

Возможности Цитофлавина в лечении липоидного некробиоза у подростков, больных сахарным диабетом

В.А. МУЗЬ, к. мед. н.; С.Т. ЗУБКОВА, д. мед. н., профессор; А.Я. САМСОН

/ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев/

Резюме

Досвід застосування Цитофлавіну в лікуванні ліпоїдного некробиозу у підлітків, хворих на цукровий діабет

В.А. Мюзь, С.Т. Зубкова, О.Я. Самсон

У терапії ліпоїдного некробиозу (ЛН), поряд з препаратами, що поліпшують або нормалізують вуглеводний, білковий обмін і мікроциркуляцію, важливе значення має використання препаратів метаболічної та антиоксидантної спрямованості. Доповнення базисної комплексної терапії ЛН у хворих на цукровий діабет 1-го типу метаболічним засобом Цитофлавін завдяки антиокислювальним компонентам, що входять до його складу (бурштинова кислота, інозин, нікотинамід, рибофлавін), сприяє нормалізації окислювально-відновних процесів, що призводить (при компенсації вуглеводного обміну) до прискорення регресу шкірних ушкоджень різного ступеня вираженості.

Ключові слова: підлітки, цукровий діабет, ліпоїдний некробиоз, препарат Цитофлавін, лікування

Summary

The Experience of Cytoflavin use for Treatment of Lipoid Necrobiosis in Adolescents with Type 1 Diabetes

V.A. Muz', S.T. Zubkova, O.Ya. Samson

The use of metabolic antioxidant drugs, simultaneously with drugs improving or normalizing the carbohydrate, protein metabolism and the microcirculation has a significant importance in the treatment of lipoid necrobiosis (LN). Supplementation of basic combined therapy of LN by Cytoflavin in patients with type I diabetes mellitus, due to the drug's antioxidant components (succinic acid, riboflavin, nicotinamide, riboflavin), promotes the normalization of oxidoreduction processes resulting in (under the condition of compensation of carbohydrate metabolism) accelerated regression of different skin disorders.

Key words: adolescents, diabetes mellitus, lipoid necrobiosis, Cytoflavin, treatment

Одним из кожных проявлений, возникающих у больных сахарным диабетом (СД), является липоидный некробиоз (ЛН). ЛН страдают около 1% больных СД, чаще – СД 1-го типа. Кожные изменения наблюдаются как в дебюте СД, так и при развитии его осложнений (нефропатии, нейропатии, хайропатии), они могут быть обусловлены нарушением углеводного и липидного обмена, микроциркуляторными изменениями [1, 2]. Кожные проявления ЛН чаще всего впервые появляются на фоне СД (60%), в 25% случаев они предшествуют СД и в 15% – появляются совместно с СД [3]. Среди вероятных механизмов развития связанных с СД повреждений кожи рассматриваются: диабетическая микроангиопатия, гиперкоагуляция, липоидная дистрофия коллагена, нарушение гомеостаза свободных радикалов, воспаление, травма и наследственная предрасположенность [4, 5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения при СД выделяют две клинические формы липоидного некробиоза: классическую (крупные единичные очаги поражения, которые чаще встречаются на коже передней поверхности голеней, нередко с изъязвлениями), и атипичную с двумя вариантами течения: склеродермоподобным и поверхностно-бляшечным.

Заболевание начинается с появления небольших синюшно-розовых пятен или гладких плоских узелков округлой или неправильной формы, которые имеют тенденцию к периферическому росту [6]. В дальнейшем формируются четко ограниченные вытянутые овальные бляшки размером 1–10 см и более, в которых выделяют центральную и периферические зоны. Центральная зона имеет склероподобный вид: кожа атрофирована со сглаженным рисунком, восковидно-желтой окраски, сквозь эпидермис видны расширенные сосуды дермы. Периферическая зона слегка возвышается над поверхностью в виде валикообразных синюшно-красных узелков. Больных беспокоят косметический дефект, ощущение стянутости кожи, умеренная боль в области высыпаний.

Для ЛН характерно хроническое течение. Примерно у 1/4 больных возникает изъязвление центральной зоны очагов. После заживления язв остаются втянутые рубцы.

Разнообразие патогенетических механизмов и клинических проявлений ЛН кожи у больных СД объясняет трудности в определении тактики лечения. В первую очередь, необходима коррекция углеводного обмена. В клинической практике для лечения ЛН применяют ангиопротекторы, гипербарическую оксигенацию,

КОГДА ОДИН БОЛЬШЕ ЧЕТЫРЕХ



1

>

4

Цитофлавин

- Рибоксин
- Янтарная кислота
- Рибофлавин
- Никотинамид

 **zdravo**
КОМПАНИЯ ФАРМАРКЕТИНГА

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ  ЛИНИЯ 0 800 500 1320

04051, Киев, ул. Почайнинская, 70, оф. 2,
тел.: (044) 503 78 68



Цитофлавин ампулы UA /5449/01/01
Цитофлавин таблетки UA/5449/02/01

www.zdravo.in.ua

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

локальную декомпрессию, цитостатики, липотропные средства, фибринолитические, тромболитические препараты, плазмаферез, лазерную терапию [7–11].

Несмотря на многочисленность средств, используемых при лечении ЛН, проблема достижения положительного эффекта, как и раньше, далека от разрешения.

Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что в терапии ЛН, наряду с препаратами, улучшающими или нормализующими углеводный и липидный обмен и микроциркуляцию, большое значение придается использованию препаратов метаболической и антиоксидантной направленности.

Целью данного исследования было изучение возможностей применения комплексного препарата Цитофлавин при лечении ЛН у детей подросткового возраста с СД 1-го типа.

Известно, что Цитофлавин в течение последних 8 лет нашел широкое применение при различных сосудистых заболеваниях. Благодаря своему комплексному уникальному составу (высокое содержание янтарной кислоты – 1000 мг, 2% инозина – 200 мг, 1% никотинамида – 100 мг, 0,2% рибофлавина – 20 мг) Цитофлавин оказывает выраженное влияние на коррекцию окислительных процессов организма. Янтарная кислота повышает уровень основного антиоксиданта клетки – восстановленного глутатиона. Соль янтарной кислоты – сукцинат имеет выраженные противокислительные свойства, дезактивирует пероксидазы митохондрий и повышает активность НАД-зависимых ферментов. Инозин (рибоксин) реализует свое антиоксидантное действие посредством комплекса взаимосвязанных метаболических путей. Выступая в качестве донора рибозы, инозин стимулирует активацию синтеза НАД с никотинамидом. Инозин стимулирует анаэробный гликолиз с образованием НАД⁺ и подавлением радикальных процессов, оказывает нейропротекторный эффект, потенцируя вазодилатирующее действие аденозина. Никотинамид – прямой нейропротектор, один из ферментов НАД, активирует антиоксидантные системы убихининовых оксидоредуктаз, которые защищают мембраны клеток от разрушения свободными радикалами, повышает содержание в клетках НАД и холина. Рибофлавин – кофермент, активирующий сукцинатдегидрогеназу, которая, в свою очередь, активирует альтернативные НАД метаболические пути. Рибофлавин оказывает прямое антигипоксическое воздействие, что связано с повышением активности флавинредуктаз, уровня АТФ и креатинфосфата. Он проникает через мембрану клеток независимо от уровня pH, стимулируя утилизацию янтарной кислоты и активируя систему митохондриального транспорта дикарбоновых кислот цикла Кребса, а янтарная кислота, в свою очередь, повышает трансмембранный потенциал, улучшая транспорт рибофлавина через мембрану. Действие препарата, который является метаболическим энергетическим корректором и антиоксидантом, направлено на нормализацию состояний, сопровождающихся нарушением свободнорадикального гомеостаза [12].

Цитофлавин стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активирует внутриклеточный синтез белка, улучшает утилизацию глюкозы, жирных кислот и ресинтез ГАМК. Кроме

того, он улучшает коронарное и мозговое кровообращение, активизирует метаболические процессы.

Материалы и методы исследования

Клиническую эффективность Цитофлавина у больных сахарным диабетом 1-го типа, осложненным ЛН, исследовали у 23 подростков в возрасте от 15 до 17 лет. Продолжительность СД составляла от 1 до 16 лет, ЛН – от 2 месяцев до 10 лет. У всех больных была тяжелая форма СД в состоянии субкомпенсации, доза инсулина составляла 0,9–1,2 ЕД/кг (уровень гликемии в пределах 10–16 ммоль/л, HbA_{1c} ≥9%), отмечались нарушения липидного обмена (уровень общего холестерина ≥6,3 ммоль/л). У 17 больных диагностировали II бляшечную стадию заболевания (у 2 из них – бляшки с язвами), у 6 – III атрофическую стадию кожных изменений на передней поверхности голени.

У 13 больных впервые очаг ЛН появился через 5 лет после постановки диагноза СД. Первое пятно на коже голени в первый год заболевания СД появилось у 1 пациента, при длительности СД более 10 лет – у 9 пациентов. Средний размер пятна составлял от 5 до 8 см. У 5 пациентов размеры ЛН были ≥20 см. У 1 пациентки очаг ЛН находился на передней поверхности брюшной стенки, как одно пятно.

Оценка состояния кожи нижних конечностей и туловища была проведена у всех больных. Определяли вибрационную, болевую и температурную чувствительность, пульсацию артерий нижних конечностей. Магистральное кровообращение в нижних конечностях оценивали с помощью метода реовазографии, в результате чего была констатирована I стадия изменений у 70% больных. Оценка состояния микроциркуляции проводилась методом капилляроскопии (микроскоп МБС-1) ногтевого ложа первого пальца правой стопы. По данным капилляроскопии обнаружены изменения, соответствовавшие умеренным микроциркуляторным нарушениям (II стадия): умеренный перикапиллярный отек, извитость капиллярных петель, замедленное кровообращение, расширение венозных бранш. При оценке чувствительности, основываясь на данных капилляроскопии, установили нарушения вибрационной чувствительности (4–5 баллов). Болевая и температурная чувствительность оставались без изменений.

Все больные ранее получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. В курс лечения были включены липотропные препараты, витамины группы В. Однако регресс липоидного некробиоза был неустойчивым и незначительным.

На фоне базисной терапии инсулином в качестве метаболического и антиоксидантного средства использовали препарат Цитофлавин, который выпускается в виде стерильного раствора для внутривенного введения в ампулах по 10 мл. Препарат применяли внутривенно капельно (60 капель/мин), растворяя в 400 мл физиологического раствора 1 раз в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 10 дней.

Результаты и их обсуждение

После курса лечения Цитофлавином наблюдали снижение воспалительной инфильтрации и побледнение окраски узелков

и бляшек пятен от красно-цианозной до бледно-коричневой, наряду с уменьшением их размеров. Побочных эффектов не наблюдалось.

По данным капилляроскопии ногтевого ложа первого пальца стопы регресс кожных повреждений сопровождался улучшением состояния микроциркуляции. У всех пациентов исчезал или уменьшался перикапиллярный отек, увеличивалось количество капиллярных петель в поле зрения с 16 до 25, медленный кровоток менялся на ускоренный, наблюдалось исчезновение дилатации венозных ветвей. Была установлена нормализация кровообращения в капиллярах и улучшение микроциркуляторной проницаемости.

Вибрационная чувствительность после лечения была в пределах 6–7 баллов на обеих конечностях, что указывало на уменьшение проявлений периферической нейропатии. Пульсация на артериях стоп была удовлетворительной.

Таким образом, дополнение базисной комплексной терапии ЛН у больных СД 1-го типа метаболитическим препаратом Цитофлавин благодаря антиоксидантному действию компонентов, входящих в его состав (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин), способствует нормализации окислительно-восстановительных процессов, что приводит (при условии компенсации углеводного обмена) к улучшению микроциркуляторного гомеостаза, нервной чувствительности и обуславливает ускорение регресса кожных повреждений различной степени выраженности.

Выводы

1. Использование комплексного препарата Цитофлавин способствует регрессу кожных поражений различной стадии выраженности по типу липоидного некробиоза.
2. По данным капилляроскопии уменьшение кожных проявлений сопровождалось улучшением процессов микроциркуляции и улучшением вибрационной чувствительности.

Литература

1. Necrobiosis lipidica: only a minority of patients have diabetes mellitus / E. O'Tool, U. Kennedy, J.J. Nolan [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 140. – P. 283–286.
2. Wahid Z. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus / Z. Wahid, A. Kanjee // JAMA. – 1998. – Vol. 48. – P. 304–305.
3. Palumbo P.J., Melton R.F. Peripheral vascular disease and diabetes. In: Harris M.I., Hamman R.F., eds. Bethestada, MD: National Institutes of Health; NIH Publication N 85-1468; 1985:XVI-SV20.
4. Самосюк В.А. Липоидный некробиоз: патогенез, клиника, лечение / В.А. Самосюк, Л.М. Хачукова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – №1. – С. 13–19.
5. Binazzy M. Granuloma annulare, necrobiosis lipidica and diabetic disease / M. Binazzy, V. Simonetti // Int. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 8. – P. 576–579.
6. Поляков В.А. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза / В.А. Поляков // Вестник дерматологии и венерологии. – 1983. – №6. – С. 62–63.
7. Романенко В.Н. Локальная декомпрессия в комплексном лечении больных липоидным некробиозом / В.Н. Романенко, А.Ю. Кнерцер, Т.Л. Евдокимова // Тезисы 9 Всесоюзного съезда дерматологов. – Алма-Ата, 1991. – С. 317–318.
8. Necrobiosis lipidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids / B. Bouhanick, J.L. Verret, J.P. Gouello [et al.] // Diabetes Metab. – 1998. – Vol. 24. – P. 156–159.
9. Rhodes E.L. Necrobiosis lipidica: treatment with ciclopidine / E.L. Rhodes // Acta Dermatol. Venerol. – 1986. – Vol. 66. – P. 458.
10. Treatment of necrobiosis lipidica by hyperbaric oxygen / G. Weisz, Y. Ramon, D. Waisman [et al.] // Acta Dermatol. Venerol. – 1993. – Vol. 48. – P. 304–305.
11. Зубкова С.Т. Лазерная терапия липоидного некробиоза у детей, больных сахарным диабетом / С.Т. Зубкова, В.А. Музь // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2003. – Т. 9, №2. – С. 36.
12. Биличенко С.В. Эффективность цитофлавина в терапии экспериментального диабета различного генеза / С.В. Биличенко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2006. – №1 (7). – С. 137–139.