

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРАМОНІЄМІЇ
У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ***

Жердьова Н. М.^{1,2}, Степура О. А.¹, Іскандерова Е. А.¹,

Мазій С. І.¹, Стрижак Ю. В.¹, Хоревіна К. М.¹

¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»,
м. Київ, Україна;

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика МОЗ України,
м. Київ, Україна
nadejda05.1977@gmail.com

Гіперамоніємія — це метаболічний стан, що характеризується підвищеним рівнем азотовмісної сполуки аміаку. Аміак є поширеним продуктом білкового обміну, який може накопичуватися при численних метаболічних порушеннях, викликаючи неврологічну дисфункцію, починаючи від когнітивних порушень до тремору, атаксії, судом, коми та смерті. Мозок особливо вразливий до аміаку, оскільки він легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр у його газоподібній формі, NH_3 , і швидко насичує свій основний шлях видалення, розташований в астроцитах [1]. Аміак є потужним нейротоксином, тому гіперамоніємія найчастіше проявляється неврологічними ознаками та симптомами [2, 3].

Зазвичай у 90,0% випадків гіперамоніємію пов'язують з розвитком цирозу печінки [2–4], але відомо, що гіперамоніємія може розвиватися на доциротичній стадії. Так, у 52,5% пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки була виявлена гіпе-

рамоніємія. Стадія фіброзу 0–II виявлена у 65,8% пацієнтів, з них у 41,8% пацієнтів виявлено гіперамоніємію, що узгоджується з даними інших авторів [5–8].

Однак цю метаболічну аномалію можна побачити при багатьох інших розладах, наприклад, цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Так, групою дослідників було показано, що у пацієнтів з декомпенсованим ЦД 2 типу рівень аміаку в сироватці крові значно вищий порівняно з контрольною групою без діабету [8]. Ефективне та швидке лікування гіперамоніємії має вирішальне значення для запобігання незворотних неврологічних ушкоджень і залежить від розуміння патофізіології захворювань, а також від доступних терапевтичних підходів. Що стосується корекції гіперамоніємії та лікування печінкової енцефалопатії згідно «Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver» рекомендуються препарати

* Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 13.12.2021.

L-ornithine L-aspartate, лактулоза, рифаксимін, пребіотики [9, 10]. Гіперамоніємія, метаболічне порушення, яке в першу чергу поширене серед пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, зараз виявляється за багатьох непечінкових порушень. Причинами цього можуть бути численні фактори, такі як мітохондріальна дисфункція, високий катаболізм білка, повільний транзит вмісту кишечника, субклінічні та клінічні інфекції, резистентність до інсуліну, оксидативний стрес. В експериментальних дослідженнях було показано зниження

рівня аміаку під впливом лікування альфа-ліпоевою кислотою (АЛК) [11, 12]. Але в цих дослідженнях не вивчали частоту неврологічних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу з гіперамоніємією та вплив лікування альфа-ліпоевої кислоти на рівень аміаку у цієї когорти пацієнтів на доциротичному етапі.

Тому **метою** нашого дослідження було вивчити частоту неврологічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперамоніємією та вплив альфа-ліпоевої кислоти на рівень аміаку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження були включені 30 хворих на ЦД 2 типу (ч/ж: 9/21), у яких була діагностована гіперамоніємія за умов рівня трансаміназ в межах нормальних значень, та зі збереженою можливістю спілкуватись та розуміти завдання, вмінням читати та писати українською або російською мовами, з підписаною формою інформованої згоди пацієнта.

Всім пацієнтам на тлі їх стандартної цукрознижуючої терапії було запропоновано в якості лікування використання препарату альфа-ліпоевої кислоти Діаліпон турбо 50,0 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

Для визначення стану пацієнтів провели збирання скарг та анамнезу, фізикальне обстеження з вимірюванням антропометричних показників (зросту, маси тіла), встановленням індексу маси тіла (ІМТ); біохімічні обстеження — оцінка вуглеводного обміну за визначенням глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, глікемії натще та індексу НОМА-IR; оцінка функціонального стану печінки за активністю аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; гама-глутамінтранспептидази (ГГТ). Кількісне визначення аміаку (NH_3) до та після лікування проводили ферментативним UF-методом у плазмі крові пацієнтів на допомогу біохімічного автоматичного аналізатора Pentra C400 виробництва Hori-ba Medical (Франція) та реагентів Ammonia (NH_3) виробництва Randox Laboratories Ltd. (Великобританія), використовуючи протоколи, які адаптовано до аналізатора Pentra

C400. Референтний інтервал для нормальних значень складає 11–60 мкмоль/л, лінійність метода до 1180 мкмоль/л.

Для досліджень використовували плазму крові. Кров відбирали методом венепункції із ліктьової вени за допомогою вакуїтнерів з K_3EDTA (VacuSel, Туреччина).

Кров збирали без застою і зберігали на льодяній бані не більше 30 хвилин, після чого, не пізніше зазначеного терміну зразки центрифугували 15 хв при 1000 об/хв та 8°C за допомогою центрифуги MPW-M-Universal (Польща). Отриману сироватку крові відбирали та негайно проводили дослідження.

Для кількісної оцінки стеатозу печінки до лікування використовували стеатометрію (CAP, коефіцієнт затухання). Визначення коефіцієнту затухання є найбільш зручним методом діагностики стеатозу, що дозволяє проводити обстеження в реальному часі з проведенням В-режиму та вибором зони зацікавленості. Ультразвукова стеатометрія використовується як скринінгове обстеження при неалкогольній жировій хворобі печінки та є індикатором порушення ліпідного обміну. Вимірюється коефіцієнт в дБ/см та проводиться розподіл на стадії з кореляцією до гістологічної класифікації (NAS):

- S0 — відсутність стеатозу — частка гепатоцитів, насичених ліпідами, до 5 %, до 2,22 дБ/см;
- S1 — легкий стеатоз — частка гепатоцитів, насичених ліпідами, до 33 %, 2,22–2,33 дБ/см;

- S2 — помірний ступінь стеатозу — частка змінених гепатоцитів — до 66%, 2,33–2,9 дБ/см;
- S3 — тяжкий ступінь стеатозу — кількість насичених ліпідами гепатоцитів вище 66%, вище 2,9 дБ/см.

Для оцінки фіброзу печінки проводилась еластографія.

Оцінка результатів була проведена за шкалою METAVIR:

- F0 — відсутність фіброзу — до 6 кПа;
- F1 — слабо виражений фіброз — 6–7 кПа;
- F2 — помірно виражений фіброз — 7–9,5 кПа;
- F3 — сильно виражений фіброз — 9,5–12,5 кПа;
- F4 — цироз — 12,5 та більше кПа.

Для діагностики периферичної нейропатії використовували шкалу Торонто. Шкала включає оцінку симптомів, рефлексів і сенсорне тестування. Тестування колінного та Ахіллового рефлексів проводиться на обох кінцівках.

Загальна кількість балів — від 0 до 19. Отримання загальної кількості балів від 0 до 5 оцінюється як відсутність нейропатії, від 6 до 8 — легкі прояви нейропатії, від 9 до 11 — прояви середнього ступеня, понад 12 балів — тяжка нейропатія.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих становив $53,95 \pm 2,43$ року, тривалість ЦД 2 типу становила $9,81 \pm 1,59$ року, ІМТ — $33,26 \pm 1,16$ кг/м², САТ — $130,77 \pm 2,63$ мм.рт.ст., ДАТ — $75,33 \pm 1,37$ мм.рт.ст. Середній рівень глікованого гемоглобіну $7,95 \pm 0,33$ %. Характеристика пацієнтів до лікування представлена в таблиці 1.

Нормальні когнітивні здібності за шкалою МОСА мали 3,8% обстежених та 96,2% мали порушення когнітивних функцій. КАН діагностували у 74,1% пацієнтів. Відсутність периферичної нейропатії за шкалою Торонто виявили у 26,9% осіб, легку нейропатію у 30,8%, середньої важкості у 19,2%, важку форму у 23,1% пацієнтів.

За даними стеатометрії та стеатографії більшість обстежених пацієнтів мали прояви стеатозу та фіброзу печінки за умов наяв-

Для визначення стану когнітивних функцій використовували шкалу МОСА. Всі когнітивні тести проводились зранку. Якщо отримували нижче 27 балів, це оцінювали як порушення когнітивних функцій. Для визначення кардиальної автономної нейропатії (КАН) проводили 5 тестів за D. Ewing. Максимальна оцінка кожної проби 2 бали, максимальна оцінка всіх проб 10 балів, за допомогою яких можна визначити наявність і ступінь ураження парасимпатичного чи симпатичного відділу вегетативної нервової системи або їх комбінацію. У тих пацієнтів, у кого було 3 позитивні проби і більше із 5, виставлявся діагноз КАН.

Дані були проаналізовані за допомогою програми SPSS вер. 25. Описова статистика була проведена для отримання демографічних даних. Демографічні дані представлені як середнє значення \pm стандартна похибка ($M \pm m$) чи відсотки. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння показників груп. Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували аналіз лінійної регресії, подані дані у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (B) і 95% довірчого інтервалу для B (95% ДІ). Різницю вважали вірогідною за рівня значущості $p < 0,05$.

ності нормальних рівнів трансаміназ та наявності гіперамоніємії (рис. 1, див. табл. 1).

Вивчаючи взаємозв'язок підвищення рівня аміаку з метаболічними показниками, ми знайшли за даними регресійного аналізу вірогідний зв'язок з індексом НОМА-IR: B (95% ДІ) 6,13 (2,25/10,01), $p = 0,03$ (рис. 2), з іншими показниками зв'язку не було знайдено.

Отже, наявність інсулінорезистентності може бути фактором ризику гіперамоніємії у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Хоча у дослідженні хворих на ЦД 2 типу було показано, що декомпенсовані пацієнти мають вищі показники аміаку порівняно з компенсованими [8], у нашому дослідженні ми не знайшли зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну, ГПН та наявністю гіперамоніємії.

Частота зустрічаємості стеатозу за показниками стеатометрії



Рис. 1. Частота виявлення (%) стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з гіперамоніємією та ЦД 2 типу.

Частота зустрічаємості фіброзу за показниками еластографії

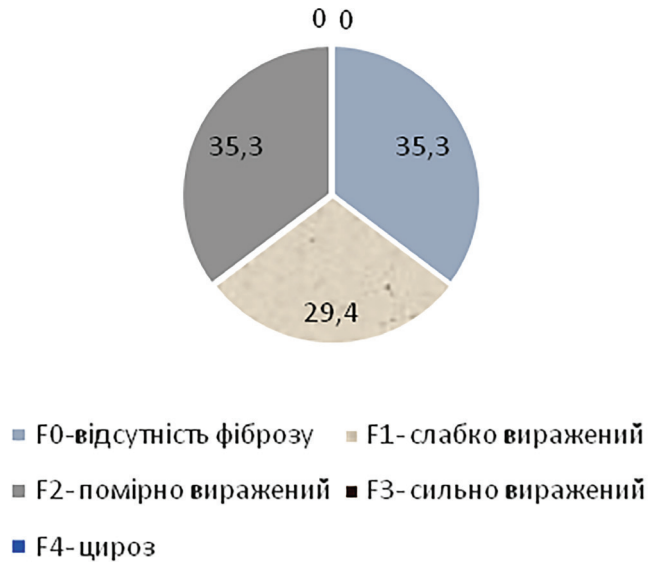


Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем аміаку та індексом НОМА-ІR у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів до та після лікування альфа-ліпоевою кислотою в групі пацієнтів з гіперамоніємією та ЦД 2 типу

Показник	До лікування	Після лікування	P
Аміак, мкмоль/л	77,67 ± 11,5	25,03 ± 2,60	0,000
Індекс НОМА-ІR, ум. од.	6,50 ± 1,01	5,73 ± 1,22	0,626
Глюкоза плазми крові натще, ммоль/л	9,19 ± 0,53	8,10 ± 0,47	0,146
АЛТ, Од/л	28,91 ± 2,26	28,08 ± 2,28	0,798
АСТ, Од/л	22,90 ± 1,16	24,60 ± 1,75	0,417
ГГТ, Од/л	51,00 ± 15,77	32,00 ± 5,12	0,282

Таблиця 2

Стан когнітивних функцій за шкалою МОСА (бали) до та після лікування альфа-ліпоевою кислотою в групі пацієнтів з гіперамоніємією та ЦД 2 типу

Показник	M ± m	Min/max	ДІ (95%)	p
До лікування	22,57 ± 0,75	9/29	21,02/24,12	0,043
Після лікування	24,62 ± 0,63	16/30	23,32/25,93	

З метою корекції рівня аміаку був використаний препарат Діаліпон турбо 50,0 мл курсом внутрішньовенних ін'єкцій протягом 10 днів.

Після проведеного лікування АЛК було отримано статистично значуще зниження

рівня аміаку в крові пацієнтів. Також виявлено достовірне покращення когнітивних здібностей після проведеного курсу терапії. Як мінімальні показники за шкалою МОСА, так і середні показники вірогідно збільшилися після 10-денного курсу ліку-

вання (див. табл. 2). Доказова база позитивного впливу в лікуванні діабетичної нейропатії за допомогою альфа-ліпоевої кислоти є досить великою, до того ж доведено, що цей препарат відновлює функції мітохондрій. АЛК є важливим кофактором для мітохондріальних ферментів і широко досліджувався як нейропротекторна сполука при екзогенному введенні [13]. Різноманітні дослідження від клітинних культур до моделей на тваринах продемонстрували, що АЛК проявляє антиоксидантну та проти-запальну дію за рахунок збільшення біосинтезу глутатіону і зниження рівня про-запальних медіаторів [14–16]. Нещодавно

було продемонстровано, що АЛК захищає астрогліальні клітини від токсичності аміаку, покращуючи тим самим глутаматергічний метаболізм [17]. Однак клітинні та молекулярні механізми АЛК є складними і залишаються неясними. В нашому дослідженні ми отримали вірогідне зниження рівня аміаку від вихідного рівня на 67,78% під впливом лікування препаратом Діаліпон турбо, що, в свою чергу, покращило стан когніції у пацієнтів з ЦД 2 типу та дозволить попередити подальший негативний вплив гіперамоніємії на розвиток фіброзу печінки та когнітивних порушень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу з гіперамоніємією частота виявлення діабетичної периферичної нейропатії становить 73,1%, кардіальної автономної нейропатії — 74,1%, порушення когнітивних функцій — 96,2%, наявність стеатозу печінки помірного ступеня — 55,6%, важкого ступеня — 38,9%, слабо виражений фіброз печінки — 29,4% та помірно виражений — 35,3%.
2. Інсулінорезистентність, за даними індексу НОМА-IR, є негативним чинником ризику розвитку гіперамоніємії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
3. Лікування альфа-ліпоевою кислотою внутрішньовенно протягом 10 днів вірогідно на 67,78% знижує рівень аміаку та покращує стан когнітивних функцій за шкалою МОСА у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. Treasure Island, 2021, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557504/>
2. Upadhyay R, Bleck TP, Busl KM. *Case Rep Med* 2016; 2016: 8512721.
3. Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. *Metab Brain Dis* 2009;24(1): 169-81.
4. Tomson KL, et al. *Medical Hypotheses* 2018;113: 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.02.010>
5. Ageeva EA, Alekseenko SA. *Gastrojenterologija* 2017;16: 6-8.
6. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. *Am J Med* 2003; 114(3): 188-193.
7. Bueverov AO. *Klin perspektivy gastrojenterologii, gepatologii* 2012;6: 3-10.
8. Gunanithi K, Sakthi Dasan S, Sultan Sheriff D. *IOSR J Dental Med Sci* 2016;15(10): 14-19. <https://doi.org/10.9790/0853-1510031419>
9. Lu M, Bai J, Xu B, et al. *Poult Sci* 2017;96(1): 88-97. <https://doi.org/10.3382/ps/pew285>.
10. Santos CL, Bobermin LD, Souza DG, et al. *Toxicol in Vitro* 2015;29(7): 1350-1357. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.05.023>.
11. Zherdeva NN, Rozova EV, Man'kovskij BN. *Medicina* 2016;11: 65-72.
12. Rocamonde B, Paradells S, Barcia C, et al. *Clin Dev Immunol* 2013;2013: 521939.
13. Rocamonde B, Paradells S, Barcia JM, et al. *Neuroscience* 2012;224: 102-115.
14. Xia X, Su C, Fu J, et al. *Int Immunopharmacol* 2014;22: 293-302.
15. Bobermin LD, Souza DO, Goncalves CA, Quincozes-Santos A. *Toxicol In Vitro* 2013;27: 2041-2048.
16. Rangroo Thrane V, Thrane A, Wang F, et al. *Nat Med* 2013;19: 1643–1648. <https://doi.org/10.1038/nm.3400>
17. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. *Hepatology* 2014;60: 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРАМОНІЄМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Жердьова Н. М.^{1,2}, Степура О. А.¹, Іскандерова Е. А.¹,
Мазій С. І.¹, Стрижак Ю. В.¹, Хоревіна К. М.¹

¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»,
м. Київ, Україна;

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика МОЗ України,
м. Київ, Україна
nadejda05.1977@gmail.com

В статті наведені дані щодо частоти виявлення ускладнень, таких як когнітивні порушення, кардіальна автономна нейропатія, діабетична периферична нейропатія, а також наявність стеатозу та фіброзу печінки за умов нормального рівня трансаміназ, у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з гіперамоніємією та впливу альфа-ліпоевої кислоти на рівень аміаку. **Метою** нашого дослідження було вивчити частоту неврологічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперамоніємією та вплив альфа-ліпоевої кислоти на рівень аміаку.

Матеріали та методи. Обстежено 30 (ч/ж: 9/21) хворих на ЦД 2 типу з гіперамоніємією ($77,67 \pm 11,5$ мкмоль/л), середній вік обстежених становив $53,95 \pm 2,43$ роки, тривалість ЦД 2 типу становила $9,81 \pm 1,59$ років, ІМТ — $33,26 \pm 1,16$ кг/м², рівень глікованого гемоглобіну $7,95 \pm 0,33$ %. Всім пацієнтам на тлі їх стандартної цукрознижуючої терапії було призначено альфа-ліпоеву кислоту (Діаліпон турбо 50,0 мл) внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

Результати. Було виявлено вірогідний взаємозв'язок між рівнем аміаку та індексом НОМА-ІR. Після проведеного лікування отримали вірогідне зниження рівня аміаку від вихідного рівня на 67,78 % та суттєве покращення когнітивних функцій за даними шкали МОСА.

Висновки. Інсулінорезистентність є негативним чинником ризику розвитку гіперамоніємії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Альфа-ліпоева кислота призводить до суттєвого зниження рівнів нейротоксичного аміаку та відновлює когнітивну функцію у хворих на цукровий діабет 2 типу з ураженням печінки різного ступеня.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гіперамоніємія, когнітивні функції, альфа-ліпоева кислота.

POSSIBILITIES OF CORRECTION OF HYPERAMMONEMIA IN THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. M. Zherdova^{1,2}, O. A. Stepura¹, E. A. Iskanderova¹,
S. I. Mazii¹, Y. V. Strighak¹, K. M. Khorievina¹

¹ Center for Innovative Medical Technologies the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

² Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine
nadejda05.1977@gmail.com

The article presents data on the incidence of complications such as cognitive impairment, cardiac autonomic neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, as well as the presence of steatosis and liver fibrosis at normal transaminases in patients with type 2 diabetes mellitus with hyperammonemia and the impact of alpha-lipoic acid on the level of ammonia. **The aim** of the study was to examine the incidence of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus and hyperammonemia and the effect of alpha-lipoic acid on ammonia level.

Materials and methods. 30 middle-age (53.95 ± 2.43 yrs) type 2 diabetic patients (M/F: 9/21) with hyperammonemia (77.67 ± 11.5 micromol/L) were observed. The diabetes duration was 9.81 ± 1.59 yrs, BMI — 33.26 ± 1.16 kg/m², the average level of glycosylated hemoglobin was 7.95 ± 0.33 %. All patients were prescribed in addition to their antidiabetic therapy iv infusion of alpha-lipoic acid (Dialipon turbo 50.0 ml) for 10 days.

Results. The positive relationship between ammonia levels and the HOMA-IR index has been found. After the treatment, there was a probable decrease in ammonia levels from baseline by 67.78 %, and improvement in cognitive function according to the MOSA scale.

Conclusions. Insulin resistance is a negative risk factor for hyperammonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Alpha-lipoic acid significantly reduces the levels of neurotoxic ammonia and restores cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus with varying degrees of liver damage.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperammonemia, cognitive functions, alpha-lipoic acid.