

Влияние альфа-липоевой кислоты на течение диабетической нейропатии и процессы гликозилирования белков крови у больных сахарным диабетом I типа

Ефимов А.С., Ткач С.Н., Ефимов Д.А.

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко
АМН Украины

Среди многообразия поражений периферической нервной системы у больных сахарным диабетом наиболее часто встречаются диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДДССП) и диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН).

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДДССП) - одно из наиболее тяжелых осложнений инсулинзависимого (I типа) сахарного диабета, поражающее 25,8-34% больных. Немного реже встречающимся, но еще более грозным его осложнением является диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН), регистрирующаяся у 8,5-19,3% больных и приводящая к быстрому нарушению трудоспособности и преждевременной смерти /Rathman и соавт. 1993, Ziegler и соавт. 1993/. Наличие ДКАН в пять раз увеличивает риск смертности больных и нередко выступает главной причиной наступления их внезапной смерти /Algra и соавт. 1993, Ziegler, 1994/. Нередкое сочетание ДКАН и ДДССП характеризуется особой тяжестью состояния больного и представляет еще более значительные трудности в лечении.

Патогенез ДН сложен и до конца неясен. Среди многих ее теорий важную роль отводят возникающему на фоне гипергликемии неферментативному гликозилированию белков, изменяющему функциональное состояние многих морфологических структур в состав которых они входят. В частности, тубулина, белка нейронов, что приводит к нарушению тока аксоплазмы /Ефимов А.С., Скробонская Н.А., 1998/.

Как показало 9-летнее многоцентровое исследование DCCT одна лишь компенсация сахарного диабета далеко не у всех больных в состоянии остановить развитие ДКАН и ДДССП /DCCT Research Group/.

В этой связи последние годы продолжаются активные поиски изучения патогенетические средства лечения ДДССП и ДКАН. Далеко не все из них обладают достаточной эффективностью на стадии выраженных изменений периферической нервной системы

/Данилов А.Б., 1989/. ДДССП, наблюдающаяся у больных с ДКАН, как правило, имеет выраженную стадию развития и представляет в этой связи достаточные сложности в ее лечении, как и ДКАН. В последнее время в терапии ДДССП и ДКАН больных сахарным диабетом предложен антиоксидант альфа-липоевая кислота, чье многофакторное действие связывают, прежде всего, с положительным влиянием на свободнорадикальный оксидативный стресс, ведущий к невровакулярным нарушениям с развитием диабетической нейропатии /Ziegler и соавт. 1995, 1997/. Дальнейшее изучение действия альфа-липоевой кислоты подтвердило и детализировало положительное влияние препарата на течение ДДССП и ДКАН у больных сахарным диабетом I и II типа /Кирієнко Д.В. и соавт., 1998, Баранцевич Е.Р. и соавт., 1999, Строков И.А. и соавт., 1999/.

Однако, важным остается вопрос - достаточно ли эффективна альфа-липоевая кислота чтобы положительно влиять на течение ДДССП на поздней стадии резко выраженных нарушений нервной системы и, особенно, при сочетанном поражении соматического и вегетативного отделов нервной системы - наличии ДДССП и ДКАН? Требуется выяснения и вопрос о влиянии альфа-липоевой кислоты на такое важное патогенетическое звено, как процесс неферментативного гликозилирования белков.

С этой целью проведено изучение влияния препарата эспа-липон (альфа-липоевая кислота) на течение резко выраженной ДДССП, сочетающейся с ДКАН, и процессы неферментативного гликозилирования белков крови у больных сахарным диабетом I типа.

Под нашим наблюдением находились 45 больных тяжелой формы сахарного диабета I типа в возрасте от 19 лет до 51 года, 96 женщин и 42 мужчин. У всех 45 больных была диагностирована резко выраженная стадия ДДССП (по классификации ДДССП /Ефимов А.С., Ткач С.Н., 1985), которая сочеталась с ДКАН. Больные находились в состоянии компенсации или субкомпенсации сахарного диабета на фоне инсулинотерапии и соблюдения диеты. 25 больных принимали препарат эспа-липон по 24 мл (600 мг) внутривенно капельно на 200 мл физраствора ежедневно № 20. Остальные 20 больных находились только на инсулинотерапии и составили контрольную группу.

Физиологические значения исследуемых показателей получены при обследовании 33 практически здоровых людей. Все группы обследуемых были аналогичны по возрасту, полу, а группы больных - по тяжести заболевания и выраженности ДДССП и ДКАН.

Наряду с клиническим наблюдением больные были обследованы до и после 20 дневного курса лечения эспа-липонам дополнительными методами.

Исследование функционального состояния периферической нервной системы проводили методом электронейромиографии, используя электромиограф MG 440 и измеритель времени латенции LT 1 (Венгрия). Определяли скорость проведения импульса по двигательным волокнам большеберцового и локтевого нервов.

Функцию автономной нервной системы оценивали по показателям энергетического спектрального анализа сердечного ритма.

Исследование осуществлялось с помощью электрокардиографа ЭК1Т-03М2 по специальной компьютерной программе спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Выбор метода был обусловлен тем, что согласно современным данным метод спектрального анализа сердечного ритма является наиболее адекватным неинвазивным методом оценки состояния вегетативной нервной системы /А.М.Вейн и соавт., 1998, Ziegler, 1996/.

Проводилась оценка общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма (среднеквадратическое отклонение - $СКО^2$) и его составляющих: очень низкочастотной полосы (до 0,05 Гц) , низкочастотной полосы (0,05-0,15 Гц) и высокочастотной полосы (0,15-0,5 Гц).

В группу наблюдаемых больных были включены лица, у которых была объективно диагностирована ДКАН на основании проведенных электрокардиографических вегетативных тестов: глубокого дыхания (6/мин), коэффициента 30:15, Вальсальвы, а также ортостатической пробы с измерением артериального давления, вычисление коэффициента CO . Тесты проводились с использованием электрокардиографа ЭК1Т-03М2 с дальнейшей математической обработкой данных по специальной компьютерной программе анализа сердечного ритма.

Определение содержания фруктозаминов, как интегрального показателя гликемии за последние недели в крови больных сахарным диабетом отражающим процессы гликозилирования белков крови, проводилось с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (восстановительный тест с тетразолиевым нитросиним). Измерение осуществлялось на спектрофотометре «VP10-12» при длине волны 550 нм.

Исследуемые показатели дополнительных методов исследования функционального состояния периферической нервной системы были подвергнуты статистической обработке с определением среднего статистического значения и ошибки среднего арифметического

(M и m). Данные соответствующих групп, полученные до и после назначения испытываемого препарата, были сопоставлены с применением критерия Стьюдента (t) с определением показателя вероятности различий (P). Различие показателей считалось достоверным при $P < 0,05-0,0001$. Кроме этого, полученные результаты сравнивались с показателями полученными при обследовании практически здоровых лиц того же возраста и пола. Оценка показателей концентрации фруктозаминов крови больных сахарным диабетом проводилась с применением непараметрических критериев статистики /А.М.Гублер, А.А.Генкин, 1979/.

На основании проведенного исследования получены следующие результаты.

У всех 45 больных наблюдался иритативно-болевым синдром ДДССП. Больные жаловались на тупые, тянущие боли в области стоп, голеней, реже на боли в руках, усиливающиеся в покое. 23 больных беспокоило чувство «жжения» в подошвенной области, 37 больных - чувство онемения, «ползания мурашек», «зябкости», судороги мышц дистальных отделов ног. У всех больных отмечалась гипестезия дистальных отделов нижних конечностей по периферическому типу, у 24 - снижение мышечной силы, у 45 больных отмечено выпадение сухожильных рефлексов, чаще ахилловых, реже коленных. Трофические вегетативные нарушения отмечались у 36 больных в виде ангидроза и гипогидроза стоп, ломкости ногтей, истончения кожи стоп и голеней. 8 больных имели трофические язвы стоп и голеней, 5 - сустав Шарко, 2 - патологические переломы костей стопы.

В начале наблюдения у всех 45 больных сахарным диабетом наблюдались клинические признаки ДКАН: ощущение «потемнения» или «мелькания темных и светлых пятен» в глазах и головокружение при подъеме из горизонтального в вертикальное положение, постоянное частое сердцебиение, снижение толерантности к физическим нагрузкам и сложность выполнения ранее привычного объема выполняемых работ на фоне нарастающей в течение последних месяцев или лет общей слабости, подчас значительной.

По данным спектрального анализа сердечного ритма в начале наблюдения у всех 45 больных с ДКАН определялись значительные изменения состояния вегетативного статуса: выраженное снижение общей спектральной мощности вариабельности ритма сердца и всех ее составляющих компонент: очень низкой частоты (VLF), низкой частоты (LF) и высокой частоты (HF) /табл. 1/.

Таблица 1

Показатели спектрального анализа сердечного ритма (мс²) у больных сахарным диабетом I типа с диабетической автономной кардиальной нейропатией на фоне инсулинотерапии с препаратом эспа-липон и без него (M±m)

Группа обследованных	Число обследованных	Общая спектральная мощность (СКО)	Очень низкочастотная составляющая (VLF)	Низкочастотная составляющая (LF)	Высокочастотная составляющая (HF)
Здоровые лица	33	2190,2±257,4	760,6±100,5	390,2±56,2	968,4±170,7
Больные на инсулинотерапии до лечения эспа-липонам	25	49,9±9,3 0,0001	30,4±6,4 < 0,0001	3,2±0,7 < 0,0001	14,5±2,5 < 0,0001
через 20 дней в/в лечения эспа-липонам	25	120,9±24,3 < 0,02	79,8±18,4 < 0,05	8,3±2,0 < 0,05	25,2±4,9 0,1 > P > 0,05
Больные на инсулинотерапии в начале наблюдения	20	50,2±10,3 < 0,0001	31,2±7,9 < 0,0001	3,3±1,0 < 0,0001	14,0±2,9 < 0,0001
через 20 дней наблюдения	20	47,8±11,8 > 0,1	26,8±7,6 > 0,1	3,1±1,0 > 0,1	14,7±2,4 > 0,1
Р2					

Примечание: Р 1 - достоверность различия с показателями здоровых лиц;

Р2 - достоверность различия показателей больных в начале и в процессе лечения

В обеих группах у больных наблюдалось замедление скорости проведения импульса по большеберцовому и локтевому нервам (табл. 2). У 5 больных группы, принимавших эспа-липон, и 4 больных контрольной группы определение скорости проведения импульса по нервам не представлялось возможным в связи с отсутствием М-ответа на максимальный электрический импульс, обусловленное денервацией исследуемой мышцы.

Содержание фруктозаминов в крови больных в начале наблюдения было повышенным /табл. 3/.

Анализ результатов лечения показал, что положительная динамика ирритативно-болевого синдрома на фоне приема эспа-липона отмечена у всех больных и начиналась, как правило, через 5-8 дней после его начала. По окончании всего курса лечения препаратом эспа-липон у 13 из 25 больных исчез ирритативно-болевой синдром ДДССП, а у 12 - уменьшились боли в ногах, исчезли судороги в мышцах, чувство ползания мурашек, уменьшилось чувство онемения ног и сократилась в дистальном направлении, ранее выявляемая, площадь гипестезии нижних конечностей.

Кроме того, у всех 25 больных, принявших эспа-липон, наблюдалась динамика клинической симптоматики ДКАН. Так, у 12 больных исчезли, а у 13 - уменьшились ощущения «потемнения» или «мелькания темных и светлых пятен», «бликов» в глазах и головокружение при переходе из горизонтального в вертикальное положение, толерантность к физическим нагрузкам и возможность выполнения ранее привычных объемов выполняемых работ, ощущение общей слабости и быстрой утомляемости.

Результаты влияния 20 дневного курса лечения эспа-липоном на фоне инсулинотерапии и только инсулинотерапии на показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма представлены в таблице 1.

Положительная динамика состояния вегетативного статуса больных заключалась в достоверном повышении общей спектральной мощности вариабельности сердечного ритма, спектральной полосы спектра очень низкой (VLF) и низкой частоты (LF). После курса лечения эспа-липоном также наметилась тенденцию к росту спектральной мощности полосы высокой частоты (HF) /Табл. 1/.

По результатам электронейромиографического исследования после курса лечения эспа-липоном достоверного изменения скорости проведения импульса по двигательным волокнам большеберцового или локтевого нервов не зарегистрировано (табл. 2).

Таблица 2

Скорость проведения импульса (СПИ) по локтевому и большеберцовому нервам (м/с) у больных сахарным диабетом I типа с диабетической полинейропатией и автономной кардиальной нейропатией на фоне инсулинотерапии с препаратом эспа-липон и без него (M+m)

Группа обследованных	Число обследованных	СПИ по локтевому нерву	СПИ по большеберцовому нерву
Больные на инсулинотерапии: до лечения эспа-липоном через 20 дней лечения эспа-липоном	25	41,12+2,35	33,46+0,98
	P 1	< 0,001	< 0,001
	25	42,54+2,53	33,46+1,25
	P 2	> 0,1	>0,1
Больные на инсулинотерапии: в начале наблюдения через 20 дней наблюдения	20	42,41+2,30	34,03+0,62
	P 1	< 0,001	< 0,001
	20	43,98+1,90	35,09+0,56
	P 2	> 0,1	>0,1
Здоровые люди	20	58,54+1,11	46,73+0,77

Примечание: P 1- достоверность различия с показателями здоровых;
P 2- достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 3

Содержание фруктозаминов (мкмоль/л) в плазме крови больных сахарным диабетом с ДКАН на фоне инсулинотерапии с и без лечения эспа-липоном

Группа обследованных	Число обследованных	Концентрация фруктозаминов в плазме крови
Больные на инсулинотерапии до лечения эспа-липоном P1	21	412,3 < 0,001
через 20 дней в/в лечения эспа-липоном и P2	21	313,35 49 < 0,001
Больные на инсулинотерапии в начале наблюдения P1	11	391,5 < 0,001
через 20 дней наблюдения и P2	11	353,9 26 > 0,1
Здоровые люди	/11/	285,0

Примечание: P 1- достоверность различия показателей больных и здоровых лиц;

P2 - достоверность различия показателей больных в начале и в процессе лечения;

и - показатель инверсии

Анализ результатов содержания фруктозаминов в крови больных сахарным диабетом показал, что после курса лечения эспа-липоном достоверно снизилась их концентрация /табл. 3/.

В контрольной группе после 20 дней наблюдения при сохраняющейся компенсации или субкомпенсации углеводного обмена (на фоне только инсулинотерапии и соблюдения диеты) лишь у 5 из 20 больных отмечалось некоторое уменьшение болей в ногах. Положительная динамика субъективной симптоматики ДКАН выражалась в уменьшении лишь у одной пациентки чувства «бликов» в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положения тела и уменьшении общей слабости у 6 из 20 больных. В этой группе больных достоверных изменений изучаемых объективных показателей состояния периферической нервной системы, вегетативного статуса, содержания фруктозаминов в крови не отмечалось /табл. 1, 2, 3/.

Таким образом, лечение эспа-липоном больных с резко выраженной ДДССП сочетающейся с ДКАН привело к значительному, по сравнению с контрольной группой, улучшению клинической симптоматики - исчезновению практически у половины больных и уменьшению у другой половины ирритативно-болевого синдрома полинейропатии и клинических проявлений автономной нейропатии. Клиническое улучшение сочеталось с положительной динамикой изучаемых объективных показателей вегетативного тонуса. Практически в 2 раза повысилась общая спектральная мощность за счет увеличения спектральной мощности очень низкочастотной компоненты (VLF), низкочастотной компоненты (LF) и тенденции к повышению высокочастотной компоненты (HF). Учитывая современные воззрения на природу формирования спектральных компонент ритма сердца, полученные результаты свидетельствуют о повышении под влиянием эспа-липона функциональной активности всех отделов вегетативной нервной системы - парасимпатической и, особенно, симпатической.

Анализ результатов влияния лечения на скорость проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов нижних и верхних конечностей показал ее стабильность за 20 дневной период терапии в обеих группах. Полученные результаты согласуются с литературными данными, продемонстрировавшими, что на фоне лечения альфа-липоевой кислотой преимущественно наблюдается изменение скорости проведения импульса по чувствительным волокнам нервов /Jorg и соавт, 1988, Баранцевич Е.Р., 1999, Строков И.А., 1999/. Анализ субъективных и объективных данных неврологического статуса больных проведенного

исследования указывает, что положительное влияние альфа-липоевой кислоты проявляется, главным образом, в регрессе чувствительных и вегетативных нарушений.

Снижение процесса гликозилирования белков крови у больных с диабетической нейропатией под влиянием эспа-липона указывает, что многофакторное патогенетическое действие альфа-липоевой кислоты на течение диабетической нейропатии обусловлено также и немаловажным положительным действием на процессы неферментативного гликозилирования.

ВЫВОДЫ:

1. 20 дневный парентеральный курс препаратом альфа-липоевой кислоты (эспа-липоном) оказывает положительное влияние на клиническую симптоматику ДКАН и объективные показатели состояния вегетативной нервной системы у больных сахарным диабетом с сочетанным поражением вегетативного и соматического отделов периферической нервной системы.
2. Препарат эспа-липон высокоэффективно влияет на клиническую симптоматику при резко выраженной ДДССП, приводя у более чем у половины больных к исчезновению и у остальных к уменьшению ирритативно-болевого синдрома.
3. Курс лечения с эспа-липоном снижает содержание фруктозаминов крови больных сахарным диабетом с ДКАН, уменьшая тем самым процессы гликозилирования белков крови.

Литература:

1. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. - 1993.-V. 10. - P. 820-824.
2. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetic Medicine*. - 1993.-V. 10, Suppl. 2.- P. 82S-86S.
3. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // *Circulation*, 1993, v. 88, p. 180-185.
4. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.*, 1994, v. 10, p. 339-383.
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.*, 1995, v. 122, p. 561-568.
6. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. - К.:Здоров'я, 1998.-320 с.
7. Ziegler D., Schtz H., Conrad F. et al. Effect of treatment with the antioxidant - lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*.- 1997.-V. 20, № 3.- p. 369-373.
8. Кирієнко Д.В., Боднар П.М., Щербак А.В. Терапія препаратами альфа-ліпоевої кислоти (еспа-ліпоном) діабетичної автономної нейропатії серця // *Ліки*, 1998, № 2, с. 19-24.
9. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М.Вейна.- М.: Медицинское информационное агенство, 1998. - 752 с.
10. Гублер А.М., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.-Л., 1979.- 141 с.
11. Данилов А.Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом I типа. Автореф. дисс. Канд. мед. наук. М.,1989, 26 с.
12. Баранцевич Е.Р., Мельникова Е.В., Скоромец А.А. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетических нейропатий // *Ученые записки СПГМУ им. академика И.П.Павлова* 1999, т. VI, № 2, с. 88-90.
13. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и соавт. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (о-липоевой) кислоты при диабетической невропатии // *Журн. Неврол. и психиатр.*,1999, № 6, с. 18-22.

14. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Электрофизиологическая характеристика диабетической полинейропатии // Сов. медицина, 1988, № 8, с. 3-5.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant o-lipoic acid // Diabetologia, 1995, v. 38, p. 1425-1433.
16. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment // Diabetes, 1994, v. 10, № 4, p. 339-383.
17. Jorg J. et al. Zur medikamentusen behadlung der diabetischen polyneuropathie mit der alpha-liponsaure oder vitavin B-preparaten // Nervenarzt, 1988, v. 9, p. 36-44.