

*Т.І. Негрич¹, С.Я. Кирилюк²,
І.В. Хубетова³*

*¹Львівський національний
медичний університет
ім. Д. Галицького,*

*²Львівська обласна
клінічна лікарня,*

*³Одеський національний
медичний університет*

РОЛЬ СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ АНТИОКСИДАНТНОГО СПРЯМУВАННЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Резюме

У статті наведено результати клінічного й нейропсихологічного обстеження 25 пацієнтів із розсіяним склерозом та їх динаміка на фоні лікування препаратом альфа-ліпоєвої кислоти. Обговорюється вплив альфа-ліпоєвої кислоти на неврологічний дефіцит, когнітивні розлади, вираженість синдрому втоми та якість життя хворих на розсіяний склероз. Зроблено висновок про доцільність використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти в симптоматичному лікуванні хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова

Розсіяний склероз, лікування, альфа-ліпоєва кислота.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, прогресуюче, запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи. За останні десятиріччя відзначена загальносвітова тенденція зростання захворюваності та поширеності РС, який сьогодні займає провідні позиції в структурі неврологічної патології й уражає приблизно 0,05-0,1% популяції дорослого населення.

У світі близько 2,5 млн осіб страждають на РС. У середньому поширеність РС становить 83 випадки на 100 000 населення. За даними ВООЗ, з-поміж усіх неврологічних захворювань основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку є саме РС.

Основну роль у патогенезі РС відіграють процеси демієлінізації, запалення та аксональне ушкодження [9]. Окрім імунопатологічного механізму в патогенезі РС важливе значення має також оксидантний стрес (ОС) [4]. Порушення балансу між продукцією вільних радикалів і механізмом антиоксидантного контролю над їхнім вмістом призводить до розвитку ОС [4, 11]. У нейронах і клітинах глії ОС спричинює гіперпродукцію вільних радикалів, які є універсальним пошкоджуючим механізмом клітинних структур. Своєю чергою, ОС ініціює окислювальну деструкцію білків і ліпідів, яка призводить до руйнування клітинних мембран, рецепторів, факторів транскрипції, мітохондріальних ферментів, амінокислот, ДНК олігодендроцитів і нейронів із розвитком демієлінізації і

пошкодженням аксонів [4, 17]. Припускають, що дисбаланс антиоксидантної системи відіграє також значну роль у порушенні мієліну [4, 6, 11]. У своєму дослідженні Кротенко Н.В. і співавт. виявили високий рівень перекисного окислення ліпідів у хворих на РС, який не залежав від типу перебігу хвороби, а також знижений рівень показників антиоксидантної системи [4]. ОС лежить в основі патогенезу ендотеліальної дисфункції, яка також виявляється при РС (Мищенко Т.С., 2012 р.) [5]. Дисбаланс, який розвивається в стані про- й антиоксидантних систем є основою для патогенетично обґрунтованого застосування антиоксидантів у комплексній терапії хворих на РС [4].

Клінічно РС характеризується варіабельністю клінічних симптомів, мінливістю їх у часі, періодичною появою вогнищевої неврологічної симптоматики і постійним наростанням неврологічної дисфункції із втратою працездатності в міру прогресування захворювання.

На сьогодні вважається, що когнітивні розлади є одними з характерних симптомів РС і зустрічаються в 45-65% хворих. Депресія достатньо поширене явище при РС і вважають, що вона значною мірою порушує як когнітивну, так і не когнітивну діяльність. Близько 40-60% пацієнтів мають депресію. Відомо, що на якість життя пацієнтів із РС найбільший вплив здійснює втома, біль, порушення настрою і когнітивні розлади (А. Gruszczak і співавт.) [8]. Втома – один із найбільш розповсю-

джених симптомів при РС, відзначений у 80-90% пацієнтів.

Важливого значення в лікуванні хворих на РС набувають препарати симптоматичної терапії, вітаміни та антиоксиданти, які здатні впливати на певні ланки патогенезу захворювання та поліпшувати самопочуття пацієнтів. До таких належать препарати альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК).

АЛК – природний компонент клітин, синтезується ендогенно й потрапляє в організм з їжею [1, 7]. АЛК належить до ендогенних антиоксидантів, є коферментом, який входить до складу ензимів групи кокарбоксілаз. Ці ензими беруть участь у вуглеводневому та жировому обміні. АЛК в організмі бере участь у переносі ацильних груп багатоконпонентних ферментних систем, утворюючи динамічну окислювально-відновну систему. АЛК бере участь в окисному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти, як коензим мітохондріальних мультиферментних комплексів, що сприяє ліквідації метаболічного ацидозу. АЛК також бере участь у процесах регенерації та відновлення вітамінів Е та циклі вітаміну С – важливих ланок антиоксидантного захисту [7, 15].

Виявлено, що АЛК не лише володіє антиоксидантними властивостями, а й забезпечує підтримку роботи інших антиоксидантних систем в організмі. Вона впливає протективно на процеси в системі глутатіону та убіхінону (бере участь у синтезі Q-ензиму) [7, 14].

АЛК крім антиоксидантних властивостей демонструє також виражені протизапальні якості. АЛК здатна пригнічувати продукцію молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) [7, 10], впливати на рівень CD4+Т-лімфоцитів [7, 12]. Окрім цього, АЛК знижує секрецію прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІНФ- γ , ФНП- α), хемоатрактантів, зменшує цитотоксичність та активацію NK-клітин [7, 15].

Були здійснені спроби вивчити вплив АЛК на перебіг патологічного процесу при імунних запальних захворюваннях нервової системи. У деяких дослідженнях доведено ефективність АЛК на моделях експериментального енцефаломієліту, що виявлялося зменшенням виявів демієлінізації та аксонального ушкодження, зменшення проникності ГЕБ. Зниження рівня прозапальних цитокінів та молекул адгезії сприяло зменшенню проникності ГЕБ [7, 10, 13, 16].

V. Yadav та співавт. відзначили, що при лікуванні АЛК у хворих на РС пригнічуються процеси міграції активованих Т-лімфоцитів крізь гематоенцефалічний бар'єр, отже препарат впливає на активність патологічного процесу [18].

Соколова Л.І. та співавт. відзначили покращання рухової активності та когнітивних функцій (поліпшення обробки слухової інформації, здатності до підрахунку, уваги та пам'яті) у пацієнтів із РС,

які приймали препарати АЛК і комплекс вітамінів групи В. На тлі лікування зазначеними препаратами в пацієнтів спостерігали зменшення вираженості депресивної симптоматики та рівня тривожності, а також покращилися показники якості життя [7].

Виявлено, що при застосуванні АЛК у лікуванні хворих на РС знижується рівень патологічної втоми [3].

Мета роботи – оцінити ефективність впливу АЛК на неврологічний дефіцит, когнітивні порушення, синдром патологічної втоми, рівень депресії у хворих на РС, визначити зв'язок між якістю життя хворих на РС та рівнем покращання рухових та церебральних функцій під впливом цього лікування.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 25 пацієнтів із достовірним діагнозом РС згідно з критеріями Мак Дональда (2010 р.) із рецидивуючо-ремітуючим перебігом у стадії ремісії. У табл. 1 наведено демографічні характеристики хворих на РС.

Як видно з табл. 1, серед 25 пацієнтів, які отримували АЛК, 19 були жінки, 6 - чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $36,8 \pm 2,3$ років. Середня тривалість хвороби – $5,5 \pm 0,9$ років (від 1 до 18 років). Загострення у хворих спостерігалися з середньою частотою – $1,1 \pm 0,2$ на рік. У хворих на РС середній бал за шкалою інвалідизації (Expanded Disability Status Scale – EDSS) становив $4,1 \pm 0,2$. Пацієнти були з легким (0-3,5 бали за шкалою EDSS) та середнім (4,0-5,5 бали за шкалою EDSS) ступенем інвалідизації.

Препарат альфа-ліпоєвої кислоти Діаліпон® (Фармак) призначали всім хворим у вигляді ін'єкцій у дозі 600 мг (внутрішньовенно краплинно) 1 раз на добу протягом 5 днів із подальшим пероральним прийомом (300 мг 2 рази на день протягом 25 днів). Група контролю в рамках цього дослідження не була передбачена. Переносимість препарату виявилася доброю.

Усім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне, психодіагностичне дослідження, оцінювали когнітивний статус, а також вираженість синдрому втоми та якість життя. Ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС

Таблиця 1. Характеристика обстеженого контингенту хворих на РС

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів (n=25)	Середні значення досліджених показників
Вік, роки	$36,8 \pm 2,3$
Чоловіки, %	24
Жінки, %	76
Середня тривалість захворювання, роки	$5,5 \pm 0,9$
Середня частота загострень на рік	$1,2 \pm 0,2$
Шкала EDSS, бали	$4,1 \pm 0,2$

визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System FS). Комплексну оцінку когнітивних функцій проводили шляхом вивчення безпосередньої та відтермінованої пам'яті, використовуючи тест 10 слів за Лурія А.Р., оцінювали зорову пам'ять, швидкість обробки інформації за шкалою PASAT, сенсомоторні реакції та рівень розумової працездатності вивчали за таблицями Шульте, а також проводили Батарейні тестів лобної дисфункції. Для оцінки вираженості синдрому патологічної втоми використовували наступні шкали та опитувальники: шкалу оцінки вираженості втоми (Fatigue Severity Scale – FSS), модифіковану шкалу оцінки впливу втоми на різноманітні сфери життєдіяльності хворих (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS), описову шкалу оцінки втоми (Fatigue Descriptive Scale – FDS). Наявність депресивних проявів вивчали за шкалою опитувальником депресії Бека (Beck Depression Inventory). Як інструмент дослідження якості життя використано шкали: Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) та опитувальник EuroQoL-5 Dimensions (EQ5D).

Дизайн дослідження передбачав обстеження пацієнтів із використанням наведених вище методів дослідження до початку проведення терапії Діаліпоном і після її закінчення. Результати лікування оброблені за допомогою програм Excel і Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стюдента. За рівень статистичної вірогідності вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У табл. 2 наведено дані про вплив АЛК на ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС, який визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем на початку і в кінці лікування цим препаратом.

Як видно з табл. 2. до лікування середній показник церебральної функціональної системи стано-

вив $1,2 \pm 0,1$ бали. На фоні лікування препаратами АЛК було відзначено достовірне зниження балу до $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), що свідчить про покращання пам'яті, уваги, настрою у хворих на РС. При проведенні оцінки динаміки ступеня вираженості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS не було виявлено статистично достовірних відмінностей, хоча середній бал після лікування знижувався до $3,7 \pm 0,2$ проти $4,1 \pm 0,2$. Відзначено тенденцію до покращання в руховій, координаторній, чутливій системах та покращання функцій тазових органів.

Після лікування АЛК виявили зростання частки пацієнтів із легким ступенем інвалідизації за шкалою EDSS. До лікування $28,0 \pm 9,0\%$ хворих на РС були з легким ступенем інвалідизації, а після лікування – $36,0 \pm 9,6\%$ ($p > 0,05$).

У хворих на РС особливо страждає швидкість обробки інформації та здатність до підрахунку. Наступним етапом нашого дослідження було вивчення цих показників за допомогою тесту PASSAT. Застосування препаратів АЛК у лікуванні хворих на РС позитивно впливало на швидкість обробки слухової інформації та здатність до підрахунку. Відзначено поліпшення результатів виконання тесту PASSAT2, бал зріс із $29,7 \pm 2,5$ до $38,2 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Також виявлено тенденцію до зменшення частки пацієнтів із порушеною здатністю до підрахунку ($84,0 \pm 5,3\%$ проти $64,0 \pm 9,6\%$, $p > 0,05$).

Наступним нашим завданням було визначити ступінь лобної дисфункції шляхом проведення Батарейні тестів лобної дисфункції, за допомогою якої оцінювали здатність до концептуалізації, простої та ускладненої реакції вибору, динамічного праксису, плинності мови, наявності хапальних рефлексів (табл. 3).

Шляхом проведення Батарейні тестів лобної дисфункції виявлено достовірне зменшення частки пацієнтів із легким ступенем лобної дисфункції (із $56,0 \pm 9,9\%$ до $28,0 \pm 9,0\%$ хворих) і збільшення кількості хворих без лобної дисфункції (із $40,0 \pm 9,8\%$ до $68,0 \pm 9,3\%$) ($p < 0,05$).

Більш детальний аналіз когнітивних функцій у хворих на РС за даними Батарейні тестів лобної дисфункції представлено в табл. 4.

Як видно з табл. 4, на початку дослідження у хворих на РС спостерігалась патологічна інертність психічних процесів: порушення здатності до узагальнення, динамічного праксису, реакції вибору, адинамічність мовних функцій. На фоні лікування АЛК виявлено збільшення середнього

Таблиця 2. Динаміка вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС за шкалою EDSS та функціональних систем на фоні лікування АЛК

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (бали) та їх стандартні похибки ($M \pm m$)		
	До лікування	Після лікування	Достовірність різниці між показниками (p)
Ступінь інвалідизації (шкала EDSS)	$4,1 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Зорові функції	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Функції черепних нервів	$1,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Ураження пірамідної системи	$2,2 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Координаторні порушення	$2,6 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Порушення чутливості	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Функція тазових органів	$1,0 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Церебральні функції	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$p < 0,05^*$

Примітка. * – достовірність відмінності показників до та після лікування, $p < 0,05$

значення результатів тестів, покращилися здатність до узагальнення, динамічний праксис, складна реакція вибору, хоча ці результати не є статистично достовірними.

Аналізуючи вплив лікування АЛК на безпосередню та відтерміновану пам'ять, виявлено покращання результатів тесту 10 слів за Лурія А.Р. Середня кількість слів, які запам'ятовували пацієнти під час лікування АЛК збільшилася з $7,7 \pm 0,4$ до $8,2 \pm 0,3$ (безпосередня пам'ять) та з $6,1 \pm 0,4$ до $6,7 \pm 0,4$ (відтермінована пам'ять) відповідно, але ці дані не набули характеру статистичної достовірності. До лікування АЛК у хворих відзначалася дещо підвищена виснажуваність та порушення уваги, знижений темп сенсомоторних реакцій за результатами таблиць Шульте. На фоні лікування вираженість розумової астенії дещо понизилася, швидкість виконання тестів дещо збільшилась (Діаграма).

Відзначено позитивний вплив лікування препаратами АЛК на синдром патологічної втоми у хворих на РС, хоча ці результати не набули рис статистичної достовірності (табл. 5). Зменшилася кількість пацієнтів із втомою важкого та середнього ступеня вираженості. Лікування синдрому втоми АЛК призводить до покращання якості життя пацієнтів внаслідок пониження вираженості втоми та зменшення впливу втоми на когнітивну, психосоціальну і фізичну сфери життєдіяльності.

Наявність депресії у хворих на РС також понижує якість життя. За шкалою депресії Бека в досліджуваній групі в 36% (n=8) пацієнтів відзначено депресивні прояви різного ступеня важкості (із легким, помірним, середнім та важким ступенем вираженості по $8 \pm 2,4\%$ пацієнтів). Після лікування АЛК кількість хворих з симптомами депресії становила 16% ($12 \pm 3,5\%$ хворих із легким ступенем вираженості, $4 \pm 0,9\%$ – із помірним). Таким чином, виявлено деякий позитивний вплив лікування на депресивні прояви пацієнтів із РС.

Вивчення якості життя у хворих на РС дає змогу дослідити вплив хвороби на благополуччя пацієнта та виявляє зміни фізичного, психоемоційного та соціального стану під впливом лікування. На фоні лікування в пацієнтів відзначено позитивну

Таблиця 3. Вплив лікування препаратами АЛК на ступінь лобної дисфункції, за даними Батарей тестів лобної дисфункції

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки (M±m)		
	До лікування	Після лікування	Достовірність різниці між показниками (p)
Відсутність деменції, %	40,0±9,8	68,0±9,3	p<0,05*
Легка деменція, %	56,0±9,9	28,0±9,0	p<0,05*
Помірна деменція, %	4,0±0,9	4,0±0,9	p>0,05

Примітка: * – достовірність відмінності показників до та після лікування, p<0,05

Таблиця 4. Динаміка когнітивних функцій у хворих на РС під впливом лікування АЛК за даними Батарей тестів лобної дисфункції

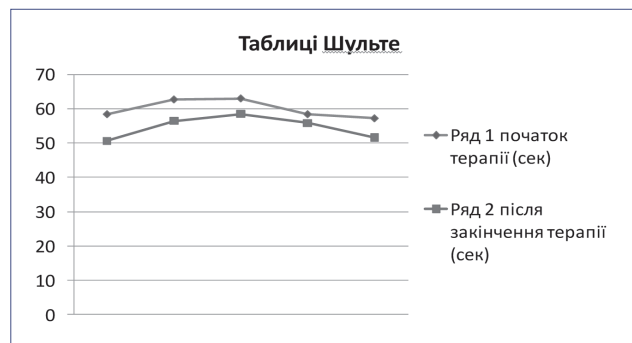
Досліджуваний показник	Середні значення показника та їх стандартні похибки (M±m)		
	До лікування	Після лікування	Достовірність різниці між показниками (p)
Загальний бал Батарей тестів лобної дисфункції	15,2±0,6	16,4±0,4	p>0,05
Концептуалізація (бали)	2,5±0,2	2,8±0,1	p>0,05
Праксис (бали)	2,1±0,2	2,4±0,1	p>0,05
Проста реакція вибору (бали)	2,8±0,1	2,8±0,1	p>0,05
Складна реакція вибору (бали)	2,8±0,1	2,9±0,1	p>0,05
Плинність мови (кількість слів)	8,4±0,6	8,4±0,8	p>0,05

Таблиця 5. Динаміка вираженості втоми на фоні лікування АЛК

Шкали втоми	Середні значення показника (бали) та їх стандартні похибки (M±m)		
	До лікування	Після лікування	Достовірність різниці між показниками (p)
MFIS	33,2±3,1	26,3±2,5	p>0,05
FSS	3,7±0,4	3,2±0,3	p>0,05
FDS	10,1±1,4	6,9±1,1	p>0,05

динаміку показників якості життя (табл.6).

Опитувальник EQ-5D є неспецифічним інструментом оцінки якості життя. За даними опитувальника EQ-5D підвищився бал за допомогою якого хворі оцінювали стан свого здоров'я (візуально-аналогова шкала (ВАШ) з $61,8 \pm 3,6$ до $72,5 \pm 3,2$ (p<0,05). Також статистично достовірне покращання виявлено в руховій сфері та відзначається достовірне зменшення кількості пацієнтів з больовими відчуттями.



Діаграма. Зміна сенсомоторних реакцій за результатами таблиць Шульте на фоні лікування АЛК, с (p>0,05)

Таблиця 6. Динаміка показників якості життя хворих на РС на фоні лікування АЛК (за шкалами EQ-5D та FAMS)

Показники якості життя	Середні значення показника (бали) та їх стандартні похибки (M±m)		
	До лікування	Після лікування	Достовірність різниці між показниками (p)
ВАШ (EQ-5D)	61,8±3,6	72,5±3,2	p<0,05*
FAMS	156,2±6,0	168,8±5,5	p>0,05
Рухомість	15,7±0,9	18,9±1,0	p<0,05*
Симптоми	21,3±0,7	23,3±0,8	p>0,05
Емоційне благополуччя	21,5±0,9	21,7±0,7	p>0,05
Загальне благополуччя	16,7±1,3	17,8±1,0	p>0,05
Мислення та втома	24,4±1,4	28,0±1,0	p<0,05*
Соціальне благополуччя	19,8±1,0	20,7±1,1	p>0,05
Додаткові показники	36,8±1,6	37,6±1,9	p>0,05

Примітка. * – достовірність відмінності показників до та після лікування, p<0,05

Шкала FAMS також належить до неспецифічних опитувальників якості життя за допомогою якої можна оцінити рухомість, емоційне, соціальне та загальне благополуччя, мислення і втому, симптоми (включають наявність нудоти, болю, слабкості). Аналізуючи вплив лікування АЛК на якість життя за шкалою FAMS, виявлено достовірне покращання рухової сфери (з 15,7±0,9 балів проти 18,9±1,0) та мислення (з 24,4±1,4 балів проти 28,0±1,0) (p<0,05). Відзначається збільшення і загального балу за шкалою FAMS.

Висновки

Таким чином, отримані результати показали, що лікування препаратом АЛК Діаліпон® (Фармак) покращує рухову активність, когнітивні функції та показники якості життя у хворих на РС при місячному курсі терапії дозою 600 мг на день (5 днів вну-

трішньовенні ін'єкції, 25 днів – пероральний прийом). Покращання рухової активності пацієнтів свідчить про позитивний вплив на відновлення неврологічних функцій. Курсовий прийом Діаліпону сприяв покращанню когнітивних функцій у пацієнтів із РС, що виявлялося поліпшенням обробки слухової інформації, здатності до підрахунку, уваги та пам'яті, зменшенням проявів лобної дисфункції. Застосування препаратів АЛК позитивно впливало на показники якості життя хворих на РС, які відповідають за рівень фізичного функціонування та загальне здоров'я.

Це підтверджує необхідність призначення симптоматичної терапії, яка впливає на оксидативний стрес і володіє протизапальними властивостями в комплексному лікуванні хворих на РС. Можна рекомендувати застосування препаратів АЛК для лікування хворих на РС.

Враховуючи значну частоту когнітивних дисфункцій, а саме порушення здатності до узагальнення, динамічного праксису, реакції вибору, плинності мови при РС рекомендується включати відповідні шкали і опитувальники в алгоритм обстеження хворих із РС в якості скринінгового методу. Пропонуємо використовувати Батарю тестів лобної дисфункції для скринінгу деменцій із переважним ураженням лобних часток чи підкіркових церебральних структур.

*Список використаної літератури знаходиться в редакції