

О.В. Большова

ПРЕПАРАТИ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. акад. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ

ВСТУП

Діабетична нейропатія (ДН) – ураження центральної та периферичної нервової системи за цукрового діабету (ЦД). ДН є одним із найбільш розповсюджених ускладнень цукрового діабету, асоціюється з асимптоматичною гіпоглікемією та порушенням функції серцево-судинної системи [1]. Діабетична нейропатія трапляється за ЦД як 1-го, так і 2-го типу, але за ЦД 1-го типу вона виникає значно раніше та має гірший перебіг. ДН часто супроводжується іншими діабетичними ускладненнями. Наявність автономної діабетичної нейропатії справляє суттєвий вплив на регуляцію мікроциркуляції, що, у свою чергу, призводить до виникнення інших пізніх ускладнень ЦД.

Залежно від обраних критеріїв і методів обстеження, ДН виявляється у 10-90% випадків (за використання електрофізіологічних методів частота виявлення ДН значно підвищується). Показано, що відхилення у тестах оцінки функції нервів корелюють із віком, стадією пубертату за Таннером, статтю, тривалістю захворювання, якістю метаболічного контролю [2]. За даними Державного реєстру цукрового діабету, створеного в ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. акад. В.П. Комісаренка НАМН України", у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, переважає периферична нейропатія (86%), а автономна нейропатія або їх поєднання складають відповідно 4% і 10%. У пубертатний період частота діабетичної нейропатії підвищується втричі.

До чинників ризику розвитку ДН відносять гіперглікемію, значну тривалість діабету, вік, чоловічу стать і високий зріст пацієнта. У дітей, хворих на ЦД 1-го типу, полінейропатія діагностується з частотою від 0% до 54% випадків [3]. Spitsina E.V. et al. (2009) обстежили дві групи хворих на ЦД 1-го типу – з тривалістю захворювання не більше за 5 років із ДН та з тривалістю захворювання понад 10 років без ДН [4]. Було встановлено, що маркер T(-365)C of POLG1 асоціюється з ДН у хворих на ЦД 1-го типу. Причи-

му носії С-алелі та СС-генотипу мають значно більший ризик розвитку ДН, ніж носії Т-алелі та ТТ-генотипу. Ці дані свідчать про генетичну обумовленість виникнення ДН і високу ймовірність розвитку цього ускладнення вже у молодому віці.

На думку багатьох авторів, скринінг на ДН має проводитися вже через 3 роки після маніфестації ЦД та обов'язково у хворих пубертатного віку [5]. Адекватний контроль глікемії в перші роки після маніфестації захворювання затримує розвиток клінічних проявів ураження нервової системи в дорослому віці.

За раннього виявлення та адекватного лікування в дитячому віці початкові прояви діабетичної нейропатії значною мірою є зворотними. Невчасна діагностика та, відповідно, відсутність патогенетичного лікування призводять до погіршення якості життя та ранньої інвалідизації хворого. Ризик нетравматичної ампутації у випадках нейропатії підвищується в 1,7 разу (International Consensus on Diabetic Foot, 1999).

Оксидативний стрес відіграє роль у розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету. Антиоксидантні ензими захищають від раптового виникнення полінейропатії [6-9]. Доведено, що альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота, крім антиоксидантної, справляє нейротропну дію (поліпшення проведення нервового імпульсу шляхом зниження перекисного окислення ліпідів у периферичних нервах, поліпшення ендоневрального кровообігу), стимулює ріст нових нервових волокон, поліпшує мієлінізацію нервових волокон, а також має гіпоглікемічний і гіполіпідемічний ефекти. Альфа-ліпоєва кислота є коферментом низки мультиферментних комплексів мітохондрій. Встановлено, що альфа-ліпоєва кислота спричиняє феномен дозозалежного розростання відростків культивованих клітин нейробластоми, здатна зв'язувати радикали, сприяє нормалізації швидкості проведення імпульсу та кровообігу в капілярах нервової системи, зниженню судинного тонуусу та гіпоксії нервової тканини, а також перешкоджає

пригніченню активності NO-синтетази, сприяючи зниженню негативних наслідків оксидативного стресу [10]. Альфа-ліпоева (тіоктова) кислота є основним компонентом препарату Берлітійон (Berlin-Chemie Menarini Group, Німеччина). Завдяки цим властивостям Берлітійон застосовують за полінейропатій різної етіології (діабетична, алкогольна, токсична), гострих і хронічних інтоксикацій (отруєння солями важких металів, грибами), захворювань печінки (хронічний гепатит, цироз), а також як гіполіпідемічний засіб. Дуже важливою властивістю Берлітійону є його вплив на низку метаболічних порушень, що виникають на тлі ЦД 1-го типу.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та безпечності застосування препарату тіоктової кислоти (Берлітійону) в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1-го типу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 369 дітей і підлітків віком від 10 до 17 років, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Тривалість ЦД складала від 1 до 13 років. Усі хворі отримували інсулінотерапію у базис-болюсному режимі. До супутньої терапії не входили препарати, що містять сірку, та вітаміни групи В.

Перед початком та у ході дослідження пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів за такими параметрами: об'єктивне обстеження та оцінка скарг пацієн-

та, ауксологічні показники, загальні аналізи крові та сечі, глікемічний профіль, біохімічний аналіз крові. Наявність нейропатії визначали за допомогою дослідження сухожильних рефлексів, больової, тактильної, температурної та вібраційної чутливості. Проводили кардіоінтервалографію і тести для дослідження функціонального стану парасимпатичного та симпатичного відділів нервової системи (проби з гіпервентиляцією, Вальсаві, ортостатична). Альфа-ліпоеву кислоту призначали у вигляді препарату Берлітійон.

Пацієнтів розподілили на три групи (табл. 1).

Залежно від проявів ураження нервової системи застосовували три схеми лікування Берлітійоном (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження підтвердили наявність ДН у хворих усіх трьох груп. У 1-й групі виявлено зниження больової і тактильної чутливості, сухожильних рефлексів, а у 6 випадках – зниження температурної та вібраційної чутливості. У хворих 2-ї групи встановлено зниження всіх видів чутливості, сухожильних рефлексів, у 9 осіб – їх відсутність. У 3-й групі визначено зниження всіх видів чутливості, сухожильних рефлексів, в 11 хворих – їх відсутність, у 14 – тахікардію у спокої та наявність ригідного ритму, зниження коефіцієнта Вальсаві, показника ортостатичної проби та варіативність ЧСС під час глибокого дихання.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від проявів ураження нервової системи

Група	Кількість пацієнтів	Ознаки ураження нервової системи
1	176 (47,7%)	Зниження больової та тактильної чутливості
2	112 (30,3%)	Зниження всіх видів чутливості та сухожильних рефлексів
3	81 (22%)	Зниження всіх видів чутливості та сухожильних рефлексів, наявність автономної нейропатії (кардіальна форма)

Таблиця 2

Схеми застосування Берлітійону залежно від проявів порушення нервової системи

Група	Схема введення Берлітійону
1	Перші 5 днів вранці 300 мг у 200 мл фіз. розчину в/в, ввечері 300 мг per os; потім по 300 мг вранці та ввечері per os впродовж 1 міс.
2	Перші 10 днів вранці 300 мг у 200 мл фіз. розчину в/в, ввечері 300 мг per os; потім по 300 мг вранці та ввечері per os впродовж 1 міс.
3	Перші 10 днів вранці 600 мг у 200 мл фіз. розчину в/в, потім по 300 мг per os вранці та ввечері впродовж 2 міс.

Найчастіше у дітей трапляється дистальна симетрична сенсорно-моторна полінейропатія, головними проявами якої є біль у дистальних відділах обох стоп (який посилюється вночі та знижується у рухах), оніміння, холод, печіння у кінцівках, парестезії, гіпостезії, сухість шкіри, біль у м'язах гомілки, порушення вібраційної, тактильної, температурної, больової чутливості. Виявляється зниження ахіллових і колінних рефлексів, часто – за відсутності помітних порушень чутливості та больового синдрому. У дітей дошкільного віку больовий синдром відзначається рідше, ніж у віці 7-12 років. Порушення вібраційної чутливості у дітей виникає за тяжкої форми дистальної полінейропатії після порушень поверхневих видів чутливості. Характерним є симетричне ураження дистальних відділів нижніх кінцівок. Моторні порушення у дітей передують сенсорним, проявляються слабкістю в ногах під час ходьби, надто по сходах.

Схеми лікування Берлітіоном використовували відповідно до тяжкості симптомів ДН. Застосування Берлітіону сприяло швидкому поліпшенню загального стану пацієнтів, нормалізації показників вегетативної регуляції, ефективно зменшувало прояви іритативно-больового синдрому, що приводило до зникнення або послаблення болю, сприяло відновленню больової, температурної, тактильної та вібраційної чутливості.

Так, вже через 10-14 днів усі пацієнти відзначали поліпшення самопочуття, зниження глікемії, зменшення больового синдрому, часткове відновлення чутливості, зникнення явищ кетоацидозу.

На контрольному огляді через 3 місяці пацієнти (87%) мали гарне самопочуття, відзначено зниження пре- та постпрандіальної глікемії на тлі відсутності змін дози та схеми введення інсуліну. Вірогідне зменшення рівня глікованого гемоглобіну зафіксовано у 63% хворих. 72% відзначали суттєве зменшення больового синдрому, зниження відчуття оніміння та печіння. У 42% хворих встановлено цілковите відновлення сухожильних рефлексів, больової, тактильної, температурної та вібраційної чутливості.

Із різних форм діабетичної нейропатії найчастіше (45-50%) трапляється дистальна полінейропатія – сенсорна або сенсорно-моторна з ураженням нервових волокон нижніх кінцівок, та автономна (вегетативна) нейропатія. Інші форми (ураження черепно-мозкових нервів, діабетична

радікулопатія, плексопатія, множинна, або багатоосередкова мононейропатія тощо) виявляються значно рідше. Велика довжина нервових волокон (до 2 м) вимагає активного транспорту нутрієнтів по аксону, достатнього постачання киснем і необхідними субстратами, тому найбільш уразливими щодо розвитку моторної та автономної нейропатії є нижні кінцівки, надто стопи [11]. Серед наших пацієнтів, хворих на ЦД 1-го типу, переважна більшість мали полінейропатію, автономна нейропатія проявлялась у вигляді кардіопатії.

Основними патогенетичними механізмами ураження периферичних нервів за ЦД є прогресуюче зниження гемодинаміки, порушення проникності капілярів інтерневральних судин та, як наслідок, зниження кровообігу. У свою чергу, зниження проникності судин і кровообігу поглиблює метаболічні порушення [12, 13].

Автономна нейропатія впродовж тривалого часу залишається безсимптомною, розвивається через 5-10 років після маніфестації діабету у 30-75% випадків і проявляється порушенням моторної та сенсорної функції різних органів і систем (найчастіше – серцево-судинної, шлунково-кишкової та сечовивідної). За ураження серцево-судинної системи визначаються ортостатична гіпотонія, тахікардія спокою, біль у ділянці серця, порушення серцевого ритму [14].

За ураження шлунково-кишкового тракту у хворого виникає гастропарез або атонія товстого кишечника. Спостерігаються відрижка, нудота, блювота, швидке насичення їжею. Атонія товстого кишечника проявляється закрепками або проносами (часто у нічний час). Втрата маси тіла у тяжких випадках може призвести до кахексії.

Ураження сечовивідної системи проявляється зниженням відчуття наповнення сечового міхура та позивів до сечовиділення, що призводить до атонії сечового міхура, зниження кількості сечовипускань і підвищення ризику розвитку інфекцій. У дітей може спостерігатися нетримання сечі.

До інших симптомів автономної нейропатії відносять підвищену пітливість, дистальний ангідроз, порушення терморегуляції, звуження зіниць і погіршення адаптації у темряві. Важливо пам'ятати, що за лабільного перебігу та недостатнього метаболічного контролю захворювання у дітей з автономною нейропатією може порушуватися здатність розпізнавати гіпоглікемію.

Основними етапами обстеження були огляд нижніх кінцівок (сухість шкіри, гіперкератоз, мозолі, порушення росту нігтів, інфікування, підвищення або зниження температури шкіри); оцінка сухожильних рефлексів (колінний, ахіллов); оцінка тактильної, температурної, больової, пропріоцептивної та вібраційної чутливості; проведення електроміографії (стимуляція сенсорного гомілкового та рухового нервів); виявлення ортостатичної гіпотензії; проба Вальсаві; визначення частоти серцевих скорочень на вдиху та видиху [15].

З початком пубертату клінічна оцінка периферичної нервової системи має проводитися щороку. Не слід забувати, що лише приблизно половина хворих мають скарги, характерні для нейропатії, в інших випадках нейропатія перебігає безсимптомно. Ми вважаємо доцільним проведення обстеження хворого з метою виявлення діабетичної нейропатії одразу ж після маніфестації захворювання і надалі щороку.

Поліпшення глікемічного контролю – головний патогенетичний підхід до лікування нейропатії у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет, оскільки встановлено, що хронічно висока глікемія спричиняє ураження нервових волокон і дрібних кровоносних судин, що і призводить до порушення чутливості та больового синдрому, насамперед у хворих із незадовільним контролем та самоконтролем захворювання. Нормалізація вуглеводного обміну ($HbA_{1c} < 7\%$) знижує ризик виникнення та прогресування хронічних віддалених ускладнень цукрового діабету, в тому числі і нейропатії (на 70%) [16]. Але навіть із досягненням задовільної метаболічної компенсації ЦД часто не вдається загальмувати розвиток нейропатії. У зв'язку з цим продовжується активний пошук нових патогенетичних методів її лікування. Такі засоби лікування мають відповідати певним вимогам, а саме: впливати на патогенетичні механізми діабетичної нейропатії, зменшувати ризик загибелі нервових волокон, поліпшувати функції нерва, не справляти значних побічних ефектів.

Як патогенетичну терапію з метою боротьби з оксидативним стресом застосовують природні антиоксиданти, до яких належать ліпоєва кислота та вітаміни групи В. За даними багатьох дослідників, після курсу лікування препаратами альфа-ліпоєвої кислоти у 50-65% дітей зникають симптоми периферичної нейропатії, а

у третини пацієнтів значно зменшуються її клінічні прояви. Ефективність препаратів α -ліпоєвої кислоти доведено міжнародними проектами – ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL (за периферичної нейропатії), DEKAN (за кардіоваскулярної автономної нейропатії). Альфа-ліпоєва кислота є природним потужним ліпофільним антиоксидантом і коферментом ключових ферментів циклу Кребса, завдяки чому здатна поліпшувати енергетичний обмін нервової тканини, посилювати продукцію АТФ і трансмембранного транспорту іонів внаслідок активації мітохондріальних окислювальних процесів. Альфа-ліпоєва кислота також підвищує вміст у нерві нейротрофічних чинників. З огляду на багатоглибинність розвитку ДН і труднощі у доборі схем терапії актуальним є пошук і використання препаратів, які одночасно впливають на різні ланки патогенезу цього ускладнення.

Отже, єдиним засобом запобігання діабетичній нейропатії є досягнення та підтримання оптимального метаболічного контролю захворювання, але, на жаль, у реальній клінічній практиці 100-відсоткове досягнення ідеальної тривалої компенсації не є можливим, що призводить до розвитку серйозних діабетичних ускладнень. Одним із частих віддалених ускладнень ЦД 1-го типу у дітей і підлітків є діабетична нейропатія, що розвивається вже на ранніх етапах захворювання у більшості випадків, супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, призводить до ранньої інвалідизації.

ВИСНОВКИ

1. Препарат альфа-ліпоєвої кислоти Берлітін є досить ефективним і безпечним засобом у комплексному лікуванні діабетичної нейропатії у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Застосування Берлітіну сприяє суттєвому поліпшенню загального стану пацієнтів, нормалізації показників вегетативної регуляції, ефективно знижує прояви іритативно-больового синдрому, веде до відновлення больової, температурної, тактильної та вібраційної чутливості і є дієвим засобом профілактики синдрому діабетичної стопи. Введення препарату Берлітін не викликає алергічних реакцій та інших небажаних ефектів.

2. З огляду на високу ймовірність ураження нервової системи у ранні терміни після маніфестації цукрового діабету препарати альфа-ліпоєвої кислоти доцільно призначати вже на

передклінічній стадії нейропатії. Неврологічне обстеження має стати обов'язковим, надто за тривалості діабету понад 3 роки та у дітей пубертатного віку.

3. Рання діагностика, профілактика та лікування діабетичної нейропатії у дитячому віці із застосуванням патогенетично спрямованих препаратів є дійовим засобом профілактики синдрому діабетичної стопи, запорукою вчасного лікування цього ускладнення у дорослих, значного поліпшення фізичної та психологічної якості життя хворих на цукровий діабет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Trotta D., Verrotti A., Salladini C., Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*. – 2004. – Vol. 5(1). – P. 44-57.
2. Riihimaa P.H., Suominen K., Knip M., Tapanainen P., Tolonen U. Cardiovascular autonomic reactivity is decreased in adolescents with Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol. 19(11). – P. 932-938.
3. Nery Ferreira B.E., Silva I.N., de Oliveira J.T. High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 18(11). P. 1087-1094.
4. Spitsina E.V., Svetlova G.N., Chudakova D.A., Nikitin A.G., Kuraeva T.L., Stokov I.A., Nosikov V.V. Association of the T(-365)C POLG1, G(-25)A ANT1 and G(-605)T PEO1 gene polymorphisms with diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus // *Mol. Biol. (Mosk.)*. – 2009. – Vol. 43(2). – P. 378-382.
5. Dorchy H. Screening for subclinical complications in young type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2004. – Vol. 1(4). – P.380-403.
6. Stokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I., Zotova E.V., Nosikov V.V., Ametov A.S. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* – 2003. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. S375-379.
7. Uzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A. Peripheral and autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 45(6). – P. 343-351.
8. Самсон О.Я., Большова О.В., Спринчук Н.А. Застосування Берлітіону для лікування діабетичних уражень нервової системи у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2006. – № 1(14). – С. 47-53.
9. Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А., Кульчицька Н.О., Дерев'янюк Д.І., Дерев'янюк Г.А., Вишневецька О.А. Цукровий діабет у дітей та підлітків: епідеміологія, діагностика, лікування // *Сімейна медицина*. – 2008. – № 1. – С. 23-28.
10. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение // *Журн. практич. врача*. – 2003. – № 1. – С. 27-32.
11. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Томакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. – Москва, 1998. – 143 с.
12. Otto-Buczkowska E., Kazibutowska Z., Soltyk J., Machnica L. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2008. – Vol.14(2). – P. 109-116.
13. Fischer W., Reichel G., Rabending G., Bruns W., Haubenreiser H., Sodemann K., Zander G. The diabetic polyneuropathy. II. Polyneuropathy, angiopathy and nerve conduction velocity // *Endokrinologie*. – 1979. – Vol. 74(2). – P. 221-232.
14. Boysen A., Lewin M.A., Hecker W., Leichter H.E., Uhlemann F. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – Vol. 8(5). – P. 261-264.
15. Болгарська С.В. Диференційно-діагностичні особливості та підхід до лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.14. – Київ, 2004. – 19 с.
16. Bertoluci M.C., Ce G.V., da Silva A.M., Punaes M.K. Endothelial dysfunction in type 1 diabetes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 52(2). – P. 416-426.

РЕЗЮМЕ

Препараты альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении диабетической нейропатии у детей и подростков
Е.В. Большова

Показано, что препарат альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты Берлитион является достаточно эффективным и безопасным средством в комплексном лечении диабетической нейропатии. Его применение способствует существенному улучшению общего состояния, нормализации показателей вегетативной регуляции, эффективно снижает проявления болевого синдрома, ведет к восстановлению всех видов чувствительности и является действенным средством профилактики синдрома диабетической стопы. Не вызывает побочных эффектов. В статье делается вывод, что с учетом высокой вероятности поражения нервной системы в ранние сроки после манифестации сахарного диабета препараты альфа-липоевой кислоты целесообразно назначать уже на доклинической стадии нейропатии. Неврологическое обследование должно стать обязательным, особенно при длительности диабета более 3 лет и у детей пубертатного возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа,

диабетическая нейропатия, альфа-липоевая кислота, лечение.

SUMMARY

Preparations of alpha-lipoic acid in treatment of diabetic neuropathy in children and adolescents

E. Bolshova

It is shown that the preparation of alpha-lipoic (thi-octic) acid Berlition is sufficiently effective and safe in treatment of diabetic neuropathy. Its use contributes to significant improvement in general condition, normalization of autonomic regulation, effectively reduces the

manifestations of pain, leading to the restoration of all kinds of sensitivity and is effective in prevention of diabetic foot. Does not cause side effects. The article concludes that given the high probability of damage to the nervous system early after manifestation of diabetes drugs are alpha-lipoic acid, it is expedient to appoint is already at the preclinical stage of neuropathy. Neurological examination should be mandatory, especially when the duration of diabetes over 3 years and in children of pubertal age.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, treatment.

Дата надходження до редакції 10.05.2011 р.