

СЕНСОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТОЙ

Фарит Ахатович Хабиров^{1,2}, Радий Германович Есин^{1,2}, Тимур Ильдусович Хайбуллин^{1,2},
Александр Александрович Рогожин^{1,2}, Наталья Николаевна Бабичева²,
Людмила Аркадьевна Аверьянова^{1,2}, Евгений Валерьевич Гранатов^{1,2}

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», 420012, г. Казань,
ул. Муштары, 11, ² Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим
заболеваниям МЗ РТ, 420021, г. Казань, ул. Ватутина, 13, e-mail: timuur@gmail.com

Реферат. Научно обосновано применение тиоктовой кислоты для коррекции сенсорных нарушений у больных рассеянным склерозом. Оценена эффективность терапии тиоктовой кислотой у группы больных РС с различными нарушениями чувствительности в рамках пострегистрционных клинических исследований. По предварительным результатам показано возможное положительное влияние тиоктовой кислоты на сенсорные расстройства.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нарушения чувствительности, симптоматическая терапия, тиоктовая кислота.

ТАРКАУ СКЛЕРОЗ ВАКЫТЫНДА СЕНСОР БОЗЫЛЫШЛАР •• М АЛАРНЫ ТИОКТ КИСЛОТАСЫ БЕЛ• Н КОРРЕКЦИЯЛ• У

Ф•рит • х•т улы Х•бирова^{1,2}, Радий Германович Есин^{1,2},
Тимур Ильдус улы Х•йбуллин^{1,2}, Александр
Александрович Рогожин^{1,2}, Наталья Николаевна
Бабичева², Людмила Аркадьевна Аверьянова^{1,2},
Евгений Валерьевич Гранатов^{1,2}

¹Казан д•ул•т медицина академиясе, 420012, Казан ш•h•ре,
Мөшт•ри ур., 11, ²Татар Республикасыны• с•лам•тлек
саклау министрлыгыны• демиелинизациял•үче авырулар
буенча Республика клиник-диагностика үз•ге, 420021,
Казан ш•h•ре, Ватутин ур., 13, e-mail: timuur@gmail.com

Тиокт кислотасын таркау склерозлы авыруларда сенсор
бозылышларны коррекциял•ү өчен кулану ф•нни яктан
нигезл•п күрс•телг•н. Таркау склерозлы, сизгерлекл•ре
бозылган бер төркем авыруларны пострегистрацияле клиник
тикшеренү кысаларында тиокт кислотасы бел•н д•валауны•
н•ти••леlegen• б•я бирел•. Тиокт кислотасыны• сенсор
бозылышларга у•ай т•эсире булу ихтималлыгы күрс•тел•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, сизгерлек бозылу,
симптоматик терапия, тиокт кислотасы.

SENSOR DISORDERS AT MULTIPLE SCLEROSIS AND MEANS OF THEIR CORRECTION BY THIOCTIC ACID

Farit A. Khabirov², Radij G. Esin², Timur I. Khaibullin²,
Alexander A. Rogozhin², Natalya N. Babicheva,
Ludmila A. Averjanova^{1,2}, Evgeny V. Granatov²

¹ «Kazan State Medical Academy of Russian Health Ministry»
420012, Kazan, Mushtari street, 11, ²Republican Clinical-and-
Diagnostic Centre for demyelination diseases of Health
Ministry of the Republic of Tatarstan, 420021, Kazan, Vatutin
Street, 13, e-mail: timuur@gmail.com

Thioctic acid usage was scientifically proved for the purpose
of sensor disorders' correction in patients with multiple sclerosis.
There was evaluated effectiveness of therapy by thioctic acid in
the multiple sclerosis patients, having different sensor disorders
as seen after postregistered clinical investigations. According to
the preliminary results it was shown that thioctic acid can
positively influence sensor disorders.

Key words: multiple sclerosis, sensor disorders, symptomatic
therapy, thioctic acid.

Клинические проявления рассеянного
склероза (РС) крайне многообразны и
включают центральные парезы и параличи,
мозжечковые расстройства, поражения черепных
нервов, эмоционально-когнитивные и
поведенческие нарушения, расстройства функции
тазовых органов, а также весьма часто различные
субъективные и объективные нарушения
чувствительности. По данным литературы, у 43%
пациентов первым проявлением РС служат
различные сенсорные расстройства [12]. По мере
прогрессирования заболевания, частота нарушений
чувствительности увеличивается (до 80—90%) [2].

Нарушения чувствительности, как и
большинство других неврологических проявлений
заболевания, обусловлены возникновением в ЦНС

очагов демиелинизации, опосредованных аутоиммунным воспалением и, применительно к рассматриваемому случаю затрагивающих проводящие пути поверхностной или глубокой чувствительности на любом участке от спинного мозга до корковых представительств сенсорного анализатора. Первоначально сенсорные нарушения обычно бывают нестойкими и ассоциируются при ремиттирующем РС с обострениями, однако по мере прогрессирования заболевания, особенно после реверсии типа течения, происходит неуклонное накопление неврологического дефицита, в том числе нарушений чувствительности, которые становятся стойкими и в ряде случаев существенно снижают качество жизни пациента и приводят к инвалидизации пациента. Так, невропатические боли, в том числе невралгические, нередко весьма выраженные и стойкие, различные дизистезии и парестезии, симптом Лермитта, характерные для РС, тяжело переносятся пациентами, нарушают их повседневную активность и нередко становятся причиной их обращения к неврологу. Нарушения глубокой чувствительности, как правило, сопровождаются сенситивной атаксией, которая сочетаясь с центральными парезами и мозжечковыми расстройствами усугубляет нарушения двигательных функций, включая способность к самостоятельному передвижению [3, 8, 10—12].

На начальных этапах заболевания сенсорные расстройства представляют одно из частых клинических проявлений обострения РС и при его эффективном купировании регрессируют (существенно позже двигательных нарушений). Тем не менее по мере накопления неврологического дефицита и появления стойких нарушений чувствительности, особенно глубокой, проблема терапии приобретает всё большую актуальность.

Существует множество средств которые потенциально могут улучшить функции сенсорной системы. Одним из наиболее часто применяемых с этой целью препаратов является тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) — эндогенный антиоксидант, который является коферментом, входящим в состав энзимов группы кокарбоксилаз, участвующих в углеводном и жировом обмене [6]. В организме тиоктовая кислота образует динамичную окислительно-восстановительную систему, участвующую в переносе ацильных групп в составе многокомпонентных ферментных

систем. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов данная кислота участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты, что способствует ликвидации метаболического ацидоза. Она необходима для регенерации и восстановления витамина Е, цикла витамина С и генерации Q-энзима (убихинона) — самых важных звеньев антиоксидантной защиты и обладает не только самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и стимулирует функции других звеньев антиоксидантной защиты в организме [7].

Хорошо известна существенная роль, которую играют окислительный стресс и снижение активности антиоксидантной защиты в патогенезе рассеянного РС. Свободные радикалы, в большом количестве образуемые в очагах аутоиммунного воспаления активированными макрофагами и микроглией, приводят к повреждению клеточных мембран и ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиелинизации и разрушением аксонов [5]. В физиологических условиях повреждающее действие свободных радикалов сдерживают эндогенные вещества, такие как каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, витамин Е, восстановленный глутатион. Повышенная чувствительность нейронов головного мозга к окислительному стрессу может быть следствием низкого содержания ферментов антиоксидантной защиты, высокого уровня полиненасыщенных жирных кислот, ионов двухвалентного железа, высвобождающихся при повреждении клеток. У больных РС выявляют существенное снижение содержания и активности факторов антиоксидантной защиты и явные признаки окислительного стресса [1]. Следовательно, с учетом роли окислительного стресса в патогенезе демиелинизации у больных РС вполне оправданным представляется терапия антиоксидантами [13], в том числе тиоктовой кислотой. Установлено, что последняя блокируя свободные радикалы подавляет миграцию моноцитов через гематоэнцефалический барьер, уменьшает его проницаемость и предупреждает фагоцитоз миелина. Также она оказывает защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах, улучшает энергетический обмен в нервных клетках, трофику нейронов [1, 5]. Таким образом, существуют теоретические предпосылки положительного влияния тиоктовой кислоты при РС, в том числе в плане уменьшения выраженности его клинических

проявлений, включая сенсорные нарушения. В последние годы изучаются возможности применения тиоктовой кислоты при РС исходя преимущественно из ее иммуномодулирующих свойств. В связи с этим нам представилось актуальным и практически значимым изучение влияния тиоктовой кислоты на сенсорные расстройства при РС.

Обследованы 28 больных РС (диагноз выставлялся в соответствии с обновленными критериями МакДональда) со стойкими нарушениями глубокой и/или поверхностной чувствительности. Для оценки и количественной характеристики нарушений чувствительности использовали ноттингемскую шкалу сенсорных расстройств [4, 9], которая включает тесты для оценки тактильной, болевой, температурной чувствительности, чувства локализации и давления, дискриминационной и проприоцептивной (мышечно-суставной) чувствительности, а также стереогноза. Поверхностные виды чувствительности (тактильная, болевая, температурная), чувство давления и локализации, дискриминационное чувство оценивались по 3-балльной шкале в определённых точках на лице, конечностях и туловище с двух сторон; проприоцептивную — по 4-балльной шкале в суставах верхней и нижней конечности. Стереогноз оценивался по 3-балльной шкале.

Для объективизации состояния центральных проводящих путей глубокой чувствительности применяли нейрофизиологические методы исследования соматосенсорных вызванных потенциалов с нижних конечностей. Электрический стимул подавали на большеберцовый нерв (с обеих сторон) в области латеральной лодыжки (прямоугольной формы, длительность — 0,2 мс, частота стимуляции — 3 Гц; интенсивность воздействия подбирали индивидуально по минимальному видимому сокращению мышцы, отводящей большой палец стопы). Регистрирующие электроды располагали на скальпе в точках Cz (активный) и Fpz (референтный), на поясничном уровне (над остистым отростком LIII (активный) и над остистым отростком T_{XI}-T_{XII} (референтный)). Оценивали амплитуду и латентность потенциалов ближнего поля с обязательным выделением пика N22 с поясничного уровня и пиков P38 и N45 со скальпа и время межпикового интервала N22-P38.

Обследование пациентов с клинической и нейрофизиологической оценкой чувствительности

проводили дважды — перед началом курса терапии тиоктовой кислотой и сразу же после его окончания. Тиоктовую кислоту (Тиогамма) вводили внутривенно капельно (600 мг в 200,0 мл 0,9% натрия хлорида) в течение 10 дней с последующим приёмом пероральной формы препарата в дозе 600 мг/сут (однократно утром за 20 минут до приёма пищи) до общей продолжительности лечения сроком 2 месяца. Помимо тиоктовой кислоты пациенты каких-либо средств патогенетической терапии не получали, но 19 из 28 пациентов находились на терапии иммуномодулирующими препаратами (все 19 получали либо интерферон бета-1b — бетаферон, либо интерферон бета-1a — ребиф-44).

Таблица 1
Основные клиничко-демографические показатели обследованной выборки больных

Показатели	Значение
Соотношение числа мужчин/женщин	8/20
Средний возраст, лет [M(SD)]	36,1(5,6)
Распределение больных по типу течения заболевания, абс/%	
с ремиттирующим течением	10 / 36
со вторично-прогрессирующим	18 / 74
Продолжительность заболевания, лет [M(SD)]	8,2 (2,7)
Распределение больных по степени инвалидизации, абс/%:	
EDSS <3	7 / 25
EDSS от 3 до 5,5	17 / 61
EDSS > 5,5	4 / 14

Таблица 2
Динамика показателей сенсорных расстройств до и после лечения по ноттингемской шкале

Исследуемая модальность чувствительности	Число пациентов с улучшением/ухудшением/отсутствием изменений сенсорной функции**, %
Тактильная	46/4/50
Болевая	61/0/39
Температурная	11/7/82
Давления	32/0/68
Локализации давления	18/0/82
Дискриминационная	36/0/64
Суставно-мышечная	29/0/71
Стереогноз*	

* Поскольку при первом исследовании стереогноз практически у всех пациентов не был нарушен, в дальнейшем анализе он не учитывался. ** Улучшением/ухудшением считали повышение/понижение оценки при тестировании чувствительности данной модальности хотя бы в одной из оцениваемых областей по сравнению с первоначальными значениями.

Основные клиничко-демографические характеристики исследуемой выборки представлены в табл. 1. Объективные нарушения чувствительности

Таблица 3
Основные клиничко-демографические показатели
обследованной выборки больных [M(SD)]

Параметры	Исходное значение		Значение после лечения	
	справа	слева	справа	слева
N22				
Амплитуда, мкВ	1,5 (0,56)	1,4 (0,49)	1,4 (0,33)	1,4 (0,48)
Латентность, мс	20 (1,67)	21 (2,00)	21 (1,86)	22 (1,90)
P38				
Амплитуда, мкВ	1,6 (0,44)	1,5 (0,34)	2,1* (31)	1,9 (0,6)
Латентность, мс	45 (4,54)	48 (5,13)	44 (5,90)	43 (4,16)
N45				
Амплитуда, мкВ	1,5 (0,62)	1,5 (0,49)	1,8 (0,66)	2,0* (0,29)
Латентность, мс	56 (6,01)	53 (7,30)	58 (6,20)	55 (5,77)
Интервал				
N22-P38, мс	24 (2,9)	21 (2,8)	23 (3,1)	24 (3,3)

* $p < 0,05$.

наиболее часто были представлены снижением вибрационной чувствительности, преимущественно в ногах (100%), расстройством двумерно-пространственного и мышечно-суставного чувства (54% и 57%), снижением болевой чувствительности (100%) по гемитипу, проводниковому типу или мозаичного характера. Субъективные расстройства в виде парестезий имели место у 50% больных, периодически возникающее или стойкое чувство онемения — у 100%, дизестезии — у 21%, симптомом Лермитта — у 7%. После завершения курса терапии у всех пациентов была отмечена положительная динамика: хотя частота объективных сенсорных нарушений не изменилась, однако уменьшилась их выраженность, как и степень субъективных сенсорных расстройств. Наблюдалась явно положительная динамика оценок по ноттингемской шкале сенсорных расстройств (табл. 2): практически ни у кого из пациентов не ухудшилась чувствительность, а частота улучшения варьировала от 11 до 61% в зависимости от вида чувствительности. Результаты нейрофизиологического исследования представлены в табл. 3. Хотя значимых изменений латентности вызванных ответов, а также продолжительности интервала выявить не удалось, прослеживалась тенденция к нарастанию амплитуды компонентов P38 и N45, достигавшая уровня статистической значимости.

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о положительном влиянии тиоктовой кислоты (Тиогамма) на сенсорные расстройства больных РС. Изучение терапевтических возможностей

этого препарата продолжается в Республиканском клиничко-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов, С.В. Тиоктацид в лечении больных РС в период обострений / С.В. Котов, И.Г. Рудакова, В.Ю. Лиждвой // Лечение нервных болезней. — 2003. — Т.4, № 2 (10). — С. 17—19.
2. Марков, Д.А. Рассеянный склероз / Д.А. Марков, А.Л. Леонидович. — Медицина, 1976. — 296 с.
3. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики [под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина]. — М., 2000. — 640 с.
4. Хабиров, Ф.А. Рассеянный склероз. Современные аспекты диагностики и лечения: учеб. пособие для врачей / Ф.А. Хабиров, Р.Г. Есин, О.С. Кочергина и др. — Казань, 2007. — 48 с.
5. Calabrese, V. NO synthase and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance / V. Calabrese, T.E. Bates, A.M. Stella // Neurochem. Res. — 2000. — Vol. 25 (9–10). — P. 1315—1341.
6. Cosi, C. Poly (ADP-ribose) polymerase: early involvement in glutamate – induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells / C. Cosi, H. Suzuki, D. Milani et al. // Neurosci. Res. — 1994. — Vol. 39 (1). — P. 38–46.
7. Salinthon, S. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS / S. Salinthon, V. Yadav, D.N. Bourdette et al. // Endocrine, Metabolic and Immune Disorders. Drug Targets. — 2008. — Vol. 8. — P. 132–142.
8. Kararizou, E. Stereoaesthesia or astereognosia? / E. Kararizou, D. Lykomanos, A. Kosma et al. // Neurol. Sci. — 2009. — Vol. 30 (5). — P. 409–411.
9. Lincoln, N.B. Reliability and Revision of the Nottingham Sensory Assessment for Stroke Patients / N.B. Lincoln, J.M. Jackson, S.A. Adams // Physiotherapy. — 1998. — Vol. 84. — P. 358—365.
10. Numasawa, Y. Pseudoradicular sensory loss caused by a cerebral demyelinating lesion / Y. Numasawa, T. Irioka, H. Mizusawa // Intern. Med. — 2008. — Vol. 47 (13). — P. 1287—1288.
11. Osterberg, A. Central pain in multiple sclerosis – sensory abnormalities / A. Osterberg, J. Boivie // Eur. J. Pain. — 2010. — Vol. 14 (1). — P. 104—110.
12. Rae-Grant, A.D. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity / A.D. Rae-Grant, N.J. Eckert, S. Bartz, J.F. Reed // Mult. Scler. — 1999. — Vol. 5 (3). — P. 179—183.
13. Yoshida, T. Effect of methylprednisolone-pulse therapy on superoxide production of neutrophils / T. Yoshida, M. Tanaka, A. Sotomatsu, K. Okamoto // Neurol. Res. — 1999. — Vol. 21 (5). — P. 509—512.

Поступила 19.02.10.

