

О.Я. Самсон, Н.А. Спринчук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України ім. В.П. Комісаренка», м. Київ

Досвід застосування альфа-ліпоєвої кислоти у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

Ураження периферичної нервової системи – діабетична полінейропатія (ДПН) – одне з хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД). ДПН – це комплекс клінічних синдромів, які є проявами ураження різних ділянок нервової системи в сукупності або поодиноці. Вона може протікати приховано і залишатися нерозпізнаною протягом тривалого часу, а може проявлятися суб'єктивними й об'єктивними симптомами. За різними даними, поширеність діабетичної нейропатії коливається від 20 до 70% [1-4].

Існує багато класифікацій ДПН, побудованих на топографічних, патофізіологічних, симптоматичних особливостях, однак найбільшого поширення набула класифікація, побудована на топографічному принципі. Відповідно до неї всі випадки уражень нервової системи при ЦД 1 типу поділяються на центральну (нейропсихічні розлади, які проявляються на тлі декомпенсації діабету, енцефалопатія, мієлопатія) та периферичну нейропатію або полінейропатію (множинні ураження нервових стволів і волокон патологічними змінами). Периферична ДПН поділяється на соматичну (ураження сенсорних і нервових волокон, що відповідають за рух) й автономну (вегетативну) [1].

Патогенез ДПН багатofакторний. Захворювання виявляється мультифокальною дегенерацією периферичних, соматичних і автономних нервів. Структурні пошкодження спостерігаються в аксоні, мієліновій оболонці, навколишній сполучній тканині й ендоневральних капілярах. У результаті цих пошкоджень порушується аксоплазматичний транспорт, процес деполіаризації клітинних мембран і функція нервових волокон. Серед

найбільш підтверджених теорій, що пояснюють патогенез діабетичної нейропатії, домінують дві – метаболічна і судинна [5, 6].

Метаболічна теорія базується на гіпотезі глюкозотоксичності, згідно з якою ураження нервової системи виникає як наслідок токсичного впливу високої концентрації глюкози на нервову тканину. Підтвердженням цієї гіпотези є те, що клінічні та морфологічні прояви діабетичної нейропатії ідентичні у хворих на ЦД 1 та 2 типу – форми захворювання, що кардинально відрізняються за своєю етіологією і патогенетичним механізмом розвитку. Переконали докази на користь цієї гіпотези отримали в ході досліджень DCCT, UKPDS, Kumamoto. Результати цих досліджень показали, що при нормалізації вуглеводного обміну зменшується ризик виникнення і прогрес хронічних ускладнень діабету, у тому числі й нейропатії [7].

Токсичний вплив високої концентрації глюкози на нервову тканину може реалізуватися декількома шляхами: через активацію процесу глікозилювання білків або через властивість високої концентрації глюкози у присутності металів зі змінною

валентністю утворювати високотоксичні молекули кетоальдегідів, вільнорадикальних форм кисню, гідроксильних радикалів, які здатні змінювати структуру білка з утратою їх функції. Взаємодія активних форм кисню з фосфоліпідами клітинних мембран змінює їх структурно-функціональний стан, порушує процеси трансмембранного транспорту й інші функції життєзабезпечення клітини. Взаємодія активних форм кисню зі SH-групами білків призводить до окислення останніх, що порушує функції мембранних іонних насосів, внутріклітинних ферментів. Цей механізм можна розглядати як універсальний механізм клітинного пошкодження, що лежить в основі багатьох патологічних станів, у тому числі й діабетичної нейропатії.

Важлива роль у системі антиоксидантного захисту належить системі глутатіону, що включає фермент глутатіонпероксидазу і відновлений глутатіон. Останній у ході реакцій, які забезпечуються глутатіонпероксидазою, переходить в окислену форму. Окислений глутатіон у подальшому відновлюється з участю ферменту глутатіонредуктази і відновленої форми НАДФ (НАДФН), вміст якого у хворих на ЦД знижений, особливо при хронічній декомпенсації захворювання. Це порушує природний фізіологічний хід реакцій, під час яких відбувається відновлення окисленого глутатіону, через що знижується функціональна активність антиоксидувальних систем організму і збільшується ризик пошкодження клітинних мембран. У результаті глікозилювання структурних білків клітинних мембран відбувається їх дезінтеграція, внаслідок чого мембранні фосфоліпіди стають більш доступними для перекисної деградації.

Третім чинником, під впливом якого реалізується токсична дія глюкози, є активація її обміну альтернативними шляхами, зокрема сорбітолом. Надходження глюкози в мозок, периферичні нерви, ендотелій судин, кристалик, сітківку ока, клітини ниркових клубочків – інсулінозалежний процес. В умовах гіперглікемії надходження глюкози в нервову тканину значно зростає. На тлі підвищеної внутрішньоклітинної концентрації глюкози збільшується активність альдозоредуктази – внутрішньоклітинного ферменту, який бере участь у перетворенні глюкози в сорбітол. Останній у подальшому за участі ферменту сорбітолдегідрогенази перетворюється у фруктозу.

Таким чином, у нервових клітинах накопичується велика кількість сорбіту та фруктози, що підвищує осмолярність цитоплазми з розвитком набряку і наступної їх деструкції. Також у ході цих реакцій споживається велика кількість відновленої форми НАДФ, необхідного для нормального функціонування глутатіонової антиоксидантної системи. У результаті цього зростає активність процесів вільнорадикального окислення й утворення токсичних продуктів, що пошкоджують клітини і тканини [8-10].

Теорія судинних пошкоджень розглядає патогенез діабетичної нейропатії з огляду на недостатність vasa nervorum. Потовщення базальної мембрани, агрегація

формених елементів крові, порушення кровообігу, пошкодження ендотелію, порушення тонусу vasa nervorum – зміни, характерні для хворих на ДПН. У генезі цих змін беруть участь усі патогенетичні чинники, перераховані вище, але особлива роль у пошкодженні судинної стінки належить продуктам вільнорадикального окислення. Регулювання судинного тонусу багато в чому залежить від стану ендотеліальних клітин, які виробляють вазоактивні речовини, що забезпечують місцеву вазодилатацію (оксид азоту, простагландин, ендотелійзалежний гіперполяризуєчий чинник). З іншого боку, ендотелій виробляє також речовини, які сприяють вазоконстрикції (ендотелін, супероксиданіон та ін.) Фізіологічна рівновага між цими агентами – неодмінна умова підтримки нормального тонусу та функціонування судин. У результаті активації процесів вільнорадикального окислення пошкоджуються структурні елементи судинної стінки, пригнічується продукція простагландину, оксиду азоту та збільшується утворення тромбоксану, ендотеліну; порушується фізіологічна рівновага між цими вазоактивними субстанціями, що сприяє розвитку факторів, які лежать в основі деструктивних змін нервової тканини – вазоконстрикції, підвищеному тромбоутворенню, порушенню кровообігу і тканинній гіпоксії [11, 12].

На початку розвитку ДПН протікає субклінічно і діагностується через зміни у вигляді порушень електродіагностичних, вібраційних, тактильних, температурних і функціональних тестів автономної нервової системи. Клінічні стадії розвитку ДПН проявляються енцефало-, мієлопатією, сенсорно-руховою полінейропатією, дифузною автономною нейропатією (порушення потовиділення, рефлексу зіниць, дисфункція сечового міхура і статевих дисфункція, атонія шлунка, жовчного міхура, діарея, порушення серцево-судинної системи, безсимптомна гіпоглікемія), локальною нейропатією.

Навіть досягнувши задовільної метаболічної компенсації ЦД, не вдається припинити розвиток нейропатії. Більшість схем лікування діабетичної нейропатії в основному зводяться до симптоматичної терапії, спрямованої на зменшення болювого синдрому та поліпшення психологічного стану хворого. У зв'язку із цим надзвичайно важлива роль належить препаратам, здатним впливати на патогенетичні ланки, задіяні у розвитку як самого захворювання, так і його ускладнень.

Одним з таких препаратів є α -ліпоєва кислота – кофермент низки мультиферментних комплексів мітохондрій. Встановлено, що α -ліпоєва кислота викликає феномен дозозалежного розростання відростків культивованих клітин нейробластоми, здатна зв'язувати радикали, сприяє нормалізації швидкості проведення імпульсу та кровообігу в капілярах нервової системи, зниженню судинного тонусу та гіпоксії нервової тканини, а також перешкоджає пригніченню активності NO-синтетази, сприяючи зниженню негативних наслідків оксидативного стресу. Ця сполука є коензимом комплексу ферментів, які пришвидшують окисне декарбоксилювання α -кислот. В організмі з α -ліпоєвої кислоти синтезується дегідроліпоєва кислота, яка сприяє активації антиоксидантної функції, що призводить до зменшення утворення у печінці

Діаліпон®

меглюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

Відчуй життя кожною клітиною

- відновлення функції нервової тканини
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу
- безпека застосування

Україна, 04000,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944
www.farmak.ua

Таблиця 1. Характеристика хворих на ЦД з ДПН

Показники	Перша група (n=15)	Друга група (n=15)
Тривалість діабету, роки	3,2±1,56	7,2±3,48
Глікемія натще, ммоль/л	6,7±1,26	8,7±2,15
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	8,2±2,21	12,6±2,78
Глікозильований гемоглобін, %	7,3±0,73	10,1±2,14
Наявність кетоацидозу	-	У 8 хворих
Скарги, характерні для ДПН	-	Всі хворі вказували скарги на підвищену втомлюваність, біль, четверо – на судоми, парестезії у нижніх кінцівках, які посилювалися вночі. У п'яти хворих були скарги на втрату чутливості у дистальних відділах кінцівок за типом «панчіх», в одного хворого було порушене потовиділення та нерозпізнані гіпоглікемії
Мікроангіопатії нижніх кінцівок	1 ступеня	1-2 ступеня
Нефропатія	-	У 8 хворих
Ретинопатія	-	У 6 хворих

Таблиця 2. Стан хворих на ЦД з ДПН після проведення курсу лікування

Показники	Перша група (n=15)	Друга група (n=15)
Глікемія натще, ммоль/л	6,4±1,24	7,4±1,19
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	7,4±1,73	9,6±2,39
Глікозильований гемоглобін, %	7,3±0,94	9,6±2,37
Наявність кетоацидозу	-	-
Скарги, характерні для ДПН	-	Всі хворі вказували на покращення самопочуття, зникли скарги на порушення чутливості
Мікроангіопатії нижніх кінцівок	1 ступеня	1-2 ступеня
Нефропатія	-	У 8 хворих
Ретинопатія	-	У 6 хворих

кетонів сполук, зниження рівня вільних радикалів і впливу на процес глікозування [7-9].

Мета нашого дослідження – застосування α -ліпоевої кислоти у вигляді препарату Діаліпон компанії «Фармак», визначення оптимальної схеми лікування ДПН у дітей і підлітків, хворих на ЦД¹.

Матеріали і методи

У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка проходило обстеження 30 хворих на ЦД 1 типу з ДПН віком від 7 до 17 років. Серед них було 16 дівчаток і 14 хлопчиків. Захворювання тривало від 1 до 5 років у 15 пацієнтів і до 12 років у решти хворих. Під час огляду більшість хворих вказували скарги на швидку втомлюваність, погіршення самопочуття, біль, четверо – на судоми та парестезії у нижніх кінцівках, які посилювалися вночі. П'ять хворих скаржилися на втрату чутливості у дистальних відділах кінцівок за типом «панчіх», в одного хворого порушилося потовиділення і були нерозпізнані гіпоглікемії. У 15 пацієнтів не було скарг, характерних для ДПН.

Хворих і їх родичів проінформували про необхідність лікування, вони дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

Хворих розподілили на дві групи залежно від виразності проявів ДПН. До першої групи увійшли 15 пацієнтів у стані компенсації з тривалістю діабету до 5 років, без скарг, характерних для ДПН; другу – 15 хворих у стані субоптимального та незадовільного контролю глікемії з тривалістю діабету до 13 років зі скаргами, характерними для ДПН. Друга група пацієнтів була з тяжким перебігом основного захворювання та наявністю ускладнень діабету. Характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Для визначення стану вуглеводного обміну аналізували рівень глікемії натще і постпрандіальний, показник глікозильованого гемоглобіну (нормальні значення становлять 4,0-6,2%; тест проводили на автоматичному аналізаторі з використанням оригінальних реактивів). Для виявлення доклінічних і клінічних проявів ДПН проводили дослідження сухожильних рефлексів, больової, тактильної, температурної та вібраційної чутливості й тести для дослідження функціонального

¹ Згідно з інструкцією дитячий вік є протипоказанням до застосування препарату Діаліпон. – Прим. ред.

стану парасимпатичного і симпатичного відділів нервової системи.

Найчастіше проводили такі проби:

- Проба з гіпервентиляцією легенів. При глибокому диханні (6 вдихів на хвилину) у здорових людей різниця у частоті пульсу на глибокому вдиху та видиху становить більше 15 ударів, до 10 ударів – патологічне значення.

- Проба Вальсальви. При видиханні повітря 15 сек проти градієнта тиску 40 мм рт. ст. у здорової людини зростає серцебиття, знижується тиск. Після проведення проби серцебиття знижується, тиск підвищується. Результат тесту оцінюється за співвідношенням інтервалів R-R на початку та вкінці проведення тесту. У нормі це значення – більше 1,2, патологічним вважається значення менше 1,1.

- Ортостатична проба. У фізіологічних умовах частота серцевих скорочень (ЧСС) тимчасово збільшується при переході з горизонтального положення у вертикальне, потім зменшується. Максимальна ЧСС відмічається у межах 15 ударів після прийняття вертикального положення, а брадикардія, яка розвивається після цього, максимально проявляється на 30-му ударі. Співвідношення інтервалів R-R на 30 та 15-му ударах лежить в основі цього тесту. Нормальне значення – більше 1,04, патологічне – до 1.

Всі хворі на ЦД 1 типу перебували на дієті з обмеженням вуглеводів, що легко застосовуються. Харчування всіх хворих було централізованим (їдальня відділу), індивідуально проводили підрахунок вуглеводів відповідно до віку та статі. Хворі отримували інсулін двох видів (тривалої або середньої тривалості дії та короткої або ультракороткої дії); більшість хворих перебувала на аналогах інсуліну, менша кількість хворих отримувала інсулін. Кількість отримованого інсуліну залежала від тривалості ЦД: уразі тривалості від одного місяця до року доза становила 0,3-0,6 ОД/кг; від року і більше – до 1 ОД/кг. У підлітковому віці доза інсуліну становила до 1,5 ОД/кг. Однією з головних умов профілактики та лікування значених ускладнень є стабільна і максимальна компенсація метаболічних порушень. У разі наявності ускладнень, таких як нефропатія, ретинопатія, хворим призначали відповідне лікування.

Альфа-ліпоеву кислоту призначали хворим у вигляді препарату Діаліпон («Фармак», Україна). Діаліпон випускається

у трьох лікарських формах: Діаліпон 300 і 600 мг – в ампулах по 10 та 20 мл розчину відповідно та Діаліпон 300 мг – капсули. Було розроблено такі схеми лікування:

№ 1. Перші 5 днів уранці 300 мг α -ліпоевої кислоти у 200,0 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно, увечері 300 мг α -ліпоевої кислоти перорально, потім по 300 мг двічі на день упродовж місяця.

№ 2. Перші 10 днів уранці 300 мг у 200,0 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно, увечері 300 мг перорально, потім по 300 мг двічі на день упродовж 2-3 місяців.

№ 3. Перші 10 днів 600 мг у 200,0 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно, потім по 300 мг двічі на день упродовж 2-3 місяців.

Схему лікування обирали залежно від тяжкості ДПН. При субклінічній стадії периферичної ДПН (перша група – 15 хворих) лікування призначали за схемою № 1. У разі наявності автономної та периферичної ДПН (друга група – 15 хворих) – за схемами № 2, 3.

Треба пам'ятати, що розчин α -ліпоевої кислоти Діаліпон – нестабільна речовина, яка на світлі швидко розпадається, тому флакон має бути захищеним від світла. Таблетки α -ліпоевої кислоти Діаліпон необхідно вживати за 30 хв до їди, тому що травлення знижує активність діючої речовини на 40%. Ефективність терапії оцінювали за виразністю суб'єктивних та об'єктивних проявів ДПН. Алергічні прояви на препарат у вигляді висипань (при внутрішньовенному введенні та пероральному використанні) відмічено в одного пацієнта. Висипання зникли після призначення антигістамінних препаратів через два дні. У трьох хворих спостерігалися гіпоглікемічні реакції протягом 2 год після внутрішньовенного введення Діаліпону.

Статистичну обробку результатів дослідження провели з використанням критерію Стюдента, значення представлені як $M \pm m$.

Результати

Проявами сенсомоторної нейропатії були зниження та/або відсутність сухожильних рефлексів, зниження больової, тактильної, рідше – температурної та вібраційної чутливості. Автономна нейропатія супроводжувалася тахікардією у спокої та/або наявністю ригідного

ритму, а також зменшенням коефіцієнта Вальсальви та варіабельності ЧСС під час глибокого дихання, сухістю шкіри стоп.

Поєднання нейропатії з обмеженою рухливістю суглобів, остеопорозом й ортопедичною патологією у вигляді різних варіантів сплюснення стопи (у двох хворих) – основний фактор ризику формування у молодих пацієнтів синдрому діабетичної стопи – ускладнення, що призводить до ранньої інвалідації.

Результати обстеження підтвердили наявність ДПН у хворих усіх груп. У пацієнтів першої групи визначено незначне зниження вібраційної чутливості, у шести – зниження температурної чутливості. У хворих другої групи встановлено зниження всіх видів чутливості, сухожильних рефлексів, у п'яти – їх відсутність, а також у восьми – тахікардію у спокої та наявність ригідного ритму, зниження коефіцієнта Вальсальви, ортостатичної проби і варіабельності ЧСС під час глибокого дихання.

На сьомий день терапії Діаліпоном усі хворі відмічали покращення самопочуття, показників глікемії; пацієнти другої групи – зменшення больового синдрому, часткове відновлення чутливості; проходили прояви кетоацидозу.

Після проведення курсу лікування в усіх хворих відмітили покращення самопочуття, зниження пре- та постпрандіального рівнів глікемії без змін в інсулінотерапії, рівень глікозильованого гемоглобіну зменшився у 13 пацієнтів (табл. 2). У хворих відбулося повне відновлення сухожильних рефлексів, больової, тактильної, температурної та вібраційної чутливості. У пацієнтів з автономною ДПН встановився нормальний ритм у спокої, коефіцієнт Вальсальви нормалізувався у 5 хворих, ортостатичної проби та варіабельності ЧСС під час глибокого дихання у 7.

Отримані результати свідчать про те, що препарат α -ліпоевої кислоти Діаліпон – достатньо ефективний засіб у комплексному лікуванні ДПН у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Застосування Діаліпону сприяло швидкому поліпшенню загального стану пацієнтів, нормалізації показників вегетативної регуляції, ефективно знижує прояви іритативно-больового синдрому, що приводило до зникнення або ослаблення болю, сприяло відновленню больової, температурної, тактильної, вібраційної чутливості, є дієвим засобом профілактики синдрому діабетичної стопи.

Література

1. Сергієчко О.О., Урбанович А.М., Кривко Ю.Я., Коцицький З.Я. Діабетичні нейропатії (методичні рекомендації) Київ, 2000, 24 с.
2. Сивоус Г.И. Поражение периферических нервов у пациентов, заболевших сахарным диабетом в детстве // Диабет. Образ жизни. 2005, № 1. С. 27-29.
3. Большова О.В., Самсон О.Я., Дерев'яно Д.І. та ін. Цукровий діабет у дітей: епідеміологія, інсулінотерапія, ускладнення // Міжнар. ендокринологічний журнал, 2005, № 1, с. 27-34.
4. Low P.A., Nickander K.K. (1991) Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes // Diabetes, 40(7): 873-877.
5. Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. – 1997. – 46, Suppl. 2. – 31-37.
6. Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packe L. (1992) Lipoate prevents glucose-induced modifications // Free Radic. Res. Commun., 17(3): 211-217.
7. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD consensus guidelines for the management of Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. PGF Swift (ed.). The Netherlands: Medforum, 2000.
8. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2000 Apr. 23, Suppl. 2. B21-29.
9. Singh R., Breen A., Mori T. Advanced glycation end-products: a review // Diabetologia. 2001 Feb., 44(2), 129-146.
10. Lee A.Y., Chung S.S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract // FASEB J. 1999. № 13. 23-30.
11. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболитическая терапия // Клиническая фармакология и терапия. 2004. № 4. С. 31-34.
12. Boulton A.J.M., Malik R.A. Diabetic neuropathy // Medical Clinics of North America. 1998. 82. 909-929.