



От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти

К. м. н. С.В. ПОДАЧИНА

В статье обосновывается необходимость ранней патогенетической терапии диабетической нейропатии (ДН). Доказано, что основным этиологическим фактором этого осложнения сахарного диабета (СД) является хроническая гипергликемия, рассмотрены молекулярные механизмы, участвующие в повреждающем действии гипергликемии на нервную ткань. Описан феномен гипергликемической памяти, объясняющий недостаточность строгого контроля гликемии для предотвращения развития ДН. На примере препарата Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) показана роль бенфотиамина в профилактике и терапии осложнений СД.

Диабетическая нейропатия (ДН) – патология нервной системы, проявляющаяся клинически или субклинически у больных сахарным диабетом (СД) при отсутствии других причин ее развития (конференция по проблемам диабетической нейропатии, Сан-Антонио, 1988) [1]. При данной патологии поражается как соматический отдел нервной системы, так и автономный. Клинические проявления ДН имеют примерно 50% больных СД. Субклинические формы, выявляемые дополнительными методами исследования, имеют около 90% больных СД с длительностью течения заболевания более года [2].

Дистальная периферическая сенсорная диабетическая полинейропатия (ДСПН) является наиболее часто встречающейся

формой ДН. По данным литературы, частота данной формы сильно варьирует в зависимости от выбранных диагностических критериев. Однозначно частота выявляемости ДСПН возрастает у больных с большой давностью диабета и при недостаточной компенсации углеводного обмена. Длительная и тяжелая гипергликемия является основной причиной развития ДСПН. Самые важные этиологические факторы, связанные с развитием ДСПН, – это плохой контроль гликемии, абдоминальное ожирение, продолжительность диабета, гипертония, возраст, курение, дислипидемия [3].

Предложенная в 1970-х гг. профессором П.К. Томасом (P.K. Thomas) классификация диабетической нейропатии [4] в конце XX в. была изменена [5]. В настоящее время

рекомендовано проводить дифференциальную диагностику между симметричными множественными нейропатиями и центральными или многофокальными нейропатиями.

Вместе с тем у некоторых пациентов с длительным течением сахарного диабета ДСПН может отсутствовать, тогда как у части пациентов с небольшой длительностью заболевания и относительно хорошим контролем уровня гликемии ДСПН, наоборот, может присутствовать, что свидетельствует о возможном участии генетических факторов, кодирующих различные патогенетические звенья ее развития. Считается, что улучшение контроля гликемии предотвращает прогрессирование ДСПН, хотя не приводит к ее обратному развитию [6].

Эпидемиологические исследования показали, что при СД 1 типа нарушения функции периферической нервной системы могут быть выявлены в течение первых 2–8 лет после манифестации заболевания. Распространенность ДСПН незначительна в момент диагностики СД и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [7]. Было установлено, что, несмотря на выраженные метаболические нарушения, ДСПН развивается у 5–50% пациентов с СД 1 типа. В среднем периферической ней-



ропатией страдают 25% больных СД [8, 9].

Одни авторы отмечают, что субклиническая (ЭМГ-верифицированная) патология эфферентной иннервации обнаруживается почти у всех больных СД [9, 6], другие – в 70–90% случаев [10, 11]. Различные данные статистики по распространенности ДСПН связаны с отсутствием единых диагностических подходов и критериев. Частота выявления ДСПН зависит от метода диагностики поражений нервной системы. При оценке S. Shalitin и соавт. (2002) показателей нейропатии только по шкале нейропатических жалоб/симптомов (TSS; онемение, парестезии, боль, жжение) и шкале неврологических нарушений (NDS по Янгу; вибрационная, тактильная и температурная чувствительность, снижение рефлексов) распространенность полинейропатии среди молодых пациентов с СД 1 типа составила 17,1% [12].

Повреждающее действие гипергликемии на ткани ограничено влиянием на несколько типов клеток – эндотелиальные клетки сетчатки глаза, мезангиальные клетки почечных гломерул, нейроны и шванновские клетки периферических нервов. Большинство других видов клеток устойчивы к повышению уровня глюкозы в крови, так как они способны подавлять транспорт глюкозы через клеточные мембраны. Напротив, эта способность отсутствует в клетках, повреждаемых гипергликемией. В таких клетках при гипергликемии скорость трансмембранного транспорта глюкозы остается высокой, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации глюкозы [13].

В повреждении тканей под действием гипергликемии участвуют несколько молекулярных механизмов [13, 14].

В полиоловом пути фермент альдозоредуктаза в норме восстанавливает токсичные альдегиды до неактивных спиртов. При повышении внутриклеточной концентрации глюкозы ее избыток восстанавливается альдозоредуктазой до сорбитола, при этом избыточно расходуется НАДФ, который необходим

для регенерации восстановленного глутатиона. Глутатион, в свою очередь, является незаменимым внутриклеточным антиоксидантом, при снижении его количества клетки становятся особо чувствительными к окислению [15].

Другим патологическим путем повреждения тканей является активация протеинкиназы С. Конечный продукт метаболизма ацетилглюкозамин вызывает изменение факторов транскрипции, что приводит к гиперэкспрессии PAI-1 и TGF-бета, а также изменению структуры белковых рецепторов, вследствие чего возникает резистентность к инсулину [16, 17].

В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ) и их предшественников (например, метилглиоксаль – важный фактор гликирования, который реагирует со свободными аминокетонами лизина и аргинина в составе белков, образуя внутриклеточные КПГ [17, 18].

Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции периферических нервных волокон. Систематические исследования выяснили, что все эти патогенетические механизмы объединяет общий процесс – повышение продукции свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК) [19, 20, 21]. Супероксид-анион активирует основные пути гипергликемического повреждения, снижая активность ключевого фермента гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Супероксид-анион образуется в качестве побочного продукта окисления глюкозы в цепи электронного транспорта митохондрий. Внутриклеточная гипергликемия увеличивает количество доноров электронов в митохондриях, что повышает продукцию супероксид-аниона. Разрыв цепочек ДНК под действием этого супероксид-аниона приводит к подавлению GAPDH.

Уровни всех предшествующих промежуточных продуктов этого метаболического пути гликолиза становятся повышенными, что «вытесняет» их в альтернативные пути. Глицеральдегид-3-фосфат и его производные глицерол и метилглиоксаль поступают в пути РКС и КПП, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый путь, а сама глюкоза поступает в полиольный путь. Все вышеперечисленные патологические пути утилизации метаболитов глюкозы и самой глюкозы являются причиной развития диабетических осложнений, поражения нервной ткани и сосудистой стенки (нейропатия и ангиопатия) [13, 14].

В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ). Внутриклеточная продукция КПГ изменяет структуру белков в периферических нервных волокнах.

Главной причиной диабетической нейропатии, как, впрочем, и всех других осложнений сахарного диабета, является хроническая гипергликемия и активация описанных выше патологических путей метаболизма глюкозы.

В лечении диабетической нейропатии можно выделить два направления – патогенетический и симптоматический способы лечения. Целью патогенетической терапии является замедление, стабилизация или обратное развитие нейропатии [22]. Симптоматическое лечение дистальной симметричной полинейропатии направлено в основном на ослабление боли. Как симптоматические, так и патогенетические методы лечения должны сопровождаться общими мерами. Например, с целью предупреждения образования язв на стопах пациенты должны быть информированы о значении снижения чувствительности стоп, правилах ухода за ними и выбора удобной обуви [23]. Каждому больному,



Осложнения сахарного диабета

страдающему диабетом, следует проходить обследование стоп не реже одного раза в год; больные со сниженной чувствительностью стоп нуждаются в регулярном наблюдении ортопеда [24].

Поскольку гипергликемия признана фактором повреждения нервной ткани при СД, оптимальный контроль гликемии является основным компонентом этиотропной терапии. В исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993) замедление прогрессирования диабетической нейропатии было достигнуто через 6,5 лет интенсивной инсулинотерапии. Этот благоприятный эффект сохранился на протяжении не менее 8 лет наблюдения после завершения исследования Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC, 2002). Таким образом, в исследовании DCCT/EDIC было подтверждено положительное влияние строгого контроля уровня глюкозы на микро- и макрососудистые осложнения диабета. Целью лечения должно быть достижение уровня гликированно-

го гемоглобина менее 7% [25, 26]. Как видно из рисунка 1, бенфотиамин относится к препаратам патогенетической терапии [27]. Тиаминдифосфат (ТДФ) – активная форма тиамин – является коферментом транскетолазы. Транскетолаза функционирует в пентозофосфатном пути, участвуя в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами. В 1929 г. Х. Эйкман (С. Eijkman) был удостоен Нобелевской премии за открытие витамина B_1 . Водорастворимая форма витамина B_1 достаточно трудно проникает через клеточные мембраны нейронов и разрушается тиаминазой кишечника, что делает эту форму фармакологически мало активной. В 1952 г. японской исследовательской группе Фудзитары удалось синтезировать новую жирорастворимую форму витамина B_1 и тем самым сделать сенсационное открытие. До этого времени применение витамина B_1 было эффективно только при его дефиците. Бенфотиамин обладает преимуществами по сравнению с водорастворимым тиамином: более устойчив

к разрушающему действию тиаминазы, обладает липофильностью, легко проникает через гематоневральный барьер, что позволяет повышать внутриклеточную концентрацию витамина B_1 и оказывать фармакологическое влияние на тиаминзависимые процессы.

Терапевтический аспект в истории развития бенфотиамин играет все более заметную роль. Тиамин в форме кофермента необходим для нормального процесса утилизации углеводов и обеспечения энергией клеток организма. Наиболее активно этот процесс идет в нервной ткани и печени. Так как нервные клетки получают энергию преимущественно в результате окисления углеводов, они особенно восприимчивы к соответствующим нарушениям. По этой причине тиамин можно назвать «витамином защиты нервов», или нейротропным фактором. В условиях нарушения углеводного обмена (у больных СД) особенно значимо влияние тиамин (входит в состав лекарственных форм Мильгамма и Мильгамма композитум).

Данные клинических плацебоконтролируемых двойных слепых исследований подтверждают эффективность влияния бенфотиамин и других витаминов группы В (B_6 и B_{12}) на развитие нейропатий. Так, 36 пациентам с диабетической нейропатией назначали бенфотиамин в дозе 320 мг, пиридоксин и цианокобаламин [28]. Результаты терапии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. У пациентов уже через три недели лечения отмечалось достоверное улучшение по этим показателям по сравнению с группой контроля. В плацебоконтролируемом исследовании BEDIP (BEnfotiamine in the treatment of Diabetic Polineuropathy) исследовали 40 пациентов с СД 1 и 2 типа и полинейропатией [29]. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином 400 мг в день или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное сни-



Рис. 1. Алгоритм лечения диабетической нейропатии*

* Адаптировано по [27].



жение количества баллов по шкале нейропатических нарушений.

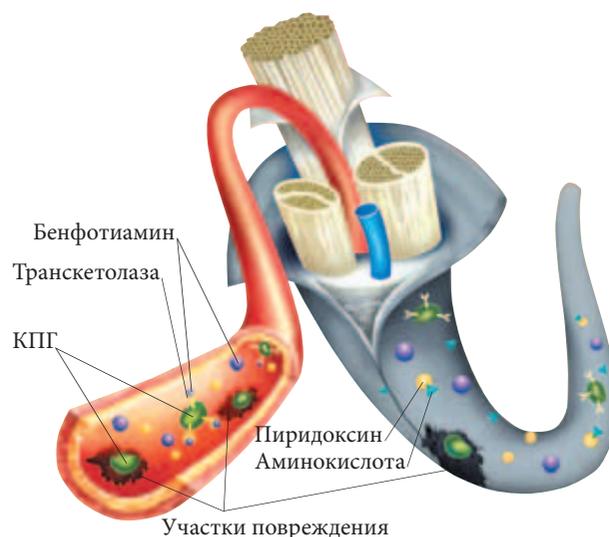
Таким образом, терапевтическая эффективность бенфотиамина при диабетической нейропатии может быть обоснована не только патогенетически, но и клинически.

Пиридоксин (витамин В₆) входит в состав лекарственных форм Мильгамма и Мильгамма композитум, является коферментом множества ферментных комплексов, участвующих в аминокислотном обмене. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов, таких как норадреналин и серотонин. Возможно, этим определяется антиноцицептивное действие пиридоксина. Активируя синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин В₆ способствует ускорению регенерации периферических нервов, тем самым проявляя нейротропный эффект. От витамина В₆ зависит внутриклеточный пул магния, играющего важную роль в метаболизме нервной клетки. Одновременное введение В₁ и В₆ способствует регенеративным процессам в нерве [30, 31]. Есть данные о способности В₆ снижать уровень гликированного гемоглобина HbA1c в крови [32]. Инъекционная форма препарата Мильгамма содержит витамин В₁₂ (цианокобаламин). Свойства этого витамина не до конца изучены, но хорошо известно влияние активного метаболита В₁₂ – метилкобаламина – на регенераторные процессы в миелиновой оболочке, способность восстанавливать миелин при повреждении нерва. Предполагают, что метилкобаламин действует непосредственно на синтез метионина в метаболизме ДНК и именно высокие концентрации регулируют транскрипцию генов, которые могут увеличить синтез белка для регенерации нерва. Эти эффекты не связаны с дефицитом витамина В₁₂. Исследование, проведенное G.L. Mauro [33], показало положительное влияние применения больших доз витамина В₁₂ при радикулопатиях по сравнению с мануальной терапией и терапией НПВС. Понимание механизмов развития осложнений у больных СД позво-

ляет проводить поиск новых терапевтических воздействий, связанных с предупреждением развития осложнений.

Такие крупномасштабные многоцентровые исследования, как DCCT (1993) и последующее наблюдательное исследование EDIC (2002) [25, 34], показали не только зависимость развития диабетических осложнений от гипергликемии, но также позволили увидеть новую проблему, которая позже получила название гипергликемической памяти [35].

В наблюдательном исследовании EDIC группа пациентов с плохой компенсацией сахарного диабета была переведена на интенсифицированную инсулинотерапию, в результате были достигнуты удовлетворительные показатели углеводного обмена по гликемии и HbA1c. В течение 6–10 лет проводилось наблюдение за развитием осложнений (ретинопатия, нейропатия и др.). Результаты наблюдения исследователи были расстроены, так как изменения на глазном дне и другие осложнения сахарного диабета не только не подверглись регрессии, но даже не стабилизировались. Таким образом, ткани «запомнили» предшествовавший контролю заболевания период гипергликемии, запустив патологические метаболические процессы. Даже продолжительный контроль уровня глюкозы в крови не влияет на скорость развития осложнений, начавших развиваться во время гипергликемии. Этот феномен также наблюдается у больных СД 2 типа. Причем именно в случае диабета 2 типа концепция гипергликемической памяти приобретает особое значение, поскольку в большинстве случаев заболевание диагностируют лишь через 8–10 лет после появления его первых признаков, сопровождающихся гипергликемией различной степени тяжести. В основе явления гипергликемии лежат молекулярные механизмы, показанные М. Браунли (M. Brownlee). Выделяются четыре основных независимых механизма повреждения тканей, вызванного гипергликемией [14, 25], – поли-



Эффекты нейротропных компонентов Мильгаммы композитум

| | | |
|-------------|--|--|
| Бенфотиамин | 1. Устойчив к действию тиаминаз кишечника | ▶ Высокая биодоступность |
| | 2. Активирует транскетолазу | ▶ Ускорение деградации КПГ |
| | 3. Блокирует образование КПГ | ▶ Предотвращает развитие поздних осложнений СД |
| Пиридоксин | Способствует транспорту аминокислот через клеточную мембрану | ▶ Необходим для образования нейромедиаторов |

КПГ – конечные продукты гликирования.

Рис. 2. Механизм действия Мильгаммы композитум

ловый путь, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С и путь образования КПГ.

Существование феномена гипергликемической памяти убедительно свидетельствует о срочной необходимости раннего лечения для восстановления контроля уровня глюкозы и необходимости введения препаратов, снижающих количество внутриклеточных активных форм кислорода и уровень гликирования, для уменьшения скорости развития или устранения последствий отдаленных осложнений диабета [36].

Единственным лекарственным препаратом, который уже сегодня



может быть использован для профилактики осложнений СД, является бенфотиамин (Мильгамма композитум) (рис. 2). Ранее были описаны механизмы физиологического действия ТДФ (активной формы тиамина). В цитозоле клетки ТДФ являются коферментом фермента транскетолазы. Транскетолаза – тиаминзависимый фермент – является лимитирующим компонентом неокислительной стадии пентозофосфатного пути, в котором преобразуются фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Однако не всегда принимают во внимание, что направление этой транскетолазной реакции определяется концентрацией субстрата (ТДФ). При увеличении концентрации ТДФ активность пентозофосфатного пути возрастает и метаболиты глюкозы могут быть «перенаправлены» от патологических путей утилизации в физиологический пентозофосфатный путь. Таким образом, повышение количества КПП вследствие гипергликемии теоретически может приводить к их превращению в пентозо-5-фосфат и эритрозо-5-фосфат при условии, что транскетолаза полностью активирована ее кофактором тиамином или жирорастворимым производным тиаминна бенфотиамином (повышает активность транскетолазы в 400 раз). Действительно, Н.Р. Hammes и

соавт. (2003) в экспериментах на эндотелиальных клетках аорты и в длительных экспериментах на моделях диабетической ретинопатии у животных смогли продемонстрировать, что бенфотиамин подавляет пути развития гипергликемических повреждений, опосредованные гексозамином, РКС и КПП, а также связанную с гипергликемией активацию NFκB. Что более важно, введение бенфотиаминна также предупредило развитие экспериментальной диабетической ретинопатии [37].

Пытаясь подтвердить эти экспериментальные данные у человека, X. Du и соавт. (2008) [35] провели клиническое исследование с участием больных диабетом. В этом предварительном исследовании девяти больным с СД 1 типа (длительность заболевания 0–15 лет), у которых до исследования не было выявлено признаков микро- или макрососудистых осложнений, вводили комбинацию 300 мг бенфотиаминна два раза в день и 600 мг препарата альфа-липоевой кислоты постоянного высвобождения два раза в день в течение 4 недель. Выбор этой комбинации был продиктован возможным благоприятным действием антиоксидантов на инактивацию простаглицинсинтазы вследствие гипергликемии. Введение бенфотиаминна и альфа-липоевой кислоты обуславливало нормализацию уровня ангиопоэтина-2 (маркера образования КПП эндотелиальными клетками) и вызывало 40%-ное снижение уровня белков, модифицированных под действием N-ацетилглюкозамина, в моноцитах циркулирующей крови. Активность простаглицинсинтетазы, которая у больных СД 1 типа часто снижена на 70%, практически нормализовалась после четырех недель введения бенфотиаминна с альфа-липоевой кислотой. В этом предварительном исследовании комбинированный пероральный прием бенфотиаминна и альфа-липоевой кислоты положительно влиял на патогенетические пути возникновения осложнений при СД 1 типа. При этом не наблюдалось снижения уровней глю-

козы в крови, фруктозамина или HbA1c. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты применения данной комбинации также наблюдаются при СД 1 типа у человека. Тем не менее потребуются подтверждение способности бенфотиаминна/альфа-липоевой кислоты предотвращать такие осложнения диабета, как нефропатия и ретинопатия, которая обнаруживалась на моделях животных [35]. Исследования должны быть произведены на большей популяции больных, а также у больных, страдающих СД 2 типа. Возможно, эра бенфотиаминна в истории диабетологии только начинается, и в XXI в. благодаря этому уникальному веществу решатся многие вопросы профилактики диабетических осложнений. В заключение напомним, что СД носит характер эпидемии. Повреждающее действие гипергликемии на сосудистую стенку приводит к развитию слепоты, почечной недостаточности, инфарктов, инсультов; поражению нервов. Лечение осложнений сахарного диабета – это тяжелый экономический груз для общественного здравоохранения.

Существуют убедительные доказательства того, что ранний интенсивный контроль гликемии снижает риск возникновения осложнений диабета. Поскольку оптимальный контроль уровня глюкозы в крови достигается лишь у меньшинства пациентов, велика потребность в дополнительных методах лечения. Кроме того, существование гипергликемической памяти дает основания предполагать, что многие пациенты могут утрачивать чувствительность к восстановлению оптимального контроля уровня глюкозы после длительного периода его повышения. Таким образом, многообещающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний должны содействовать дальнейшим исследованиям, цель которых – выяснить, насколько патогенетические обоснованные методы лечения способны предупреждать и устранять осложнения диабета. ☼

Литература
→ С. 90–91

NB

Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) – нейротропный комплекс с высокой биодоступностью

Нейротропная комбинация 100 мг бенфотиаминна и 100 мг пиридоксина в составе драже Мильгаммы композитум позволяет всесторонне улучшить метаболизм периферических нервных волокон. Компоненты не взаимодействуют между собой благодаря послойному методу нанесения.

При диабетической нейропатии рекомендуется принимать Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день 4–6 недель с повторными курсами 2–3 раза в год.