

УДК 616.833-002-031.14:616.89-008.43:616.379-008.64]-085.276.4

ХАЙДАРОВА Ф.А., ХОДЖАЕВА Н.В., РАХМАНОВА Х.А., АХМЕДОВА М.С.
РСНПМЦЭ МЗ РУз, г. Ташкент

МЕСТО АНТИОКСИДАНТОВ В ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Резюме. *Диабетическая невропатия (ДН) занимает ведущее место среди осложнений сахарного диабета. По современным оценкам, клинические проявления ДН наблюдаются примерно у 50 % больных диабетом. Первоочередная цель в предупреждении ДН — достижение нормогликемии. Одновременно с этим при наличии функционально-органических изменений необходимо назначение препаратов, влияющих на звенья патогенеза ДН. Обзор посвящен определению места антиоксидантов в терапии диабетических невропатий.*

Ключевые слова: *сахарный диабет, диабетическая невропатия, антиоксиданты, α-липовая кислота.*

Диабетическая невропатия (ДН) объединяет поражение центральной и периферической нервной системы, включающей сенсорные, моторные волокна и автономную нервную систему. Она занимает ведущее место среди осложнений сахарного диабета (СД). По современным оценкам, клинические проявления ДН наблюдаются примерно у 50 % больных диабетом [1]. Наиболее распространенной формой невропатии при СД является диабетическая периферическая сенсомоторная полиневропатия (ДПСП). ДПСП, особенно ее болевая форма, снижает качество жизни и адаптацию в обществе пациентов с СД, является фактором риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей. В среднем периферической невропатией страдают 25 % больных с СД [2]. По данным некоторых авторов, субклиническая форма ДПСП обнаруживается почти у всех пациентов с СД [3], другие отмечают, что она встречается в 70–90 % случаев [1]. Различия в статистических данных о распространенности ДПСП можно объяснить отсутствием единых диагностических подходов и критериев диагностики при ее изучении [1].

Диабетическая невропатия — гетерогенное, многофакторное поражение нервов. Она формируется в результате влияния избыточного содержания глюкозы в крови на метаболические процессы в нервных волокнах и вследствие ухудшения эндоневрального кровотока. Поражение нервных волокон при ДН приводит к снижению чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ослаблению или отсутствию сухожильных рефлексов, в первую очередь ахилловых, появлению слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной развития язвы стопы и угрожает последующей ампутацией конечности.

В развитии ДН задействован целый комплекс взаимосвязанных между собой патогенетических механизмов [1], которые вызывают метаболические и сосудистые

изменения, приводящие к повреждениям нервов. Первостепенное значение имеет гипергликемия, которая повреждает как сами нервы, так и эндоневральные сосуды. Так как глюкоза способна проникать в нервную клетку независимо от инсулина, она может не в полной мере включаться в процесс гликолиза, следствием чего является активация различных путей обезвреживания продуктов распада глюкозы. Долгое время полиольный путь обезвреживания продуктов распада глюкозы рассматривался как основной.

Научное предположение М. Brownlee (2001), опубликованное в журнале Nature, заключается в том, что полиольный путь не единственный в обезвреживании глюкозы. Он наряду с образованием конечных продуктов ускоренного гликозилирования (AGE — advanced glycosylation end products), активацией протеинкиназы С и усилением гексозаминного пути является одним из четырех «фрагментов мозаики», из которых складывается глюкозотоксичность. Тем не менее полиольный путь обмена важен: с помощью него обезвреживается 18–20 % глюкозы. В результате повышения активности ключевого фермента альдозоредуктазы образуется избыточное количество сорбитола. Именно внутриклеточное накопление сорбитола, обладающего большой осмотической силой, нарушает водный баланс в цитоплазме клеток, возникает гиперосмолярность стенок сосудов, происходит накопление ионов Na⁺ и воды, потеря K⁺, отек эндотелия, развивается гипоксия тканей. Это является причиной повреждений нервов.

В свое время большие надежды связывали с проведением клинического исследования применения ингибиторов основного фермента, ответственного за включение полиольного пути, — альдозоредуктазы (толрестата, изолибута и др.). В многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных на собаках и крысах, было показано, что ингибиторы

альдозоредуктазы тормозят дегенерацию перичитов при ретинопатии, возникающей в ответ на богатую галактозой диету (R.L. Engerman et al., 1994). При этом отмечалась пропорциональная зависимость положительного воздействия препаратов от применяемой дозы и фармакологической активности ингибитора. Однако в плацебо-контролируемых исследованиях 497 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (Sorbinil Retinopathy Trial, 1990) не удалось показать предупреждения осложнений под действием терапии ингибитором альдозоредуктазы (срок наблюдения в этом исследовании составил 3–4 года). Кроме того, в ряде случаев от применения препарата приходилось отказываться из-за обнаружения выраженных побочных эффектов (в основном кожно-аллергических реакций, в отдельных случаях проявления были тяжелыми). В настоящее время нет препаратов данной группы, зарегистрированных для клинического применения. Однако экспериментальные работы в этом направлении продолжаются.

Одним из патогенных последствий накопления сорбитола является нарушение образования оксида азота (NO). При активации полиольного пути обмена веществ происходит истощение запасов «вторичного мессенджера» — миоинозитола, что приводит к нарушению механизмов внутриклеточной передачи сигнала. Однако применение блокаторов альдозоредуктазы сопряжено с развитием тяжелых побочных эффектов.

Следующим важным моментом в патогенезе ДН является накопление в тканях свободных радикалов (M. Brownlee, 2001). В норме существует равновесие между образованием и утилизацией свободных радикалов. У больных с сахарным диабетом данное равновесие сдвигается в сторону повышенной их продукции, т.е. антиоксидантные защитные механизмы ослаблены. Это ведет к повышенному окислительному стрессу, который рассматривается как причина дегенерации аксонов. Дегенерация аксонов и атрофия нервных волокон при ДН сопровождается эндоневральными микрососудистыми изменениями, что составляет основу гипотезы «гипоксия — ишемия».

Важную роль в патогенезе ДН играет неферментативное гликозилирование, т.е. связывание молекулы глюкозы с белком без участия фермента. В процессе реакции Майларда (Maillard) между молекулами различных сахаров (включая глюкозу) и аминокетонами белков, липидов и ДНК происходит образование обратимых шиффовых оснований. Из них образуются продукты Амадори (Amadori), пройдя через комплексную серию реакций химических превращений, получают AGEs (A. Stirban et al., 2006). AGE-продукты — класс чрезвычайно гетерогенных веществ. Лишь незначительную часть таких соединений смогли идентифицировать с помощью определения их химической структуры (I. Giardino et al., 1994; M. Shinohara et al., 1998). Клетки, в том числе макрофаги, имеют специфические рецепторы к AGEs. Это приводит к накоплению продуктов в тканях, вызывает структурные изменения. Появление AGEs нарушает обновление белков, в частности уменьшается

оборачиваемость белковых молекул памяти в нейронах и снижается память. Некоторые AGE-продукты являются субстанциями, обладающими повышенной способностью к химическим реакциям. В результате их присоединения к рецепторным белкам (R) образуются R-AGEs-продукты, которые вызывают ухудшение различных клеточных функций, в том числе экспрессию генов и внутриклеточную сигнальную трансдукцию.

Еще одна гипотеза неврологических осложнений при сахарном диабете — гипотеза недостаточности миоинозитола. Миоинозитол необходим для синтеза эндогенного регулятора почечной микросомальной Na^+/K^+ -АТФазы и так называемого мембранного фосфатидилинозитола. Возможно, влияние миоинозитола опосредуется фосфатидилинозитолом мембраны. В норме в периферическом нерве поддерживается 90–100-кратный градиент концентрации миоинозитола в системе «ткань — плазма». При диабете в периферических нервах этот градиент снижен. Лечение животных инсулином предотвращает снижение миоинозитола в периферическом нерве, а добавление миоинозитола в рацион улучшает скорость проведения возбуждения. Длительное снижение внутриклеточного миоинозитола, наблюдаемое при сахарном диабете, ответственно за последующее уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы.

Гликозилирование базальных мембран кровеносных сосудов способствует функциональным и сосудистым нарушениям, которые совместно с микроангиопатиями, вызываемыми AGE-продуктами в *vasa nervorum*, ведут к нарушению питания нервов и являются дополнительными факторами возникновения полиневропатии.

Важную роль в патогенезе ДН отводится фактору роста нервной ткани (ФРН). Этот нейротрофический белок имеет ключевое значение для роста и функции нейронов. У животных с диабетом выявлены дефицит ФРН и замедленная скорость его переноса. Не исключается также участие в патогенезе и иммунологических процессах. У больных с невропатией часто обнаруживаются антитела к симпатическим нервным ганглиям, надпочечникам и блуждающему нерву (*n. vagus*). Однако патогенетическое значение этих антител остается еще неясным.

Таким образом, развитие ДН является многофакторным процессом, в основе которого лежит глюкозотоксичность вследствие повышенного количества глюкозы в крови.

Несмотря на большие достижения в понимании патогенеза поражения периферических нервов при СД в последние годы, до настоящего времени не разработан метод лечения, который стал бы золотым стандартом терапии ДН.

Первоочередная цель в предупреждении ДН — достижение нормогликемии. Одновременно с этим при наличии функционально-органических изменений необходимо назначение препаратов, влияющих на звенья патогенеза ДН.

В настоящее время основным патогенетическим методом терапии ДН считается назначение препаратов группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных

природных антиоксидантов является α -липовая кислота.

α -липовая кислота была открыта в 1948 году O' Kane и Gunsalus, хотя история ее открытия начинается с 1941 года, когда Виргиния Девье обнаружила неизвестный фактор роста Protozoons Tetrahymena. За пятьдесят с небольшим лет α -липовая кислота заняла основное место в арсенале лекарственных средств, предназначенных для лечения разнообразных поражений нервных волокон (невропатий).

α -липовая кислота является эндогенно образованным веществом. В ее биосинтезе принимают участие микроорганизмы и растения. В организме человека содержание α -липовой кислоты в норме составляет 1–50 нг/мл, и она действует как коэнзим в мультиэнзимных комплексах митохондрий, которые ускоряют окислительное декарбоксилирование альфа-кислот. Через ферментативное химическое восстановление из альфа-липовой кислоты синтезируется дигидролипоевая кислота (6,8-дигидролипоевая кислота).

Система альфа-липовая/дигидролипоевая кислота выполняет антиоксидантную функцию в организме, активируя такие системы, как глутатионовая, витаминов С/Е, цистеин/цистин. Будучи активным

метаболитом, α -липовая кислота имеет широкий спектр биологического и фармакологического действия. Это обусловлено ее участием в качестве кофермента в процессах окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой кислот, протекающем в матриксе митохондрий. α -липовая кислота облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, что способствует ликвидации метаболического кетоацидоза. Способствуя образованию коэнзима А, она облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчеотделения. Кроме того, α -липовая кислота ускоряет окисление жирных кислот, оказывая гиполипидемическое действие. Она является универсальным «чистильщиком» свободных радикалов, осуществляет свое действие как в клеточной мембране, так и в клеточной цитоплазме.

Уникальность химической структуры α -липовой кислоты позволяет ей осуществлять регенерацию самостоятельно, без участия других соединений.

Таблица 1. Метаболические эффекты α -липовой кислоты

Антиоксидантное	Способна непосредственно инактивировать свободные радикалы. Нормализует функцию глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая донором сульфгидрильных групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой. Уменьшает оксидантный стресс, увеличивает эндогенный антиоксидантный потенциал
Гипогликемическое	Усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы. Тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза. Его однократное введение в дозе 1000 мг повышает чувствительность к инсулину на 50 %, применение при 2-м типе сахарного диабета в дозе 600 мг/сутки в течение 10 дней — на 27 %
Гиполипидемическое	Уменьшает образование холестерина. Подавляет процессы липолиза, при ее применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани снижается на 50 %
Детоксицирующее	Инактивирует соли тяжелых металлов, эффективен и при других отравлениях и интоксикациях. В редуцируемой форме связывает ионы тяжелых металлов своими свободными сульфгидрильными группами и снижает таким образом их токсическое действие на редокс-системы
Иммунотропное	Способствует нормализации клеточного иммунитета, увеличивая сниженное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов. Снижает увеличенное содержание интерлейкина 1-альфа и туморнекротического фактора
Нейротропное и нейропротекторное	Уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток, что приводит к увеличению скорости проведения нервного импульса. Нормализует уровень глутатиона в нервах. Стимулирует рост аксонов и их разветвлений, а также новых нервных волокон
Энергетическое	Способствует стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина, увеличивает содержание макроэргических соединений в скелетных мышцах, корригирует нарушенный метаболизм железа и меди

α -липовая кислота оказывает выраженное нейропротективное, эндопротективное, а также гепатопротективное действие, способствуя уменьшению выраженности жирового гепатоза, обладает липотропным действием (табл. 1).

В основе нейропротективного действия α -липовой кислоты лежит ее способность к нормализации нарушенного обмена в нервных клетках, положительного влияния на аксональный транспорт и нормализации аномального поступления глюкозы к нерву. Уменьшение ПОЛ в периферических нервах, улучшение эндоневрального кровотока приводит к увеличению скорости проведения нервного импульса. К тому же α -липовая кислота стимулирует рост аксонов и их разветвлений, что способствует восстановлению нервной проводимости; нормализует уровень глутатиона в периферических нервах, вследствие чего улучшаются их электрофизиологические характеристики. Использование α -липовой кислоты также стимулирует регенерацию нервных окончаний при частичной денервации, способствует усилению процессов спонтанного разрастания и улучшению структурно-функционального состояния мембран нервных волокон.

В многочисленных клинических исследованиях (ALADIN, DECAN, ORPIL, NATHAN и SYDNEY) доказана высокая эффективность препаратов α -липовой кислоты при лечении диабетических поражений нервной системы — диабетической дистальной полиневропатии, энцефалопатии, синдрома диабетической стопы, диабетической автономной невропатии сердца и желудочно-кишечного тракта, а также эректильной дисфункции [7].

В исследованиях ALADIN и SYDNEY показано, что применение внутривенного введения 600 мг α -липовой кислоты в течение 3 нед. сопровождается значительным регрессированием неврологической симптоматики у пациентов с болевой формой ДП [8].

Основные механизмы фармакодинамики α -липовой кислоты состоят в подавлении образования свободных радикалов, оптимизации энергетического метаболизма нейронов, восстановлении нарушенного эндоневрального кровотока. Результатом такого действия является улучшение проводимости по сенсорным и моторным нервным волокнам [3]. Это подтверждено результатами многоцентрового исследования DEKAN [9]. Так, при длительном наблюдении 73 пациентов было отмечено, что пероральная терапия тиоктовой кислотой ежедневно на протяжении 4 мес. значительно улучшала функциональные параметры сердечной иннервации.

Результаты исследования ALADIN II (1999) продемонстрировали, что длительная пероральная терапия α -липовой кислотой статистически значимо улучшает нейрофизиологические показатели, повышая скорость проведения по сенсорным и моторным волокнам. Кроме того, отмечено положительное влияние α -липовой кислоты на клетки печени: уменьшается выраженность морфологических проявлений жирового гепатоза и нормализуются биохимические показатели [9].

Продолжительность курса лечения препаратами α -липовой кислоты тесно связана с двумя принципиальными особенностями метаболической терапии: 1) терапевтический эффект и его выраженность зависят от концентрации препарата в соответствующих тканях-мишенях (при значительном повышении в биологических средах концентрации таких веществ появляются новые фармакологические эффекты, не наблюдавшиеся при их физиологических концентрациях); 2) в связи с определенной инерционностью метаболизма для достижения клинического эффекта необходимым является пролонгированный курс применения, составляющий 6 недель и более. С целью достижения лечебной концентрации в крови в первые три недели целесообразно парентеральное введение препаратов в виде внутривенных капельных инфузий.

Нейротропные витамины, в частности витамин B_1 (тиамин), являются коферментами в различных биохимических процессах, улучшают энергетическое обеспечение нервной клетки, препятствуют образованию конечных продуктов гликирования белков [1]. Свою эффективность в лечении ДП доказали препараты, содержащие липофильный дериват витамина B_1 (бенфотиамин), непосредственно влияющий на обмен веществ в нервной клетке.

В составе метаболической патогенетической терапии также целесообразно применение актовегина. Он обладает антигипоксической активностью и инсулиноподобным эффектом, улучшает микроциркуляцию. Действуя непосредственно на основные звенья патогенеза диабетической невропатии, препарат обуславливает улучшение энергетического метаболизма и кровоснабжения нервной системы [2].

Мировой опыт использования антиоксидантов в ведущих клиниках позволил сделать вывод об их высокой эффективности при ряде широко распространенных заболеваний. Преимущества применения антиоксидантов очевидны и бесспорны. Это обусловлено целой гаммой выявленных клинических эффектов, в основе которых лежат универсальные, многоуровневые особенности воздействия антиоксидантов на метаболические процессы в организме. Наличие различных лекарственных форм антиоксидантов (растворов с различной концентрацией, а также таблетированных пероральных средств) позволяет соблюдать все требования проведения рациональной фармакотерапии — дозированной, индивидуальной, а самое главное — максимально удобной для пациента. Проверенные в многочисленных клинических исследованиях фармакотерапевтические эффекты антиоксидантов позволяют значительно расширить терапевтический арсенал практических врачей.

Список литературы

1. Громова О.А. Клиническая фармакология тиамина и бенфотиамина: старые показания — новые молекулярные механизмы действия // Лекции для практикующих врачей. — М., 2008. — С. 179-200.
2. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин // Актовегин. Новые

аспекты клинического применения. — М., 2002. — С. 18-24.

3. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Эффективность и безопасность новой схемы терапии диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 1. — С. 3-9.

4. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актювегином // Рус. мед. журн. — 2006. — № 9. — С. 698-703.

5. Reljanovich M., Reichel G., Rett K. et al. The ALADIN II Study Group: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a 2-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II) // Free. Radic. Res. — 1999. — 31. — 171-179.

6. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1999. — 107. — 421-430.

7. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. — 2004. — 21. — 114-121.

8. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic A in Diabetic neuropathy // Diabetes Care. — 1999 Aug. — 22(8). — 1296-301.

9. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of threatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // Diab. Care. — 1997. — 20. — 369-73.

10. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alfa-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence front clinical trails // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1999. — 107. — 421-30.

Получено 01.02.10 □

Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В., Рахманова Х.А.,
Ахмедова М.С.
РСНПМЦЕ МОЗ РУз,
м. Ташкент

Khaidarova F.A., Khojayeva N.V., Rakhmanova Kh.A.,
Akhmedova M.S.
RSSPMC MH of Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Republic of Uzbekistan

МІСЦЕ АНТИОКСИДАНТІВ У ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ СЕНСОМОТРОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ

Резюме. Діабетична невропатія (ДН) займає провідне місце серед ускладнень цукрового діабету. За сучасними оцінками, клінічні прояви ДН спостерігаються приблизно в 50 % хворих на діабет. Першочергова мета в попередженні ДН — досягнення нормоглікемії. Одночасно з цим при наявності функціонально-органічних змін необхідне призначення препаратів, що впливають на ланки патогенезу ДН. Огляд присвячений визначенню місця антиоксидантів у терапії діабетичних невропатій.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична невропатія, антиоксиданти, α -ліпоєва кислота.

ANTIOXIDANTS ROLE IN THERAPY OF DIABETIC PERIPHERAL SENSOMOTOR POLYNEUROPATHY

Summary. Diabetic neuropathy is a frequent occurring diabetic complication. According to current data clinical manifestations of diabetic neuropathy are revealed in 50 % diabetic patients. The primary goal for diabetic neuropathy prevention is to achieve normal glycemia. At the same time functional organic changes require the prescription of the agents impacting the links of diabetic neuropathy pathogenesis. The review presents the information on antioxidants role in therapy of diabetic neuropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, antioxidants, α -lipoic acid.