УДК616.379-008.64:616.8:616.36]-053.2:615.252

Л.В.Ніфонтова, Н.Л.Погадаєва, Т.Н.Бегутова

ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-го ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЄЮ ТА ГЕПАТОЗОМ

Українська дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ, Київ

Вступ

Останнім часом помітно зросла кількість дітей, які захворіли на цукровий діабет у віці до 5 років. Термін спостереження пацієнтів дитячими ендокринологами наразі подовжено до 18 років. Це означає, що діти, переходячи до категорії "дорослих", можуть мати термін захворювання від декількох місяців до 17,5 років. Тобто у практиці дитячих ендокринологів все частіше трапляються усі ускладнення цукрового діабету (ЦД), що корелюють із тривалістю хвороби. Ранньому розвиткові хронічних ускладнень ЦД сприяють відмова батьків від введення інсуліну їх дитині у період дебюту захворювання та тривала незадовільна компенсація вуглеводного обміну, що сьогодні зустрічається досить часто. Крім того, ускладнення швидко прогресують, якщо дитина захворіла на ЦД у пубертатному віці.

Вивченню найчастішого ускладнення ЦД - діабетичної полінейропатії (ДПН) - зараз приділяється велика увага спеціалістів. Із розвитком сучасних методик дослідження (регістрація шкірних викликаних потенціалів, електроміографія, визначення вібраційної, тактильної, температурної чутливості тощо) з'явилася можливість діагностувати не лише явні, але й передклінічні та субклінічні стадії ДПН.

За даними різних досліджень (залежно від застосовуваних методик), розповсюдженість ДПН складає від 10 до 90% у всіх вікових групах, найчастіше діагностуються такі класифікаційні форми діабетичної нейропатії: центральна, периферична (дистальна) полінейропатія (сенсорна та моторна) та вегетативна (автономна) нейропатія [1, 6].

У дітей найчастіше зустрічається периферична сенсорно-моторна ДПН, яка клінічно проявляється зниженням сухожилкових рефлексів, парестезіями, судомами литкових м'язів, особливо у нічний час, інколи - болями у кінцівках.

Як і в дорослих, у дітей основним патогенетичним чинником розвитку ДПН є хронічна гіперглікемія. Вона запускає ланцюг патологічних змін в органах і тканинах:

відбувається глікування білків крові та клітинних мембран, ферментів, мієліну, що призводить до гіпоксії, демієлшізацц та порушення провідності нервових волокон;

прогресує мікроангіопатія, змінюються реологічні властивості крові, накопичуються ліпопротеїни низької щільності, потовщуються базальні мембрани капілярів (у тому числі vasa nervorum);

гіпоксія та ішемія, що виникають, сприяють активуванню поліолового шунта, відбувається накопичення сорбітолу в інсулінонезалежних тканинах (у тому числі у лемоцитах);

процес анаеробного гліколізу супроводжується низкою побічних метаболічних ефектів (виснаження пулу ендогенного антиоксиданту таурину, аутоокислення глюкози, виснаження запасів міоінозитолу та зниження активності Na^+-K^+-АТФази) [2, 4].

Часто різні форми ДПН у дітей поєднуються з ураженням печінки - діабетичним гепатозом. До ураження печінки за ЦД призводить декомпенсація або хронічна недостатня компенсація, що викликають зниження запасів глікогену у гепатоцитах і накопичення у них ліпідів. Діабетичний гепатоз проявляється збільшенням та ущільненням печінки, важкістю у правому підребер'ї, нудотою, зниженням апетиту. Біохімічні дослідження демонструють підвищення вмісту трансаміназ і порушення ліпідного спектру крові (підвищення вмісту холестерину та бета-ліпопротеїнів) [3, 5].

З огляду на вищезазначене для проведення лікування дітей актуальними є патогенетичні препарати, що запобігають розвитку ускладнень та уповільнюють їх прогресування. Одним з таких засобів по праву вважається альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота.

Ще 10 років тому хворі на цукровий діабет 1-го типу, ускладнений діабетичною полінейропатією та гепатозом, отримували лише симптоматичне лікування із застосуванням препаратів із 3-5 різних груп. З 1996 року, коли на ринку України з'явилися якісно нові препарати альфа-ліпоєвої кислоти, задача діабетологів щодо лікування пізніх ускладнень ЦД значно спростилася. Завдяки тому, що альфа-ліпоєва кислота справляє вплив одночасно на багато ланок патологічного

процесу ЦД, стало можливим отримувати значний терапевтичний ефект, уникаючи поліпрагмазії. Не менш важливо й те, що ця кислота є природним метаболітом. А це означає, що вона як речовина ендогенного походження справляє максимально можливий терапевтичний ефект без порушення гомеостазу та без індукції побічних реакцій [2].

Найголовнішими ефектами від використання альфа-ліпоєвої кислоти є:

антиоксидантний (пряма та опосередкована дія);

енергетичний;

нейротропний;

стимуляція регенерації нервових волокон;

гіпоглікемічний;

гіполіпідемічний;

детоксикаційний;

імунотропний.

Але, попри доведений відмінний терапевтичний ефект та досить значний досвід застосування альфа-ліпоєвої кислоти серед дорослих, наразі остаточно не відпрацьовано схеми призначення її препаратів у дітей. Для їх практичного вивчення було обрано препарат альфа-ліпоєвої кислоти Еспа-ліпон (виробництва німецької компанії Еспарма). Препарат призначали дітям, які мали найбільш виражені ускладнення ЦД.

Основними завданнями дослідження були перевірка ефективності застосування та відпрацьовування схем призначення препарату Еспа-ліпон у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.

Матеріал і методи

Нами було обстежено 96 дітей, хворих на ЦД 1-го типу (50 дівчинок і 46 хлопчиків), віком від 4 до 18 років, із терміном захворювання від 1 до 16 років. Контрольну групу склали 15 дітей. Діабетичну полінейропатію було діагностовано у всіх пацієнтів (100%), діабетичний гепатоз - у 36 із них (38%), діабетичний некробіоз - у 3 пацієнтів (3%).

Під час дослідження вивчали скарги пацієнтів, проводили визначення різних видів чутливості: вібраційної (за допомогою градуйованого камертону), тактильної (за допомогою монофіламентів) та температурної (за допомогою термопари), реєстрували та аналізували викликані шкірні потенціали (ВП) за допомогою полісомнографу, оцінювали стан печінки (УЗД, печінкові проби) та ліпідного обміну (вміст холестерину, бета-ліпопротеїнів).

Діагноз діабетичного гепатозу встановлювали на підставі скарг (зниження апетиту, нудота, важкість у правому підребер'ї), збільшення печінки за даними пальпації та УЗД.

Обстеження хворих проводили перед і після курсу лікування Еспа-ліпоном.

Початкове обстеження виявило у 45% хворих зниження вібраційної чутливості, у 10% - температурної та тактильної. При обстеженні за допомогою методики реєстрації викликаних потенціалів зміни шкірних ВП у вигляді подовження латентно-амплітудних показників різного ступеня були зареєстровані у 58% дітей, у т. ч. за відсутності у них інших клінічних ознак ДПН. Патологічні зміни при реєстрації вестибулярних ВП було виявлено у 40% дітей, у 28% - при реєстрації зорових ВП.

Еспа-ліпон призначали за трьома схемами, та, відповідно, усі пацієнти були розподілені на 3 групи (табл. 1):

Група 1 (14 осіб) - Еспа-ліпон у таблетках у дозі 200-600 мг на добу впродовж 1 місяця.

Група 2 (42 особи) - Еспа-ліпон внутрішньовенно крапельно в дозі 300-600 мг на добу впродовж 5 днів, потім у таблетках у дозі 200-600 мг на добу впродовж 1 місяця.

Група 3 (40 осіб) - Еспа-ліпон внутрішньовенно крапельно в дозі 300-600 мг на добу впродовж 10 днів, потім у таблетках у дозі 600 мг на добу впродовж 1 місяця.

При виборі дози препарату враховували масу тіла та вираженість клінічних проявів. Дітям із масою тіла до 20 кг Еспа-ліпон призначали лише перорально у дозі 200 мг на добу. Хворі з масою від 20 до 40 кг отримували на добу внутрішньовенно 300 мг і у таблетках 200-600 мг (залежно від вираженості клінічних проявів), із масою понад 40 кг - по 600 мг на щоденне внутрішньовенне введення та пероральний прийом.

При виборі схеми призначення Еспа-ліпону враховували також тип психічних реакцій дитини: пацієнтам, які відчувають страх перед внутрішньовенними інфузіями, препарат призначали переважно у таблетках, а дітям із високою мотивацією до лікування препарат призначали парентерально №10, а потім перорально впродовж 1 місяця, що й обумовлювало включення дітей у певну групу дослідження.

Пацієнти контрольної групи отримували різні препарати (за виключенням Еспа-ліпону): гепатопротектори, ферменти, ангіопротектори, жовчогінні, ноотропні, вітаміни групи В, антиоксиданти.

Результати та обговорення

Група 1. До цієї групи були відібрані 14 дітей. Окрім психологічного критерію (страх перед

Розподіл хворих по групах

№ Групи	заг кількість хворих	маса тіла кг	схема прийому	кількість хворих
		До 20кг	табл. По 200мг на добу 1 місяць	3
1	14	20-40	табл. По 300мг на добу 1 місяць	7
		Понад 40	табл. По 600мг на добу 1 місяць	4
2	42	20-40	в/в 300мг на добу№5, потім таб по 200 мг на добу 1 міс	28
		Понад 40	в/в 600мг на добу№5, потім таб по 600 мг на добу 1 міс	14
3	40	20-40	в/в 300мг на добу№10, потім таб по 600 мг на добу 1 міс	10
		Понад 40	в/в 600мг на добу№10, потім таб по 600 мг на добу 1 міс	30

інфузіями, низька мотивація до лікування), відбір до першої групи проводили за такими параметрами, як відсутність постійних, характерних для ДПН скарг, а також незначні порушення вібраційної чутливості.

Діти цієї групи отримували Еспа-ліпон лише у таблетках у дозі 200-600 мг на добу. Після місячного курсу прийому препарату всі пацієнти відзначали поліпшення загального самопочуття, у 8 (75%) хворих стабілізувалися показники вуглеводного обміну. У 5 дітей (36%) добова доза інсуліну зменшилася на 1-3 од. У такої ж кількості пацієнтів (36%), у яких перед лікуванням мало місце зниження вібраційної чутливості, відбулося повне її відновлення.

Група 2. До цієї групи увійшли 42 дитини, серед яких у ЗО перебіг діабету був лабільним, а у 12 - відносно стабільним. Переважна більшість пацієнтів скаржилися на парестезії у ногах, періодичні судоми литкових м'язів відзначали 24% дітей, у 43% було визначено зниження вібраційної, а у 7% - температурної чутливості. У 38% випадків печінка була збільшеною, у 7% - підвищеним був рівень трансаміназ. Рівень у крові холестерину, бета-ліпопротеїнів у 83% дітей знаходилися на верхній межі норми, незначно перевищували таку У 17%. Патологічні зміни при реєстрації викликаних шкірних потенціалів були зареєстровані майже у половини дітей з цієї групи.

Діти другої групи отримували Еспа-ліпон спочатку у вигляді 5 внутрішньовенних інфузій, а потім у таблетках впродовж 1 місяця. Позитивний ефект від терапії став помітним досить швидко. Наприклад, парестезії в ногах минули у 26% Дітей вже після в/в інфузій. Через 1 місяць після прийому препарату 100% дітей відзначали поліпшення загального самопочуття, показники вуглеводного обміну стабілізувалися у 50% хворих. Цілком зникли парестезії в ногах у 85% дітей, судоми литкових м'язів - у 80%, вібраційна чутливість нормалізувалась у 89% хворих (рис. 1). Показники ліпідного обміну (холестерин і бета-ліпоротеїни) дійшли норми у всіх дітей. Печінка зменшилась у 83% випадків, рівень трансаміназ нормалізувався в усіх обстежених пацієнтів, показники ВП дійшли норми у 40% дітей.

Група 3. До цієї групи були відібрані 40 дітей із лабільним перебігом цукрового діабету, вираженими скаргами на неприємні відчуття у ногах і/або руках (95% і 15% дітей відповідно), судомами литкових м'язів і м'язів стопи (60%), важкістю у правому підребер'ї (38%). Зниження вібраційної чутливості відзначено у 20 дітей (50%), температурної - у 18%, а подовження латентно-амплітудних показників ВП зареєстровано у 68% хворих. Печінка була збільшеною у 50% дітей, рівень трансаміназ - у 13%, порушення ліпідного обміну зафіксовано у 40% випадків. Крім того, у 8% пацієнтів було відзначено прояви діабетичного некробіозу на литках із вираженими шкірними дефектами.

Пацієнти цієї групи отримували Еспа-ліпон у вигляді 10 внутрішньовенних інфузій, з подальшим прийомом препарату у таблетках впродовж 1 місяця. Як видно з рис. 2, вже після 10 внутрішньовенних інфузій Еспа-ліпону у 79% пацієнтів зникли парестезії в ногах, у 83% - у руках. Судоми м'язів ніг припинились у 33% дітей, розміри печінки нормалізувались у 35%, важкість у правому підребер'ї минула у 67% хворих. Показники ліпідного обміну поліпшились у 56% пацієнтів, рівень трансаміназ нормалізувався у

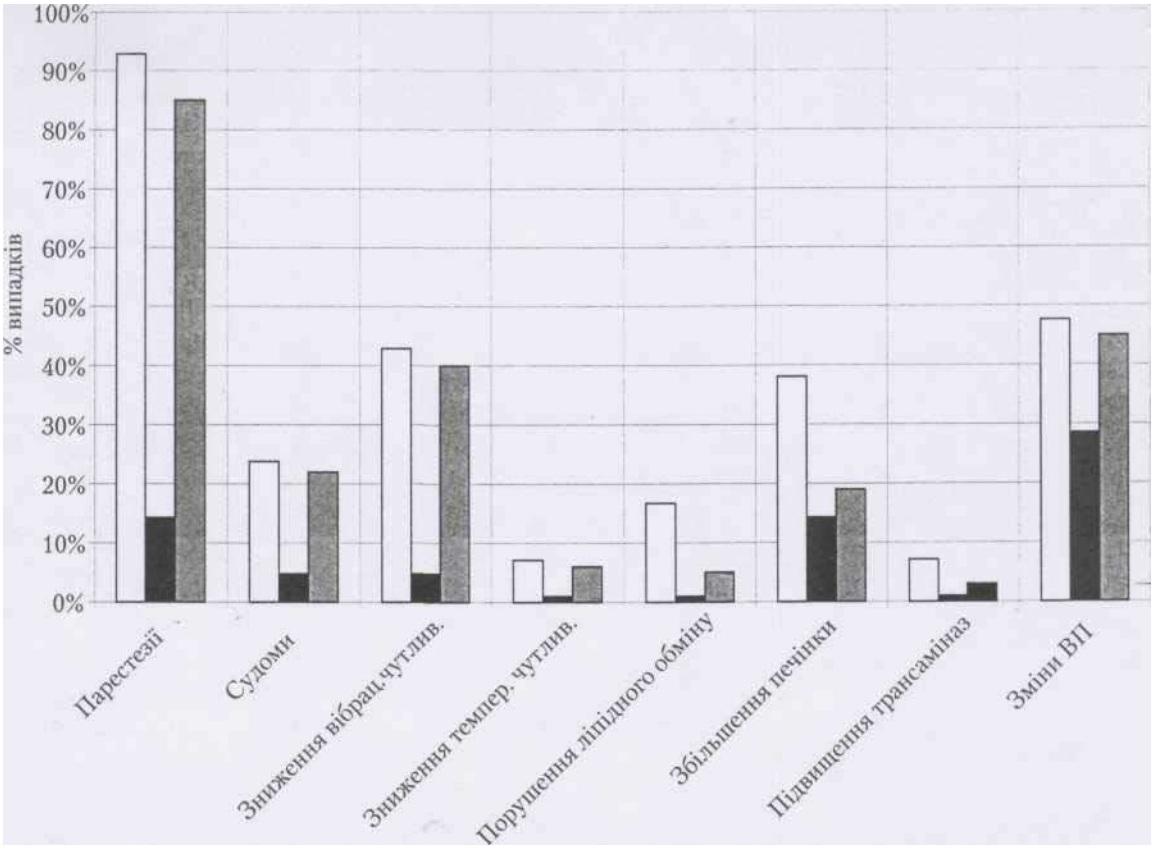

*Рис. 1. Досліджувані показники у контрольній групі та групі 2 перед лікуванням та через 1 місяць терапії Еспа-ліпоном. * - об'єднані показники контрольної та основної груп, оскільки вони не мали достовірної різниці перед лікуванням.*

40% випадків. Вібраційна чутливість відновилась у 40% пацієнтів, температурна - у 57%.

Через 1 місяць спостереження всі діти відзначали суттєве поліпшення загального стану. Парестезії минули у 93% випадків, судоми м'язів ніг - у 80%, розміри печінки зменшились у 55% дітей, рівні холестерину та бета-ліпопротеїнів нормалізувались у 81% пацієнтів, а рівні трансаміназ - у всіх хворих. Вібраційна чутливість відновилась у 90% дітей, температурна - у 86%. Осередки діабетичного некробіозу зменшилися за площею, почалась епітелізація шкірних дефектів у всіх хворих. Латентно-амплітудні показники значно поліпшились у 37% випадків. Крім того, у 30% пацієнтів відзначено стабілізацію перебігу цукрового діабету, а у 13% - зафіксовано зниження потреби в інсуліні (добова доза зменшилася на 2-4 од).

Слід відзначити, що у 90% пацієнтів 3-ї групи після проведення лікування за визначеною схемою вдалося цілком нормалізувати показники вібраційної чутливості, а показники вуглеводного обміну стабілізувалися практично у 100% випадків.

Щодо побічних ефектів застосування Еспаліпону в усіх трьох групах обстежених дітей слід зазначити, що алергічні реакції (висипання, гіперемія шкіри) спостерігалися лише у 4 випадках, при цьому у 2 дітей на тлі десенсибілізуючої терапії алергічні прояви минули, і введення препарату було продовжено. В одного хворого під час лікування було відзначено помірне підвищення вмісту бета-ліпопротеїнів і холестерину, що зумовило додаткове призначення гепатопротекторів. У 2 дітей молодшого віку відзначався слабо виражений періодичний біль у животі на тлі прийому таблеток, що не вимагало відміни препарату.

У контрольній групі, яка за характером і кількістю патологічних проявів перед лікуванням достовірно не відрізнялася від основної групи, по закінченні курсу терапії також спостерігався деякий позитивний ефект, але його можна охарактеризувати лише як помірний, і у цій групі не виявлено суттєвого поліпшення стану нервової системи (при реєстрації ВП) та явного поліпшення стану печінки. Крім того, у 20% дітей контрольної групи виникли негативні побічні ефекти як наслідок призначення 4-5 препаратів різних фармакологічних груп (висипання, диспепсія тощо), що зумовило необхідність відміни певних препаратів. Більше того, стан цих пацієнтів призвів до призначення протиалергічних засобів, подовжен-

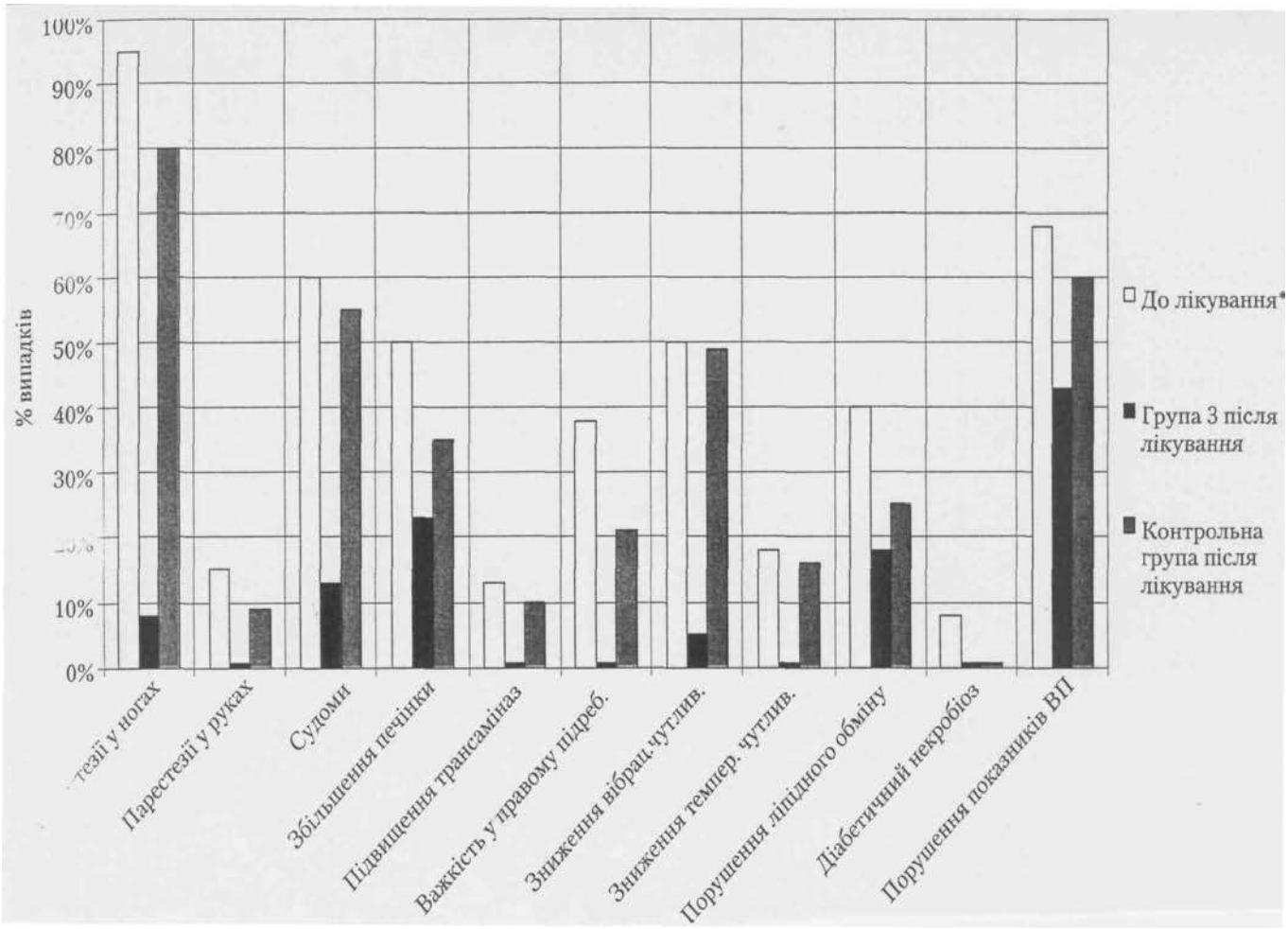

Рис. 2. Досліджувані показники у контрольній групі та групі 3 перед лікуванням та через 1 місяць терапії Еспа-ліпоном. * - об'єднані показники контрольної та основної груп, оскільки вони не мали достовірної різниці перед лікуванням.

ня термінів лікування та зниження ефекту лікування порівняно з очікуваним.

Висновки

1. Еспа-ліпон є ефективним препаратом для лікування дітей із цукровим діабетом 1-го типу, ускладненим діабетичною полінейропатією та діабс': --ним гепатозом.

-. Значне поліпшення клініко-лабораторних та інструментальних показників на тлі лікування Еспа-ліпоном спостерігається як за явних клінічних проявів ДПН, так і на доклінічних стадіях процесу.

3. Численні фармакодинамічні ефекти Еспа-ліпону дозволяють уникнути поліпрагмазії у лікуванні дітей із ускладненнями ЦД 1-го типу.

4. Схема застосування Еспа-ліпону зале жить від тяжкості клінічних проявів ускладнень ЦД, їх поєднання у конкретного пацієнта, а також від особливостей сприйняття дитиною інфузійної терапії, мотивації на одужання.

5. Схема лікування, що передбачає попе редні внутрішньовенні інфузії Еспа-ліпону з наступним прийомом препарату у таблетках, є ефективнішою за лікування лише його таблетованими формами.

6. Доза препарату має визначатися масою тіла пацієнта та тяжкістю клінічної симптоматики. Можна рекомендувати такі добові дози:

Прийом препарату	до 20 кг	Маса тіла 20-40 кг	понад 40 кг
внутрішньовенно		300 мг	600 мг
у таблетках	200 мг	200-600 мг	600 мг

Література

1.Котов СВ., Калинин А.П., Рудакова И.Г.//Диабетическая невропатия.- М.: Медицина, 2000.-С. 35 - 47.

2. Щербак А.В. //Здоров'я України. - 2002. - №10(58).-С. 10-11

3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. - К: Здоров'я, 1998 - С. 90-92,120-128.

4. Жуковский М.А. Детская эндокриноло гия. - М.: Медицина, 1995. - 488 с.
5. Майкл Т. Мак Дермонт. Секреты эндокри нологии. - М.: Бином, 1998 - С. 39 - 41.
6. Дедов И.И., Кураєва Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.//Сахарный диабет у детей и подростков.-М.:Универсум Паблишинг, 2002.- С. 268 273.

Резюме

Применение альфа-липоевой кислоты в лечении детей с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным полинейропатией и гепатозом

Л.В.Нифонтова, Н.Л.Погадаева, Т.Н.Бегутова

С целью проверки эффективности и отработки схем назначения препарата альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты для лечения осложнений сахарного диабета у детей были обследованы и пролечены препаратом Эспа-липон 96 детей с сахарным диабетом 1 -го типа. Возраст детей составил от 4 до 18 лет, срок заболевания - от 1 до 16 лет. В контрольную группу вошли 15 детей, больных сахарным диабетом. У всех пациентов была выявлена диабетическая полинейропатия (ДГШ) различной степени тяжести в сочетании с диабетическим гепатозом. После лечения препаратом Эспа-липон у всех больных отмечен выраженный положительный эффект: улучшение общего самочувствия; уменьшение субъективных проявлений полинейропатии; восстановление вибрационной чувствительности; положительная динамика при регистрации вызванных кожных потенциалов; нормализация показателей липидного обмена и печеночных проб. Замечено, что на выраженность совокупного положительного эффекта влияет схема назначения. Наилучший эффект дает схема с начальным парентеральным введением препарата в течение 10 дней с последующим пероральным приемом на протяжении 1 месяца. Положительный эффект от терапии, полученный в контрольной группе, был значительно меньшим. Полученные данные позволяют рекомендовать Эспа-липон для широкого применения в педиатрической практике при лечении детей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, осложненного ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, дети, альфа-липоевая кислота.

Summary

Use of alpha-lipoic acid for treatment of children with diabetes mellitus type 1 complicated with polyneuropathy and hepatosis *L.Nifontova, N.Pogadaeva, T.Begutova*

96 children with type 1 diabetes mellitus have been examined and treated with espa-lipon in order to test the efficacy of the drug and develop a prescription scheme for alfa-lipoic (thioctic) acid medication in treatment of children with diabetes mellitus type 1 complications. The age of children ranged from 4 to 18 year and the disease history varied from 6 months to 16 years. The comparison group included 15 children. As it was found, all the patients had diabetic polyneuropathy (DPN) with different rates of manifestation as well as accompanying disorder:, of liver function and lipidic metabolism. After the treatment with espa-lipon all the patients reported a distinct positive effect: improvement of the general status, less intensive subjective manifestations of polyneuropathy, improvement of vibration sensation, positive dynamics when registering evoked potentials, normalization of the indices of the lipidic metabolism and liver tests. It was also observed tha; it is the prescription scheme that influences the intensity of the overall positive effect. The best scheme was found to be the initial intravenous infusion in the course of 10 days. The positive therapy effect in the comparison group was much less intensive and did not include the peripheral nervous system (confirmed by instrumental tests). Based on the data obtained, espa-lipon can be recommended fo: extensive application in the pediatric practice for treatment of children suffering from type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetic polyneuropathy, children, alpha-lipoic acid.

Дата надходження до редакції 10.05.2005р.