

Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы?

Профессор Е.В. Бирюкова, Е.С. Ганненкова, И.В. Соловьева

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из распространенных причин развития полинейропатии, которая снижает трудоспособность пациентов, влияет на качество жизни и может приводить к инвалидности. Длительность заболевания и отсутствие целевого контроля гликемии являются ведущими факторами риска развития поражения нервной системы. Наиболее распространенной и хорошо известной формой диабетической полинейропатии является дистальная нейропатия. В основе развития этого осложнения СД лежит комплекс взаимосвязанных патологических механизмов. Повреждающее влияние гипергликемии реализуется через каскад патологических путей метаболизма глюкозы. В последние годы возрос интерес к проблеме дефицита витамина B_{12} (цианокобаламина) при полинейропатиях различного генеза, поскольку этот витамин играет важную роль в функционировании нервной системы. Среди нейротропных эффектов витамина B_{12} наиболее значимы восстановление структуры миелиновой оболочки, ускорение регенерации нервов и уменьшение нейропатической боли. Представлен обзор данных по проблеме дефицита витамина B_{12} , который может быть связан с приемом некоторых лекарственных средств. Чаще развитие дефицита кобаламина отмечается у больных СД 2 типа, принимающих метформин более 5–10 лет. Авторами рассмотрены возможности патогенетической терапии диабетической нейропатии, связанные с применением препарата Нейромультивит.

Ключевые слова: сахарный диабет, полинейропатия, гипергликемия, дефицит витамина B_{12} , витамины группы В, транскетолаза, нейромультивит.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? РМЖ. 2020;1:14–19.

ABSTRACT

Diabetic polyneuropathy: achievements in understanding the problem

E.V. Biryukova, E.S. Gannenkova, I.V. Solovieva

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Diabetes mellitus (DM) is one of the common causes of polyneuropathy, which reduces the ability to work, affects life quality, and can lead to disability. Disease duration and the lack of targeted glycemia control are the leading risk factors causing damage to the nervous system. The most common and well-known form of diabetic polyneuropathy is distal neuropathy. The development of this DM complication is based on a complex of interrelated pathological mechanisms. The damaging effect of hyperglycemia comes through a cascade of glucose metabolism pathological pathways. In recent years, there has been growing interest in the problem of vitamin B_{12} deficiency (cyanocobalamin) in polyneuropathies of various origins, since this vitamin plays an important role in the functioning of the nervous system. Among the neurotropic effects of vitamin B_{12} , the most significant are the abilities to restore the myelin sheath structure, accelerate nerve regeneration and reduce neuropathic pain. Data review on the problem of vitamin B_{12} deficiency, which may be associated with the use of certain medications, is presented. Commonly, the development of cobalamin deficiency is observed in patients with type 2 DM receiving metformin for more than 5–10 years. The authors consider the possibilities of pathogenetic therapy in diabetic neuropathy associated with the use of Neuromultivit.

Keywords: diabetes mellitus, polyneuropathy, hyperglycemia, B_{12} deficiency, B vitamins, transketolase, Neuromultivit.

For citation: Biryukova E.V., Gannenkova E.S., Solovieva I.V. Diabetic polyneuropathy: achievements in understanding the problem. RMJ. 2020;1:14–19.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн человек, больных сахарным диабетом (СД) [1]. Данное заболевание ведет к ранней инвалидизации и смертности населения от диабетических осложнений [2]. Самым частым осложнением СД является диабетическая полинейропатия — комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон. Это осложнение часто приводит к нарушению ходьбы, падениям, развитию синдрома

диабетической стопы, инвалидности и значительному ухудшению качества жизни больных [3].

Распространенность диабетической полинейропатии составляет от 30 до 90%, такой значительный интервал связан с особенностями обследования пациентов и использованием разных критериев диагностики [3–5]. Длительность заболевания является ведущим фактором риска диабетической полинейропатии, к значимым факторам риска относят возраст, курение, рост, ожирение, уровень триглицеридов и наличие артериальной гипертензии [4, 5]. Поражение периферической нервной системы уже выявляется у 2,8–11,2% лиц с предиабетом — ранее недооцененным

клиническим состоянием, имеющим тесную связь с ранним развитием осложнений СД 2 типа (СД2) [6]. Проведенное в России исследование NATION выявило высокую распространенность предиабета (19,26%) в возрастной группе 20–70 лет у активного населения [7].

Наиболее распространенной и хорошо известной формой диабетической полинейропатии является дистальная нейропатия. В половине случаев она протекает бессимптомно, но пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвергаются высокому риску повреждения нижних конечностей [3, 8]. Дистальная нейропатия служит причиной развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, угрожающими проявлениями которого являются язвенно-некротические процессы, а наиболее тяжелым последствием — ампутация конечности [3, 9]. Вторая по частоте форма диабетической нейропатии — автономная нейропатия, наблюдаемая у 15–30% больных СД2 при постановке диагноза, а спустя 20 лет от начала заболевания — у половины [4].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Более половины всех заболеваний периферической нервной системы приходится на долю полинейропатий, которые подразделяются на аксонопатии и миелинопатии [10]. Подобное разделение возможно на ранних стадиях патологического процесса, а по мере прогрессирования патологического процесса развивается сочетанное повреждение осевых цилиндров и миелиновых оболочек нервов.

Ключевая роль в патогенезе диабетической полинейропатии принадлежит хронической гипергликемии. Современные представления о патогенезе диабетической полинейропатии включают несколько тесно взаимосвязанных механизмов развития этого осложнения, действующих на индивидуальном уровне [6, 8]. Повреждающее влияние гипергликемии реализуется через каскад патологических путей метаболизма глюкозы, что вызывает значительные метаболические нарушения в органах и тканях, в т. ч. в нервной системе [4, 5, 11–13], которая очень уязвима в условиях хронической гипергликемии. Нервную ткань отличает высокий уровень энергетического метаболизма, который обеспечивается аэробным окислением глюкозы. Утилизация глюкозы в нервной ткани происходит под воздействием инсулиннезависимых механизмов по концентрационному градиенту, поэтому нервная ткань не способна ограничивать поступление глюкозы при гипергликемии.

При хронической гипергликемии снижается активность пентозофосфатного пути (ПФП) утилизации глюкозы вследствие функциональной недостаточности одного из ключевых ферментов — транскетолазы, кофактором которой является тиамин фосфат. Происходит усиление утилизации глюкозы через сорбитоловый путь (в норме посредством его утилизируется около 1% глюкозы, поступающей в клетку), основным ферментом которого является альдозоредуктаза. Гипергликемия приводит к повышению скорости ферментативного превращения глюкозы в сорбитол. Накопление сорбитола в клетках нервной системы подавляет синтез важнейшего компонента миелина — миоинозитола — и снижает активность Na^+/K^+ -АТФазы, что вызывает повреждение нейронов и способствует снижению скорости проведения нервного импульса [11].

Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь (в норме через этот путь метаболизируется 2–5% глюкозы); повышение уровня дигидроксиацетонфосфата приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерол-3-фосфата и других метаболитов, которые активируют путь протеинкиназы С [11, 14]. Активация пути протеинкиназы С вызывает активацию нуклеарного фактора $\kappa\text{-B}$, подавляет эндотелиальную синтетазу NO, а также ведет к повышению концентрации эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β и ингибитора активатора плазминогена-1. Следствием микроповреждений сосудистой стенки в сочетании с нарушениями гемостаза является уменьшение эндоневрального кровотока с развитием гипоксии. В нервных клетках происходит усиление аутоокисления глюкозы и накопление активных форм кислорода [3, 14].

В условиях хронической гипергликемии усиливаются процессы гликирования различных структурных белков организма, в т. ч. нервных волокон — миелина и тубулина. В результате образования и накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) и их предшественников (метилглиоксала и др.) модифицируются структура и функции белков, в т. ч. ферментных, что вызывает устойчивые повреждения клеток, воспаление и нарушение регенерации [8, 15]. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению ее работы и поддержанию образования избытка супероксид-анионов независимо от уровня гликемии. Накопление КПГ в периферических нервах и *vasa nervorum* происходит уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе, что нарушает функциональную активность нейрона, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов. В свою очередь, гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует энергетическому дефициту в нервной ткани [16].

Все вышеперечисленные механизмы объединяет общий патологический процесс — повышение продукции супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода и последующее формирование оксидативного стресса [6, 8, 12, 15].

Изменения происходят в различных белковых структурах нервного волокна, включая нейрофиламенты и шванновские клетки, что приводит к нарушению аксонального транспорта и регенеративной способности шванновских клеток, снижению функциональной активности и гибели нейронов, к дегенерации и демиелинизации нервного волокна, а также эндоневральной микроангиопатии [17]. Патоморфологическим субстратом диабетической полинейропатии являются истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров; количество миелинизированных волокон уменьшается от проксимальных к дистальным нервам [17].

Понимание того, что патогенез диабетической полинейропатии более сложен, чем представлялось ранее, определяет поиск механизмов развития, особенно потенциально модифицируемых [18–20]. Установлено, что сниженный уровень нейротропных витаминов группы В делает нервные волокна более уязвимыми к метаболическому и ишемическому повреждению [10, 21, 22]. Iwakawa H. et al. (2016) показали, что наряду со сниженным уровнем витамина B_6 в крови у пациентов с СД2 также были значительно снижены концентрации витамина B_{12} , ниацина и фолатов в срав-

нении с аналогичными показателями у здоровых добровольцев независимо от возраста и других факторов [23]. Объяснением данного факта, как предполагают авторы, является повышенная мочевая экскреция из-за нарушения процессов почечной реабсорбции.

Ранее уже указывалась на роль важного механизма глюкозотоксичности — накопления КПГ — в развитии диабетической полинейропатии [20, 24]. Тиамин-зависимые ключевые ферменты играют важную роль в окислительных процессах расщепления глюкозы [21, 22, 25]. У пациентов с СД часто выявляется дефицит витамина В₁ (тиамина), уровень которого может быть снижен на 25% от нормальных значений [23–25]. Хотя все типы клеток используют витамин В₁, нервная система особенно чувствительна к его дефициту, поскольку он играет важную роль в синтезе ацетилхолина и γ -аминомасляной кислоты в головном мозге [22, 26].

В последние годы возрос интерес к проблеме дефицита В₁₂ (цианокобаламина) при полинейропатиях различного генеза. Витамин В₁₂ играет важную роль в функционировании нервной системы, в частности, он участвует в синтезе миелина [22, 27–29]. Достижения последнего времени свидетельствуют о клиническом значении дефицита витамина В₁₂ при СД [29, 30, 31]. Частота дефицита витамина В₁₂ увеличивается с возрастом. На данный момент остается открытым вопрос: может ли дефицит витамина В₁₂ ухудшать течение диабетической полинейропатии? Установлено, что выявляемый у части больных СД2 дефицит витамина В₁₂ может быть связан с более тяжелыми проявлениями диабетической полинейропатии [30].

Хорошо известно, что дефицит витамина В₁₂ может проявляться не только гематологическими, но и неврологическими нарушениями и сопровождаться клинической картиной полинейропатии [28]. Диагностической проблемой является субклиническая форма дефицита витамина В₁₂, которая манифестирует с клинических проявлений неврологических нарушений (дистальная сенсорная нейропатия). Поэтому исключение дефицита витамина В₁₂ необходимо сделать составной частью дифференциально-диагностического поиска у больных с неврологической симптоматикой неясного генеза [32].

Среди этиологических факторов дефицита В₁₂ необходимо отметить нарушение высвобождения витамина В₁₂, связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипо- или ацидного состояния, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), состояния после хирургических вмешательств на верхних отделах ЖКТ. Все шире изучается проблема медикаментозно ассоциированного, обусловленного длительным применением ингибиторов протонной помпы, антагонистов H₂-рецепторов и метформина (препарата первой линии для лечения СД2) дефицита витамина В₁₂ [28, 29, 31]. Распространенность дефицита витамина В₁₂ среди пациентов, получающих метформин, по разным данным, варьирует от 5,8% до 28,1% [30, 33–36] в зависимости от выбранных критериев дефицита; у 10–30% пациентов, получающих метформин, концентрация В₁₂ в крови ниже 200 пмоль/л [35]. По результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006 гг., с участием 1621 пациента с СД2 и 6867 пациентов без СД относительный риск развития недостаточности цианокобаламина при приеме метформина составил 2,92 (95% ДИ от 1,26 до 6,78) [37]. Дефицит витамина В₁₂ может возникать при длительном прие-

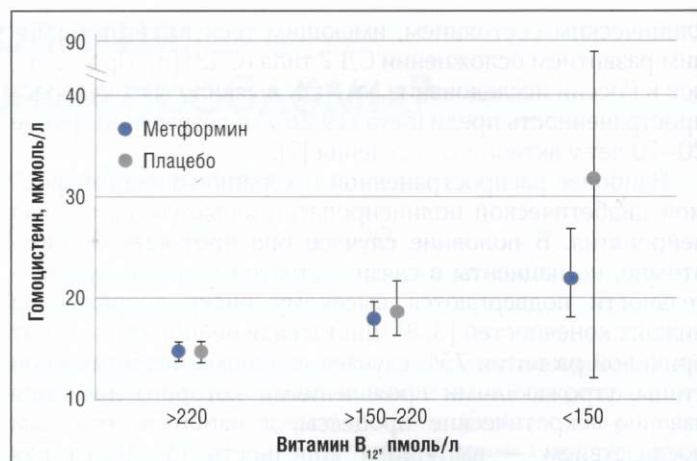


Рис. 1. Концентрация гомоцистеина в плазме крови (95% ДИ) у пациентов с нормальным уровнем витамина В₁₂ (>200 пмоль/л), низким уровнем витамина В₁₂ (150–200 пмоль/л) и дефицитом витамина В₁₂ (<150 пмоль/л) [32]

ме метформина (1700 мг/сут) пациентами с предиабетом, о чем свидетельствует новый анализ результатов исследования «Программа профилактики диабета» / «Исследование результатов программы профилактики диабета» (Diabetes Prevention Program / Diabetes Prevention Program Outcomes Study DPP/DPPOS) [38].

Интересные данные были получены в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 390 больных СД2 [32], которые принимали метформин (2550 мг/сут) или плацебо в комбинации с инсулином на протяжении 4,3 года. Среднее снижение уровня витамина В₁₂ в крови у пациентов из группы метформина по сравнению с данным показателем у пациентов из группы плацебо составило 19% (95% ДИ от -24% до -14%; $p < 0,001$), тогда как уровень гомоцистеина у пациентов из группы метформина превысил на 5% (95% ДИ от -1% до 11%; $p = 0,091$) данный показатель у пациентов из группы плацебо. Увеличение уровня гомоцистеина, которое регистрировалось на фоне снижения концентрации витамина В₁₂ (рис. 1), повышает исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 [32, 33].

В исследовании Ahmed M. A. et al. (2016) с участием пациентов с СД2, получавших метформин ($n = 121$), распространенность дефицита витамина В₁₂ (концентрация в сыворотке крови <150 мкмоль/л) составила 28,1%, причем не было выявлено различий в частоте диабетической полинейропатии у пациентов с нормальным и недостаточным уровнями витамина В₁₂ (36,8% против 32,3%, $p = 0,209$) [36].

Чаще развитие дефицита витамина В₁₂ отмечают у больных СД2, принимающих метформин более 5–10 лет [29, 32]. Вместе с тем есть мнение, что прием метформина более 4–6 мес. может быть ассоциирован со снижением уровня витамина В₁₂ [34, 36]. Частота дефицита витамина В₁₂ увеличивается с возрастом пациентов, на фоне сопутствующих атрофических изменений слизистой ЖКТ и гипохлоргидрии [28, 31].

Kim J. et al. (2019) в исследовании с участием пациентов с СД2 ($n = 1111$) показали, что дефицит витамина В₁₂ (концентрация в сыворотке <300 пг/мл) выявлен у 22,2% пациентов ($n = 247$), которые принимали метформин в течение 6 мес. и более [39]. Увеличение суточной дозы метформина на 1 мг было связано с уменьшением уровня витамина В₁₂ на 0,142 пг/мл ($p < 0,0001$). По сравнению с суточной дозой

<1000 мг скорректированное отношение шансов для доз 1000–1500, 1500–2000 и ≥ 2000 мг метформина составило 1,72 ($p=0,080$), 3,34 ($p<0,001$) и 8,67 ($p<0,001$) соответственно. Дефицит витамина B_{12} встречался реже у пациентов, принимавших поливитамины. Интересно, что после поправок на другие факторы не было обнаружено корреляции между дефицитом витамина B_{12} и длительностью приема метформина. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови показал значимую отрицательную корреляцию с витамином B_{12} . По мнению авторов, прием метформина в дозе ≥ 1500 мг/сут может быть основным фактором, связанным с дефицитом витамина B_{12} , в то время как одновременное применение поливитаминов может потенциально защитить от дефицита данного витамина. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови отрицательно коррелировал с уровнем витамина B_{12} , что позволяет предположить, что дефицит B_{12} из-за применения метформина может возникнуть на тканевом уровне. Однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Charpan L.E. et al. (2016) подтвердили, что применение метформина было связано со снижением уровня B_{12} . В обзор были включены 26 работ: в 10 из 17 наблюдательных исследований были показаны статистически значимо более низкие уровни витамина B_{12} у пациентов, получавших метформин, по сравнению с данным показателем у пациентов, не получавших этот препарат. Метаанализ 4 исследований продемонстрировал статистически значимую связь между приемом метформина (даже на протяжении 2–3 мес.) и снижением уровня витамина B_{12} на 57 пмоль/л (95% ДИ от -35 до -79 пмоль/л), что приводит к его дефициту или пограничному уровню у некоторых пациентов с СД2 [40]. Это говорит о том, что целесообразно контролировать уровень витамина B_{12} у таких пациентов, которые подвергаются повышенному риску дефицита.

Важность обсуждения проблемы дефицита витамина B_{12} на фоне применения метформина объясняется двумя основными причинами: 1) высокой распространенностью СД2 среди взрослого населения и 2) широким использованием метформина как средства первого выбора для терапии СД. В качестве возможных механизмов развития дефицита витамина B_{12} на фоне применения метформина рассматриваются нарушение моторики ЖКТ и повышение интестинальной концентрации глюкозы, что стимулирует бактериальный рост и мальабсорбцию, а также ингибирование кальций-зависимого всасывания комплекса кобаламина и внутреннего фактора Касла (белка, продуцируемого париетальными клетками желудка). Под влиянием метформина может нарушаться взаимодействие этого комплекса с рецептором кубулина в подвздошном отделе тонкой кишки [27, 28, 30].

На настоящий момент нет четких рекомендаций относительно необходимости определения витамина B_{12} у пациентов с СД, несмотря на риск развития дефицита витамина B_{12} на фоне терапии метформином [41, 42]. Также не существует убедительных доказательств того, что дефицит витамина B_{12} влияет на наличие или тяжесть периферической нейропатии, хотя в ряде исследований подтверждена связь дефицита витамина B_{12} и диабетической полинейропатии [29, 30, 32]. Вместе с тем увеличение уровня гомоцистеина на фоне снижения концентрации витамина B_{12} повышает исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, в связи с чем, по мнению некоторых авторов, необходим скрининг на дефицит

витамина B_{12} у больных, получающих метформин [39, 43]. Поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении в целях разработки схемы терапевтических вмешательств при дефиците витамина B_{12} [29, 30, 32].

Возможно, уровень витамина B_{12} необходимо определять при приеме метформина ≥ 4 –5 лет в дозах > 1000 –1500 мг/сут даже без гематологических или неврологических нарушений, при сопутствующем приеме ингибиторов протонной помпы, антагонистов H_2 -рецепторов, а также при наличии клинических признаков полинейропатии [39, 43]. В то же время некоторые авторы считают, что уровень витамина B_{12} необходимо определять у пациентов, принимающих метформин ≥ 10 лет [40]. В совместном консенсусе по управлению гликемией при СД2 Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (The European Foundation for the Study of Diabetes, EASD) указывается, что прием метформина может привести к снижению концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови, в этой связи рекомендуется периодическое определение витамина B_{12} у пациентов, получающих метформин, особенно при наличии анемии или периферической нейропатии [41].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Нейропатии, возникающие вследствие СД, различаются по клиническим проявлениям. Наиболее частой клинической формой является дистальная полинейропатия, на долю которой приходится более половины всех случаев поражения нервной системы при СД [3–5]. Обычно клинические проявления возникают не ранее чем через 5 лет после манифестации СД1, а у 8–30% пациентов с СД2 — одновременно с диагностикой заболевания [4, 8]. Хотя дистальная полинейропатия встречается часто и имеет характерные клинические проявления, на ранних стадиях, когда своевременный диагноз особенно важен, обычно она плохо диагностируется. При дистальной полинейропатии могут быть поражены тонкие или толстые нервные волокна либо те и другие одновременно, что и определяет особенности клинической картины. Как правило, заболевание начинается с признаков поражения тонких сенсорных нервных волокон и проявляется снижением или потерей температурной и болевой чувствительности. Больных беспокоят покалывание, парестезии, зябкость, жжение и жгучие, стреляющие боли в конечностях. В течение нескольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, а затем становятся все более постоянными и интенсивными. Наблюдается характерное обострение упомянутых жалоб в ночное время, особенно когда пациент находится в положении лежа. При ходьбе, напротив, пациенты предъявляют меньше жалоб. Со временем, при вовлечении в процесс толстых волокон, развиваются гипо- и арефлексия, двигательные расстройства, гипотрофия мышц конечностей. Клинические проявления дистальной полинейропатии делятся на негативные (гипо- и анестезия, снижение глубоких рефлексов) и позитивные (постоянная тупая или жгучая боль, болезненные парестезии, вызванная боль, пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль) симптомы, последние являются более опасными [4, 8].

Из-за снижения или полной потери чувствительности часто дистальная полинейропатия протекает бессимптомно, не диагностируется, предрасполагает к микротравматиза-

ции тканей и последующему формированию язв нижних конечностей. У больных СД важно исключать и другие возможные причины полинейропатии, связанные с побочными эффектами лекарственных средств, гипотиреозом, васкулитами, хронической алкогольной болезнью, дефицитом витамина В₁₂ [4, 8, 44–46].

Многофакторный характер патогенеза диабетической полинейропатии определяет различные подходы к лечению этого осложнения, включая медикаментозные воздействия, направленные на улучшение метаболизма нервной ткани. Достижение целевого гликемического контроля — признанный подход к предупреждению или замедлению развития диабетической полинейропатии [4, 13, 14]. Известно, что частота диабетической полинейропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии. В 2019 г. были обновлены Российские клинические рекомендации по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД [42]. В них предлагается для индивидуализированного выбора целей терапии подход, основанный на возрасте пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии. Для определения индивидуального уровня HbA1c у пациентов пожилого возраста рекомендуется деление их на функционально независимых и функционально зависимых.

Одной из составляющих патогенетической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани, является применение витаминов группы В, которые устраняют негативные последствия воздействия хронической гипергликемии на нервную ткань. Применение витаминов группы В обусловлено их комплексным нейротропным действием, анальгетическим эффектом, а также способностью существенно улучшать регенерацию нервов [21, 26, 27].

Применение витаминов группы В патогенетически обосновано и при отсутствии дефицита в связи с их активным участием в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность различных структур нервной системы [22, 47, 48]. Для пациентов с СД2 доказано увеличение экскреции витаминов группы В с мочой [13, 23]. Следует заметить, что для витаминов В₁, В₆ и В₁₂ свойственно взаимопотенцирование эффектов друг друга.

Витамин В₁ — водорастворимый витамин, особенно незаменимый в функционировании нейронов, в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Он является коферментом нескольких ферментов, участвующих в обмене углеводов, в продукции компонентов антиоксидантной системы организма, наиболее важные из которых — пируватдегидрогеназа (участвует в утилизации глюкозы в цикле Кребса) и транскетолаза (участвует в липидном обмене, метаболизме глюкозы, продукции и поддержании функций миелиновой оболочки) [21, 22, 26]. Как уже подчеркивалось, образованию и накоплению КПП препятствует транскетолаза — тиаминозависимый фермент ПФП обмена глюкозы. Активация транскетолазы позволяет использовать этот путь метаболизма глюкозы в условиях гипергликемии. Увеличение активности транскетолазы и, как следствие, метаболизма глюкозы в ПФП предотвращает поступление избытка глюкозы в альтернативные пути метаболизма (гексозаминовый путь, образование КПП и протеинкиназы С), блокирует образование агрессивных метаболитов, КПП, обеспечивает повышение продукции энергии в структурах нервной системы [22, 24, 26]. Иначе говоря,

патологические механизмы, запускаемые гипергликемией, могут быть переключены на ПФП, тем самым уменьшается опасное накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы. Поэтому активацию транскетолазы можно рассматривать как самостоятельную стратегию предупреждения хронических осложнений СД.

Витамин В₁ оптимально использовать в комбинации с другим нейротропным фактором — витамином В₆ (пиридоксином), с которым они действуют в синергизме [21, 22, 24]. Витамин В₆ необходим для нормального функционирования нервной системы, поскольку выступает как кофактор многих ферментов, участвующих в метаболических процессах в нервной ткани. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин В₆ улучшает регенерацию периферических нервов [22]. В фосфорилированной форме он является также коферментом в метаболизме аминокислот, благодаря этому обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов (норадреналина и серотонина), задействованных в антиноцицептивной системе, и увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в метаболических процессах, функционировании нервной системы в целом [21, 24].

Среди нейротропных эффектов витамина В₁₂ наиболее значимы способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки, ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль. Кроме того, он участвует в ряде жизненно важных биохимических реакций: в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов и жиров [28, 47]. Применение лекарственных средств может спровоцировать дефицит В₁₂, который усугубляется с возрастом [38, 43]. При СД назначение В₁₂ обосновано, поскольку многие пациенты, в т. ч. пожилые, длительно принимают метформин в дозах более 1000 мг/сут, что может приводить к нарушению обмена витамина В₁₂. Важно помнить, что характер и тяжесть клинических проявлений дефицита витамина В₁₂ индивидуальны и зависят от соматического здоровья пациента (особенно состояния ЖКТ), длительности и степени выраженности нарушения метаболизма витамина В₁₂; особое внимание необходимо уделять латентным формам дефицита этого витамина [27–31]. Снижение уровня витамина В₁₂ на ранних этапах нарушения его обмена, еще до развития клинических проявлений, может приводить к гипергомоцистеинемии (с уровнем гомоцистеина >15 мкмоль/л), увеличению сердечно-сосудистого риска и неблагоприятному клиническому течению кардиоваскулярной патологии [28, 31, 34].

Для коррекции нарушений метаболического характера в нервной ткани при диабетической полинейропатии применяется витаминный препарат с нейротропной направленностью действия — Нейромультивит. Показаниями для назначения этого препарата с учетом его нейрометаболических эффектов служат полинейропатии различного генеза, включая диабетическую полинейропатию. Для пациентов с СД необходимо поддержание гомеостаза витаминов группы В с учетом их важной роли в процессах, обеспечивающих нормальное функционирование различных структур нервной системы, в т. ч. периферической [13, 14, 22]. Сбалансированный состав Нейромультивита позволяет достичь у пациентов с диабетической полинейропатией оптимального тера-

терапевтического результата благодаря взаимодополняющим нейрометаболическим эффектам составляющих компонентов — витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Инъекционная форма данного витаминного комплекса позволяет в необходимые сроки восполнить уровень витаминов группы В, в частности витамина В₁₂, субклинический дефицит (без развития анемии) которого может наблюдаться на фоне длительного применения метформина [41, 42] и усугублять проявления диабетической полинейропатии, снижать эффективность терапии этого осложнения СД. Говоря о восполнении дефицита витамина В₁₂, следует помнить, что его инъекционная форма обеспечивает большее поступление кобаламина по сравнению с пероральной: одна инъекция 1000 мкг витамина В₁₂ обеспечивает его поступление в количестве 100–150 мкг В₁₂, а при пероральном приеме 1000 мкг может быть абсорбировано до 13 мкг [49].

Заключение

Поскольку группу риска по развитию субклинической формы дефицита витамина В₁₂ представляют пациенты с длительным течением СД2, принимающие метформин, и пациенты пожилого возраста, то этим категориям также можно рекомендовать применение Нейромультивита. К сожалению, на сегодняшний день нет четких рекомендаций по коррекции дефицита витаминов группы В у пациентов с СД. Существует мнение, что пациенты с СД2 (особенно те, которые получают метформин) нуждаются

в дополнительном назначении витаминов группы В курсом 1 мес. 2–3 раза в год [50]. Безусловно, это терапевтическое направление требует дальнейшего внимания, и уже проводятся исследования по изучению эффектов различных курсов лечения.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. IDF (Electronic resource). URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (access date: 22.02.2020).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. Терапевтический архив. 2014;86(10):4–9. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalized therapy of diabetes mellitus: the path from illness to sick. Therapeutic archive. 2014;86(10):4–9 (in Russ.)].
3. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6):917. DOI: 10.3390/ijms17060917.
4. Said G. Diabetic neuropathy. Handbook Clin. Neurol. 2013;115:579–589.
5. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic neuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet Off J Ger Soc. Endocrinol Ge Diabet. Assoc. 2014;122:406–415. DOI: 10.1055/s-0034-1366435.
6. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig. 2017;8(5):646–655. DOI: 10.1111/jdi.12650.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112.
8. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies. Continuum. 2014;20:1226–1240. DOI: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
9. Boulton A.J. The pathway to foot ulceration in diabetes. Med Clin North Am. 2013;97(5):775–790. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>