

В.Н.Скибун

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ЭСПА-ЛИПОНА В ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Диабетическая стопа является одним из тяжелых осложнений сахарного диабета как первого, так и второго типов, которое развивается на фоне диабетической ангиопатии, нейропатии и инфекции, которая присоединяется [2,4]. Поскольку эта патология принадлежит к тяжелым, и во многих случаях она приводит к ампутации нижних конечностей, понятно, что усилия практической медицины должны быть направлены в первую очередь на разработку эффективных методов профилактики и лечения диабетической стопы. Частично эта проблема решается введением системы самоконтроля и интенсивной инсулинотерапией, вовлечением в уход за больными специалистов-подологов [3,4]. Учитывая, что в патогенезе заболевания важную роль играет диабетическая нейропатия [5, 10, 12, 13], для ее лечения используют: ингибиторы альдозоредуктазы [21], заместители миоинозитола [6], гамма-линолиевую кислоту (7), субстанцию ацетил-Е-карнитина [22], коррекцию пониженного уровня фактора роста нервной ткани его заместителем [16,20]. К симптоматической терапии подключают антидепрессанты, такие как амитриптилин [17], антисудорожные препараты и местное использование капсацина [11].

В последнее время определенное внимание уделяется и использованию иммуномодулирующих препаратов, поскольку считают, что в патогенезе нейропатии важную роль играют аутоимунные реакции. Что касается диабетической стопы, следует подчеркнуть и очевидное вовлечение в процессы воспаления различных цитокининов, которые продуцируются клетками иммунной системы [9,15,18,24].

Несмотря на определенные успехи, поиск новых профилактических и лечебных средств все еще остается актуальным.

В терапии диабетической стопы заслуживает внимания нейротропный препарат эспа-липон. Основу этого препарата составляет альфа-липовая кислота (1,2-дителилан-3-валериановая кислота. При химическом восстановлении из альфа-липовой кислоты образуется дигидролиповая кислота. Альфа-липовая кислота является эндогенным тиолом, который содержится в клетках бактерий, растений, млекопитающих. У человека эндогенный уровень альфа-липовой кислоты равняется 1-50 нг/мл. Исходя из низкого редокс-потенциала, система альфа-липоевая кислота/дигидролиповая кислота способна перевести в активную форму антиоксидантные защитные системы организма, такие как глутатионовая, цистеиновая и витаминная [8,14]. Клинические наблюдения подтвердили эффективность использования препарата в условиях диабетической полинейропатии, особенно на начальных стадиях ее проявления [14,23]. Однако в литературе не приведено данных об эффекте эспа-липона при лечении более тяжелых стадий диабетической стопы, обусловленных нейропатией.

Обязательным условием включения пациента в исследование была удовлетворительная компенсация диабета, которую обеспечивали адекватная терапия и диета. В исследования не включали больных: с периферическими сосудистыми заболеваниями или ишемической формой диабетической стопы; с другими видами дистальной нейропатии, обусловленными алкоголизмом, лекарствами и неврологическими заболеваниями; тех, которые использовали для лечения другие препараты аналогичного действия (антидепрессанты, противосудорожные, опиаты, капсацин, нейролептики, витамины группы В, гамма-линолевую кислоту, ингибиторы альдозоредуктазы, антиоксиданты); с наличием тяжелых соматических заболеваний (новообразований и заболеваний печени и почек); женщин в период беременности и лактации; подростков до 15 лет.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 20 больных полинейропатией (9 мужчин и 11 женщин) средний возраст -49,6 лет, средняя продолжительность диабета —14,1 лет. Среди них лечились инсулином — 15, с ренопатией - 18, с трофическими язвами - 5 пациентов.

Альфа-липовую кислоту при нейропатической форме диабетической стопы (нулевой, первой и второй степени поражения [19]) применяли в виде препарата эспа-липон (Эспарма, Магдебург, Германия) у пациентов, больных сахарным диабетом первого и второго типов. Внутривенные инъекции в дозе 600 мг эспа-липона в 200 мл 0,9 % изотонического раствора делали 1 раз в сутки в течение 20 дней. Затем, в течение 30 дней больные принимали эспа-липон в виде таблеток из расчета 1200 мг в сутки.

Больные с нулевой и первой степенью диабетической стопы не получали других препаратов. Два пациента со второй степенью поражения получали дополнительно нестероидные противовоспалительные и антимикробные препараты.

Клинические и лабораторные обследования проводили до и после терапии эспа-липоном.

Термографические исследования конечностей осуществляли на приборе «Комплекс компьютерной термографии SIT-inIa-2» /Диагностические системы» (Украина)/. Цитофлуориметрические исследования проводили на проточном лазерном цитофлуориметре «ФАКС тар» фирмы «Бектон-Дикенсон» (США).

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения большинство больных отмечали субъективное улучшение самочувствия — уменьшение и исчезновение боли, исчезновение парестезии, снижение частоты судорог мышц, уменьшение слабости нижних конечностей, увеличение выносливости при ходьбе, уменьшение сухости кожи (табл. 1).

Таблица 1

Субъективная оценка эффективности эспа-липона при лечении диабетической стопы

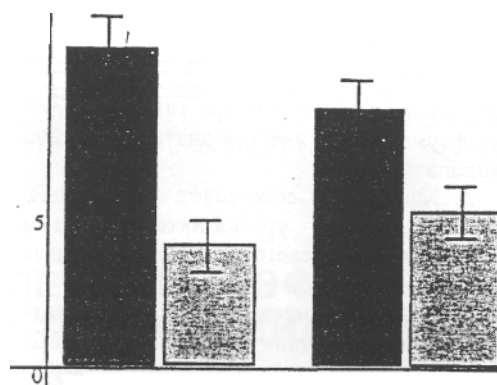
Симптомы	Кол-во наблюдений	Зарегистрировано у больных			
		До лечения		После лечения	
		Абсолютное число б-ных.	Относительное кол-во б-ных.%	Абсолютное число б-ных.	Относительная кол-во б-ных.%
Боль	20	20	100	2	10
Судорги	20	17	85	1	5
Парестезии	20	20	100	1	5

Субъективные улучшения состояния пациентов подтверждались объективными данными исследования чувствительности нижних конечностей (табл. 2).

Как видно из табл. 2, после проведенного курса лечения значительно восстанавливаются все виды чувствительности.

Таким образом, из данных, представленных выше, видно, что применение эспа-липона приводит к восстановлению функциональной активности нервной ткани. Это положение подтверждается результатами термографии. Так, до лечения имело место выраженная очаговая пятнистость термографического рисунка с его асимметрией, что является характерным для венозной недостаточности -одного из признаков нейропатии. После лечения отмечалась положительная динамика с четким снижением пятнистости и асимметрии, а в некоторых случаях термографический рисунок имел вид, характерный для нормальной стопы (рис. 1). Реовазография, в свою очередь, выявила улучшение венозного оттока при неизменившихся других параметрах -пульсовое кровенаполнение, сопротивление посткапилляров и артериол (рис. 2).

Интересными являются также цитофлуориметрические исследования субпопуляционного состава лимфоидных клеток крови больных. До лечения наблюдалось характерное для этих больных снижение общего количества Т-лимфоцитов при сохраненном нормальном соотношении хелперных и цитотоксичных клеток. После курса лечения содержание В-лимфоцитов практически не изменилось, однако достоверно увеличилось содержание Т-лимфоцитов. Одновременно существенно снижалось относительное количество естественных килеров в крови (табл.3).



Левая стопа Правая стопа

Рис 2. Влияние эспа-липона на венозный отток нижних конечностей у больных дистальную диабетическую полинейропатию

Важные, с нашей точки зрения, результаты были получены при исследовании содержания некоторых цитокинов в крови до и после применения эспа-липона (табл.4).

У больных с наличием трофических язв имело место значительное увеличение содержания цитокинов, продуцируемых макрофагами: интерлейкина 1-альфа и туморнекротического фактора. После лечения отмечено достоверное снижение этих факторов до уровня, который наблюдался у больных сахарным диабетом без осложнений. Одновременно нами было зарегистрировано существенное улучшение протекания язвенного процесса вплоть до заживления трофических язв (рис.. 3).

Таблица 2

Изменение порога чувствительности у больных с диабетической стопой при лечении эспа-липоном

Виды	До лечения	После лечения
Тактильная	40/60	5/95
Вибрационная	100/0	15/85
Температурная	50/50	10/90

Числитель -% больных с понижением чувствительностью,
Знаменатель -% больных с нормальной чувствительностью.

Таблица 3

Субпопуляционный состав лимфоидных клеток крови

Показатели	До лечения (n=13)	После лечения (n=11)
В-лимфоциты	8,6±0,95	7,8±0,96
Т-лимфоциты	47,0±2,3	63,3±5,4*
Т-хелперы	31,3±2,5	27,0±3,9
Т-цит	15,7±2,05	13,0±6*
ЕК	19,8±4,3	9,5*2,1*
ТхДс	2,0±0,15	2,25±0,35

1)*-P<0,05

2) Данные приведены в %

Таким образом, исследования, проведенные нами, подтвердили, что эспа-липон относится к группе нейротропных препаратов с терапевтическими свойствами относительно лечения диабетической полинейропатии. Наиболее ярко этот эффект специфически но проявляется в улучшении всех видов чувствительности и физиологических функций нижних конечностей.

Таблица 4

Состав цитокинов в периферической крови больных с диабетической стопой до и после применения эспа-липона

Группа больных	К-во обследований	Цитокины периферийной крови		
		Интерлейкин 1-альфа pg/мл	Интерлейкин-4 pg/мл	Туморнекротический фактор, pg/мл
Доноры (норма)	5	0,05±0,001	0,03±0,001	0,05±0,01
Больные сах.диаб. без нейропатии	5	0,5±0,05*	0,09±0,003*	11,9±1,15
Больные диабет. стопой	5	3,1 ±0,2*	0,09±0,003	38,5±4,2*
Больные с диабет. стопой после лечения эспа-липоном	14	1,2*0,1*	0,10±0,02	15,1±4,2*
*-P<0,05				

Дополнительно были получены данные, свидетельствующие об улучшении в определенной мере венозного оттока крови. Наиболее впечатляющий эффект препарата проявился в заживлении поверхностных язв стопы и в положительной динамике консолидации глубоких язв. Возможно, это действие эспа-липона связано с улучшением трофики нервной ткани и с нормализацией вследствие этого протекания воспалительного процесса. Об угнетении последнего могут свидетельствовать и результаты, которые показали, что препарат значительно понижает содержание противовоспалительных цитокинов.

Выводы

1. Эспа-липон оказывает положительный терапевтический эффект при тяжелых и легких формах диабетической дистальной полинейропатии.
2. Эспа-липон содействует нормализации повышенного уровня интерлейкина-1а и туморнекротического фактора у больных диабетической язвой стопы.
3. Эспа-липон имеет свойство увеличивать сниженное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов у больных с диабетической стопой.
4. Эспа-липон содействует восстановлению температурной, вибрационной, тактильной и болевой чувствительностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron N.E., Cotter M.J.//Diabetic Med.- 1993.- V.10.- P. 593-605.
2. Diabetes in America, 2nd Edition.- National Institutes of health. National institute of Diabetes and digestive and kidney disease: NIH publication. № 95-1468,1995.- 782 p.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy//Ann. Intern. Med.- 1995.- V.122.-P. 561-568.
4. The foot in diabetes, 2nd Edition/Edited by A.M. Button, H. Connor, P.R.Cavanagh.- Chichester.-New-York-Brisbane-Toronto-Singapore: John Weley sons, 1994.- 256 p.
5. Greene D.A., Sima A.A.F., Stevens M.I. et al.//Diabetes Care.- 1992.- V.- 15.- P. 1902-1925.
6. Gregersen C. Myo-inositol supplementation. In: P.J.Dyck, P.K.Thomas, A.K.Asbury, A.I.Winegrad, D.Porte (eds)//Diabetic neuropathy.-Philadelphia: Saunders, 1987.- P. 188-189.
7. Jamal G.A.// Diabet. Med.- 1994.- V.II.- P. 145-149.
8. Jenner P. //Lancet.- 1994.- V.344.- P. 796-798.
9. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M. et al.//J. Clin. Invest.- 1992.- V.89.- P. 283-292.
10. Kihara M., Low P.A.//Experim. Neurol.- 1995.-V.132.- P. 180-185.
11. Levy DM., Abraham R.R., Tomlinson D.H.//N. Engl. J. Med.- 1991.- V.324.- P. 776.
12. Low PA., Kihara M., Cameron N. et al.//Diabetic Med.- 1993.- V.IO.- P. 529-559.
13. McNeely., Boyko E., Ahroni H. et al.//Diabetes Care.- 1995.- V.18.- P. 216-219.
14. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al.//Diabetes Care.- 1995.- V .18.-P. 1160-1167.
15. Schmidt F.I.E.//Diabetic Med.- 1993.- V.10.- P. 109-139.
16. Seydiitz F., Ambrosch A., Forst T. et al.//Diab. Nutr. Metab.- 1994.- V.7.- P. 3-9.
17. Sindrup S.H.//Dan. Med. Bull.- 1994.- V.41.- P. 66-78.
18. Sundkvist G., Velloso LA., Rabinowe S.L. et al.//Diabetologia.- 1994.- V.37.- P. 293-299.
19. Warner P.M. Algorithms of diabetic foot care. In: M.E.Levin, LW.O'Neil (eds)//The Diabetic Foot. 2nd edn. St. Louis: Mosby Yearbook, 1983,- P. 291-302.
20. Thomas P.K.//Diabet. Med.- 1994.- V.II.- P. 732-739.
21. Tomlinson D.R.//Diabet. Med.- 1993,-V.I 1.-P. 214-230.
22. Quatraro A., Roca P., Donzella C. et ai//Diabetologia.- 1995.- V.38.- P. 123.
23. Yoshida K., Hirokawa J., Tagami S. et al//Item.- P. 201-210.
24. Zanone M.M., Peakman M., Purewal T. et al// Diabetologia.- 1993.- V.36,- P. 564-569.