза фибриногена, СРБ, восстановлению фибринолиза и снижению проявления оксидативного стресса. Постулируется, что терапевтический эффект реамберина обусловлен его антиоксидантными свойствами и связанным с этим ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: сахарный диабет, нейропатическая язва, реамберин, реактанты острой фазы.

EFFICACY OF REAMBERIN IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

О.В. Колотило

Abstract. The basic standard therapy of diabetic neuropatic ulcer of 1-2 level in patients with diabetes mellitus leads to full regeneration of inflammation in 45.5 % cases. Ulcer reparation is associated with the decrease of intensity of an acute phase response registered by decreasing content of C-reactive proteins and fibrinogen in blood and increasing in fibrinolytic activity of plasma. Addition of Reamberin to the complex therapy has significantly increased treatment efficiency, at the same time increasing frequency of full regeneration of neuropatic ulcer to 68.7% and decreasing the term of treatment by 3-4 days. Concurrently Reamberin has stimulated more significant depreciation of fibrinogen synthesis, C-reactive proteins, recovery of fibrinolysis and decrease of oxidant stress manifestations. It is postulated that Reamberin therapeutic effect is stipulated by its antioxidant characteristics and hence inhibitor activity of synthesis of antiinflammatory cytokines.

Key words: diabetes mellitus, neuropatic ulcer, reamberin, acute phase reactants.

Bukovinian State Medical University(Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2007.- Vol.6, №2.-P.45-49.

Надійшла до редакції 08.06.2007

Рецензент - доц. В.А. Маслянюк