

# ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА:

## ФОКУС НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕЙРОПАТИЮ

Обсуждается одно из частых осложнений сахарного диабета – диабетическая нейропатия, которая характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, ухудшением качества жизни. Самой распространенной клинической формой является дистальная нейропатия. Рассматриваются вопросы патогенеза, клиническая картина, лечение с применением витаминов группы В.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, осложнения, диабетическая нейропатия, лечение, витамины группы В.

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS: DIABETIC NEUROPATHY FOCUS

The article deals with one of the frequent complications in diabetes mellitus - diabetic neuropathy, which is associated with early disability of patients and an impaired quality of life. Distal neuropathy is the most common clinical form of diabetes. In this review, the clinical presentation, pathogenesis, and current treatment options with vitamin B complex are discussed in detail.

**Keywords:** diabetes mellitus, complications, diabetic neuropathy, treatment, vitamin B complex.

С каждым годом количество пациентов с СД стремительно растет. По неутешительным прогнозам, к 2040 г. прогнозируемое число больных – 642 млн [11]. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением, дисфункцией различных органов, особенно нервной, сердечно-сосудистой системы, почек и органа зрения. К моменту диагностики СД2 осложнения, которые наблюдаются практически у половины пациентов, являются первым проявлением заболевания и по-прежнему остаются главной проблемой для большинства пациентов, несмотря на современные достижения в области диагностики и лечения заболевания.

Диабетическая нейропатия (ДН) представляет собой поражение нервной системы при СД и характеризуется большим разнообразием проявлений в зависимости от формы (периферическая, автономная). Это наиболее часто встречающееся осложнение недуга, которое характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, значительным ухудшением качества жизни больных в целом, а также приводит к повышению смертности [9, 12, 15]. Частота ДН значительно варьирует от 30 до 90%, но нарастает прогрессивно по мере увеличения длительности и степени тяжести СД. Хотя при проведении электро-нейромиографического исследования латентные бессимптомные формы этого осложнения обнаруживаются у 100% больных СД [20]. Это одно из наиболее тяжелых осложнений СД, поскольку является основой развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, который, в свою очередь, может привести к необходимости ампутации нижних конечностей [4, 5].

Самой распространенной клинической формой является симметричная дистальная (сенсорная и сенсомоторная) полинейропатия (ДПН), на долю которой приходится более 50% всех случаев поражения периферической

нервной системы при СД [1, 24]. Поскольку практически в половине случаев ДН протекает бессимптомно, пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвержены риску повреждения ног [4, 10, 19]. ДН значительно увеличивает риск падения пациента и, соответственно, переломов костей.

**Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение недуга, которое характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, значительным ухудшением качества жизни больных в целом, а также приводит к повышению смертности**

Ключевая роль в патогенезе осложнений СД, в том числе и ДН, принадлежит хронической гипергликемии – триггеру многоступенчатого каскада метаболических нарушений (рис. 1), общей конечной точкой которых является ухудшение кровотока нервов, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, дегенерации и демиелинизации нервного волокна [3, 6]. Хроническая гипергликемия сопровождается внутриклеточным накоплением глюкозы (в т. ч. в нейронах, эндотелии сосудов). В такой ситуации активируются патологические пути метаболизма глюкозы на фоне недостаточной эффективности утилизации глюкозы в пентозофосфатном пути (ПФП). Последний может служить обходным путем для отведения глюкозы из этих патологических путей, при этом его работа опосредована активностью тиаминзависимого фермента транскетолазы, которая снижена при СД [24]. Избыток глюкозы неизбежно используется по полиоловому пути (путь ее утилизации в инсулиннезависимых тканях) с образованием сорбитола, внутриклеточное нако-

пление которого приводит к увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку нервной ткани, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам. Наряду с этим, подавляется синтез важного компонента миелина – мио-инозитола, снижается активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексоаминовый путь; повышение уровня дигидроксиацетонфосфата (DGAP) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы C [5, 12]. Эти соединения являются предшественниками метилглиоксала – основного вещества, приводящего к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ).

Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции клеток, сосудистым повреждениям, запускает продукцию воспалительных цитокинов, факторов роста. Последствием активации протеинкиназы C становится активация ядерного фактора  $\text{kB}$ , что приводит к снижению продукции оксида азота, повышению уровней эндотелина-1, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и ингибитора активатора плазминогена-1, нарушению кровотока и возникновению окклюзии капилляров [5, 6, 20].

Несомненно, важная роль в развитии ДН принадлежит и избыточному образованию активных форм кислорода с последующим формированием оксидативного стресса, усиление которого сопровождается активацией ядерного фермента – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Как следствие, развивается клеточный энергетический дефицит [5, 23]. Существуют и генетические предикторы развития ДН, которые активно изучаются. Перечисленные механизмы приводят к сосудистым и метаболическим нарушениям, которые сначала проявляются обратимыми функциональными изменениями нервов, затем – тяжелым повреждением нервной ткани.

**Таблица. Позитивные и негативные симптомы дистальной полинейропатии**

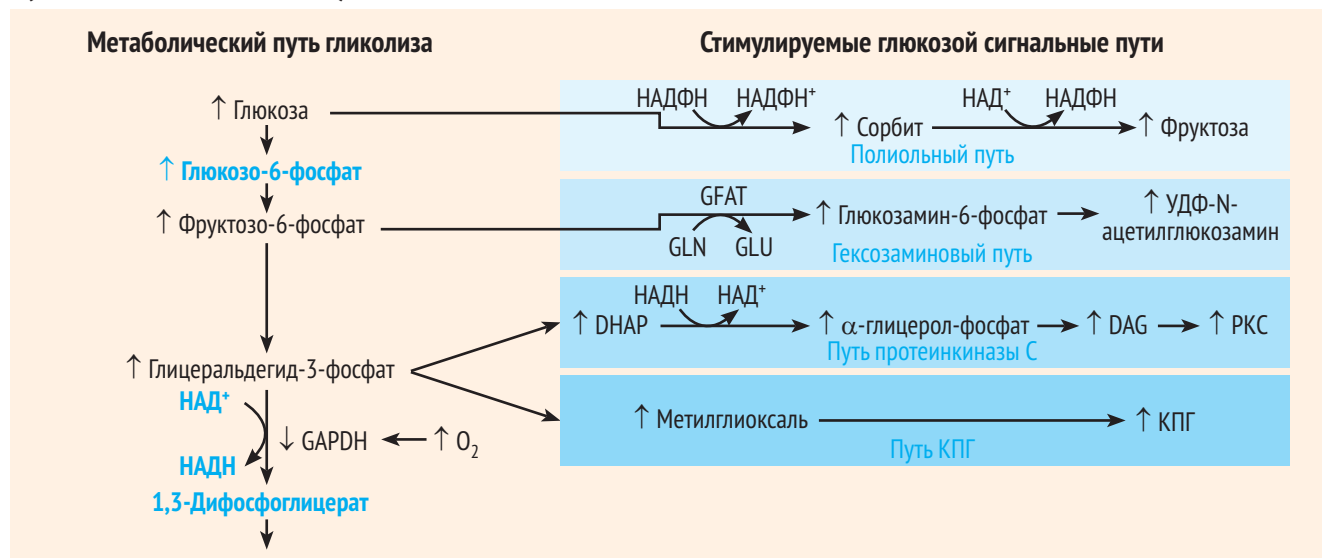
Симптомы	Клинические проявления
«Позитивные»	Постоянная тупая или жгучая боль Болезненные парестезии (дизестезии) Вызванная боль (гипералгезия, аллодиния) Пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль
«Негативные»	Гипоалгезия, аналгезия Гинестезия, анестезия Снижение вибрационной, температурной чувствительности и чувства давления Снижение глубоких рефлексов

Хотя ДН встречается часто и имеет характерные клинические проявления, она обычно плохо диагностируется, особенно на ранних стадиях заболевания, когда своевременный диагноз особенно важен. Обычно с самого начала заболевания удается выявить нарушения болевой, температурной и/или вибрационной чувствительности, однако примерно 50% случаев ДП протекает бессимптомно [10, 19].

ДН имеет чрезвычайно разнообразные клинические проявления в зависимости от поражения проксимальных или дистальных нервных волокон, чувствительных или двигательных нервов, вовлечения в процесс соматического или вегетативного отделов периферической нервной системы. Клинические проявления ДПН делятся на так называемые негативные и позитивные симптомы, среди них более опасными являются последние [5, 12, 15] (табл.).

Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные волокна малого диаметра (более хрупкие) (рис. 2), которые составляют 80% периферической нерв-

**Рисунок 1. Основные независимые механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией (цит. по Brownlee 2001, 2005)**



ной системы и отвечают за температурную, болевую чувствительность и вегетативную иннервацию [12]. Поражение тонких волокон может возникать на ранних стадиях нарушения углеводного обмена (НТГ) до клинических признаков гипергликемии.

Обычно ДН манифестирует с сенсорных нарушений, в результате чего возникают парестезии и боли в конечностях. Также пациентов беспокоят покалывания, онемение, зябкость стоп или чувство жжения, страдает болевая и температурная чувствительность. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении. При вовлечении крупных волокон ухудшаются ощущения вибрации, прикосновения (тактильное чувство) и положения [5, 23, 24].

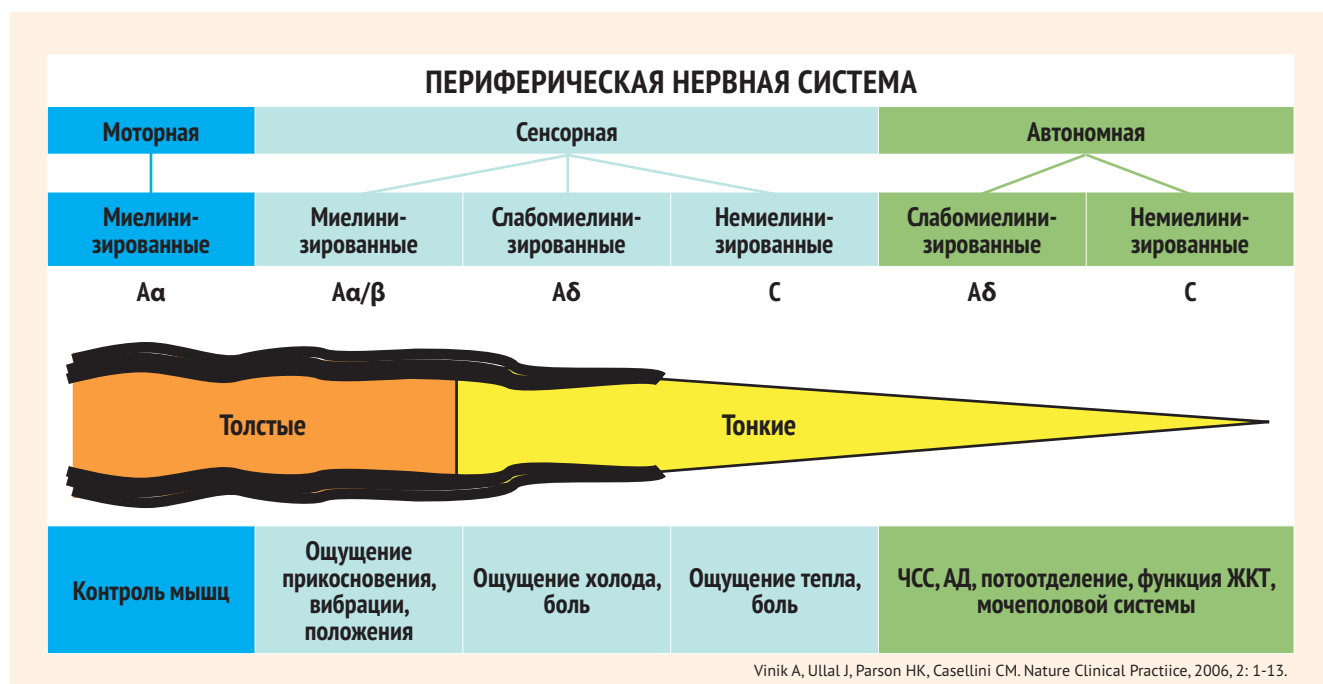
В течение нескольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, а затем становятся все более постоянными и интенсивными. Возможна повышенная реакция на болевой раздражитель (гипералгезия) или прикосновение (гиперестезия), а также восприятие неболевого раздражителя как болевого (аллодиния), например болезненность прикосновения одеяла, простыни. Многие пациенты жалуются на симптом дизестезии, например по ночам одеяло ощущается на ногах как болезненный и невыносимо тяжелый груз. Наблюдается характерное обострение упомянутых жалоб в ночное время, и прежде всего в горизонтальном положении; в то же время при ходьбе пациенты предъявляют меньшее число жалоб. Наиболее частая локализация боли следующая: 96% – стопы, 69% – свод стопы, 67% – пальцы ног, 54% – тыльная поверхность стоп, 37% – подошвы, 37% – икроножные области и 32% –

пяточная область [20]. Из-за снижения или полного отсутствия чувствительности часто ДН протекает бессимптомно и остается незамеченной, однако предрасполагает к микротравматизации и последующему формированию язв нижних конечностей [4, 12]. Одно из самых сильных страданий больных СД – нейропатическая боль, которая трудно поддается терапии. Нейропатический болевой синдром наблюдается у каждого третьего пациента с ДН. Именно стойкий болевой синдром является основным инвалидизирующим фактором, ограничивает возможность пациента продолжать трудовую деятельность [12, 15].

**Ключевая роль в патогенезе осложнений СД, в том числе и ДН, принадлежит хронической гипергликемии – триггеру многоступенчатого каскада метаболических нарушений, общей конечной точкой которых является ухудшение кровотока нервов, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, дегенерации и демиелинизации нервного волокна**

Оптимальный контроль гликемии является признанным подходом к предупреждению или замедлению развития ДН [15]. Многофакторный характер патогенеза ДН определяет различные подходы к лечению этого осложнения, включая направленные на улучшение метаболических процессов в пораженных структурах нервной ткани [1–3, 7]. Исторически прочные позиции в лечении ДН занимают витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), что обусловлено их полимодальным нейротропным действием, анальгетическим эффектом, а

**Рисунок 2.** Характеристика нервных волокон и их функций



Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Nature Clinical Practice, 2006, 2: 1-13.

**Рисунок 3. Роль  $B_{12}$  в синтезе миелиновой оболочки нервных волокон**



также способностью существенно улучшать регенерацию нервов [7, 9, 13]. Физиологической функции витаминов группы В свойственно взаимоусиление эффектов друг друга, что учитывается при их совместном назначении [1, 17]. Витамины группы В применяют с целью улучшения функции периферических нервных волокон, замедления прогрессирования ДН и уменьшения интенсивности болевого синдрома. В различных исследованиях по применению витаминов группы В продемонстрировано снижение выраженности нейропатических симптомов, улучшение порога вибрационной, тактильной чувствительности, моторных функций, оценок симптомов и повышение качества жизни пациентов [1, 17, 19, 21].

Тиамин, или витамин  $B_1$ , – водорастворимый витамин группы В, участвующий в белковом, углеводном и жировом обмене, являясь кофактором более чем 24 ферментов, наиболее важные из которых – пируватдегидрогеназа (утилизация глюкозы в цикле Кребса) и транскетолаза (липидный обмен, метаболизм глюкозы, продукция и поддержание функций миелиновой оболочки). Тиамин особенно незаменим в функционировании нейронов и активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения [1, 21]. При поступлении тиамина в клетки в несколько раз возрастает активность фермента транскетолазы (витамин  $B_1$ -зависимого фермента), которая снижена у больных СД [7, 22, 24]. Путем фосфорилирования витамина  $B_1$  образуется тиаминпирофосфат, который и активирует транскетолазу – фермент, играющий важную роль в ПФП обмена глюкозы. Кроме того, ПФП обмена глюкозы обеспечивает утилизацию промежуточных продуктов гликолиза. В результате блокируются основные пути гипергликемического повреждения тканей, также уменьшается образование КПГ,

формирующих патологические изменения клеточных структур (в т. ч. миелина и тубулина) и сосудистой стенки. Активацию этих метаболических сдвигов можно предотвратить, стимулируя под воздействием тиамина ПФП, который поставляет рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и НАДФН, необходимые в процессах восстановления нервной ткани [6, 23]. Активацию транскетолазы, согласно результатам недавних экспериментальных и клинических исследований, можно рассматривать как самостоятельную стратегию предупреждения микрососудистых осложнений СД, так как при этом избыток метаболитов глюкозы активно переходит в ПФП [24].

Пиридоксин (витамин  $B_6$ ) – кофактор многих 100 ферментов, благодаря своей способности регулировать метаболизм аминокислот влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов, а также снижает концентрацию липопротеидов низкой плотности [14, 17]. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, пиридоксин способствует ускорению регенерации периферических нервов, тем самым проявляя нейротропный эффект. Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в метаболических процессах и в деятельности нервной системы [2, 23].

Установлено, что, помимо повышения скорости проведения нервного импульса, тиамин и пиридоксин при сочетанном применении оказывают антиноцицептивное действие [17]. Частично этот эффект может быть опосредован модуляцией метаболизма серотонина и ГАМК. Показано, что дефицит тиаминпирофосфата и пиридоксина может проявляться симптомами воспаления, способствующими сенсibilизации болевых рецепторов с формированием воспалительной гипералгезии.

**Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные волокна малого диаметра (более хрупкие), которые составляют 80% периферической нервной системы и отвечают за температурную, болевую чувствительность и вегетативную иннервацию**

При лечении ДПН используют и анаболические эффекты цианокобаламина ( $B_{12}$ ), среди которых наиболее значима способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать нейрогенные боли (рис. 3) [18]. Кроме того, цианокобаламин ускоряет регенерацию нервов, активируя синтез липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки. Вместе с тем снижение активности альдозоредуктазы, предупреждение накопления сорбитола и глюкозы в клетках сосудистой стенки предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции. Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток, в том числе нервных.

Причиной развития дефицита витамина В<sub>12</sub> могут быть самые разнообразные факторы: недостаток его в пище, нарушение всасывания в кишечном тракте (часто в пожилом возрасте), в том числе вызванные лекарственными препаратами (парааминосалицилаты, метформин) [18].

Для коррекции метаболических нарушений в нервной ткани при ДПН применяется Нейромультивит – сбалансированный витаминный комплекс, содержащий основные нейротропные витамины: тиамин гидрохлорид (витамин В<sub>1</sub>), пиридоксина гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) и цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>). Показания для назначения Нейромультивита – это полинейропатии различного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии, и другие поражения нервной системы, особенно с болевыми синдромами. Нейромультивит оказывает анальгезирующее действие, что следует учитывать при выборе лекарственного средства при нейропатической боли.

Нейромультивит содержит оптимальную комбинацию витаминов группы В. Инъекционная лекарственная форма содержит тиамин гидрохлорид (100,0 мг), пиридоксина гидрохлорид (100,0 мг) и цианокобаламин (1,0 мг). При невралгической боли лечение начинают с 2 мл раствора внутримышечно 1 р/сут до снятия острых симптомов. Для продолжения лечения ДН назначают 1 инъекцию (2 мл) 2–3

раза в неделю. Для профилактики прогрессирования ДН необходимо проведение повторных курсов терапии, назначаемых через 6–12 месяцев после первичного, в зависимости от степени тяжести осложнения на фоне максимально возможной компенсации метаболических нарушений [1].

**Показания для назначения Нейромультивита – это полинейропатии различного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии, и другие поражения нервной системы, особенно с болевыми синдромами**

В заключение следует отметить, что ДПН является частым и инвалидизирующим осложнением СД, лечение которой представляет сложную задачу. В комплексной терапии ДПН нейротропная направленность витаминов группы В обеспечивает благоприятные метаболические эффекты на повреждения нервной системы, что в целом способствует восстановлению структуры, функции нервных волокон и нервной проводимости.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза, клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевых форм. *PM*, 2016, 25: 1705–1710. / Borodulina IV, Rachin AP. Polyneuropathy in practitioner's practice: features of pathogenesis, clinical presentation and modern approaches to the treatment of painful and painless forms. *RM*, 2016, 25: 1705–1710.
2. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. *Мед. Совет*, 2014, 18: 72–77. / Morozova TE, Durnetsova OS. *Med. Sovet*, 2014, 18: 72–77.
3. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape AU et al. Regulation of intracellular glucose and pol-yol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem*, 2006, 14: 9307–9313.
4. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 2005a, 366: 1719–1724.
5. Boulton AJM, Vinik AL, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005b, 28: 956–962.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615–1625.
7. Elgayar SAM, Eltony SA, Sayed AA. Protective effect of vitamin B complex in diabetic peripheral neuropathy. *Histopathological study. Eur J Anat*, 2017, 21(3): 173–18.
8. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA et al. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr*, 2011, 50(2): 145–149.
9. Happich M, John J, Stamenitis S, Clouth J, Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002—results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81: 223–230.
10. Herman WH, Kennedy L for the GOAL A1c study. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1480–1481.
11. IDF <http://www.diabetesatlas.org>.
12. Kempler P (ed). *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy*. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
13. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*, 2013, 12. <http://www.jdmsonline.com/content/12/1/17>.
14. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*, 2009, 14: 329–351.
15. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
16. Rabbani N, Shahzad Alam S, Riaz et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*, 2009, 52: 208–212.
17. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of Combination of Vitamin B1, B6 and B12 in Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *PJMH S*, 2013, 7(3): 801–803.
18. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*, 2007, 21: 113–130.
19. Sun Y, Lai M, Lu C: Effectiveness of Vitamin B12 on Diabetic Neuropathy: Systematic Review of Clinical Controlled Trials. *Acta Neurol Taiwan*, 2005, 14: 48–54.
20. Tesfaye S et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2285–2293.
21. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*, 2005, 1: 287–298.
22. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 2007, 50: 2164–2170.
23. Zeng L, Alongkronrasmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res*, 2017, 10: 219–228.
24. Zhao J, Zhong CJ. A review on research progress of transketolase. *Neurosci Bull*, 2009, 25(2):94–99.
25. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care*, 2008, 31: S255–S261.