

А.Н. БЕГМА,  
И.В. БЕГМА

Федеральное бюро  
медико-социальной  
экспертизы

# Нейротрофический аспект действия $\alpha$ -липоевой кислоты в терапии синдрома диабетической стопы

*Известно, что включение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК) в комплексное лечение диабетической полинейропатии (ДПН) обеспечивает выраженное нейропротекторное действие и достаточный энергетический метаболизм нервной ткани, восстанавливая тем самым нормальный аксональный транспорт в нервных волокнах и уменьшая тяжесть нейропатических расстройств. Назначение препарата Берлитион®300 при условии соблюдения длительности проводимого лечения на фоне компенсации СД 2 типа позволяет получить значительный клинический эффект при различных формах диабетической полинейропатии и ее последствиях в виде синдрома диабетической стопы.*

**В** основе развития большинства случаев синдрома диабетической стопы лежит диабетическая полинейропатия (ДПН). ДПН – это клиническое состояние, характеризующееся определенной симптоматикой (боль, парестезии) или проявляющееся признаками поражения периферических нервов (утрата чувствительности стоп). Как правило, клинические симптомы диабетической полинейропатии развиваются спустя 5-10 лет от начала основного заболевания (что не всегда совпадает с моментом постановки диагноза), а нарушения функционального состояния периферической нервной системы регистрируются у 60-80% больных сахарным диабетом. Частота выявляемости ДПН возрастает у больных с большей давностью диабета и степенью гипергликемии, которая являет-

ся основной причиной ее развития. Вместе с тем у некоторых пациентов с длительным течением сахарного диабета ДПН может отсутствовать, тогда как у части пациентов с небольшим стажем заболевания и относительно хорошим контролем уровня гликемии ДПН выявляется, что свидетельствует о возможном участии генетических факторов, кодирующих различные патогенетические звенья ее развития.

Считается, что улучшение контроля гликемии предотвращает прогрессирование ДПН, хотя не приводит к ее обратному развитию. Диабетическая нейропатия не только наиболее часто встречающееся позднее осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного, но и серьезный фактор риска развития других поздних осложнений этого заболевания, и прежде всего – синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии и нефропатии. Риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 2 раза, патологии почек в 17 раз, а гангрены нижних конечностей – в 20 раз. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости СД, поэтому будет возрастать количество больных со «стажем» диабета 5 и более лет, которые имеют высокий риск развития синдрома диабетической стопы.

Причиной диабетической нейропатии является прогрессирующая дегенерация афферентных и эфферентных нервных волокон в результате действия сосудистых и метаболических факторов, но ведущую роль играет гликозилирование белков нейротубулинов, которые осуществляют аксональный транспорт

и во многом определяют трофику нервных волокон и проведение нервных импульсов. Это связано с усугубляющимся угнетением нервной проводимости с последующим структурным повреждением и гибелью нейронов.

Кроме того, при хронической гипергликемии происходит избыточное образование гликированных белков в эндоневральных кровеносных сосудах, что ухудшает кровоснабжение нерва и способствует накоплению свободных радикалов. При СД происходит ослабление процессов антиоксидантной защиты, поэтому образующиеся свободные радикалы с большей интенсивностью повреждают эндотелий и нервные волокна. Большая длина периферических нервных волокон нижних конечностей (до 2 метров) определяет высокую потребность в бесперебойной подаче нервных импульсов. Если же на их пути образуется пораженный участок, то импульс до стопы не доходит. Метаболические изменения преимущественно затрагивают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают такие известные симптомы диабетической нейропатии, как парестезии и боли.

Патологической основой формирования нейропатии является нарушение функции проведения нервных импульсов аксонами периферических нервов (феномен спрутинга). Известно, что за счет проведения возбуждения по нервам обеспечивается нейротрофическое действие, в том числе поддержание целостности мышечных клеток.

Клинически диабетическая нейропатия проявляется в форме пораже-

ния периферической нервной системы и сопровождается мышечной слабостью, гипорефлексией вплоть до полного отсутствия рефлексов, онемением и парестезиями конечностей, болями в стопах и нижней части ног, преимущественно в состоянии покоя и ночью. Наиболее часто у больных выявляют жалобы на симметричное нарушение болевой, вибрационной и температурной чувствительности по типу носков и выпадение ахилловых рефлексов.

Из самых типичных, коварных и опасных нервных расстройств, подстерегающих больного диабетом, наиболее серьезным и часто встречающимся является синдром диабетической стопы. По определению ВОЗ диабетическая стопа представляет собой «инфекцию, язву и/или деструкцию мягких тканей, связанную с неврологическими нарушениями, снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести».

Синдром диабетической стопы (СДС) поражает около 8-10% больных сахарным диабетом. В 10 раз чаще СДС развивается у лиц с 2 типом сахарного диабета. При этом очень важно отметить, что у 47% больных лечение начинается позднее, чем это необходимо. Результатом являются ампутации конечностей, увеличивающие смертность больных в 2 раза и повышающие дальнейшую стоимость лечения и реабилитации больных в 3 раза. Частота нетравматических ампутаций у больных с СД в 10-15 раз выше, чем в популяции. А больничная летальность при «высоких» ампутациях составляет 45-50%. При этом 5-летняя выживаемость оставшихся в живых лишь около 50%.


Клиническая симптоматика ДПН во многом зависит от стадии развития заболевания. На ранних стадиях преобладает достаточно яркая картина. Пациенты жалуются на чувство онемения, жжение, боли, покалывания, парестезии и т.д. в стопах или голенях. При этом объективные признаки нарушения чувствительности могут быть незначительными или вообще отсутствовать. На более поздних стадиях субъективные симптомы, напротив, проявляются не так ярко, как в дебюте, однако при

объективном обследовании обнаруживаются. Жалобы пациента не всегда отражают степень тяжести ДПН, для объективной оценки необходимо провести клиническое неврологическое обследование. С этой целью наиболее широко применяются исследование различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной), а также оценка коленных и ахилловых рефлексов. При этом вибрационная чувствительность определяется с помощью градуированного камертона с частотой вибрации 128 Гц или биотензиометра в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1-го пальца). Тактильная чувствительность определяется с помощью стандартизованного 10-граммового монофиламента. Температурная чувствительность исследуется стандартным цилиндром типтерм. Изменение болевой чувствительности определяется с помощью «тупой» иглы или специальных приборов, позволяющих стандартизировать укол: неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-Wheel). Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определяются неврологическим молоточком. Для определения степени тяжести ДПН проводится количественная оценка имеющихся расстройств. Количественная оценка сенсорных расстройств может проводиться в соответствии со шкалой НДС (Нейропатический дисфункциональный счет), разработанной M.J. Young в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Однако наиболее объективной оценкой тяжести ДПН, по нашему мнению, является электромиография (ЭМГ).

Основой терапии является воздействие на главную причину, приводящую к развитию нейропатии, – оптимальный контроль гликемии. В некоторых случаях успешная компенсация основного заболевания приводит к спонтанному регрессу нейропатии. Однако достаточно часто клиницисты наблюдают рефрактерные случаи нейропатии. Нередко обнаруживается отсутствие прямой корреляции между тяжестью основного заболевания и степенью сопут-

ствующей нейропатии, а также влияние дополнительных факторов (эндогенные и экзогенные) на развитие и течение нейропатии. Поэтому другим стратегическим направлением является воздействие на известные звенья патогенеза и дополнительные факторы, влияющие на течение нейропатии. Эти мероприятия включают:

- антиоксидантную терапию;
- витаминотерапию (приоритет отдается витаминам группы В);
- вазоактивные препараты.

Основным патогенетическим методом терапии ДПН в настоящее время считается назначение препаратов из группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является липоевая (тиоктовая) кислота, в чистом виде полученная в 1951 году. Тиоктовая кислота содержится в продуктах питания: это ткани животных с высоким обменом веществ (сердце, печень, почки), а также в овощах (шпинат, брокколи, томаты, брюссельская капуста, горох). Кроме того, тиоктовая кислота может синтезироваться в митохондриях клеток человека. Позднее было установлено, что она представлена в качестве кофактора во многих полиферментных комплексах, которые катализируют окислительное декарбоксилирование ряда  $\alpha$ -кетокислот (пируват,  $\alpha$ -кетоглутарат и др.). Антиоксидантная терапия воздействует как на неврологический дефицит, так и на интенсивность болевого синдрома. Одним из наиболее эффективных антиоксидантов на данный момент признана  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), которая образуется в организме естественным путем. У людей АЛК синтезируется в печени и других тканях. Изначально АЛК была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – являются мощными антиоксидантами. В связи с тем что АЛК является как жиро-, так и водорастворимым субстратом, она обладает способностью к воздействию на оксидантный стресс в клеточных мембранах и в цитозоле. 

Целью настоящего исследования послужила оценка влияния АЛК на скорость заживления ран. Исследование проводилось у двух групп пациентов с язвенным поражением стоп при СДС. Исследование проводилось в Центре «Диабетическая стопа» в Клинике ФБ МСЭ. В основной группе комплексное лечение включало  $\alpha$ -липоевую кислоту (Берлитион®300, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим назначением 600 мг таблетированной формы в сутки в течение 4 недель. Контрольная группа пациентов получала терапию без использования этого препарата и включало так же, как и в первой группе, назначение антибактериальной терапии (1-2 препарата) с учетом определения чувствительности микрофлоры при микробиологическом исследовании посева из раны, компенсацию углеводного обмена (пероральные сахароснижающие препараты), разгрузку пораженной конечности, вазоактивную терапию у больных с нейроишемической и ишемической формами СДС (сулодексид), перевязки с антисептическими растворами.

В исследование было включено 59 больных (15 мужчин и 44 женщины). Основная группа пациентов состояла из 32 больных (9 мужчин и 23 женщины) с сахарным диабетом 1 типа у 4 пациентов, 2 типа – у 18 пациентов. Нейропатическая форма синдрома диабетической стопы диагностирована у 17 больных, нейроишемическая форма – у 13, ишемическая – у 2. Стаж диабета составил в среднем 14,8 лет. Контрольную группу составили 27 человек, из них 6 мужчин, 21 женщины. СД типа 1 – у 2 больных, 25 человек с СД типа 2. Длительность заболевания составила 15,3 лет. Нейропатической формой страдали 16 человек, ише-

мической – 1, нейроишемической – 10 человек.

Распространенность и глубина язвенных дефектов оценивалась по Вагнеру. В наше исследование включены те пациенты, язвенный дефект которых оценен как Вагнер 2-4. Нейропатия оценивалась по шкале НДС. При этом изменение болевой чувствительности определяли иглой, вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1-го пальца). Температурную чувствительность исследовали стандартным цилиндром тип-терм. Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизованного 10-граммового монофиламент. Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определялись неврологическим молоточком. Для оценки периферического кровотока проводилось доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей, с расчетом плече-лодыжечного индекса. У всех пациентов определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой 6 раз в сутки. Скорость закрытия язвенного дефекта определялась по расчету его площади и глубины в миллиметрах один раз в 3 дня в течение 4 недель. Оценку нейропатии проводили дважды: до и после лечения.

Хирургическое лечение включало первичную или вторичную радикальную обработку гнойной раны, некрэктомию, низкие ампутации.

Результаты проведенного открытого исследования продемонстрировали сокращение сроков раневого процесса на первом (фаза экссудации) и на втором (фаза грануляции) этапах в основной группе пациентов. Пациенты, получавшие Берлитион®300, отмечали улучшение общего

самочувствия больных в I группе по сравнению с контрольной. При оценке нейропатии по шкале НДС в основной группе количество баллов к концу лечения снизилось на 4,3 + 3, а в контрольной группе – на 1,4 + 2 балла. Если в группе пациентов, получающих терапию без препарата Берлитион®300, очищение раны наступало лишь к 22-27 суткам, то в основной группе раны очищались уже через 9-15 дней, то есть скорость заживления ран возрастала примерно в 1,5 + 3 раза. У больных, перенесших низкие ампутации с нейропатической формой СДС (основная группа), раньше начиналась III фаза раневого процесса (фаза эпителизации), примерно на 6-9 сутки. У больных с нейроишемической и ишемической формой СДС на фоне терапии препаратом Берлитион®300 отторжение краевых некрозов происходило к 10-14 суткам, т.е. раньше, чем у больных II группы.

Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата Берлитион®300.

Таким образом, очевидно, что включение препарата Берлитион®300 в комплексное лечение язвенных дефектов стоп у больных с СДС позволяет не только уменьшить проявления нейропатии и способствует восстановлению всех видов чувствительности, но и ускоряет заживление язвенных дефектов, уменьшает длительность заживления ран, тем самым сокращая сроки лечения больного как в стационаре, так и на этапе амбулаторного долечивания. Целесообразно также назначение препарата Берлитион®300 пациентам с длительным стажем сахарного диабета, поскольку  $\alpha$ -липоевая кислота воздействует на окислительный стресс, лежащий в основе формирования язвенно-некротических изменений. 

## Литература

1. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медикосоциальная реабилитация и организация медикосоциальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. М.: Дисс. докт. мед. наук. 2001.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998; с. 138.
3. Бегма А.Н., Бегма И.В. Современные взгляды на метаболическую терапию диабетической полинейропатии. М.: Фарматека. 2005; № 12.
4. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Метод. рекомендации. М.: Медпрактика-М. 2002; с. 36.
5. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия // М.: Медицина, 2000; с. 232.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М: Боргес. 2007; с. 198.
7. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Рагозин А.К. Перспективы клинического применения  $\alpha$ -липоевой кислоты. М., 2001.
8. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? // Antioxid Redox Signal 2005; 7(7-8): 1032-9.
9. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999; Aug; 22 (8): 1296-301.
10. Boulton A., Connor H., Cavanagh P. The foot in diabetes // UK: Wiley, 1994.
11. Malinska D, Winiarska K. Postepy Hig Med Dosw (Online). Lipoic acid: characteristics and therapeutic application // Zaklad Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski. 2005; 59: 535-43.

# Берлитион® 300

α-липоевая кислота

**АНТИОКСИДАНТ  
НУЖНОГО КАЛИБРА!**



- ❁ Восстанавливает все виды чувствительности нервных волокон<sup>1</sup>
- ❁ Улучшает эндоневральный кровоток<sup>2</sup>
- ❁ Снижает выраженность моторного дефицита<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Удовиченко О. В. «Диабетическая нейропатия и ее роль в развитии синдрома диабетической стопы», *Consilium Medicum* № 9, 2008.

<sup>2</sup>Ковражкина Е. А. «Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полинейропатии», № 2, 2004.

<sup>3</sup>Аль-Замиль М. Х. «Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии», *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* № 2, стр. 27–30, 2008.



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.