

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ ТІОКТОВОЇ ( $\alpha$ -ЛІПОЄВОЇ) КИСЛОТИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗА ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

Горобейко М. Б.

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів  
і тканин МОЗ України, м. Київ  
maksymg@gala.net*

Синдром діабетичної стопи потребує комплексного підходу як до діагностики, так і до визначення тактики лікування. Найкращі результати отримуються тоді, коли в лікувально-діагностичному процесі задіяна мультидисциплінарна бригада фахівців [1], оскільки саме за таких умов можливо виробити оптимальний загальний вектор лікування хворого з урахуванням знань та вмій як ендокринолога, так і хірурга, травматолога, судинного чи ендovasкулярного хірурга. Нормалізація глікемії у хворих на синдром діабетичної стопи та застосування тіоктової ( $\alpha$ -ліпоєвої) кислоти є основними патогенетично обґрунтованими складовими комплексу терапевтичних заходів.

Численними закордонними та українськими дослідниками показаний позитивний ефект молекули  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти як у випадках нейропатії, так і за розвитку синдрому діабетичної стопи [2–4]. При цьому покращення стану пацієнта оцінювалось як за суб'єктивними показниками, так і за даними об'єктивних обстежень, а саме: зменшення індексів за шкалою симптомів NSS (*Neuropathy Symptom Score*), TSS (*Total Symptom Score*), прискорення нейром'язової

передачі, тощо. Проте один аспект дії препарату випадав з поля зору фахівців, а саме — взаємний вплив нейропатії та мікроангіопатії. На наш погляд, є закономірною взаємозумовленість проявів діабетичної периферичної полінейропатії та діабетичної мікроангіопатії. По-перше, вони є наслідком одного стану — гіперглікемії. По-друге, не лише зміни мікроциркуляції у нервових структурах можуть призвести до порушення функції периферичного нерва з розвитком дистальної нейропатії, але й порушення іннервації мікросудинного русла можуть вести до порушень мікроциркуляції шляхом розвитку феномену артеріоло-венулярного шунтування [5–7]. Попри те, що цей феномен часто згадується в літературі [8–10], лікарі в практичній діяльності мало звертають на нього увагу. В своїй роботі ми оцінювали результати лікування діабетичної периферичної полінейропатії у хворих на синдром діабетичної стопи з огляду на роль порушення мікроциркуляції при таких станах.

Метою дослідження, що подається, була оцінка зміни рівню постачання кисню до тканин нижніх кінцівок на тлі призначення хворим тіоктової ( $\alpha$ -ліпоєвої) кислоти.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До основна групи (ОГ) було включено 37 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні в Українському науково-практично-

му центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин з подальшим переводом на амбулаторне лікування.

Одночасно зі стандартною цукрознижувальною терапією пацієнти отримували тіоктову ( $\alpha$ -ліпоєву) кислоту «Берлітiон», спочатку 600 мг внутрішньовенно крапельно на 200 мл 0,9% NaCl, протягом 12–16 днів, з подальшим продовженням курсу лікування до 40 днів шляхом прийому пероральної форми препарату у дозі 600 мг/добу.

Контрольна група (КГ) — 14 пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом (ЦД), що перебували на амбулаторному лікуванні та отримували тільки цукрознижувальну терапію.

За час дослідження у всіх пацієнтів тричі черезшкірно визначали рівень парціального тиску кисню ( $TcPO_2$ ) на тилі стопи: перед призначенням препарату (нульовий етап), після закінчення курсу внутрішньовенного введення препарату (перший контрольний етап) та після закінчення прийому пероральної форми «Берлітiону» (другий контрольний етап).

Для підтвердження дистальної нейропатії та виключення наявності порушень прохідності магістрального артеріального русла нижніх кінцівок використовували загальноприйнятту в подіатрії методику [8, 9], що включає, поряд зі стандартним опитуванням, фізикальними та лабораторними те-

стами, дослідження прохідності артеріальних судин гомілок шляхом ультразвукової доплерографії з обчисленням кісточко-плечового індексу, оцінку збереження вібраційної чутливості нижніх кінцівок (за допомогою С 128 Гц камертона), дискримінаційної чутливості (за допомогою тактильного циркулярного дискримінатора), температурної чутливості (за допомогою «Типтерма»), больової чутливості (за допомогою набору «Нейропен»), тактильної чутливості (за допомогою монофіламентів) і висоти рефлексів з ахіллового сухожилка (за допомогою неврологічного молоточка та рефлексометрії). Ступінь нейропатії оцінювався за шкалою NSS [10].

Черезкішне визначення парціального тиску кисню проводилось у кожного пацієнта на тилі правої стопи за допомогою газоаналізатора TCM 400 виробництва компанії «Радиометер» із візуалізуючою приставкою для обробки даних. З такою ж періодичністю проводилось дослідження в КГ. Крім того, у хворих визначався рівень глікованого гемоглобіну.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми MEDSTAT із застосуванням критерію Стьюдента [11].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування в контрольній групі рівень  $TcPO_2$  коливався в межах від 27 до 48 мм рт.ст. ( $34,64 \pm 5,29$  мм рт.ст. в середньому). В основній групі початковий рівень  $TcPO_2$  в середньому становив  $33,11 \pm 7,31$  мм рт.ст. Крайні показники серед пацієнтів контрольної групи, можливо, пов'язані з тим, що всі пацієнти цієї групи раніше були (від 50 до 70 днів попередньо) на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні, де їм була проведена корекція лікування. Про це може свідчити і середній рівень глікованого гемоглобіну —  $7,23 \pm 0,89\%$  в контролі, а в ОГ —  $8,27 \pm 1,39\%$ , хоча різниця між рівнями не достовірна ( $p > 0,1$ ).

Після проведення курсу внутрішньовенної терапії «Берлітiоном» середній рівень парціального тиску збільшився до

$34,19 \pm 6,54$  мм рт.ст. Проте різниця між нульовим та першим контрольним етапом статистично незначуща ( $p = 0,054$ ).

При порівнянні результатів з групою контролю, де середнє значення  $TcPO_2$  становило  $34,00 \pm 4,58$  мм рт.ст. (з контрольної групи вибув один пацієнт), можна відмітити статистично значущу різницю ( $p < 0,05$ ) на користь хворих з основної групи. Детальний аналіз рівня  $TcPO_2$  в обох групах наведено в табл. 1.

Ситуація кардинально міняється, коли ми аналізуємо хворих з ОГ, у яких рівень нейропатії за шкалою NSS становив 6 та більше балів, тобто хворі були з вираженою симптоматикою діабетичної нейропатії. Кількість таких хворих була 29. Середній парціальний тиск в цій підгрупі на початку дослідження був  $30,93 \pm 5,92$  мм рт.ст.

а після закінчення першого етапу становив  $34,48 \pm 5,26$  мм рт. ст. ( $p = 0,031$ ).

Наприкінці другого етапу дослідження  $TcPO_2$  серед пацієнтів ОГ ще збільшився і становив  $37,65 \pm 5,54$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Досить цікаво проаналізувати ступінь нейропатії у пацієнтів обох груп до та пі-

сля лікування, результати якого наведено в табл. 2.

Якщо всередині ОГ ми бачимо статистично значуще покращення, а саме зменшення медіани NSS через 3 місяці лікування в порівнянні з початком лікування, то в КГ зменшення NSS не було статистично значу-

Т а б л и ц я 1

Динаміка рівнів  $TcPO_2$  в основній та контрольній групах, мм рт. ст.

Група (термін спостереження)	Статистики					
	<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>s</i>	$S_{\bar{X}}$	min	max
ОГ (0 день)	37	33,11*	7,31	1,202	19	51
КГ (0 день)	14	34,64†	5,28	1,413	27	48
ОГ (15–18 днів)	37	34,20**	6,54	1,076	25	53
КГ (15–18 днів)	14	34,29††	5,68	1,517	27	46
ОГ (5–6 тижнів)	37	37,65***	5,54	0,9073	26	50
КГ (5–6 тижнів)	13	34,00†††	4,58	1,271	29	46

П р и м і т к а.

1. ОГ — основна група; КГ — контрольна група; *n* — кількість обстежених;  $\bar{X}$  — середнє арифметичне значення; *s* — середнє квадратичне відхилення;  $S_{\bar{X}}$  — статистична похибка середнього арифметичного; min — мінімальне значення; max — максимальне значення.

2. Порівняння середніх величин двох зв'язаних вибірок: \*\* —  $P = 0,054$  при порівнянні  $TcPO_2$  в ОГ на початку лікування та через 15–18 днів (різниця статистично незначуща); \*\*\* —  $p < 0,001$  при порівнянні  $TcPO_2$  в ОГ на початку лікування та через 5–6 тижнів; †† —  $p = 0,578$  при порівнянні  $TcPO_2$  в КГ на початку лікування та через 15–18 днів (різниця статистично незначуща); ††† —  $p = 0,123$  при порівнянні  $TcPO_2$  в КГ на початку лікування та 5–6 тижнів (різниця статистично незначуща).

3. Порівняння середніх величин двох незалежних вибірок: \* — † —  $p = 0,475$  при порівнянні  $TcPO_2$  в ОГ та КГ на початку лікування (різниця статистично незначуща); \*\* — †† —  $p = 0,342$  при порівнянні  $TcPO_2$  в ОГ та КГ через 15–18 днів лікування (різниця статистично незначуща); \*\*\* — ††† —  $p = 0,037$  при порівнянні  $TcPO_2$  в ОГ та КГ через 5–6 тижнів лікування (різниця достовірна).

Т а б л и ц я 2

## Динаміка індексів за шкалою NSS в групах

Група (показник)	<i>n</i>	<i>Me</i>	25 % кuartиль	75 % кuartиль	min	max	Похибка медіани
ОГ (NSS-0)	37	6*	6	7	4	8	0,2372
КГ (NSS-0)	14	5**	4	6	3	7	0,3822
ОГ (NSS-2)	37	4†	3	4	2	6	0,2068
КГ (NSS-2)	14	5††	4	6	3	6	0,3266

П р и м і т к а.

1. ОГ — основна група; КГ — контрольна група; NSS-0 — до лікування; NSS-2 — через 3 місяці лікування.

2. Порівняння двох зв'язаних вибірок: \* — \*\* —  $p < 0,001$  в ОГ між початком лікування та через 3 місяці; † — †† —  $p = 0,125$  в КГ між початком лікування та через 3 місяці.

3. Порівняння двох незв'язаних вибірок: \* — † —  $p = 0,004$  (центральні тенденції відрізняються на рівні значущості); \*\* — †† —  $p = 0,003$  (центральні тенденції відрізняються на рівні значущості).

щим. Проте різниця між групами в кінці дослідження більш виражена.

При перевірці наявності взаємозв'язку між динамікою зростання ТсР<sub>О</sub><sub>2</sub> та зменшенням значення NSS із застосуванням коефіцієнту кореляції Кендала було визначено кореляційний зв'язок  $\text{Tau} > 0$  ( $\text{Tau} = 0,558$ ) на рівні значущості  $p < 0,01$ . Саме з цим можна пов'язати значуще кращий результат у підвищенні ТсР<sub>О</sub><sub>2</sub> в підгрупі, де початковий рівень NSS був  $\geq 6$ . Це, можливо, можна пояснити тим, що на тлі вираженої діабетичної нейропатії розвивається картина артеріоло-венулярного шунтування і при покращен-

ні іннервації судин нижніх кінцівок малого діаметру (артеріол, венул) «відкриваються» капіляри та перестають функціювати патологічні шунти.

Таким чином, позитивний вплив тіоктової ( $\alpha$ -ліпоєвої) кислоти на покращення кровопостачання пов'язаний саме з її лікувальним впливом на нейропатію, а зменшення ступеня нейропатії призводить до закриття патологічних артеріоло-венулярних шунтів. В подальшому, для посилення лікувального ефекту, необхідно підключити до схеми лікування засоби, що покращують реологічні властивості та мікроциркуляцію.

## ВИСНОВКИ

1. Кровопостачання нижніх кінцівок планомірно покращується з початком парентерального призначення тіоктової ( $\alpha$ -ліпоєвої) кислоти. Значуще зростання рівня парціального кисню відмічається після закінчення комбінованого курсу (внутрішньовенно, потім перорально).
2. Більший ефект тіоктової ( $\alpha$ -ліпоєвої) кислоти для підвищення рівня парціального кисню відмічається саме при великих ступенях діабетичної периферичної нейропатії, що пов'язано з терапевтичною дією препарату на артеріоло-венулярне шунтування.
3. Необхідною є розробка схем лікування, які б швидше впливали на підвищення рівня парціального кисню у випадках поєднання діабетичної периферичної нейропатії та ішемії тканин нижньої кінцівки.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mizhnarodna ugoda z problemy diabetichnoi' stopy, Kyi'v, 2004: 96 p.
2. Kotov SV, Kalinin AL, Rudakova IG. Diabeticheskaja Nejropatija, Moskva, 2000: 39 p.
3. Weck M. Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses, Kreische, 2002: 67 p.
4. Pan'kiv VI. Mizhnar Endokrynol Zhurn 2008; 6(18):64-68.
5. Ellenberg M. Metabolism 1976; 25:1627-1655.
6. Cardoso CR, Salles GF. Diabetes Res Clin Pract 2007; 75:51-58.
7. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Vasc Endovascular Surg 2010; 44(3):184-189.
8. Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR. The foot in diabetes, Chichester, 1995: 256 p.
9. Foster A, Edmonds ME. Pract Diabetes 1987; 4(4):153-155.
10. Dedov II, Galstjan GR, Tokmakova AJu, Udovichenko OV. Sindrom diabeticheskoy stopy: Posobie dlja vrachej, Moskva, 2003: 113 p.
11. Ljah JuE, Gur'janov VG. Vestn Gigieny i Jepidemiologii 2004; 8(1): 155-167.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ ТІОКТОВОЇ ( $\alpha$ -ЛІПОЄВОЇ) КИСЛОТИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗА ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

Горобейко М. Б.

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів  
і тканин МОЗ України, м. Київ  
maksymg@gala.net*

В дослідження включено 37 хворих з діабетичною периферичною нейропатією, які поруч зі стандартною цукрознижувальною терапією отримували тіоктову ( $\alpha$ -ліпоєву) кислоту «Берлітрон» спочатку 600 мг внутрішньовенно — крапельно протягом 12–16 днів, потім пероральну форму препарату до 40 днів. Групу контролю склали 14 пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом, що перебували на амбулаторному лікуванні та отримували лише цукрознижувальну терапію. Всім пацієнтам тричі черезшкірно визначали рівень парціального тиску кисню ( $TcPO_2$ ) на тилі стопи. Після закінчення внутрішньовенного введення «Берлітону» 600 мг середній парціальний тиск виріс із  $33,11 \pm 7,21$  мм рт.ст. до  $34,20 \pm 6,54$  мм рт.ст. ( $p = 0,054$ ). При виділенні хворих із  $NSS > 6$  в окрему підгрупу було отримано зростання  $TcPO_2$  з  $30,93 \pm 5,92$  до  $34,48 \pm 5,26$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Після закінчення перорального курсу середнє значення  $TcPO_2$  становило  $37,65 \pm 5,54$  мм рт.ст., що статистично значуще відрізнялось як від початкового рівня, так і від показників контролю. При цьому значуще зменшувався ступінь діабетичної нейропатії. Автор робить припущення, що отриманий ефект може бути пов'язаним з тим, що на тлі вираженої діабетичної нейропатії розвивається картина артеріоло-венулярного шунтування, а за умов покращення іннервації судин нижніх кінцівок малого діаметру (артеріол, венул) під впливом тіоктової кислоти «відкриваються» капіляри та перестають функціонувати патологічні шунти.

**К л ю ч о в і с л о в а:** синдром діабетичної стопи, діабетична нейропатія, ішемія, лікування, тіоктова кислота.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ТИОКТОВОЙ ( $\alpha$ -ЛИПОЕВОЙ) КИСЛОТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КРОВОСНАБЖЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Горобейко М. Б.

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных  
органов и тканей МЗ Украины, г. Киев  
maksymg@gala.net*

В исследование включено 37 больных с диабетической периферической нейропатией, которые наряду со стандартной сахароснижающей терапией получали тиюктовую ( $\alpha$ -липоєвую) кислоту «Берлитион», сначала 600 мг — капельно в течение 12–16 дней, затем пероральную форму препарата до 40 дней. Группу контроля составили 14 пациентов с компенсированным сахарным диабетом, находившихся на амбулаторном лечении и получавших только сахароснижающую терапию. У всех пациентов трижды чрескожно определяли уровень парциального давления кислорода ( $TcPO_2$ ) на тыльной стороне стопы. После окончания введения «Берлитиона» в дозе 600 мг среднее парциальное давление возросло с  $33,11 \pm 7,21$  до  $34,20 \pm 6,54$  мм рт.ст. ( $p = 0,054$ ). При выделении больных с  $NSS > 6$  в отдельную подгруппу было получено увеличение  $TcPO_2$  с  $30,93 \pm 5,92$  до  $34,48 \pm 5,26$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). После окончания курса приема среднее значение  $TcPO_2$  составило  $37,65 \pm 5,54$  мм рт.ст., что статистически значимо отличалось как от начального уровня, так и от показателей контрольной группы. При этом значительно уменьшалась степень диабетической нейропатии. Автор делает предположение, что полученный эффект может быть связан с тем, что на фоне выраженной диабетической нейропатии развивается картина артериоло-венулярного шунтирования, а в условиях улучшения иннервации сосудов нижних конечностей малого диаметра (артериол, венул) под влиянием тиюктовой кислоты «открываются» капилляры и перестают функционировать патологические шунты.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** синдром диабетической стопы, диабетическая нейропатия, ишемия, лечение, тиюктовая кислота.

## THE EFFECTIVENESS OF THIOCTIC ( $\alpha$ -LIPOIC) ACID FOR THE ENHANCEMENT OF THE LOWER LIMBS CIRCULATION IN DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

M. B. Gorobeiko

*Ukrainian Scientific-Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv  
maksymg@gala.net*

In this study were included 37 patients with diabetic peripheral neuropathy, which, along with standard glucose-lowering therapy received thioctic ( $\alpha$ -lipoic acid) «Berlition», initially 600 mg — infusion over 12–16 days, followed by an oral form of the drug up to 40 days. The control group included of 14 patients with compensated diabetes who were outpatients and received only glucose-lowering therapy. In all three patients transdermally determined level of partial pressure of oxygen on the rear side of the foot. After the end of the injection of «Berlition» in a dose of 600 mg mean partial pressure of oxygen increased from  $33,11 \pm 7,21$  to  $34,20 \pm 6,54$  mm Hg ( $p = 0.054$ ). At allotment of patients with NSS index  $> 6$  in a special subgroup was obtained the increase of partial pressure of oxygen from  $30,93 \pm 5,92$  to  $34,48 \pm 5,26$  mm Hg ( $P < 0,05$ ). After ending of drug administration the mean value of partial pressure of oxygen ( $37,65 \pm 5,54$  mm Hg) statistically significantly different from both the entry-level, and from the control group. At the same time significantly reduces the degree of diabetic neuropathy. The author makes the assumption that the resulting effect may be due to the fact that on the background of severe diabetic neuropathy develops the arteriolo-venular shunting, and in the condition of improving innervation of small diameter vessels (arterioles, venules) of lower limbs under the influence of thioctic acid «open» capillaries and stop functioning pathological shunts.

**Key words:** diabetic foot syndrome, diabetic neuropathy, ischemia, treatment, thioctic acid.