

А.В. Гарницкая

# Применение метаболической терапии в патогенетическом лечении пациентов с синдромом диабетической стопы

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

**Резюме.** Согласно современным рекомендациям, в лечении синдрома диабетической стопы (СДС) наряду с интенсивным контролем углеводного и липидного обмена необходимо использовать стратегию раннего применения средств, способствующих патогенетической коррекции диабетических полинейропатии и ангиопатии — основных звеньев в развитии поражения тканей нижних конечностей. Средства метаболической терапии могут противодействовать влиянию таких патогенетических факторов, как хроническая гипергликемия, активация полиолового пути, оксидативный стресс, гликирование структурных, транспортных и рецепторных белков, нарушение роста и регенерации нервов. Своевременное назначение препаратов альфа-липоевой кислоты, ингибиторов альдозоредуктазы, витаминов группы В, антиромботических препаратов, а также предотвращение процессов гликирования и стимуляция ростовых факторов нервов могут замедлить или предотвратить переход СДС в гнойно-некротическую форму, т.е. снизить риск образования трофических язв и ампутации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, нейрососудистые механизмы, метаболическая терапия, альфа-липоевая кислота, ингибиторы альдозоредуктазы.

Поздние осложнения сахарного диабета (СД) развиваются постепенно в течение длительного времени. Чем больше продолжительность заболевания и чем хуже оно компенсировано, тем выше риск диабетических осложнений. В связи

с непрерывным ростом количества больных СД, работники практического здравоохранения во всем мире вынуждены уделять все больше внимания основным осложнениям диабета [17].

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС). Это сборное понятие объединяет группу поздних осложнений диабета, определя-

\* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

емое как «патологическое состояние стоп при СД, связанное с патологией периферических нервов, сосудов, костей, кожи и мягких тканей стопы, приводящей к развитию хронических язвенных состояний, костно-деструктивных изменений и инфекционно-некротических поражений» [3, 7, 8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что СДС формируется у 20-50% больных диабетом, а частота образования язв стопы составляет до 2%, что обуславливает вероятность высокой ампутации, оцениваемую приблизительно в 1% [10, 17]. После первой ампутации 30% больных с СДС подвергаются ампутации второй конечности в течение 1-3 лет, а через 5 лет их число достигает 54% [5-7]. Большинство ампутаций проводятся в случаях перехода СДС в гнойно-язвенную форму, когда у пациентов возникают трофические язвы нижних конечностей. Из этих язв только 2/3 окончательно излечиваются, а остальные могут привести к ампутации. Среднее время лечения язвы составляет примерно 6 месяцев. И язвы, и ампутации наносят огромный ущерб качеству жизни людей, приводя к общественной изоляции и психологическому стрессу [22]. СДС является также значительной экономической проблемой, поскольку ампутация требует длительной госпитализации, реабилитации, создает потребность в домашнем уходе и социальном обеспечении [2, 3, 41].

Основными патогенетическими моментами в развитии СДС считаются диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) и ангиопатия, тесная взаимосвязь которых подчеркивается термином «ангионейропатия».

Последствия заболевания сосудистой системы являются одним из наиболее деструктивных осложнений СД. Как макро-, так и микрососудистые нарушения в конечном итоге вызывают заболевание периферических сосудов, приводя к ишемии нижних конечностей и снижению заживляемости даже небольших повреждений, которые могут переходить в язвы. Сообщают, что частота периферической ангиопатии среди больных СД в США составляет от 9,5% до 12,5%, что значительно выше, чем в общей популяции (4,5%) [31].

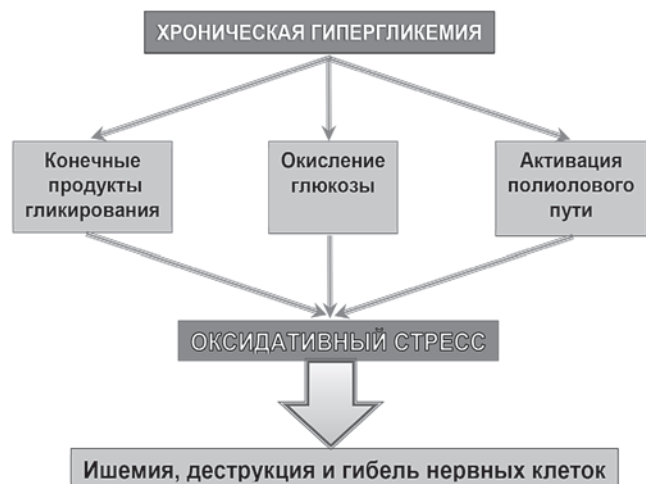
Недостаточность *vasa nervorum* играет важную роль в патогенезе ДПН. При СД происходят изменения сосудов и соединительнотканых образований нервных стволов в виде пролифе-

рации и гипертрофии эндотелиальных клеток, истончения и расслоения базальной мембраны капилляров. Это затрудняет транскапиллярный обмен, селективную фильтрацию биологических жидкостей и обменную диффузию, препятствует удалению продуктов обмена и поступлению питательных веществ и кислорода, в результате нарушается трофика нервной ткани. В 30% случаев микроангиопатия приводит к гнойно-некротическим осложнениям в области нижних конечностей [7].

Диабетическая периферическая нейропатия — это генерализованная дисфункция нервов, которая может затрагивать автономные, моторные и сенсорные функции (рис.). Распространенность ДПН колеблется от 16% до 66%, увеличиваясь с продолжительностью заболевания и при его плохой компенсации [11]. Метаболические механизмы патогенеза диабетической нейропатии включают: активацию полиолового пути окисления глюкозы с накоплением сорбитола и фруктозы, сниженную активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, снижение уровня глутатиона и увеличение содержания гомоцистеина, дефицит оксида азота и повышенную продукцию свободных радикалов кислорода. В условиях хронической гипергликемии повышается образование гликированного гемоглобина, обладающего низким сродством к кислороду, возникает дисгемическая гипоксия, которая переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, приводя к развитию кислородного и энергетического дефицита. Кроме того, нарушается обмен эссенциальных жирных кислот, активируется неферментативное гликирование мембранных и цитоплазматических белков, нарушается продукция нейротрофических факторов, что также ведет к повреждению клеточных мембран, дегенерации и гибели нейронов путем апоптоза [11, 26].

Периферическая нейропатия может проявляться в виде снижения способности ощущать изменения температуры, вибрацию, давление и, что наиболее серьезно, боль. Некоторые пациенты имеют болевую форму сенсорной нейропатии, которая включает такие симптомы, как жжение и покалывание (парестезии) [20, 21]. Для выявления диабетической ангионейропатии исследуют вибрационную, тактильную и температурную чувствительность; проводят лазерное исследование кожного кровотока, ка-

## Огляди



**Рис.** Этиопатогенез диабетической полинейропатии (IDF 2017).

пиллароскопию, полярографию, чрезкожное определение напряжения кислорода; ультразвуковую доплерографию с определением лодыжечно-плечевого индекса и линейной скорости кровотока; дуплексное сканирование артерий; рентгенографию костей стопы на предмет выявления остеоартропатии и деформаций, денситометрию; ангиографию [4].

Для СДС характерно поражение дистальных отделов длинных нервов, а также нарушение трофики тканей, приводящее к гипотрофии кожи, связок, сухожилий, мышц и костей нижних конечностей. Особенно часто подвержены СДС пожилые пациенты с диабетом, у которых чаще встречаются диабетическая нейропатия, деформация стоп, заболевание периферических артерий. Выделяют три клинические формы диабетической стопы: нейропатическую (16,3-23%), нейроишемическую (60-68,5%), ишемическую (15,2-17%) [7].

Чтобы иметь возможность уменьшить последствия диабетической ангионейропатии, которые приводят к развитию СДС и его гнойно-некротических осложнений, крайне важно воздействовать на метаболические нарушения, присутствующие при этом состоянии. Этиопатогенетическое лечение СДС как мультифакторного заболевания, которое развивается при СД на основе нейрососудистых и метаболических нарушений, предусматривает медикаментозное лечение, предотвращающее возникновение нейропатии (первичная профилактика) или замедляющее прогрессирование существующего нейропатического повреждения (вторичная профилактика).

На основе анализа имеющегося клинического опыта лечения СДС экспертами Международной диабетической федерации (IDF) разработаны клинические рекомендации, которые постоянно обновляются с учетом новых достижений (табл.).

Достижение компенсации углеводного обмена является основным правилом при консервативном лечении поражения нижних конечностей у больных СД. Эффективность интенсивного снижения гликемии в плане первичной и вторичной профилактики нейропатии и микрососудистых нарушений при диабете 1-го и 2-го типов доказана в исследованиях DCCT и UKPDS [12, 38].

Однако практика показала, что только лишь строгий гликемический контроль не может ни предотвратить развитие диабетических микрососудистых осложнений, ни способствовать восстановлению развившихся нарушений. Этот феномен объясняется с точки зрения современной теории «метаболической памяти», в основе которой лежит положение о том, что риск диабетических осложнений обусловлен эпигенетическими изменениями, вызванными окислительным стрессом, неферментативным гликированием белков и хроническим воспалением. С клинической точки зрения эта теория подразумевает необходимость очень раннего

**Таблица.** Патогенетическая терапия диабетической ангионейропатии [17]

Патофизиологический механизм	Используемые препараты	Цель
Хроническая гипергликемия	Противодиабетическая фармакотерапия (инсулин и пероральные средства)	Достижение адекватного гликемического контроля
Активация полиолового пути	Ингибиторы альдозоредуктазы	Снижение содержания сорбитола в нервах
Окислительный стресс	Альфа-липоевая кислота, глутатион	Снижение уровня свободных радикалов кислорода
Конечные продукты гликирования (КПГ)	Аминогуанидин, высокие дозы тиамина и никотинамида	Уменьшение накопления КПГ
Гипоксия нервов	Нитраты, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов	Улучшение эндоневрального кровотока
Дегенерация нервов	Рекомбинантный ростовой фактор нервов, аналоги АКТГ	Усиление регенерации нервов

агрессивного лечения с целью скорейшей нормализации метаболического контроля. Также для минимизации долгосрочных осложнений диабета может оказаться полезным использование терапевтических агентов, способных уменьшить влияние свободнорадикальных процессов [33].

**Ингибиторы альдозоредуктазы (АР)** как средства, подавляющие полиоловый путь (путем снижения экспрессии гена АР) и повышающие активность антиоксидантных ферментов [19], показали умеренную клиническую эффективность, проявляющуюся в сохранении или улучшении скорости нервной проводимости. Кроме того, пациенты сообщали об уменьшении субъективных симптомов, связанных с ДПН, при минимальных побочных эффектах [18, 24, 30].

**Альфа-липоевая кислота (АЛК, тиоктовая кислота)** является мощным средством против свободных радикалов и входит в состав собственной антиоксидантной защитной системы организма. Это свойство АЛК особенно важно при СДС, поскольку именно оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе данного состояния.

Механизмы действия АЛК при экспериментальной диабетической нейропатии включают снижение окислительного стресса наряду с улучшением эндоневрального кровообращения, повышением скорости нервной проводимости и ряда других показателей нервной функции. В результате метаанализа ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (ALADIN I-III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN II) с высоким уровнем доказательности (класс 1a) продемонстрирована безопасность и эффективность применения препаратов АЛК в патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Показано, что введение АЛК эффективно облегчает нейропатические симптомы (не только боль, но и парестезии и онемение), а также увеличивает мышечную силу [15, 25]. АЛК уменьшает нейропатический сенсорный дефицит, который является фактором риска формирования СДС и возможной ампутации. По сравнению с другими анальгетическими препаратами АЛК лучше переносится, имеет более быстрое начало действия и может использоваться при наличии автономной сердечно-сосудистой нейропатии. В клинической практике АЛК рекомендуется применять у пациентов

с ранними нейропатогенными нарушениями и симптомами, у которых клиническое улучшение более вероятно [1, 26, 28, 39, 42]. Обнаружено, что, кроме антиоксидантного и нейропротекторного эффекта, АЛК способствует снижению массы тела и нормализации триглицеридемии у пациентов с ожирением и СД 2-го типа [27, 29], а также оказывает положительное влияние на периферическую чувствительность к инсулину [14].

Формирование **конечных продуктов гликирования (КПГ)** (Advanced glycation end products, AGE) признано важным патофизиологическим механизмом в развитии ДПН и СДС [40]. КПГ могут приводить к повреждению нервов и сосудов посредством нескольких механизмов. В их числе называют гликирование структурных и функциональных протеинов, в том числе миелиновых оболочек нервов и аксональных цитоскелетных белков; накопление КПГ во внеклеточном матриксе, вызывающее aberrантные сшивки; связывание циркулирующих КПГ со специфическими рецепторами (РКПГ) на разных типах клеток, в том числе на эндотелиальных и шванновских клетках; активацию ключевых клеточных сигнальных путей с последующей модуляцией экспрессии генов, а также образование внутриклеточных КПГ, приводящих к нейтрализации оксида азота и нарушению функции факторов роста [16]. Высокая внутриклеточная концентрация глюкозы является важным триггером процессов гликирования, приводя к образованию глиоксалей, которые гликируют белки, образуя КПГ внутри и вне клеток. Окислительный стресс усугубляет эти процессы и, в свою очередь, поддерживается взаимодействием между КПГ и РКПГ, которое стимулирует экспрессию ядерного фактора (NF)-каппа В и опосредуемых им провоспалительных генов, приводя в конечном итоге к неврологической дисфункции [32].

Терапевтической стратегией для уменьшения гликирования является предотвращение образования метилглиоксаля с помощью препаратов никотинамида и тиамин в высоких дозах; изучается возможность применения антагонистов РКПГ и индукторов ферментативной защиты против гликирования [34]. Показаны положительные эффекты ингибитора неферментативного гликирования аминогуанидина на уровне провоспалительных цитокинов и заживление

## Огляди

ран у людей с диабетом и животных с экспериментальной ДПН [36, 37].

Для лечения нейрососудистых осложнений диабета сегодня применяется унитарный подход к терапии диабетической нейропатии и периферической ангиопатии в комплексе с **анти-тромбоцитарной терапией**. Это обусловлено тем, что при СД нарушается баланс между системами коагуляции и фибринолиза, приводя к высокому риску тромботических осложнений и ССЗ [13]. Коррекции нарушений гемостаза способствуют также антигипергликемические, инсулинсенситизирующие, липотропные препараты. Отмечены противотромботические эффекты метформина, статинов и тиазолидиндионов. Применение аспирина может препятствовать образованию плотных и плохо поддающихся фибринолизу сгустков [9].

Сосудорасширяющие препараты помогают улучшить периферическое кровоснабжение, в том числе повысить эндоневральный кровоток, уменьшая гипоксию нервов. К вазодилаторам, улучшающим нервную функцию, относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента I (АПФ-I) и нитраты.

Развитие и рост нейронов стимулируются факторами роста нервов (ФРН) и нейротрофическими факторами. Аналоги ФРН и АКТГ обычно присутствуют в нейронных мембранах и способствуют нейрональной регенерации. ФРН является перспективным агентом, проявляющим полезные эффекты как в отношении ДПН, так и для заживления язвы. Исследования на животных моделях диабета выявили трофическое действие ФРН на мелкие С-волокна [35]. Систематический анализ рандомизированных клинических испытаний применения 11 различных ростовых факторов у больных СД 1-го и 2-го типов с язвой стопы показал обнадеживающие результаты данного вида терапии, однако для определенного заключения требуются дополнительные исследования с более высоким уровнем доказательности [23].

### Список использованной литературы

1. Алексеев МН. Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты и мексидола на симптоматику дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом с начальными проявлениями синдрома диабетической стопы. Дис. канд. мед. наук, Челябинск, 2009, 103 с. (Alexeev MN. Influence of  $\alpha$ -lipoic acid and mexidol on the symptomatology of distal symmetric polyneuropathy in patients

- with diabetes mellitus with initial manifestations of diabetic foot syndrome. Dis. cand. med. nauk, Chelyabinsk, 2009, 103 p.).
2. Белозерцева ЮП, Курлаев ПП, Гриценко ВА. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;1:69-78. (Belozertseva YuP, Kurlaev PP, Gritsenko VA. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classification and treatment. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye». 2016;1:69-78).
3. Галстян ГР, Токмакова АЮ, Егорова ДН, Митиш ВА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. 2015;3:63-83. (Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, Mitish VA. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Rany i ranevyye infektsii. 2015;3:63-83).
4. Ерошкин СН. Этапы комплексного лечения пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014;7:1-10. (Eroshkin SN. Stages of complex treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2014;7:1-10).
5. Кисляков ВА, Оболенский ВН, Юсупов ИА. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению. РМЖ «Медицинское обозрение». 2016;12(7):768-70. (Kislyakov VA, Obolensky VN, Yusupov IA. Diabetic foot syndrome: a comprehensive approach to treatment. RMZh «Meditsinskoye obozreniye». 2016;12 (7):768-70).
6. Корейба КА. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Практическая медицина. 2016;5(97):34-8. (Korejba KA. Surgical treatment of purulent-necrotic complications of the neuropathic form of diabetic foot syndrome. Prakticheskaya meditsina. 2016;5(97):34-8).
7. Минаков ОЕ, Андреев АА, Остроушко АП. Синдром диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017;10(2):165-73. (Minakov OE, Andreev AA, Ostroushko AP. The diabetic foot syndrome. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017;10(2):165-73).
8. Удовиченко ОВ, Берсенева ЕА, Мешков ДО. Актуальные вопросы разработки и применения автоматизированных информационных систем для оценки эффективности работы амбулаторных кабинетов «диабетическая стопа». Вестник современной клинической медицины. 2016;9(1):64-70. (Udovichenko OV, Berseneva EA, Meshkov TO. Topical issues of the development and use of automated information systems to assess the performance of outpatient departments of «diabetic foot». Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2016;9(1):64-70).
9. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2010;7(4):260-73.
10. Bobircă F, Mihalache O, Georgescu D, Pătrașcu T. The new prognostic-therapeutic index for diabetic foot surgery-extended analysis. Chirurgia (Bucur). 2016 Mar-Apr;111(2):151-5.
11. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28(4):956-62.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
13. Deguchi T, Rosales RL, Hashiguchi T, Arimura K. Antiplatelet therapy, diabetic neuropathy and peripheral vascular disease: A unitary approach. J Diabetes Metab. 2012, S5005.
14. Genazzani AD, Shefer K, Della Casa D. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. J Endocrinol Invest. 2018;41(5):583-90.
15. Han Y, Wang M, Shen J. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Minerva Endocrinol. 2018;43 (1):11-8.
16. Huijberts MS, Schaper NC, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):19-24.
17. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. Diabetes Res Clin Pract. 2017 May;127:285-7.
18. Kawai T, Takei I, Tokui M. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2

- diabetes, in relation to suppression of N( $\epsilon$ )-carboxymethyl lysine. *J Diabetes Complications*. 2010;24(6):424-32.
19. Li QR, Wang Z, Zhou W. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway. *Neural Regen Res*. 2016;11(2):345-51.
  20. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:45-74.
  21. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, et al. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:234-5.
  22. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJM. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diab Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:169-78.
  23. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 28;(10): CD008548.
  24. Matsuoka K, Sakamoto N, Akanuma Y, Hotta N, Shichiri M, Toyota T, et al. A long-term effect of epalrestat on motor conduction velocity of diabetic patients: ARI-Diabetes Complications Trial (ADCT). *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Sep;77 Suppl 1:S263-8.
  25. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012, 2012, 456279.
  26. Miranda-Massari JR, Gonzalez M, Jimenez F, Allende-Vigo MZ, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):260-73.
  27. Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*. 2015;12(2):122-7.
  28. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(18):2721-31.
  29. Pashaj A, Xia M, Moreau R.  $\alpha$ -Lipoic acid as a triglyceride-lowering nutraceutical // *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(12):1029-41.
  30. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications*. 2010;24(5):354-60.
  31. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):738-43.
  32. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):953-61.
  33. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The «Metabolic memory» theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017 May;9(5):437.
  34. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:37-57.
  35. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma*. 2011;1(1):68-76.
  36. Tian M, Qing C, Niu Y. Effect of aminoguanidine intervention on neutrophils in diabetes inflammatory cells wound healing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(10):635-42.
  37. Tian M, Qing Ch, Niu Y. Aminoguanidine cream ameliorates skin tissue microenvironment in diabetic rats. *Arch Med Sci*. 2016;12(1):179-87.
  38. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ*. 1998;12:703-13.
  39. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud*. 2009;6(4):230-6.
  40. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1043:598-604.
  41. World Health Organization Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases. Report of the 2015 global survey. Geneva: WHO. 2015.
  42. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3(3):173-89.

(Надійшла до редакції 09.11.2018 р.)

## Застосування метаболічної терапії в патогенетичному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

**А.В. Гарницька**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** Відповідно до сучасних рекомендацій, у лікуванні синдрому діабетичної стопи (СДС), поряд з інтенсивним контролем вуглеводного і ліпідного обміну, необхідно використовувати стратегію раннього застосування засобів, що сприяють патогенетичній корекції діабетичної полінейропатії та ангиопатії — основних ланок у розвитку ураження тканин нижніх кінцівок. Засоби метаболічної терапії можуть протидіяти впливу таких патогенетичних чинників, як хронічна гіперглікемія, активація поліолового шляху, оксидативний стрес, глікування структурних, транспортних і рецепторних білків, порушення росту і регенерації нервів. Своєчасне призначення препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, інгібіторів альдозоредуктази, вітамінів групи В, антитромботичних препаратів, а також запобігання процесам глікування і стимуляція ростових факторів нервів може уповільнити або запобігти переходу СДС у гнійно-некротичну форму, тобто знизити ризик утворення трофічних виразок і ампутації.

**Ключові слова:** цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, нейросудинні механізми, метаболічна терапія, альфа-ліпоєва кислота, інгібітори альдозоредуктази.

## Application of metabolic therapy in pathogenetic treatment of patients with diabetic foot syndrome

**A.V. Garnitskaya**

PL. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education, Department of Diabetology

**Abstract.** According to modern recommendations concerning the treatment of diabetic foot syndrome, it is necessary along with intensive control of carbohydrate and lipid metabolism, to use the strategy of early application of agents that promote pathogenetic correction of diabetic polyneuropathy and angiopathy, the main links in the development of lesions of lower extremity tissues. Means of metabolic therapy can counteract the influence of such pathogenetic factors as chronic hyperglycemia, activation of the polyol pathway, oxidative stress, glycation of structural, transport and receptor proteins, disruption of nerve growth and regeneration. Timely administration of alpha-lipoic acid, aldose reductase inhibitors, B-group vitamins, antithrombotics, prevention of glycation and stimulation of nerve growth factors can slow or prevent the passage of SDS into a purulent-necrotic form, reducing the risk of trophic ulceration and amputation.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, neurovascular mechanisms, metabolic therapy, alpha-lipoic acid, aldose reductase inhibitors.