

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.С.Ларин, О.В.Савран, В.Н.Скибун, Д.Г.Когут, О.Я.Гирявенко

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

## Вступление

Синдром диабетической стопы – одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Это осложнение является симптомо-комплексом анатомо-функциональных повреждений, связанных с диабетической микроангиопатией, нейропатией, макроангиопатией сосудов нижних конечностей и остеоартропатией, что приводит к повышенному травмированию и инфицированию мягких тканей стопы, развитию тяжелых гнойно-некротических процессов и, вследствие этого, к ампутации нижних конечностей [1]. Впервые диабетическая стопа, как самостоятельное осложнение сахарного диабета была выделена в докладе экспертов ВОЗ по сахарному диабету относительно недавно – в 1987 году. В связи с этим на протяжении последних лет во многих странах мира идет напряженная научная и клиническая работа по изучению этого осложнения.

Выяснено, что этиология синдрома диабетической стопы является многофакторной. В зависимости от вида патологического процесса выделяют основные клинические формы диабетической стопы: нейропатическую, ишемическую и нейро-ишемическую. В зависимости от стадии процесса выделяют субклиническую, клиническую, а также стадию поздних осложнений с наличием неинфицированных и инфицированных поверхностных и глубоких язв, стопы Шарко и нетравматических спонтанных ампутаций. Самым грозным осложнением диабетической стопы являются язвенно-некротические поражения, которые становятся не-посредственной причиной ампутации конечности. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям частота трофических поражений нижних конечностей составляет около 20%. Из них приблизительно 45% - нейропатические язвы нижних конечностей, 52% - нейро-ишемические и 3% - ишемические [3]. Следует отметить, что длительное время до возникновения трофического поражения, причиной которого преимущественно было травмирование стопы, синдром диабетической стопы протекает клинически бессимптомно, поэтому требует активного выявления врачами и определения факторов риска его развития, категорий пациентов, которым требуется периодическое обследование и лечение.

В соответствии с современными представлениями ведущей причиной развития синдрома диабетической стопы и последующей ампутации является диабетическая полинейропатия нижних конечностей. Последняя и связанные с ней деформации стопы, а также потеря защитной болевой чувствительности приводят к возникновению спонтанных язвенных дефектов мягких тканей стопы с дальнейшим их инфицированием и развитием гнойно-некротического процесса. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей со сниженной чувствительностью повышает риск ампутации нижней конечности в 1,7 раз, при условии наличия деформаций стоп риск ампутации возрастает в 12 раз, а при условии наличия язвы – в 36 раз [2]. В целом же диабетическая полинейропатия нижних конечностей является основным фактором развития гангрены и ампутации нижней конечности в 87% случаев [4].

## Материал и методы

На базе отделения клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины было исследовано больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, у которых имела место нейропатическая форма синдрома диабетической стопы. При этом изучались демографические данные (пол, возраст, длительность основного заболевания), анамнез, Клинические проявления и течение заболевания, состояние компенсации углеводного и липидного обмена, определялась степень тяжести нейропатии, ее клинические проявления, наличие язвенно-некротических поражений, их происхождение (спонтанное или травматическое), наличие сопутствующей макроангиопатии нижних конечностей, состояние костей стопы, наличие проявлений микроангиопатии (в частности, диабетической ретинопатии), определялись уровни С-пептида и эндогенного инсулина. Было также проведено исследование эффективности и переносимости разными больными разных доз альфа-липовой кислоты (600, 900 и 1200 мг в сутки), которую использовали для этиотропного лечения нейропатии.

Всего было обследовано 73 больных. Сахарным диабетом 1 типа болели 22 пациента: 9 мужчин и 13 женщин со стажем диабета более 10 лет, средний возраст заболевания составлял  $16 \pm 4,3$  года, средний возраст больных –  $44,5 \pm 3,2$  года. На момент обследования все больные пребывали в некомпенсированном состоянии, уровень гликированного гемоглобина составлял  $9,3 \pm 0,8\%$ , уровень глюкозы натощак –  $10,2 \pm 1,9$  ммоль/л, постпрандиальной –  $14,5 \pm 2,1$  ммоль/л. Все больные имели выраженные клинические проявления нейропатии: ночные боли, судороги и слабость в ногах – 17 пациентов (72,3%), снижение вибрационной чувствительности – 22 (100%), тактильной чувствительности – 9 (40,9%), нарушение болевой чувствительности – 7 (31,8%), снижение температурной чувствительности – 12 (54,5%), нарушение дискриминационной чувствительности – 14 (59,1%). Сухожильные рефлексы были снижены у 8 (36,4%) лиц, отсутствовали у 4 (18,1%) больных. Жалобы на боли в ногах при ходьбе (перемежающая хромота) не было ни у одного из больных СД 1 типа. Наличие трофических поражений в анамнезе отмечали три (13,6%) пациента. Таким образом, типичные жалобы и объективное обследование выявили наличие клинически значимой нейропатии у всех больных.

У 10 (45,4%) больных этой группы на момент обследования имелись в наличии язвенно-некротические дефекты, степень которых по Вагнеру было оценено как II-IV. У 2 больных нейропатическая форма синдрома диабетической стопы было осложнена суставом Шарко.

Анализ кровообращения при помощи доплерографии определил, что у 4 (18,8%) пациентов имело место нарушение магистрального кровообращения на нижних конечностях с окклюзией и стенозом различных сегментов сосудов и снижением кровоснабжения на 50% и больше

То есть нейропатическая форма синдрома диабетической стопы имела место у 72,2% больных СД 1 типа, а у 18,8% была смешанная, нейроише-мическая форма синдрома диабетической стопы.

Группа больных со 2 типом СД включала 51 пациент (24 мужчины и 27 женщин) возрастом от 48 до 81 года (средний возраст –  $64,3 \pm 4,5$  года). Длительность заболевания была от 6 месяцев до 33 лет, в среднем  $15,1 \pm 4,5$  года. Диабет у всех больных на время обследования был в состоянии декомпенсации. Показатели содержания гликированного гемоглобина, глюкозы в крови натощак и постпрандиальной приведены в таблице 1.

На момент обследования у всех больных выявлены клинические признаки нейропатии, которые проявлялись жалобами на ночные боли, судороги и слабость в ногах у 45 больных (88,2%), уменьшением вибрационной чувствительности у 51 (100%), тактильной чувствительности у 38 (74,5%), нарушением болевой чувствительности у 24 (47%), снижением температурной чувствительности у 24 (47%), нарушением дискриминационной чувствительности у 42 (82%) пациентов. Сухожильные рефлексы были снижены у 30 (58,8%) лиц, отсутствовали у 7 (13,7%) больных. На боли при ходьбе жаловались

Таблица 1

### Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Показатели	СД 1 типа	СД 2 типа
Средний возраст (годы)	$44,5 \pm 3,2$	$64,3 \pm 4,5$
Средняя длительность СД (года)	$16,8 \pm 4,3$	$15,1 \pm 4,5$
HbA1c (%)	$9,3 \pm 0,8$	$9,8 \pm 0,6$
Глюкоза натощак (ммоль/л)	$10,2 \pm 1,9$	$11,7 \pm 0,5$
Глюкоза постпрандиальная (ммоль/л)	$14,5 \pm 2,1$	$12,9 \pm 1,2$
Наличие трофических поражений конечности в анамнезе (%)	$13,65 \pm$	21,5
Наличие болей в ногах при ходьбе (%)	-	31,4
Наличие некротической язвы (%)	45,4	43,1
Виброметрия (ум.од.)	$2,1 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,4$
Нарушение тактильной чувствительности (%)	40,9	74,5
Нарушение дискриминационной чувствительности (%)	59,1	82,0
Нарушение болевой чувствительности (%)	31,8	39,2
Нарушение температурной чувствительности (%)	54,5	72,5
Нарушение сухожильных рефлексов (%)	54,5	72,5
Наличие сустава Шарко (%)	9,1	9,8
Наличие остеопороза в костях стопы (%)	-	7,8
Наличие сопутствующей макроангиопатии по результатам доплерографии (стеноз или окклюзия со снижением кровообращения > 50%) (%)	18,8	37,2
Наличие диабетической ретинопатии	72,3	58,8

16 (31,4%) больных СД 2 типа. Наличие трофических поражений в анамнезе отметили 11 (21,5%) пациентов. Анализ жалоб и результатов объективного обследования засвидетельствовал клинически значимую нейропатию у всех больных и возможность наличия макроангиопатии нижних конечностей у 31,4% пациентов.

У 22 (43,1%) больных со 2 типом СД и нейропатической формой синдрома диабетической стопы имели место язвенные дефекты I-IV степени по Вагнеру. Анализ состояния кровообращения по результатам доплерографии позволил выявить наличие стеноза, окклюзии и нарушения кровообращения и кровоснабжения больше чем на 50 у 19 (37,2%) больных, на основании чего у них диагностировали нейроишемическую форму диабетической стопы. При этом у 4 пациентов со стенозом большим 75%, выявлено рентгенологические признаки остеомиелита. Эти больные в дальнейшем были переведены в хирургическое отделение для оперативного лечения. Сустав Шарко имел место у 5 (9,8%) лиц, у 4 (7,8%) по результатам рентгенологического обследования костей стопы выявлено выраженный остеопороз.

Сравнительный анализ показателей у больных СД 1 и 2 типов приведено в табл. 1.

Для определения факторов риска и других признаков, присущих осложненной язвой форме диабетической стопы у больных с нейропатией, нами проведен анализ состояния больных диабетом 1 и 2 типов с синдромом диабетической стопы в зависимости от наличия или отсутствия язвенно-некротического процесса. Результаты анализа приведены в таблице 2.

Проведенный анализ продемонстрировал, что группа больных СД 1 типа с осложненной формой синдрома диабетической стопы на 70% состоит из мужчин. Возраст пациентов от 40 до 67 лет, длительность заболевания – от 10 до 28 лет. Оба эти показателя достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов с язвой. Виброметрия продемонстрировала существенное снижение чувствительности в целом по группе, причем если у больных без язвы этот показатель равнялся  $3,6 \pm 0,1$  ус.ед., то при условии наличия язвенно-некротического процесса он составлял только  $0,9 \pm 0,03$  ус.ед. У всех больных СД 1 типа с язвой имела место диабетическая ретинопатия, которая в 70% случаев была пролиферативной, а в 30% - не-пролиферативной. Для сравнения следует отметить, что только у 41,6 % больных СД 1 типа

Таблица 2

**Анализ состояния больных СД 1 и 2 типов с синдромом диабетической стопы, осложненным и неосложненным язвенно-некротическим процессом**

Показатели	СД 1 типа, n=22		СД 2 типа, n=51	
	без язвы, n=12	с язвой, n=10	без язвы, n=29	с язвой, n=22
Соотношение жен./муж.	1:1	3:7	2:3	4:7
Возраст (годы)	$36,7 \pm 1,5$	$52,4 \pm 3,6^*$	$63,2 \pm 2,7$	$66,5 \pm 3,1$
Длительность СД (годы)	$13,6 \pm 1,7$	$19,2 \pm 3,1^*$	$10,5 \pm 3,5$	$12,7 \pm 4,6$
Виброметрия (ус.ед.)	$3,6 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,03^*$	$2,1 \pm 0,4$	$0,19 \pm 0,08^*$
Наличие макроангиопатии н.конечностей (%)	-	40	37,9	86,4
Наличие диабетической ретинопатии (%)	41,6	100	24,1	50
Бета-липопротеиды (ммоль/л)	$1,31 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,09^*$	$1,4 \pm 0,3$	$1,37 \pm 0,4$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,1 \pm 0,07$	$3,2 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$
Холестерин (ммоль/л)	$4,4 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,4$
С-пептид (нг/мл)	-	-	$1,42 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,02^*$
Эндогенный инсулин (нг/мл)	-	-	$0,42 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$

без язвы было выявлено ретинопатию. У 80% больных наблюдалась дислипидемия, при этом уровни бета-липопротеидов, триглицеридов и холестерина были достоверно выше у пациентов с наличием язвенно-некротического процесса.

Больные СД 2 типа с осложненной формой синдрома диабетической стопы также были преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин составляло 7:4), но, в отличие от больных СД 1 типа, не было выявлено разницы между группами с язвами и без них по таким показателям, как возраст, длительность заболевания, проявления дислипидемии. В группе больных с СД 2 типа наиболее весомую разницу между подгруппами с язвами и без таковых выявлено по таким показателям, как снижение вибрационной чувствительности, наличие сопутствующей макроангиопатии и снижение уровня С-пептида.

Для определения эффективности разных доз препарата эспа-липон все больные, в зависимости от проявлений синдрома диабетической стопы, также были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты без язвенно-некротических дефектов стоп, во 2-ю – с наличием таковых. Каждая группа была

разделена на подгруппы в зависимости от назначенной внутривенно дозы эспа-липона: А–600мг, Б–900 мг, В–1200 мг в сутки. Курс лечения больных подгруппы А состоял из назначения эспа-липона по 600 мг/сутки в/в № 10, а потом по 600 мг/сутки per os № 60. Пациенты подгруппы Б получали по 900 мг/сутки в/в №10, потом по 600 мг/сутки per os №60, а подгруппы В – по 1200 мг/сутки в/в №10, потом по 600 мг/сутки per os №60 эспа-липона. Все больные 2-й группы получали антибактериальную терапию в связи с язвенно-некротическими поражениями стоп.

Группы больных, которые получали разные дозы эспа-липона, были одинаковыми по возрасту, анамнезу и состоянию компенсации диабета, длительностью и клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. Не отмечено также заметных отличий и среди других клинических характеристик и лабораторных параметров у этих пациентов.

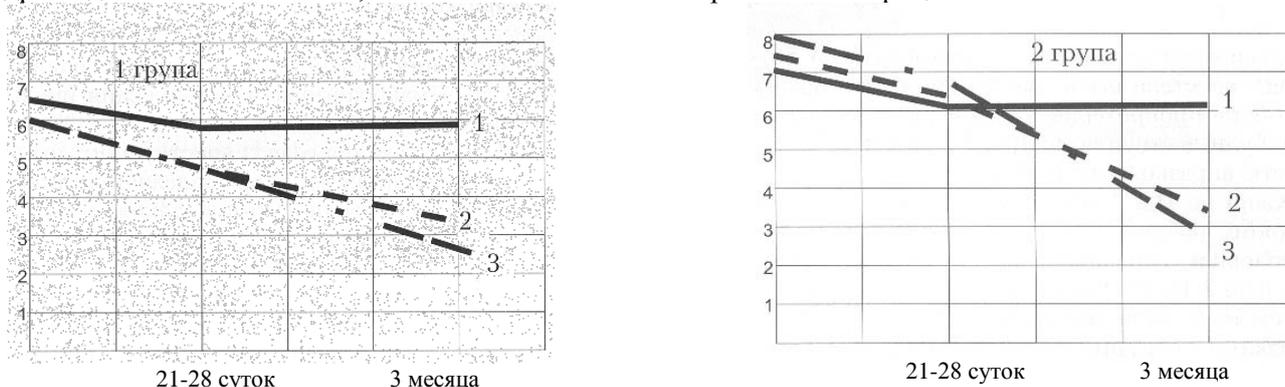
### Результаты и обсуждение

Оценку переносимости и клинической эффективности у всех больных проводили на 21-28-й день и через 3 месяца от начала лечения. Эффективность определяли по уменьшению болевого синдрома, используя аналоговую 10-бальную шкалу, улучшению вибрационной чувствительности, а при условии наличия язвенно-некротического процесса – по исчезновению сопутствующего целлюлита и отека тканей, очищением раны от гнойного содержимого, скоростью заживления ран, восстановления структуры костей. Динамику уменьшения болевого синдрома и восстановления вибрационной чувствительности через 21-28 суток от начала лечения и эффективность 3-месячного курса лечения приведено на рис.1-3.

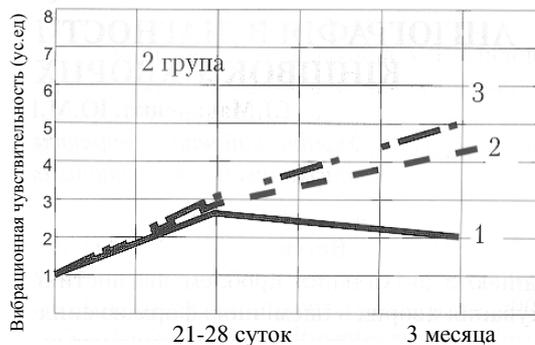
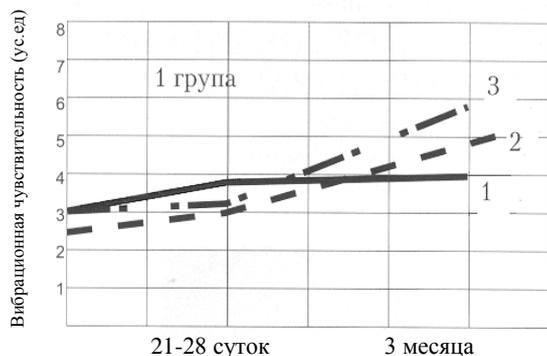
Таким образом, как видно из данных, приведенных выше, внутривенное введение эспа-липона в дозах 900 и 1200 мг/сутки (группа 1-Б,В, 2-Б,В) привело к значительному сокращению времени заживания язвенно-некротических дефектов, уменьшению жалоб на боль в нижних конечностях по сравнению с группами 1-А и 2-А. Определенная позитивная динамика привела к значительному улучшению самочувствия больных и качества их жизни, позволила уменьшить угрозу ампутации. Частота побочных эффектов (повышение артериального давления, тошнота) от применения разных доз эспа-липона была незначительной и не привела к отмене препарата ни в одном из случаев.

### Выводы

1. Лечение полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом требует назначения эспа-липона по стандартной схеме: 600 мг внутривенно капельно № 10-20, потом 600 мг per os № 60.
2. Внутривенное капельное введение эспа-липона в дозах 900 и 1200 мг/сутки с последующим применением 600 мг/сутки перорально в комплексном лечении позволяет достичь заметно быстрого уменьшения клинических проявлений диабетической полинейропатии нижних конечностей и достоверного сокращения сроков заживления язвенно-некротических дефектов, что дает возможность значительного уменьшения сроков пребывания больного в стационаре, снижения степени инвалидизации пациентов вследствие синдрома диабетической стопы.
3. Проведенное исследование продемонстрировало, что парентеральное введение эспа-липона как в дозе 600 мг, так и 900 и 1200 мг в сутки одинаково хорошо переносится больными и не вызывает достоверно значимых побочных эффектов.
4. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать применение эспа-липона в дозах 900 и 1200 мг/сутки внутривенно капельно с последующим применением 600 мг/сутки перорально на протяжении 2 месяцев при условии лечения больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией в случаях наличия синдрома диабетической стопы, осложненного язвенно-некротическим процессом



**Рис.1. Динамика болевого синдрома у больных СД с синдромом диабетической стопы без (1 группа) и с (2 группа) язвенно-некротическими дефектами в ходе лечения разными дозами эспа-липона: 1-600 мг/сутки, 2 – 900 мг/сутки, 3 – 1200 мг/сутки.**



**Рис. 2.** Динамика вибрационной чувствительности у больных СД с синдромом диабетической стопы без (1 группа) и с (2 группа) язвенно-некротическими дефектами в ходе лечения разными дозами эспа-липона: 1- 600 мг/сутки, 2 – 900 мг/сутки, 3 – 1200 мг/сутки.

### Литература

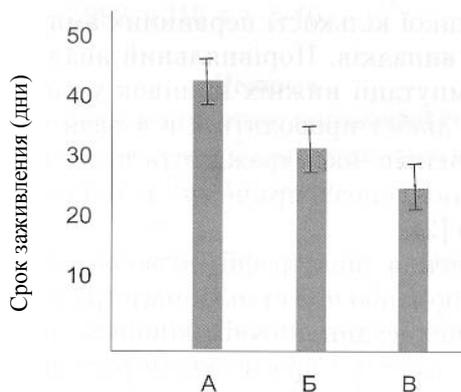
1. Vinik A.T., Mitchell B.D., Leichter S.B., Wagnes A.L., et al. Epidemiology of the Complications of Diabetes. In; Leslie R.D.6., Robbins D.S. (eds) Diabetes Clinical Science in Practice. Cambridge University Press, Cambridge. P.221-287.
2. Armstrong D.G., Laverly L.A., Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation.// Diabetes Care.-1998.-V.21.-p.855-859.
3. Eds Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. The Foot in Diabetes//1997.243 p.
4. Levitt N.S., Stransberry R.B., Wychnyak S., Vinik A.I. Natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of IDDM//Diabetes Care.-1996.-V.19/-p.751-754.

### Резюме

**Результаты лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом**  
**А.С.Ларин, Е.В. Савран, В.Н. Скибун,**  
**Д.Г.Козут, Е.Я.Гирявенко**

В работе представлены данные сравнительно-го изучения эффективности различных доз эспа-липона в лечении синдрома диабетической стопы с наличием язв и без такового. Обследовано 73 больных диабетом 1 и 2 типа. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение эспа-липона в дозах 900 и 1200 мг/сутки внутривенно капельно №10-20 с последующим назначением 600 мг/сутки в течение 2 месяцев при лечении больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией в случаях наличия синдрома диабетической стопы, осложненного язвенно-некротическим процессом.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, язвенно-некротический процесс, эспа-липон.



**Рис. 3.** Сроки заживления язв у больных СД с синдромом диабетической стопы при лечении разными дозами эспа-липона: А – 600 мг/сутки, Б – 900 мг/сутки, В – 1200 мг/сутки..

## Summary

### **Diabetic polyneuropathy of lower extremities – result of treatment at the patients with diabetes mellitus A.Larin, E.Savran, V.Skibun, D.Kogut,E.Giryavenko**

Results of comparative study of efficacy of various doses espa-lipon in diabetic foot syndrome treatment with presence and without ulcers are submitted. 73 patients with diabetes mellitus 1 and 2 types are studied. The received results allow to recommend application espa-lipon in dozes 900 and 1200 mg/day intravenously slowly №10-20 with the subsequent purpose 600 mg/day within 2 months at treatment of the patients with diabetes mellitus with diabetic polyneuropathy in case of diabetic foot syndrome presence complicated ulcer's process.

**Key words:** diabetic foot syndrome, ulcer's process, espa-lipon.