

## ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Р.В. Капустин*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков  
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Установлено, что эспа-липон в условиях хронической цереброваскулярной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, улучшает мозговую гемодинамику, электромиографические характеристики двигательной активности периферических нервов, состояние нейрогормонального гомеостаза, процесс перекисного окисления липидов. В отличие от других препаратов альфа-липоевой кислоты (берлитион) эспа-липон является препаратом выбора в патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных сахарным диабетом.

*Ключевые слова:* мозговое кровообращение, эспа-липон, нейрогормональный гомеостаз, перекисное окисление липидов, скорость мозгового кровотока, углеводный и жировой обмен.

Цереброваскулярные заболевания продолжают оставаться актуальной проблемой современной неврологии [1].

По данным экспертов ВОЗ, одной из частых причин, вызывающих нарушения мозгового кровообращения, является сахарный диабет [2]. В развитии и прогрессировании церебральной сосудистой недостаточности при сахарном диабете имеют значение многие факторы — декомпенсация углеводного обмена, тяжесть и длительность сахарного диабета, артериальная гипертензия, нарушение липидного и белкового обмена, изменения нейрогуморального и нейрогормонального гомеостаза [3].

Важное патофизиологическое значение в генезе цереброваскулярной недостаточности имеет активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности головного мозга. Это определяется тем, что в условиях ишемии мозга в результате нарушения функционирования митохондриальных ферментных систем происходит образование активных форм кислорода, инициаторов свободного перекисного окисления липидов [4].

В ряде исследований особое место отводится функциональным сдвигам в различных эндокринных органах при нарушениях мозгового кровообращения, сопровождающихся повышенным образованием контринсулярных гормонов, в частности соматотропного гормона, и снижением активности иммунореактивного инсулина [5].

В связи с этим возникает необходимость разработки методов медикаментозной коррекции названных нарушений. К таким методам относится метаболическая терапия веществами эндогенного происхождения, что позволяет

восстановить гомеостатические функции организма, измененные в процессе заболевания [6].

Одним из классических примеров метаболической терапии является использование препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, введенной в практическую медицину в 1952 г. [7]. В настоящее время препаратами альфа-липоевой кислоты являются эспа-липон фирмы Esragma и берлитион фирмы Berliin-Chemi. Лекарственные средства альфа-липоевой кислоты обладают антиоксидантной активностью, инактивируя свободные радикалы, являются донатором сульфгидрильных групп [8]. Им присущ энергетический эффект, который выражается в улучшении метаболизма глюкозы, меди и железа [9].

Препараты альфа-липоевой кислоты усиливают метаболизм холестерина и процесс липолиза, тем самым оказывая гипополипидемическое действие [10]. Они обладают иммуномодулирующими и нейропротекторными свойствами, усиливают обмен нейромедиаторов, глюкозы, кислорода в нервной ткани, что способствует ускорению передачи нервного импульса [6], выступают в роли регенерирующих веществ по отношению к аксональным клеткам и нейронам, усиливая их рост, а также к островковому аппарату поджелудочной железы [7].

В литературе однако отсутствуют сравнительные данные о влиянии различных препаратов альфа-липоевой кислоты на нейрогуморальный, нейрогормональный гомеостаз, электрофизиологические двигательные нарушения, состояние церебральной гемодинамики и морфологические изменения головного мозга у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями, вызванными сахарным диабетом.

Целью работы было проведение сравнительного анализа влияния различных препаратов альфа-липоевой кислоты на нейрогормональный, нейрогуморальный гомеостаз, структурно-функциональное состояние центральной нервной системы и церебральный кровоток в рамках повышения эффективности лечения больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, вызванной сахарным диабетом.

**Материал и методы.** Обследовано 70 больных (35 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 50 до 60 лет, у которых была диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия второй стадии.

Основным заболеванием согласно классификации ВОЗ в дополнении М.И. Балоболкина был сахарный диабет, инсулинозависимая форма (I тип), тяжелое течение, в стадии субкомпенсации [11].

Субъективная симптоматика у всех больных проявлялась головной болью, головокружением, шаткостью при ходьбе, слабостью и онемением в конечностях, общей слабостью, потливостью, снижением работоспособности, памяти и ощущением жажды. Кроме того, 8 пациентов предъявляли жалобы на боли в области сердца, 14 — на боли в эпигастральной области и опоясывающие боли вокруг живота и 2 — на недержание мочи и болезненность при мочеиспускании.

Объективная неврологическая симптоматика представлена синдромом ликворной гипертензии (60), вазовегетативным синдромом (70), вестибулостволовыми нарушениями (57), астеническим синдромом (70) и синдромом ранних мнестических расстройств (65). У всех больных была диабетическая нейропатия: у 46 — диабетическая дистальная полинейропатия, у 24 — диабетическая висцеральная (автономная) нейропатия. На глазном дне у всех больных определялась диабетическая ретинопатия.

Электрофизиологическое обследование выполняли с помощью электромиографа «Базис» (Италия), проводили исследование скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам п. medianus и регистрировали М-ответ с m. abductor pollicis brevis с обеих сторон по стандартной методике [12]. Определяли максимальную амплитуду и длительность М-ответа. Электромиографию проводили в комнате с постоянной температурой воздуха 20–23 °С и звукоизоляцией при минимальном освещении.

Состояние церебральной гемодинамики оценивали методом ультразвуковой доплерографии (доплерограф Д 800 фирмы «Медата», Швеция, с датчиками частотой 4 и 8 МГц). Исследовали различные параметры мозгового кровотока по средней мозговой артерии. Такой

выбор, конечно, не отражает состояние мозговой гемодинамики в целом, однако средняя мозговая артерия является самой крупной артерией, она принимает в себя 90 % крови из внутренней сонной артерии и проходит перпендикулярно чешуе височной кости, что, в свою очередь, дает наименьшую погрешность при вычислении линейной скорости кровотока [13].

Исследование углеводного (содержание глюкозы в крови и моче) и липидного (содержание холестерина и триглицеридов в крови) обмена проводили на автоанализаторе «Прогресс Плюс» (Финляндия).

Концентрацию в крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) и соматотропного гормона (СТГ) определяли радиоиммунологическим методом.

Состояние ПОЛ оценивали по уровню основного вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) и по данным регистрации параметров хемилюминесценции апо-бета-липопротеидов сыворотки крови, инициированной ионами двухвалентного железа. Анализировали следующие параметры: количество МДА, h (амплитуда быстрой вспышки, отражающая исходное количество гидроперекиси) и H (величина медленной вспышки, характеризующая способность липидов к окислению) [4].

Все больные были разделены на две группы по 35 чел. в каждой.

Больным 1-й группы назначался эспа-липон в комплексе с инсулином в два этапа: внутривенно капельно в дозе 600 мг на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, всего 10 дней, включая выходные, сразу после этого прием внутрь 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, 20 дней; больным 2-й группы помимо инсулина назначался берлитион в два этапа: внутривенно капельно в дозе 300 ЕД (12 мл, что соответствует 300 мг эспа-липона) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки, 10 дней, а затем перорально 300 ЕД (1 таблетка) 2 раза в сутки, 20 дней. Кроме того, всем больным назначалась стандартная сосудистая терапия. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводили до и после курса лечения. В группу контроля вошли 30 практически здоровых людей, идентичных по полу и возрасту.

**Результаты и их обсуждение.** Клинический эффект проводимого лечения у больных дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией проявлялся в улучшении настроения, ощущении бодрости, уменьшении головных болей, головокружений и шаткости при ходьбе, улучшении внимания и способности к запоминанию.

Субъективная симптоматика у больных 1-й группы полностью исчезала, тогда как у больных 2-й группы сохранялись головные бо-

Таблица 3. Значения показателей электромиографии больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Максимальная амплитуда М-ответа, мВ	8,7±1,95	5,63±1,38*	8,12±2,65*	6,65±2,35*
Длительность М-ответа, мс	6,17±0,66	5,44±0,61*	6,07±1,15*	5,61±0,54*
Скорость распространения возбуждения, мс	60,7±2,1	58,5±2,14	60,9±4,85	57,6±1,9

\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ .

На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы восстанавливался кровоток по средним мозговым артериям — (70,8±10,2) против (87,9±12,5) см/с,  $p < 0,01$ ; тогда как у больных 2-й группы этот показатель менялся незначительно — (85,7±11,6) против (87,9±12,5) см/с,  $p < 0,01$ .

Параметры углеводного и жирового обмена, гормонального гомеостаза у обследованных больных приведены в табл. 4.

На фоне проводимого лечения у пациентов 1-й клинической группы параметры углеводного и жирового обмена восстанавливались, тогда как у больных 2-й клинической группы они не изменялись.

Концентрация ИРИ у обследованных больных оказалась умеренно пониженной, а содержание СТГ значительно увеличивалось. После проводимого лечения у больных 1-й группы содержание ИРИ и СТГ приближалось к нормальным значениям, а у пациентов 2-й группы изменений не выявлено.

Исследование процессов ПОЛ до лечения показало, что у всех больных они были значительно интенсифицированы: повышалось содержание гидроперекисей и МДА, а способность липидов к окислению увеличивалась. После проводимой терапии у пациентов 1-й группы содержание гидроперекисей и МДА,

а также способность липидов к окислению снижались, не достигая, однако, контрольных величин.

У больных 2-й группы существенных сдвигов не выявлено, концентрация гидроперекисей и МДА оставалась высокой, а способность липидов к окислению не изменилась (табл. 5).

Таким образом, эспа-липон является препаратом выбора в патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных сахарным диабетом.

#### Выводы

1. Эспа-липон способен улучшать скорость проведения нервного импульса, мозговую гемодинамику, восстанавливать нарушенный нейрогормональный гомеостаз и перекисное окисление липидов.

2. Другие препараты альфа-липоевой кислоты (берлитион) можно использовать в качестве вспомогательной симптоматической терапии цереброваскулярной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, а также для медикаментозной коррекции диабетической невропатии.

3. Назначение малых доз данного препарата и невозможность добиться оптимальной его концентрации в крови больных с хрониче-

Таблица 4. Значения показателей жирового и углеводного обмена, гормонального гомеостаза у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л				
натощак	7,8±1,1	12,9±2,1	8,1±0,9	10,9±2,0
после еды	9,9±1,1	14,7±3,6	10,1±0,8	13,4±1,9
Гликемический показатель	3,5±1,8	4,6±0,8	5,5±1,2	6,9±2,4
Содержание глюкозы в моче	(-)	(+)	(-)	(+ -)
Содержание ХС в сыворотке крови, ммоль/л	4,8±0,1	6,8±0,1*	5,1±0,1*	6,9±0,1*
Содержание ТГ в сыворотке крови, ммоль/л	11,3±0,8	13,0±0,1*	11,9±0,1*	12,9±0,1*
Содержание ИРИ в крови, мкЕД/мл	11,5±2,9	10,8±4,1	11,1±2,1	10,9±4,1
Содержание СТГ в крови, мкЕД/мл	0,6±0,2	1,8±0,4	0,7±0,2	1,9±0,5

\*  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ .

Таблица 3. Значения показателей электромиографии больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Максимальная амплитуда М-ответа, мВ	8,7±1,95	5,63±1,38*	8,12±2,65*	6,65±2,35*
Длительность М-ответа, мс	6,17±0,66	5,44±0,61*	6,07±1,15*	5,61±0,54*
Скорость распространения возбуждения, мс	60,7±2,1	58,5±2,14	60,9±4,85	57,6±1,9

\* p<0,01; \* p<0,05.

На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы восстанавливался кровоток по средним мозговым артериям — (70,8±10,2) против (87,9±12,5) см/с, p<0,01; тогда как у больных 2-й группы этот показатель менялся незначительно — (85,7±11,6) против (87,9±12,5) см/с, p<0,01.

Параметры углеводного и жирового обмена, гормонального гомеостаза у обследованных больных приведены в табл. 4.

На фоне проводимого лечения у пациентов 1-й клинической группы параметры углеводного и жирового обмена восстанавливались, тогда как у больных 2-й клинической группы они не изменялись.

Концентрация ИРИ у обследованных больных оказалась умеренно пониженной, а содержание СТГ значительно увеличивалось. После проводимого лечения у больных 1-й группы содержание ИРИ и СТГ приближалось к нормальным значениям, а у пациентов 2-й группы изменений не выявлено.

Исследование процессов ПОЛ до лечения показало, что у всех больных они были значительно интенсифицированы: повышалось содержание гидроперекисей и МДА, а способность липидов к окислению увеличивалась. После проводимой терапии у пациентов 1-й группы содержание гидроперекисей и МДА,

а также способность липидов к окислению снижались, не достигая, однако, контрольных величин.

У больных 2-й группы существенных сдвигов не выявлено, концентрация гидроперекисей и МДА оставалась высокой, а способность липидов к окислению не изменилась (табл. 5).

Таким образом, эспа-липон является препаратом выбора в патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных сахарным диабетом.

#### Выводы

1. Эспа-липон способен улучшать скорость проведения нервного импульса, мозговую гемодинамику, восстанавливать нарушенный нейрогормональный гомеостаз и перекисное окисление липидов.

2. Другие препараты альфа-липоевой кислоты (берлитион) можно использовать в качестве вспомогательной симптоматической терапии цереброваскулярной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, а также для медикаментозной коррекции диабетической невропатии.

3. Назначение малых доз данного препарата и невозможность добиться оптимальной его концентрации в крови больных с хрониче-

Таблица 4. Значения показателей жирового и углеводного обмена, гормонального гомеостаза у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л				
натощак	7,8±1,1	12,9±2,1	8,1±0,9	10,9±2,0
после еды	9,9±1,1	14,7±3,6	10,1±0,8	13,4±1,9
Гликемический показатель	3,5±1,8	4,6±0,8	5,5±1,2	6,9±2,4
Содержание глюкозы в моче	(-)	(+)	(-)	(+ -)
Содержание ХС в сыворотке крови, ммоль/л	4,8±0,1	6,8±0,1*	5,1±0,1*	6,9±0,1*
Содержание ТГ в сыворотке крови, ммоль/л	11,3±0,8	13,0±0,1*	11,9±0,1*	12,9±0,1*
Содержание ИРИ в крови, мкЕД/мл	11,5±2,9	10,8±4,1	11,1±2,1	10,9±4,1
Содержание СТГ в крови, мкЕД/мл	0,6±0,2	1,8±0,4	0,7±0,2	1,9±0,5

\* p<0,05; \* p<0,005.

Таблица 5. Значения показателей процесса ПОЛ у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Содержание в сыворотке крови МДА, ммоль/л	4,8±0,9	9,2±0,8*	6,7±0,9*	8,6±1,1*
Содержание гидроперекисей в крови, имп/с	0,61±0,02	0,81±0,01*	0,71±0,01*	0,78±0,01*
Способность липидов к окислению, имп/с	1,2±0,1	1,6±0,1*	1,3±0,1*	1,5±0,1*

\* p&lt;0,001; \*p&lt;0,02.

скими цереброваскулярными нарушениями, вызванными сахарным диабетом, приводит к незначительной клинической, инструментальной и биохимической положительной ди-

намике функционального состояния центральной и периферической нервной систем. Назначение высоких доз препарата позволит устранить эти нежелательные эффекты.

#### Список литературы

1. Радзевич А.Э., Резников И.Н. Ишемическое поражение головного мозга: классификация, диагностика, лечение. Харьк. мед. журн. 1996; 3: 16-22.
2. Ефимов А.С. Диабетическая ангиопатия. К.: Здоров'я, 1983. 145 с.
3. Ищенко М.И., Дорогий А.Н. Лечение вазоактивными и кардиотоническими средствами больных с начальными проявлениями неполноценности кровоснабжения мозга при окклюзирующих поражениях магистральных сосудов головы. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1993; 7: 71-74.
4. Макаришвили Р.Р. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты перекисно-липидных поражений нервной системы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 26 с.
5. Латогуз И.К. Внутренние болезни. Харьков, 1994: 449-491.
6. Щербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (эспа-липон) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний. Ліки 2001; 5: 45-56.
7. Кириенко Д.В., Боднар П.Н. Терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (эспа-липон) диабетической, автономной нейропатии сердца. Ліки 1998; 2: 19-24.
8. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: клинические проявления и терапия. Лікування та діагностика 1999; 1: 37-41.
9. Малышев В.А., Анастасий Л.В. Содержание анти-GAO антител в сыворотке крови больных диабетической нейропатией при их лечении эспа-липоном. Ліки 1999; 2: 101-109.
10. Скибун В.Н. Лечебный эффект эспа-липона в терапии диабетической стопы. Ліки 1998; 2: 89-92.
11. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
12. Бадалян О.Л., Скворцов И.А. Клиническая электромиография. М.: Медицина. 1986. 67 с.
13. Шотеев П., Титянова Е. Транскраниальная доплерография. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1991; 12: 46-49.

#### ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

*Р.В. Капустин*

Установлено, що еспа-ліпон у умовах хронічної цереброваскулярної недостатності, зумовленої цукровим діабетом, поліпшує мозкову гемодинаміку, електроміографічні характеристики рухливої активності периферичних нервів, стан нейрогормонального гомеостазу, процес перекисного окиснення ліпідів. На відміну від інших препаратів альфа-ліпоєвої кислоти (берлітійон) еспа-ліпон є препаратом вибору в патогенетичній терапії хронічних порушень мозкового кровообігу, зумовлених цукровим діабетом.

**Ключові слова:** хронічні порушення мозкового кровообігу, еспа-ліпон, нейрогормональний гомеостаз, перекисне окиснення ліпідів, швидкість мозкового кровообігу, вуглеводний та жировий обмін.

#### TREATMENT BY PREPARATIONS THE ALPHA-LIPOID OF THE ACID OF PATIENTS WITH CHRONIC INFRINGEMENTS OF THE BRAIN BLOOD CIRCULATION, CAUSED BY THE DIABETES

*R.V. Kapustin*

It is established, that espa-lipon in conditions chronic brain blood circulation the insufficiency caused by diabetes, improves brain hemodynamic, electromyography characteristics of impellent activity of peripheral nerves, a condition neurohormonal a homeostasis, process peroxidation lipid. As against other preparations the alpha-lipoid of an acid (berlithion) espa-lipon is a preparation of a choice in pathogenesis therapy of chronic infringements of the brain blood circulation caused by diabetes.

**Key words:** chronic infringements of brain blood circulation, espa-lipon, neurohormonal a homeostasis, peroxidation lipids, speed of a brain blood-groove, carbohydrate and fatty exchanges.

Поступила 31.03.2003