

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСИЛАТА

И.А.ИЛЬЧЕНКО, к. мед. н. /Харьковский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии/

у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) продолжает занимать лидирующие позиции среди важнейших медико-социальных проблем здравоохранения практически во всех странах. Распространенность СД в Украине превышает 8% и имеет тенденцию к увеличению. Большая социальная значимость данной патологии обусловлена тем, что СД ведет к ранней инвалидизации и смертности больных. Основной проблемой диабетологии являются профилактика и лечение поздних осложнений СД с целью улучшения качества жизни таких больных [4, 11]. Осложнения, развивающиеся при СД, приводят к нарушению функций практически всех органов, индуцируют развитие инсулинорезистентности (ИР), жировой дистрофии печени (ЖДП), диабетической нефропатии (ДН), кардиопатии, гастропатии, нейропатии и т.д. [9, 12].

Наибольшую опасность для жизни больных СД представляют поражения почек — ДН. Каждый второй больной СД 1-го типа (СД-1) и каждые 4–5 больных СД 2-го типа (СД-2) умирают от хронической почечной недостаточности (ХПН). В большинстве случаев уже через 4–5 лет после манифестации СД в почках обнаруживаются признаки диффузного диабетического гломерулосклероза.

В патогенезе ДН важнейшими этапами являются: неферментативное гликозилирование белков базальных мембран клубочков почек вследствие стойкой гипергликемии; нарушение синтеза гликозамингликанов — гепаринсульфата, ламинина, фибронектина, энтактина; дислипидемия, внутривенная гипертензия и повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ); нарушение трансмембранного переноса катионов [1].

Основным фактором, определяющим поражение почек при СД, является гипергликемия. Между уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и выраженностью ДН существует нелинейная связь параболического характера [2]. Гипергликемия способствует компенсаторному ускорению процессов клубочковой фильтрации (более 140–150 мл/мин), что дает возможность выводить избыток глюкозы из организма с мочой. Однако фактор компенсации при определенной его продолжительности трансформируется в патогенный фактор. Хроническая гиперфильтрация приводит к повышению гидростатического давления внутри клубочковых капилляров, формируя, таким образом, внутривенную гипертензию. Гиперфильтрация и внутривенная гипертензия поначалу не сопровождаются ни клиническими, ни лабораторными изменениями, так как на данной стадии белок в моче рутинными методами не выявляется, что создает впечатление мнимого благополучия [6].

Микроальбуминурия (МАУ) является единственным критерием диагностики доклинической стадии ДН. Клиническая чувствительность МАУ составляет 70–97%, специфичность — 94–98%. МАУ — это своеобразный биохимический маркер формиро-

вания клинической картины ДН, стадию которой определяют в зависимости от показателя МАУ. Появление протеинурии свидетельствует о том, что 50–70% клубочков склерозировано и процесс в почках принял необратимый характер [10].

В настоящее время изучается биологическая роль многих микроэлементов, а также проявления дисэлементоза при различных патологических процессах.

Биоэлементные нарушения, происходящие в том числе и при СД, имеют определенные особенности и связаны с развитием ЖДП, изменениями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усилением процессов гиперпероксидации и снижением активности антиоксидантной защиты организма.

При СД необходимо проведение комплексной терапии, направленной на стабилизацию гликемического баланса, коррекцию внутривенной гемодинамики, дислипидемии, содержания биоэлементов и ферментов, в состав которых они входят, что позволяет замедлить прогрессирование осложнений и улучшить качество жизни больных.

Недавно появившийся на отечественном рынке препарат **ксилат** (Юрия-Фарм) обладает рядом свойств, выгодно выделяющих его среди всех инфузионных средств.

Основными действующими веществами препарата являются пятиатомный спирт ксилит и натрия ацетат. Установлено, что при внутривенном введении ксилит быстро включается в процессы метаболизма, до 80% его утилизируется в печени с образованием гликогена, а остальная часть накапливается другими органами и тканями — почками, сердечной мышцей, поджелудочной железой, надпочечниками, головным мозгом. Ксилит обладает более выраженным, чем глюкоза, антикетогенным и азотсберегающим действием, является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом. Он усиливает поглощение кислорода и подавляет образование ацетоуксусной кислоты тканью печени, уменьшает образование в печени ацетил-КоА, являющегося источником кетонных тел, уменьшает окисление свободных жирных кислот (СЖК), которое повышено при СД из-за снижения интенсивности метаболизма углеводов. Антикетогенный эффект ксилита обусловлен усилением гликогенообразования в печени, что снижает распад жиров и их поступление с периферии. Ксилит также обладает способностью снижать уровень незэтерифицированных жирных кислот (НЕЖК) [3].

Натрия ацетат относится к ошлывающим средствам замедленного действия. Он способствует накоплению оснований за счет метаболизации препарата и показан в случаях метаболического ацидоза, при которых накопление избытка H⁺ идет медленно. В таких случаях использование натрия ацетата в отличие от натрия гидрокарбоната способствует постепенной коррекции метаболического ацидоза и не приводит к резким колебаниям pH.

Ксилат содержит основные катионы — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и анион Cl^- , что существенно расширяет лечебный спектр его действия.

K^+ является преимущественно внутриклеточным катионом, принимает участие в обмене белков, нуклеиновых кислот, углеводов, активации различных ферментов, в том числе аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и др., в окислительном фосфорилировании — выступает регулятором биологического окисления в митохондриях за счет влияния на АТФ-синтазы. Ему принадлежит основная роль в автономии сердечной деятельности. При ЖДП у больных СД нарушается синтез гликогена, поэтому гепатоциты теряют способность усваивать K^+ , что приводит к снижению его содержания в организме [7].

Ca^{2+} принимает участие в передаче нервных импульсов, сокращении мышц, регулировании работы сердца, свертывании крови. Он входит в состав некоторых ферментных систем и влияет на их активность, а также на кислотно-щелочное равновесие [8].

Mg^{2+} является необходимым для обмена веществ катионом, участвует в энергоемких энзиматических процессах, в построении белковых молекул, в окислительном фосфорилировании, понижает нервно-мышечную возбудимость, оказывает антиспастическое действие, способствует выведению холестерина из организма. В физиологическом аспекте Mg^{2+} рассматривается преимущественно в качестве антагониста Ca^{2+} , поскольку большая часть механизмов их действия неотъемлемо связаны между собой. Ca^{2+} является идеальным агентом быстрой передачи сигналов и клеточной активации, поскольку его свободная фракция в цитозоле составляет не более 10–4 по сравнению с концентрацией во внеклеточном пространстве. Mg^{2+} же характеризуется небольшим трансмембранным градиентом, играя комплементарную роль более длительно действующего регуляторного элемента. В этой связи нарушения концентраций внутриклеточного и внеклеточного Mg^{2+} способны существенным образом влиять на функциональное состояние клеток посредством искажения кинетики Ca^{2+} [5].

Соотношение внутриклеточного и внеклеточного содержания магния регулируется рядом факторов, среди которых важнейшим является инсулин. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали свойство гормона модулировать переход иона извне в цитозоль клетки. В свою очередь, внутриклеточное содержание магния точно регулирует действие инсулина, сопряжение Са-зависимого механизма нейромышечного возбуждения–сокращения, а также снижает реактивность гладкомышечных клеток в ответ на деполяризующие процессы, стимулируя Са-зависимые калиевые каналы.

Гипомагниемия выявляется у больных СД-2 в 25% случаев, независимо от вида проводимой терапии, а также у большинства детей с СД-1. При этом выраженность гипомагниемии находится в корреляционной связи со степенью неудовлетворительного контроля гликемии у диабетических больных, а также с выраженностью ИР у пожилых лиц, не страдающих СД. При СД причины магниевой недостаточности связаны с повышенной

его экскрецией с мочой и нечувствительностью трансмембранного транспорта магния к действию инсулина [5, 9].

Целью работы было изучение влияния инфузионного препарата ксилат на метаболические нарушения, биоэлементный баланс, ДН и ЖДП у больных СД-2.

Материалы и методы

Группу исследования составили 64 больных СД-2 (средний возраст — $48,5 \pm 4,4$ года), осложненным ДН (стойкая МАУ — ДН III ст. по классификации С.Е.Могенсен, 1983), которые находились на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г.Харькова.

Больные группы наблюдения обследовались по единой программе:

- 1) определение антропометрических параметров ожирения (индекс массы тела — ИМТ) и фенотипического его варианта (соотношение объем талии / объем бедер — ОТ/ОБ);
- 2) исследование углеводного обмена: гликемический профиль с определением уровня глюкозы (глюкозооксидазным методом) натощак, до и через 90 минут после завтрака, обеда и ужина, а также в 24 и 3 часа; для мониторинга углеводного обмена использовали среднесуточную амплитуду колебаний гликемии (АКГ), HbA1c — как маркер долгосрочного гликемического контроля; содержание кетоновых тел в моче (метод Ланге);
- 3) определение МАУ (иммуоферментным методом “Micral-Test”, “Boehringer Mannheim”, Австрия);
- 4) определение ИР (показатель HOMA-IR);
- 5) содержание биоэлементов в сыворотке крови (колориметрическим методом с помощью тест-системы “Ольвекс диагностика” (Россия): натрия и калия — при длине волны 365–405 нм; магния — 540 нм; кальция — 540–590 нм);
- 6) функциональное состояние печени: уровень АСТ, АЛТ (метод Райтмана и Френкеля), щелочная фосфатаза (ЩФ) (метод Бодански), общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности (энзиматический метод с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux, Франция).

Полученные данные сравнивали с результатами обследования 14 практически здоровых людей, составивших группу контроля. Статистическую обработку проводили с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel и Microsoft Access. Достоверность полученных данных вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У больных СД-2 были отмечены признаки суб- и декомпенсации углеводного баланса (повышение АКГ). Неудовлетворительная компенсация углеводного обмена у обследованных пациентов была длительной (повышение HbA1c) (таблица).

Были достоверно повышены в сравнении с контрольными значениями уровни ОХ, ЛПНП, а уровень ЛПВП был достоверно снижен. Установлена корреляционная связь между уровнем АКГ и ЛПНП ($r=0,42$; $p<0,05$), что свидетельствовало о том, что

Изменение показателей в динамике лечения больных СД-2 различными способами

Показатель	Контроль (n=14)	Группа 1 (n= 30)		Группа 2 (n=34)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АКГ, ммоль/л	1,46±0,32	4,21±0,37*	3,24±0,34**	4,05±0,24*	2,62±0,36**
ОХ, ммоль/л	4,19±0,34	6,76±0,24*	6,54±0,32	5,58±0,22*	5,02±0,16
ЛПНП, ммоль/л	3,11±0,27	4,98±0,26*	4,96±0,32	4,65±0,32*	4,18±0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,55±0,08	1,04±0,06*	1,06±0,06	1,05±0,03*	1,12±0,04
СКФ, мл/мин	98,4±2,4	145,5±4,2*	140,2±4,7	147,8±5,4*	120,2±3,2**
МАУ, мг/сут	21,2±2,2	268,2±13,4*	122,8±12,8**	282,8±14,6*	48,6±8,8**
Калий, ммоль/л	5,05±0,30	3,32±0,24*	3,42±0,28	3,46±0,22*	4,68±0,18**
Натрий, ммоль/л	149,3±1,98	158,8±3,84*	156,4±3,22	162,2±3,64*	152,2±2,18**
Кальций, ммоль/л	2,79±0,23	1,36±0,12*	1,42±0,12	1,62±0,16*	1,76±0,18
Магний, ммоль/л	2,85±0,18	0,74±0,04*	0,76±0,06	0,78±0,02*	1,58±0,14**

Примечание. * – Достоверность различий до лечения в сравнении с контролем; ** – достоверность различий до и после лечения.

одной из причин дислипидемии при СД-2 было отсутствие стабильного гликемического контроля.

Отмечено повышение СКФ, что в условиях стойкой гипергликемии отражало увеличение гемодинамического напряжения на почки. Установлена взаимосвязь между показателями МАУ и ЛПНП ($t=0,54$; $p<0,05$), свидетельствовавшая о том, что дислипидемия влияла на состояние базальных мембран клубочков, а именно — на их проницаемость для альбуминов, являясь одним из факторов прогрессирования ДН у больных СД-2.

В сыворотке крови выявлен дисэлементоз. Гипокалиемия и гипернатриемия находились в корреляционной связи с увеличением НОМА-IR ($t=-0,32$; $p<0,05$ и $t=0,38$; $p<0,05$ соответственно). Вероятно, задержка натрия способствует развитию ИР и либо является одним из механизмов ее формирования, либо происходящее снижение чувствительности инсулиновых рецепторов вызывает нарушение трансмембранного транспорта ионов.

Уровень кальция в сыворотке крови был снижен. При этом повышенная масса тела и наличие ЖДП сопровождались большим дефицитом кальция, в то время как у больных СД-2 без ЖДП снижение уровня кальция было минимальным.

У всех больных СД-2 отмечалось достоверное снижение уровня магния в сыворотке крови. Наиболее низким данный показатель был у больных с ЖДП, он находился в корреляционной связи с ИР и АКГ.

Обследованные больные СД-2 были разделены произвольным способом на две репрезентативные группы в зависимости от проводившегося лечения:

1-я группа (30 больных) — пациенты получали традиционное лечение (диетотерапия, пероральные сахароснижающие средства, гепатопротекторы, ангиопротекторы);

2-я группа (34 человек) — пациенты помимо традиционного лечения получали дополнительно ксилат внутривенно капельно 200 мл ежедневно в течение 10 дней.

В ходе исследования оценивали переносимость лечения с использованием препарата ксилат, а также динамику основных клинических проявлений и лабораторных показателей.

В результате проведенного лечения состояние больных СД-2 обеих групп улучшилось, однако имелись определенные различия в изменении оценивавшихся лабораторных данных

между пациентами 1-й и 2-й групп (см. таблицу).

Терапия с использованием ксилата способствовала достижению лучших показателей компенсации углеводного баланса (АКГ и HbA1c) по сравнению с данными показателями у пациентов, получавших лишь традиционное лечение.

У больных 2-й группы (по сравнению с пациентами 1-й группы) уменьшались проявления дислипидемии.

У пациентов 1-й группы показатель СКФ сохранялся повышенным, тогда как у больных 2-й группы он уменьшался, что свидетельствовало о снижении гемодинамического напряжения на почки и адаптационной гиперфункции почек, связанной с выведением избытка глюкозы.

У больных 1-й группы уровень МАУ снижался, но не достигал контрольных значений, в то время как во 2-й группе происходила нормализация показателей МАУ у 38% больных и ее существенное улучшение — у 62%.

Положительные изменения в содержании биоэлементов в сыворотке крови имели место только у больных 2-й группы.

Побочных эффектов или аллергических реакций под влиянием проводимой терапии зарегистрировано не было.

Выводы

1. Применение в комплексной терапии больных СД-2 препарата ксилат способствовало лучшей компенсации углеводного баланса и уменьшению выраженности дислипидемии.
2. Терапия с использованием ксилата у больных СД-2 оказывала ряд органопротекторных эффектов, способствовала улучшению функций печени, почек, что подтверждалось положительными изменениями соответствующих лабораторных показателей.
3. Использование ксилата в комплексном лечении больных СД-2 способствовало коррекции нарушений биоэлементного баланса.
4. Высокая эффективность ксилата, возможность коррекции метаболических нарушений у больных СД-2, его хорошая переносимость делает целесообразным включение препарата в комплексное их лечение.

Список рекомендованной литературы находится в редакции.