

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.272.03:616.8-02:616.379-008.64].036.8

Т. И. Северина, А. В. Тарасов, Н. Ю. Трельская, О. Л. Шилова, Д. А. Дрометр

**ТРОМЕТАМОЛОВАЯ СОЛЬ ТИОКТОВОЙ (АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ) КИСЛОТЫ
В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Курс эндокринологии (зав. — доц. В. М. Васьков) кафедры внутренних болезней № 1 (зав. — акад. РАЕН П. А. Сарапульцев) Уральской государственной медицинской академии. Городская клиническая больница № 40 (главный врач Г. Г. Каюмов). Екатеринбург

Трометамоловую соль тиоктовой кислоты (тиоктацид 600, "АСТА-медика", Германия) назначали 20 больным сахарным диабетом типа 1 с выраженными проявлениями диабетической нейропатии (ДН). Препарат вводили внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 3 нед (5 раз в неделю с последующим 2-дневным перерывом), далее назначали по 1 таблетке за 30 мин до завтрака на протяжении 4–8 нед. По окончании курса лечения все пациенты отметили значительное улучшение. Число баллов по опроснику боли уменьшилось на 64%, а по шкале ДН — в 2,3 раза. Достоверно улучшились электрофизиологические показатели, у 67% больных со стабильным ритмом сердца зарегистрирована возросшая вариабельность сердечного ритма. В группе плацебо улучшение отметили 50% больных, но оно было значительно менее выраженным. Проведенное исследование показало высокую эффективность препарата тиоктацид в лечении больных с ДН.

Thioctic acid tromethamol salt (thioctacide 600, ASTA Medica, Germany) was used in the treatment of 20 diabetics with type 1 disease with pronounced diabetic neuropathy (DN). The drug was injected intravenously by drip infusion in 200 ml 0.9% sodium chloride for 3 weeks (5 times a week with 2-day intervals), after which it was given orally, 1 tablet 30 min before breakfast for 4–8 weeks. After the course essential improvement was observed in all the patients. According to the questionnaires, pain decreased by 64%, and according to DN score 2.3 times. Electroneuromyographic parameters improved significantly, cardiac rhythm variability increased in 67% patients with stable heart beat. In the placebo group 50% patients noted improvement, but it was far less expressed. Hence, the study demonstrated a high efficiency of thioctacide in the treatment of patients with DN.

Диабетическая нейропатия (ДН) является частым осложнением сахарного диабета (СД), частота ее коррелирует с длительностью заболевания. Распространенность ДН по статистическим данным варьирует от 10 до 100%. Это связано с отсутствием четких диагностических критериев ДН. Частота выявления ДН зависит от метода диагностики поражений нервной системы. Многочисленными исследованиями показано, что при манифестации СД у 3,5–6,1% больных уже имеются определенные признаки ДН. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5–14,5% больных, через 10 лет — у 20–25%, через 15 лет — у 23–27%, через 25 лет — у 55–65% больных. При применении электрофизиологических методов исследования частота поражения функции периферических нервов увеличивается до 70–90% [1, 3].

Патогенез ДН чрезвычайно сложен. Ведущее значение имеют метаболические нарушения (хроническая гипергликемия, активация полиолового пути обмена глюкозы, снижение уровня миоинозитола, гликирование белков, усиление окислительного стресса, образование аутоиммунных комплексов с развитием недостаточности фактора роста нервов) и сосудистые повреждения при наличии генетической предрасположенности [1, 2]. В связи с этим лечение ДН представляет собой очень сложную задачу. Применяемые сосудорасширяющие, обезболивающие, противосудорожные средства, витаминотерапия и даже ингибиторы альдозоредуктазы дают очень незначительный клинический эффект [1, 4]. В исследовании DCST [5] показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии с достижением хорошего контроля заболевания число

случаев ДН уменьшается на 60%. Однако даже при интенсивной инсулинотерапии лишь у 5% пациентов достигается нормальный уровень гликированного гемоглобина, что является необходимым условием эффективной профилактики диабетических осложнений.

В последние годы появились работы, доказывающие терапевтическую эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты [4, 6]. Установлено, что тиоктовая кислота не только является симптоматическим средством, но и оказывает корригирующее воздействие на патогенез ДН. Тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нерва, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нерву. Немаловажное значение имеет также ее четко зафиксированный эффект усиления утилизации глюкозы и снижения инсулинорезистентности у больных СД типа 2.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности трометамоловой соли тиоктовой кислоты (тиоктацид) в лечении ДН у больных СД типа 1.

В задачи работы входило исследовать клинические характеристики функции периферических нервов до и после лечения препаратом тиоктацид; исследовать функциональное состояние периферических нервов (скорость распространения возбуждения — СРВ, амплитуду М-ответа) по данным электромиографии; оценить состояние гликемического контроля и липидного обмена в процессе лечения.

Материалы и методы

Лечение препаратом тиоктацид проведено 20 больных СД типа 1 (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте $42,9 \pm 9,36$ года. Стаж заболевания составил $15,95 \pm 7,87$ года, продолжительность нейропатии — $7,55 \pm 4,93$ года. У большинства больных были диагностированы и другие сосудистые осложнения СД: нефропатия III стадии (по классификации С. Mogensen, 1983) у 10 пациентов, непролиферативная ретинопатия у 11, ангиопатия нижних конечностей у 10 пациентов. Курящих пациентов было 6. Индекс массы тела (в $\text{кг}/\text{м}^2$) составил $24,44 \pm 3,59$, систолическое АД — $122,5 \pm 19,36$ мм рт. ст., диастолическое АД — $74,00 \pm 12,93$ мм рт. ст.

Всем больным проводили интенсифицированную инсулинотерапию. Лечение тиоктацидом начинали по достижении компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} $7,85 \pm 1,43\%$). Другие препараты не назначали.

Критериями исключения являлись тяжелые поражения печени, почек, глаз, окклюзии сосудов ног, возраст старше 70 лет, а также другие причины развития нейропатии.

Схема назначения препарата. В течение 3 нед тиоктацид 600 Т вводили внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Длительность инфузии не менее 30 мин (5 раз в неделю с последующим 2-дневным перерывом). Затем больные продолжали прием 1 таблетки тиоктацида 600 за 30 мин до завтрака на протяжении 4–8 нед.

В начале (1-й день) и на 21-й день исследования, а также через 2 мес после окончания внутривенного введения препарата определяли следующие лабораторные показатели: гликемию натощак и через 2 ч после завтрака, общий холестерин, β -липопротеиды, триглицериды, HbA_{1c} .

Для оценки интенсивности симптомов нейропатической боли, жжения, парестезий и онемения использовали следующие градации: отсутствие симптомов — 0 баллов, слабовыраженные — 1 балл, умеренно выраженные — 2 балла, явно выраженные — 3 балла. По частоте: изредка возникающие — 0 баллов, частые — 0,33 балла, почти постоянные — 0,66 балла.

Полученный общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта препарата тиоктацид. Улучшение регистрировалось при уменьшении количества баллов к 21-му дню лечения по меньшей мере на 30%.

Кроме того, в 1-й и 21-й дни лечения пациенты заполнили Гамбургский опросник боли, который позволял провести дифференцированный анализ болевого синдрома.

Оценка нейропатической недееспособности включала в себя исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц, температурной чувствительности с помощью Thio-Therm, тактильной чувствительности с помощью Thio-Feel (10 г), изменение рефлексов на ногах (коленный, ахиллов) и на руках (карпорадиальный, с двуглавой и трехглавой мышцей).

Оценку симптомов нейропатии и нейропатической недееспособности проводили на 1, 14, 21-й дни лечения и через 2 мес.

Исследование функционального состояния периферических нервов проводили методом стимуляционной электронейромиографии на приборе "Сапфир 2 МЕ" (Великобритания). Оценивали скорость распространения возбуждения (СРВ) по нерву и амплитуду М-ответа. Исследование проводили на 1, 14, 21-й дни лечения и через 2 мес.

С целью выявления признаков автономной нейропатии проводили кардиоинтервалографию.

Контрольную группу составили 10 пациентов с СД типа 1 (3 мужчины и 7 женщин), их средний возраст составлял $39,20 \pm 11,48$ года, средняя продолжительность болезни — $12,35 \pm 7,45$ года, средняя продолжительность ДН — $5,50 \pm 4,76$ года. Больные контрольной группы (группа плацебо) получали 200 мл физиологического раствора с 2 мл 1% раствора рибофлавина мононуклеата. В выходные дни они принимали таблетки плацебо.

Статистическую обработку проводили с использованием метода вариационной статистики. Достоверность оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В процессе лечения препаратом тиоктацид не наблюдалось никаких побочных эффектов. У 1 больного отмечалось появление боли по ходу вены на фоне внутривенного введения тиоктацида 600 Т. Эти явления исчезли при разведении препарата на 400 мл физиологического раствора натрия хлорида. У 4 пациентов на фоне лечения наблюдалось временное усиление нейропатической боли. Усиление боли связано, по-видимому, с частичным восстановлением эндоневрального кровотока и увеличением кожного кровотока, который контролируется симпатическими нервами. Известно, что повышенный кровоток вследствие снижения вазоконстрикторных и превалирования вазодилатирующих влияний с открытием артериовенозных шунтов в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома [1]. Боль уменьшалась к 14-му дню лечения, и по окончании курса лечения все больные отмечали значительное субъективное улучшение. Число баллов по опроснику боли в начале лечения составляло $97,16 \pm 38,55$, на 21-й день — $30,7 \pm 27,58$, т. е. уменьшилось на $64,26 \pm 26,46\%$.

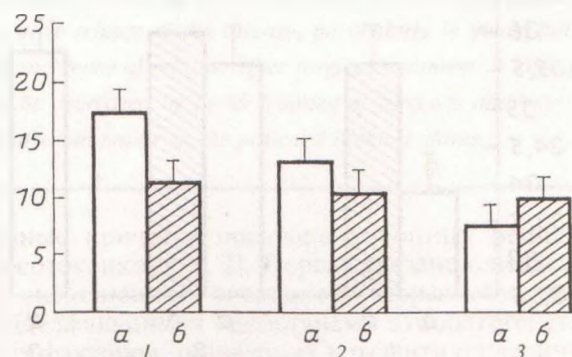


Рис. 1. Симптомы ДН в основной и контрольной группах. По оси ординат — баллы; по оси абсцисс — дни лечения: 1 — начало лечения; 2 — на 14-й день лечения; 3 — на 21-й день лечения. Здесь и на рис. 2–4: а — тиоктацид, б — плацебо.

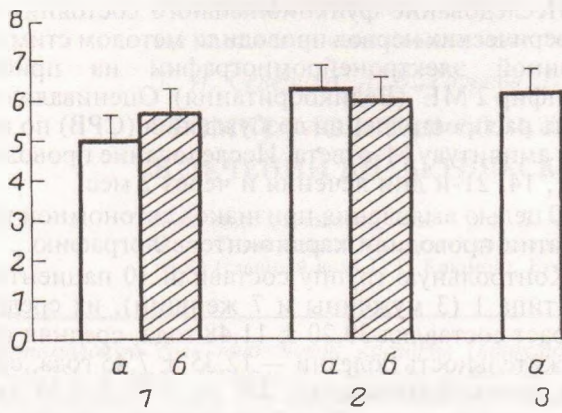


Рис. 2. Динамика амплитуды М-ответа локтевого нерва. По оси ординат — амплитуда М-ответа (в мВ); по осям абсцисс здесь и на рис. 3, 4 — период лечения: 1 — в начале лечения; 2 — на 21-й день лечения; 3 — через 2 мес лечения.

Симптомы нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшились. Число баллов до лечения составило $11,05 \pm 2,09$, через 2 мес — $2,41 \pm 2,3$. Симптомы нейропатической недееспособности (вибрационная, температурная, тактильная чувствительность, рефлексы) снизились с $6,4 \pm 2,74$ до $2,76 \pm 2,38$ балла. У одного пациента с нейротрофической язвой стопы наблюдалось ее заживление, у другого восстановились ранее утраченные предвестники гипогликемии и половая функция.

В группе плацебо незначительное субъективное улучшение отметили 5 (50%) больных. При суммарном подсчете баллов по шкале ДН в основной группе отмечено снижение числа баллов от 6 до 20, а в группе плацебо — лишь от 2 до 4,66 (рис. 1).

Динамика электронейромиографических показателей. В анализ были включены пациенты со сниженными исходными параметрами. При исследовании двигательных волокон выявлено достоверное увеличение амплитуды М-ответа в мышцах кистей при стимуляции *p. ulnaris* с $5,00 \pm 0,86$ до $6,28 \pm 1,44$ мВ при норме $> 7,0$ мВ ($n = 9$) (рис. 2).

Также достоверно увеличилась СРВ по волокнам *p. tibialis* с $33,9 \pm 2,84$ м/с в начале лечения до

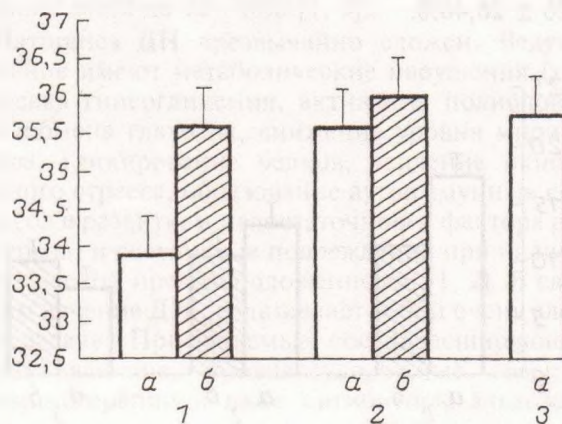


Рис. 3. Динамика СРВ по двигательным аксонам большеберцового нерва.

По осям ординат здесь и на рис. 4 — СРВ (в м/с).

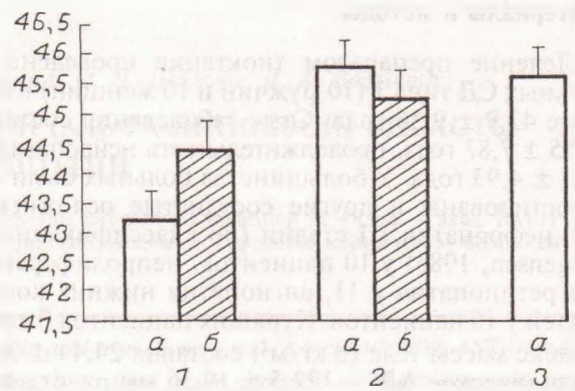


Рис. 4. Динамика СРВ по двигательным аксонам локтевого нерва.

$35,75 \pm 4,33$ м/с на фоне лечения ($n = 10$, норма — выше 40 м/с) и по волокнам *p. ulnaris* с $43,22 \pm 4,6$ до $45,77 \pm 3,11$ м/с соответственно (норма — выше 50 м/с) (рис. 3, 4).

В группе плацебо достоверных изменений параметров электромиограммы не зафиксировано.

По результатам проведенной кардиоинтервалографии установлено, что у пациентов данной группы преобладающим типом вегетативной иннервации сердца является симпатико-тонический (у 94,7%), у 1 больного определялась нормотония, парасимпатический тип регуляции не был зарегистрирован ни у одного больного. У 47,7% больных регистрировался стабильный ритм сердца. На фоне лечения препаратом тиоктацид у 6 из 10 пациентов со стабильным ритмом сердца зарегистрирована возросшая вариабельность ритма сердца, что свидетельствует о положительном влиянии тиоктацида на вегетативную регуляцию сердечного ритма.

На протяжении исследования у всех больных сохранялся стабильный уровень постпрандиальной гликемии (см. таблицу), гликемия натощак достоверно не изменялась. Уровень HbA_{1c} через 2 мес лечения оставался в пределах допустимой по критериям компенсации нормы ($< 7,5\%$). Достоверно снизился уровень холестерина; показатели β -липопротеидов и триглицеридов достоверно не изменялись и проявляли лишь тенденцию к снижению.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность и быстроту наступления терапевтического действия при внутривенном введении препарата тиоктацид. Можно рекомендовать его к применению, особенно в случаях с

Динамика показателей углеводного и липидного обмена при лечении препаратом тиоктацид ($M \pm m$)

Показатель	1-й день	21-й день	2 мес
Глюкоза, ммоль/л:			
натощак	$7,84 \pm 2,24$	$7,65 \pm 1,83$	$7,25 \pm 1,91$
после еды	$9,47 \pm 1,61$	$8,8 \pm 2,33$	$9,46 \pm 1,95$
HbA_{1c} , %	$7,8 \pm 1,42$		$7,57 \pm 1,39$
Холестерин, ммоль/л	$5,12 \pm 0,93$	$5,18 \pm 0,98$	$4,55 \pm 0,86$
$p < 0,05$			
β -Липопротеиды, ед.	$41,9 \pm 16,1$	$41,31 \pm 18,01$	$42,5 \pm 13,82$
Триглицериды, мг%	$91,27 \pm 72,68$	$85,68 \pm 31,08$	$83,27 \pm 29,97$

выраженной субъективной симптоматикой и болевым синдромом, доставляющим сильнейшие страдания больному. Для поддержания достигнутого эффекта предпочтительнее применение его в дальнейшем внутр в течение 2 мес.

Выводы

1. Лечение препаратом тиоктацид существенно снижает выраженность клинических проявлений полинейропатии у больных СД типа 1.

2. На фоне лечения препаратом тиоктацид улучшается СРВ по нервам (по данным электромиографии).

3. Тиоктацид способствует нормализации показателей холестерина.

4. Вегетативная регуляция сердечного ритма улучшается при лечении препаратом тиоктацид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Лос Риос М. Г., Даррати П. // Диабетогрфия. — 1999. — № 13. — С. 2—5.
3. Строков И. А., Аметов А. С., Козлова Н. А., Галеев И. В. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 797—801.
4. Строков И. А., Козлова Н. А., Мозолевский Ю. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 18—22.
5. DCCT Research Group // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
6. Ziegler D., Hanefeld M., Ruchau K. J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.

Поступила 25.05.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-036.87

А. Н. Бубнов, А. С. Кузьмичев, Е. М. Трунин

ВОЗНИКНОВЕНИЕ РЕЦИДИВНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией (зав. — член-корр. РАМН С. А. Симбирцев) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

В работе анализируются причины возникновения послеоперационных рецидивов тиреотоксикоза у 102 больных, страдающих различными формами токсического зоба — диффузным токсическим зобом (ДТЗ), полинодозным токсическим зобом (ПТЗ), диффузным токсическим зобом с аденоматозной трансформацией (ДУТЗ). Все эти больные были повторно оперированы по поводу рецидивного токсического зоба (РТЗ).

В работе изучена частота причин послеоперационного рецидива тиреотоксикоза и особенностей возникновения рецидива заболевания после хирургического лечения токсических форм зоба.

Показано, что рецидив тиреотоксикоза встречается у значительной группы пациентов (7,1%), оперированных ранее по поводу различных форм токсического зоба. Причины рецидивов различны, однако технические ошибки при выполнении первой операции были наиболее частыми среди больных с диффузными формами токсического зоба и имели место у 45% оперированных больных. Аденоматозная трансформация тиреоидного остатка с увеличением массы функционирующей ткани явилась причиной рецидива тиреотоксикоза у 32,5% оперированных, причем чаще она встречалась среди пациентов с ПТЗ. Интенсивностью течения аутоиммунного процесса можно объяснить возникновение рецидива тиреотоксикоза у остальных 22,5% больных. Сохранение высокого уровня антител к рецептору тиреотропина при наличии генетической предрасположенности к ДТЗ значительно повышает риск развития послеоперационного рецидива заболевания, особенно у пациентов молодого возраста. Снижение количества рецидивов заболевания после хирургического лечения токсического зоба может быть достигнуто за счет улучшения подготовки хирургов и более углубленного исследования иммунного статуса больного.

The causes of postoperative relapses of thyrotoxicosis are analyzed in 102 patients with various forms of toxic goiter (diffuse toxic goiter - DTG, polynodular toxic goiter - PTG, and diffuse toxic goiter with adenomatous transformation - DTNG). All these patients were reoperated for relapses of toxic goiter. The incidence of postoperative relapses of thyrotoxicosis and the development of relapses after surgical treatment of toxic goiter were studied. 7.1% patients previously operated for various forms of toxic goiter developed relapses of thyrotoxicosis. The causes of relapses were different, but technological errors during the first intervention were the most frequent among patients with diffuse forms (45%). Adenomatous transformation of the remaining thyroid with increase of the mass of functioning tissue was the cause of thyrotoxicosis relapse in 32.5% patients, being most frequent in patients with PTG. The intensity of autoimmune process can be responsible for thyrotoxicosis relapses in the rest 22.5% patients. High titers of antibodies to thyrotropin receptors in the presence of genetic liability to DTG essentially increase the risk of postoperative relapse of the disease, particularly in young patients. The incidence of relapses after surgical treatment of toxic goiter can be decreased by better training of surgeons and more profound examination of the patient's immune status.

После хирургического лечения токсического зоба у 3—10% оперированных больных сохраняется либо вновь развивается тиреотоксикоз [4, 6, 7, 9]. Рецидивы возникают после оперативного лечения всех форм токсического зоба: диффузного токсического зоба (ДТЗ), диффузного токсического зоба с аденоматозной трансформацией (ДУТЗ), полинодозного токсического зоба (ПТЗ). Выделяют 3 ос-

новные причины послеоперационных рецидивов тиреотоксикоза [1, 2]. Первая связана с неадекватно выполненной операцией, вторая обусловлена продолжающимся действием этиопатогенетических факторов, приведших к развитию первичного заболевания и обычно тесно связана с аутоиммунными процессами в организме больного, третья вызвана продолжающимся ростом гиперфункцио-