

ЛЕЧЕНИЕ ЛИПОИДНОГО НЕКРОБИОЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Зубкова С.Т., Музь В.А., Большова-Зубковская Е.В.

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко
АМН Украины, г. Киев*

При сахарном диабете (СД) наряду с поражением сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, мочеполовой систем и костно-мышечного аппарата, наблюдается также и поражение кожи. Малоизученным дерматозом является липоидный некробиоз (ЛН), который встречается, в основном, у больных сахарным диабетом [1, 2], но может проявляться и без нарушения углеводного обмена.

Французские исследователи выявили у больных СД моложе 40 лет преждевременное старение кожи, изменение ее метаболической активности, снижение биосинтеза эластина и полимеризованного коллагена при увеличении неколлагеновых белков. Авторы также обнаружили нарушение биосинтеза макромолекул в соединительной ткани кожи и десен [3].

Изменения кожи по типу дигитального склероза, сходного со склеродермией, обнаружил J.R.Seibold [4] у детей, больных инсулинозависимым СД, средний возраст которых 11,7 лет.

Гистологически ЛН характеризуется ограниченными очагами некробиоза соединительной ткани, окруженными инфильтратами, состоящими из липоидов, гистиоцитов, фибробластов, эпителиальных и гигантских многоядерных клеток. Стенки сосудов утолщены, гомогенизированы, просвет сосудов, особенно мелких, резко сужен вплоть до облитерации, в просвете -тромбы [5, 6].

Развитие ЛН связывают с диабетической микроангиопатией кожи с последующим местным нарушением трофики [7,8]. Повреждение сосудов микроциркуляторного русла может быть связано с изменениями в составе сывороточных белков и, прежде всего, с увеличением гамма-глобулинов. Дезорганизация соединительной ткани и отложение липидов, по-видимому, развивается вторично. Отложение липидов может быть связано с недостаточностью липидо-ретикулярной функции поджелудочной железы, в результате чего выде-

ляется пониженное количество липидрасщепляющих ферментов.

Согласно другой точке зрения, ЛН - своеобразное нарушение обмена веществ в коже с отложением гликогена и липидов [9]. Эти нарушения определяются особенностями обмена углеводов в коже, в частности ферментативных систем, участвующих в цикле трикарбоновых кислот. Содержание глюкозы в коже повышается из-за сниженной ее утилизации. На наш взгляд, факторами, способствующими развитию кожных поражений при СД, является увеличенное содержание сахара в коже, нарушение микроциркуляции и нервной трофики, дегидратация кожи вследствие нарушения функции потовых желез.

Таким образом, изменение метаболической активности кожи и регуляции биосинтеза липидов, морфологические нарушения, приводят к преждевременному старению кожи и возникновению дерматозов, в частности липоидного некробиоза.

Проблема лечения некробиотических изменений кожи у больных СД в настоящее время далека от решения.

Длительное время считали, что основным в лечении ЛН должно быть достижение компенсации СД. В дальнейшем, одновременно с диетой и инсулинотерапией, стали применять большие дозы витаминов А и Е, гидрокортисон, димексид, обкалывание инсулином или его введение с помощью электрофореза [6]. Использовали фонофорез мазей гидрокортизона (2,5 %), гепарина (5 %) и наблюдали кратковременное улучшение. Недостаточно эффективным было и применение комплексной терапии [10-12], включающей липотропные средства (липамид, липоевая кислота, витамины группы В).

Целью наших исследований являлось изучение регионарного кровообращения нижних конечностей, кислородного гомеостаза у детей, больных сахарным диабетом в сочетании с липоидным некробиозом и определение современных подходов в его лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Функциональное состояние периферического кровообращения было изучено у 45 больных инсулинозависимым СД (1 тип) в возрасте 8-18 лет с длительностью заболевания до 10 лет. Длительность заболевания до 1 года была у 14 % больных, у 71% — от 3 до 5 лет и у 15 % — до 10 лет. 75 % обследованных ранее использовали традиционную терапию [10-12], однако ее эффективность была незначительной.

У 43 больных СД и ЛН определялась склероподобная форма липоидного некробиоза и у 2 - кольцевидная гранулема (папулы), соответствующие трем стадиям патологического процесса по классификации Р.С. Бабаянц [13] и Н.А. Машкиллеясона и соавт. [14]: I стадия - пятно или узелок, наблюдалась у 10 больных, II стадия - бляшечная - у 31 человека, III стадия — атрофическая - у четырех лиц. У восьми из 10 человек очаги были больших размеров, с выраженной инфильтрацией, уплотнением, признаками хронического воспаления, распространялись на переднюю и боковую поверхности голени. У четырех человек наблюдалась атрофия кожи в области очагов ЛН и у пяти — язвенно-некротические изменения. 23 % больных предъявляли жалобы на зуд в области участков ЛН. Участки липоидного некробиоза у большинства больных располагались в области голени, у 25 % - одновременно в области голени и стопы. У 75 % - они были множественными (2-5 участков).

Состояние периферической гемодинамики изучали до и после первого курса лечения методами реовазографии голени с помощью реографа Р4-02 и окклюзионной венозной (окклюзионный венозный плетизмограф ЭМПА2-01) пальцевой плетизмографии (плетизмографическая приставка с воздушной передачей фирмы «Элема Шонандер»). Определяли величины следующих показателей: пульсовой кровотока голени и стопы (ПК), величину объема пульсовой волны (Vb) в области дистальной фаланги 2-го пальца стопы, объемную артериальную скорость кровотока (ОАСК) в покое и после ишемической пробы (в момент реактив-

ной гиперемии), показатель прироста (МОСК/ОСК), интенсивность прироста (МОСК/t), венозную емкость (ВЕ), скорость опорожнения вен (СОВ).

Состояние микроциркуляции оценивали методом капилляроскопии (микроскоп МБС-1) ногтевого ложа 1-го пальца правой стопы. Определяли также показатели кислородного гомеостаза путем регистрации pO_2 базального и после ишемической пробы в подкожной клетчатке голени вблизи участка ЛН. Регистрация pO_2 проводилась с помощью чешского полярографа LP-7. Оценивали величины pO_2 и их динамику, латентные периоды снижения и повышения pO_2 при ишемической пробе.

Учитывая патогенетические механизмы формирования ЛН у больных СД, изучали возможности низкоинтенсивного лазерного (ЛЗ) излучения в лечении ЛН. Лазерное воздействие осуществляли на очаги повреждения кожи и на акупунктурные точки, учитывая механизм действия последнего — увеличение гуморальных факторов защиты, стимуляцию энергетического обмена, что способствует укорочению фаз воспаления, уменьшению интерстициального и внутриклеточного отека, нормализации микроциркуляции, активизации транспортных процессов дифференцировки. Курс лечения состоял из 10-15 сеансов (экспозиция на одно пятно - 2-5 мин, при воздействии на акупунктурную точку 30-40 с). Курсы лечения повторялись 2-3 раза в году с интервалом 1-3-6 месяцев. Для лечения использовали лазерные аппараты мощностью 20-100 мВт - ЛГН - 79, Узор, Гвоздика. Обработывали следующие точки: GL₄, E36, RP_{6, 9}, T₁₄, ТВМ_{132, 160, 163}, F₂, V40, 60, TR5

У больных (10 человек в возрасте от 12 до 16 лет) с нестойким эффектом после трех курсов ЛЗ-терапии возвращалась воспалительная инфильтрация, появлялись новые узелки или увеличивались участки ЛН, а также, учитывая наличие частых декомпенсаций СД и нарушений липидного обмена, в качестве метаболической терапии дополнительно использовали альфа-липоевую (тиоктовую) кисло-ту - препарат эспа-липон, производимый

фармацевтической фирмой Эспарма, Германия. Альфа-липоевая кислота имеет широкий спектр биологического и фармакологического действия. Она участвует в качестве кофермента в процессах окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой альфа-кислот, способствует образованию

коэнзима А (КоА), ускоряет окисление жирных кислот, является антиоксидантом [15, 16]. Эспа-липон вводили в течение 10 дней внутривенно в суточной дозе 600 мг, затем на протяжении одного месяца препарат назначали по 600 мг 1 раз в сутки ежедневно в таблетированной форме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной терапии у всех больных наблюдался положительный эффект различной степени выраженности. Кожный процесс после 1-го курса ЛЗ-терапии разрешался частично: определялись побледнение участков ЛН и уменьшение воспалительной инфильтрации, уплотнение узелков. При язвенно-некротической форме — заживление язв у всех больных. При последующих двух курсах ЛЗ-терапии у 35 детей со стойкой компенсацией углеводного обмена определяли дальнейшее улучшение: у 7 больных с I стадией наступил полный регресс, у 12 человек — наблюдали уплотнение бляшек и побледнение кожи, у остальных (16 пациентов) — стабилизацию патологического кожного процесса. Однако, у 10 из 45 пациентов со II стадией ЛН в промежутках между курсами лечения опять возвращались явления воспалительной инфильтрации и уплотнение бляшек.

Через 5-10 сеансов ЛЗ-терапии у больных прекращались судороги, боли в икрах, исчезали зябкость в пальцах, ощущение онемения.

По данным окклюзионной венозной плетизмографии (табл. 1) после сеансов ЛЗ-терапии (один курс), у больных СД с исходно сниженной ОСК ($n = 12$) после лечения констатировали укорочение времени нарастания ОСК и увеличение интенсивности ее прироста (МОСК/ОСК). Увеличились показатели венозной емкости (СОВ) и скорости опорожнения вен (ВЕ).

У больных, с исходно повышенной ОСК ($n = 8$), после лечения ее величина уменьшилась, укорачивалось время нарастания ОСК. Величины показателей венозной емкости уменьшались.

Идентичная динамика наблюдалась и со стороны величин показателей тетраполярной реографии и пальцевой плетиз-

мографии. Увеличивались ПК в области голени и стопы, Vv при исходном их снижении (на 26 % и 110 %) и уменьшались при исходном их повышении (на 24 % и 33 %) (табл. 1).

Констатировалась положительная динамика и со стороны полярографических показателей. В подкожной клетчатке голени увеличились показатели pO_2 (на 200 %), а также показатель темпа снижения pO_2 . Латентные периоды изменений показателей pO_2 при ишемической пробе укорачивались (табл. 2). Указанная динамика свидетельствует об интенсификации утилизации кислорода в тканях.

Десяти больным СД детского возраста ($13 \pm 0,25$ лет) со II стадией ЛН (2-3 очага) дополнительно к ЛЗ-терапии назначался эспа-липон в связи с нестойким регрессом участков липоидного некробиоза после трех курсов ЛЗ-терапии. У 5 больных данной группы до лечения наблюдалось снижение величин бета-ли-попротеидов высокой плотности ($1,68 \pm 0,28$ г/л, при норме $> 2,5$ г/л), у двух детей регистрировали увеличение холестерина (6,9; 7,3 ммоль/л, норма $< 5,2$ ммоль/л) и у трех детей — он приближался к верхней границе нормы. У детей данной группы в промежутках между тремя курсами ЛЗ-терапии СД был де-компенсирован; сахар крови натощак был более 7 ммоль/л, в постпрандиальный период колебался между 12 и 16 ммоль/л, часто определялся ацетон.

После парентерального введения препарата эспа-липон, лазерного воздействия на участки ЛН и адекватной инсулинотерапии к концу лечения улучшился гликемический профиль (сахар крови на протяжении суток колебался в пределах 5,5 - 10,8 ммоль/л). У всех больных наступило побледнение участков ЛН (бордовая окраска участков сменилась на светло-розовую с участками светло-желтой

Таблица 1. Динамика показателей ОКВП и РВГ под влиянием лазерной терапии у больных сахарным диабетом с липоидным некробиозом (M±m)

Показатели	Группы больных СД, n=20			
		До лечения	После лечения	P
ОСК мл/100 мл тк. мин	1.	1,31 ± 0,16	2,81 ± 0,34	<0,001
	2.	4,14 ± 0,54	2,08 ± 0,40	<0,001
МОСК мл/100 мл тк. мин	1.	14,00 ± 0,95	13,70 ± 0,64	>0,1
	2.	19,00 ± 2,15	12,00 ± 1,89	<0,05
t м.н. с	1.	7,53 ± 0,35	5,85 ± 0,28	<0,001
	2.	9,13 ± 0,10	8,05 ± 0,13	<0,001
МОСК/ОСК отн. ед.	1.	6,68 ± 0,45	5,87 ± 0,95	>0,05
	2.	4,75 ± 0,88	6,00 ± 1,04	>0,05
МОСК/м.к. мл/100 мл тк. мин/с	1.	2,00 ± 0,28	2,88 ± 0,21	<0,05
	2.	2,11 ± 0,33	2,90 ± 0,18	<0,05
ВЕ мл	1.	1,20 ± 0,15	1,75 ± 0,18	<0,01
	2.	1,87 ± 0,19	1,17 ± 0,07	<0,01
СОВ мл/100 мл тк. мин	1.	20,69 ± 1,83	28,40 ± 2,46	<0,001
	2.	32,45 ± 2,67	24,5 ± 1,84	<0,05
ПК голень мл	1.	5,25 ± 0,53	6,66 ± 0,44	<0,05
	2.	9,80 ± 0,74	7,53 ± 0,59	<0,05
ПК стопа мл	1.	0,58 ± 0,08	0,85 ± 0,07	<0,05
	2.			
Vв мм ³	1.	2,30 ± 0,30	4,83 ± 1,03	<0,001
	2.	6,23 ± 0,83	4,23 ± 0,54	<0,05

Примечание: 1. – сниженные исходные показатели
 2. – повышенные исходные показатели
 P – достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 2. Динамика полярографических показателей у больных сахарным диабетом с липоидным некробиозом под влиянием лазерной терапии (M±m)

Этапы исследования	pO ₂ исходный кПа	ЛП снижения pO ₂ , с	ЛП повышения pO ₂ , с	Темп снижения, кПа/с
До лечения, n = 10	2,22 ± 0,27	90,00 ± 13,24	30,66 ± 4,14	2,12 ± 0,42
После лечения, n = 10	6,76 ± 1,07	35,66 ± 2,45	16,33 ± 1,65	5,31 ± 0,85
P	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,001

Примечание: P – достоверность различия показателей до и после лечения;
 ЛП - латентный период.

окраски в центре), исчезла краевая инфильтрация и отечность. Прекратились утомляемость и судороги в голенях.

После лечения наблюдали прирост величины кровенаполнения сосудов голеней на 35 %: РИ до лечения ($0,71 \pm 0,08$) отн. ед., после лечения - ($0,98 \pm 0,03$) отн. ед.; $P < 0,05$; коррекцию величин объемной артериальной скорости кровотока. Улучшались показатели микроциркуляции по данным капилляроскопии: у всех пациентов исчезал или уменьшался перикапиллярный отек, увеличивалось количество капиллярных петель в поле зрения с 16 до 25, замедленный кровоток сменялся ускоренным. Умеренно выраженные нарушения функции микроциркуляторного русла сменились незначительными. При последующем поступлении детей в стационар через 6 месяцев ухудшения со стороны

участков ЛН не произошло, величины показателей липидного обмена и гликемии были в пределах нормы: ЛПВП - ($2,2 \pm 0,23$) г/л; ЛПНП - ($0,98 \pm 0,16$) г/л, холестерин - ($4,5 \pm 0,38$) ммол/л.

Таким образом, у большинства детей, больных СД 1 типа с сопутствующим ЛН кожи голеней, лазерная терапия способствовала улучшению регионарного кровообращения, нормализации утилизации кислорода, что приводило к стабилизации или регрессу патологического процесса. Эспа-липон, назначенный совместно с лазерной терапией при резистентности к последней, способствовал более быстрому регрессу липоидного некробиоза благодаря воздействию на липидный и углеводный обмен, что наряду с улучшением общего метаболизма усиливало действие лазерного излучения.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная низкоинтенсивная лазерная терапия (воздействие на очаги липоидного некробиоза и аку-пунктурные точки) на фоне компенсации углеводного обмена способствует, при повторяемых курсах лечения, регрессу или стабилизации патологического процесса.

2. Дополнение лазерной терапии эспалилоном (600 мг внутривенно, №10 с последующим пероральным приемом по 600 мг один раз в день в течение одного месяца) при нарушениях липидного обмена в условиях долгосрочной компенсации углеводного обмена ускоряет процессы регрессии липоидного некробиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jahr U., Sodemann K., Kirsch G. et al. Untersuchungen zur peripheren Durchblutung bei Patienten mit Necrobiosis lipoidica diabetorum // Z. ges. Inn. Med. - 1983. - Bd. 34, N 22. - P. 681-685.

2. De Silva B.D., Schofield O.M., Walker J.D. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes // Br. J. Dermatol. - 1999. - Vol. 141, N3. - P. 593-594.

3. Maurel E., Bouissou H., Peibagge M.T. et al. Tissu conjonctif cutane du diabetique. Etudes histologique, ultrastructurale et biochimique // Rev. franc. Endocr. Clin. - 1979. - Vol. 20, N1. - P. 61-75.

4. Seibold J.R. Digital sclerosis in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Arthr. And Rheum. - 1982. - Vol. 25, N11. - P. 1357-1362.

5. Fitzpatrick T.V. Dermatologic lesions and diseases associated with diabetes //

Diabetes / Ed. By R.H.Williams. New York: Hoeber, Harper Brothers, 1962. - P. 623-641.

6. Михайлова Е.В., Перельгина А.А., Кудинова А.О., Кирьянова И.Ю. Применение диметилсульфоксида при липоидном некробиозе у больных сахарным диабетом // Сов. мед. - 1981. - № 5. - С. 95.

7. Поляков В.А. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза // Вести, дерматол. и венерол. - 1983. - № 6. - С. 62-63.

8. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи. — К.: Здоров'я, 1988. - 301 с.

9. De la Torre C, Losada A., Cruces M.J. Necrobiosis lipoidica: a case with prominent cholesterol clefting and transepithelial elimination // Am. J. Dermatopathol. - 1999. - Vol. 21, N6. - P. 575-577.

10. Владимиров В.В. Материалы к патогенезу и терапии липоидного некробиоза:

Автореф. дис. к. м. н. - М., 1971. - 17 с.

11. Петридис П., Вайсе Л. Сахарный диабет. - М.: Медицина, 1980. - 199 с
12. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. - К.: Здоров'я, 1983.-224 с.
13. Бабаянц Р.С., Владимиров В.В., Ко-льева Т.Н., Пауков В.С. Клинико-морфологические аспекты липоидного некробиоза // Вести дерматол, и венерол. - 1973. -№ 7. - С. 3-8.
14. Машкиллейсон И.А., Зайцева СЮ. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза // Вести дерматол, и венерол. -1980.- №2.-С. 332-35.
15. Щербак О.В. Мультифакторні ефекти альфа-ліпоєвої (тіоксової) кислоти (еспаліпону) у патогенетичному лікуванні діабетичної нейропатії та інших патологічних станів // Ліки. — 2001. — №5.- С 45-56.
16. Ziegler D., Schtz H., Conrad F. et al. Effect of treatment with the antioxidant a-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // Diabetes Care. - 1997. -Vol. 20.-P. 369-373.

ЛЕЧЕНИЕ ЛИПОИДНОГО НЕКРОБИОЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Зубкова С.Т., Музь В.А.,
Большова-Зубковская Е.В.**
*Институт эндокринологии и обмена
веществ им. В.П. Комиссаренко
АМН Украины, г. Киев*

В работе проанализированы патогенетические возможности альфа-липо-евой кислоты («Эспа-липон» «Эспар-ма ГмБх», Германия) в лечении специфического осложнения сахарного диабета у детей - липоидного некробиоза. Выработаны рекомендации по схемам и дозам применения препарата в детском возрасте. Выявлено синергичное влияние «Эспа-липона» и низкочастотной лазерной терапии на быстрый регресс липоидного некробиоза.

Ключевые слова: *сахарный диабет у детей, липоидный некробиоз, эспа-липон, низкочастотная лазерная терапия.*

ЛІКУВАННЯ ЛІПОІДНОГО НЕКРОБІОЗУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

**Зубкова С.Т., Музь В.А.,
Большова-Зубковська О.В.**
*Институт эндокринології та
обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
АМН України, м. Київ*

В роботі проаналізовано патогенетичні можливості альфа-ліпоєвої кислоти («Еспа-ліпон» «Еспарма ГмБх», Німеччина) в лікуванні специфічного ускладнення цукрового діабету у дітей - ліпоїдного некробіозу. Розроблено рекомендації щодо схем та доз використання препарату в дитячому віці. Виявлено синергічний вплив «Еспа-ліпону» та низькочастотної лазерної терапії на швидкий регрес ліпоїдного некробіозу.

Ключові слова: *цукровий діабет у дітей, ліпоїдний некробіоз, Еспа-ліпон, низькочастотна лазерна терапія.*

