

Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения

И.В.Гурьева^{✉1,2}, Ю.С.Онучина¹

¹ФГБУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России. 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3;

²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) и наиболее распространенная форма из всех периферических невропатий в мире. У всех больных СД, независимо от наличия или отсутствия характерных жалоб, необходимо проводить ежегодный скрининг для выявления ДПН. Выделяют типичную и атипичную ДПН. Референсным методом изучения нервной проводимости является электронейромиография, которая помогает установить ДПН на ранних стадиях. С целью диагностики атипичной ДПН с поражением немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон малого калибра используются количественное сенсорное тестирование температурной/болевогой чувствительности, биопсия кожи с исследованием тонких волокон, конфокальная микроскопия роговицы. К патогенетическому лечению ДПН относятся препараты α -липоевой кислоты, витамины группы В (тиамин, цианокобаламин, пиридоксин), гемодериват. Для ослабления нейропатической боли к применению могут быть рекомендованы адьювантные анальгетики: трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или α -2- β -лиганды. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ составляют группу так называемых нейротропных витаминов, обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД. Для лечения ДПН с хорошим эффектом используется нейромультивит, который содержит комбинацию необходимых витаминов в терапевтических дозировках, а именно 100 мг тиамин гидрохлорида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). При использовании нейромультивита происходит восстановление разных видов чувствительности нервных волокон, а также уменьшение симптомов.

Ключевые слова: типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия, атипичная диабетическая полинейропатия, электронейромиография; нервная проводимость.

✉igurieva@mail.ru

Для цитирования: Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 103–109.

Modern approaches to the definition, classification and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment

I.V.Guriva^{✉1,2}, Yu.S.Onuchina¹

¹Federal Bureau of Medico-Social Examination of the Ministry of Labor of the Russian Federation. 127486, Russian Federation, Moscow, ul. Ivana Susanina, d. 3;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Diabetic neuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes mellitus (DM) and the most common form of all peripheral neuropathies in the world. All patients with diabetes, regardless of the presence or absence of specific complaints, it is necessary to carry out an annual screening for DPN. There are the typical and atypical DPN. The reference method for the study of nerve conduction is electroneuromyography, which helps to establish the cash flow in the early stages. With a view to the diagnosis of atypical lesion unmyelinated with DPN and weakly myelinated nerve fibers of small caliber used quantitative sensory testing temperature/pain sensitivity, skin biopsy study of thin fibers of corneal confocal microscopy. The pathogenetic treatment of DPN include α -lipoic acid, B vitamins (thiamine, cyanocobalamin, pyridoxine), gemoderivat; tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors and nora-drenaline or α -2- β -ligands: to alleviate neuropathic pain by use of adjuvant analgesics can be recommended. Vitamins В₁, В₆ and В₁₂ constitute a group of so-called neurotropic vitamins to ensure the normal structure and function of nerve cells, preventing them from damage in diabetes. For the treatment of DPN used with good effect Neyromultivit which comprises a combination of essential vitamins in therapeutic dosages, namely 100 mg of thiamine hydrochloride (vitamin В₁), pyridoxine hydrochloride 200 mg (vitamin В₆) and 200 mg of cyanocobalamin (vitamin В₁₂). When using Neyromultivita there is a restoration of sensitivity of different types of nerve fibers, as well as a decrease in symptoms.

Key words: typical diabetic sensorimotor polyneuropathy, atypical diabetic polyneuropathy, electroneuromyography, nerve conduction.

✉igurieva@mail.ru

For citation: Guriva I.V., Onuchina Yu.S. Modern approaches to the definition, classification and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 103–109.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) и наиболее распространенная форма из всех периферических невропатий в мире. В разных исследованиях показано, что при манифестации СД типа 2 у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки ДПН. Через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25% и через 25 лет – у 55–65% больных СД [1, 2]. Распространенность автономной нейропатии не зависит от типа СД, составляет примерно 25–35% и значительно варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев [14]. В совместном согласительном документе, принятом группой экспертов на заседании в Торонто в 2009 г., предложено выделить **типичную диабетическую сенсомоторную полинейропатию (ДСПН) и атипичную диабетическую полинейропатию (АДПН)** [28]. **Типичная ДСПН** представляет собой хроническую симметричную сенсомоторную полинейропа-

тию (так называемую «length-dependent polyneuropathy»). Развивается типичная ДСПН на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска. Основным фактором риска развития ДПН следует считать длительность хронической гипергликемии [29, 30]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная полинейропатия и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания. **Атипичная ДПН** встречается значительно реже и в значительной мере отличается от типичной ДСПН по патофизиологическим механизмам развития, течению и клинической манифестации [32, 33]. Развитие и манифестация атипичной ДПН возможны при любой продолжительности СД [33]. Симптоматика атипичной ДСПН может

возникнуть как остро, так и носить хронический характер; возможны варианты как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Для атипичной ДПН характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции [32].

У всех больных СД независимо от наличия или отсутствия характерных жалоб необходимо проводить ежегодный скрининг для выявления ДПН, который должен включать исследование болевой и температурной чувствительности, тактильной чувствительности с помощью монофиламента и исследование вибрационной чувствительности на стопах, ахилловых рефлексов. Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом не только помогает своевременной диагностике ДПН, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает развитие язвы стопы [33].

Критерии диагностики типичной формы ДСПН

Эксперты определили 4 варианта установления диагноза в зависимости от наличия «положительной» симптоматики, признаков неврологического дефицита, а также результатов проведения инструментальных методов исследования:

- 1. Возможная ДСПН.** Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности и позитивные неврологические симптомы – онемение, колющие или режущие боли, парестезии, жжение преимущественно в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности и/или явное ослабление/отсутствие ахилловых рефлексов).
- 2. Вероятная ДСПН.** Наличие комбинации симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы) и признаков нейропатии – два или более признака: симптомы нейропатии и снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие ахилловых рефлексов.
- 3. Подтвержденная ДСПН.** Наличие нарушений показателей нервно-мышечного проведения (НМП) и симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления признаков поражения тонких нервных волокон, к которым относится метод пункционной биопсии кожи с оценкой интраэпидермальной плотности нервных волокон (уровень доказательств А).
- 4. Субклиническая ДСПН.** Отсутствие симптомов и признаков нейропатии, но имеются изменения электрофизиологических показателей нервного проведения или признаки поражения тонких нервных волокон. Критерии 1, 2 или 3 рекомендуют использовать для постановки диагноза в повседневной практике, а критерии 3 и 4 – при проведении клинических исследований [28].

Особое значение для подтверждения диагноза придает инструментальному исследованию нервной проводимости, референсным методом при этом является электронейромиография (ЭНМГ). Нарушение характеристик нервной проводимости может не сопровождаться симптоматикой и является первым объективным и количественным признаком, указывающим на диагноз ДСПН. Косвенным подтверждением типичной ДСПН является наличие других поздних микрососудистых осложнений, таких как ретинопатия и нефропатия, в связи с едиными механизмами патогенеза. Тем не менее необходимо исключать другие причины полинейропатии (злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, недостаточность витаминов, прежде всего В₁ и В₁₂).

Помимо диагностики типичной формы ДСПН важным моментом является определение ее стадий. Одним из наи-

более удачных подходов к определению стадий ДСПН является алгоритм, предложенный P.Dyck и соавт. [35], выделяющий субклиническую и клиническую стадию полинейропатии.

При установлении диагноза субклинической и, соответственно, подтвержденной типичной ДСПН особенно важным является тщательное проведение ЭНМГ. Подчеркивается, что необходимы высокая квалификация специалистов, знание протоколов и подходов к проведению исследования. На результат ЭНМГ в значительной мере могут влиять температура в помещении, неточности в наложении электродов, проведение процедуры ЭНМГ или ее оценки. При анализе показателей нервной проводимости, полученных в эпидемиологических исследованиях при изучении когорт пациентов с СД и здоровых, показано, что у пациентов с СД выявлялись нарушения с использованием пороговой точки 2,5/97,5 перцентиль для следующих показателей: скорости распространения возбуждения по моторным (MNCV) малоберцовому – 26,3% и большеберцовому – 24,8% нервам, а также амплитуды S-волны икроножного нерва (n. suralis amplitude) у 2,4% больных; латентности F-волны малоберцового (peroneal F-latency) у 16,9% и локтевого (ulnar F-latency) у 16,0% пациентов [35]. Учитывая, что подобные изменения наблюдались и у здоровых, но с меньшей частотой, рекомендовано использовать для подтверждения диагноза ДСПН разные комбинации данных показателей нервной проводимости.

Для подтверждения диагноза используются разные подходы к комбинации результатов данных измерений; их отклонения от нормальных колебаний определяются примерно у 1/3 популяции пациентов с СД типа 2 в зависимости от выбранного критерия при эпидемиологических исследованиях.

По мнению P.Dyck и соавт. [35], **минимальные критерии** оценки нервной проводимости (НП) для постановки диагноза ДСПН могут выглядеть следующим образом:

- критерий 1: 1 и более из 12 показателей НП не соответствует нормальным значениям;
- критерий 2: 1 и более показателей НП в 2 нервах не соответствует нормальным значениям;
- критерий 3: 1 и более показателей НП в 2 нервах не соответствует нормальным значениям (один из них n. suralis).
- критерий 4: скорость распространения возбуждения снижена в большеберцовом нерве и снижена амплитуда в икроножном нерве;
- критерий 5: 2 показателя НП снижены (скорость распространения возбуждения по большеберцовому нерву снижена и снижена амплитуда S-волны в икроножном нерве);
- критерий 6: 2 показателя НП снижены (скорость распространения возбуждения по большеберцовому и малоберцовому нерву снижена);
- критерий 7: 5 показателей НП не соответствуют нормальным значениям;
- критерий 8: 6 показателей НП не соответствуют нормальным значениям.

В когорте пациентов с СД особенно хорошей специфичности и чувствительности для установления диагноза ДСПН можно достичь в случаях, когда используются отклонения от нормальных показателей нервной проводимости, исследуемые по двум нервам с пороговой точкой 97,5 перцентиль и более: скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву (peroneal MNCV) и амплитуда потенциала действия икроножного нерва (sural amplitude).

На основании результатов Nerve Conduction Criteria Study [5] авторы заключили, что лучшие результаты достигаются в случае использования комpositивных суммарных исследований НП (критерии 7 и 8), хотя критерий 2 и критерий 3 также приемлемы для диагностики ДСПН.

В рутинной клинической практике возможно использовать менее жесткие критерии диагностики ДСПН.

Для определения тяжести типичной ДСПН необходимо оценивать выраженность симптоматики, неврологического дефицита, проводить оценку НП. По мнению экспертов, стадии тяжести ДСПН могут выглядеть следующим образом [28, 35]:

- **Стадия 0:** нет объективных данных ДСПН – отсутствуют минимальные критерии субклинической ДПН, а именно сумма отклонений 5 измерений НП (критерий 7) в пределах 95-го перцентиля нормальных колебаний либо другие подходящие критерии НП в пределах нормальных значений.
- **Стадия 1:** субклиническая нейропатия:
 - **стадия 1а:** присутствуют минимальные критерии субклинической ДПН – если используется 3-й критерий, то амплитуда сокращения икроножного нерва должна быть менее 1-го и любой показатель НП должен быть менее 1-го или более 99-го перцентиля; если выбран один из комплексных критериев (5–8-й критерии), используется пороговое значение суммарных отклонений от норм более 97,5 или 99-го перцентиля без симптомов и признаков ДПН;
 - **стадия 1б:** присутствуют минимальные критерии субклинической ДПН (плюс наличие признаков при отсутствии симптомов ДПН).
- **Стадия 2:** клиническая нейропатия:
 - **стадия 2а:** присутствуют изменения НП соответственно субклинической стадии + типичные нейропатические симптомы с наличием или без признаков типичной ДСПН (если присутствуют, то меньше, чем при стадии 2б);
 - **стадия 2б:** присутствуют изменения НП соответственно субклинической стадии + умеренная (т.е. 50%) слабость тыльных сгибателей стопы с наличием или без симптомов ДСПН.

Атипичная диабетическая полинейропатия

Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм ДПН в настоящее время нет. Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант ДПН, является ситуация наличия нейропатической болевой симптоматики и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки НП. В основе атипичной картины ДПН лежит нейропатия тонких волокон. С целью диагностики поражения немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон малого калибра используются разные диагностические тесты и инструменты: количественное сенсорное тестирование температурной/болевой чувствительности, биопсия кожи с исследованием тонких волокон, оценка функции потовых желез, лазерная доплеровская флоуметрия, конфокальная микроскопия роговицы.

В случае отсутствия изменений нервной проводимости при ЭНМГ, как описано выше, диагноз атипичной ДПН может быть подтвержден исследованием интраэпидермальной плотности нервных волокон в коже голени (уровень доказательств класса А), либо количественным сенсорным тестированием температурной чувствительности на стопах, либо конфокальной микроскопией роговицы, хотя изучение распределения тонких нервов в роговице является только косвенным параметром, отражающим состояние тонких нервных волокон в конечностях. Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании следующих критериев [28]:

- 1) **диагноз возможен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;

- 2) **диагноз вероятен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по n. suralis;

- 3) **диагноз подтвержден:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по n. suralis и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах.

Болевая форма ДПН наблюдается у 25% лиц с СД и может существовать годами, характеризуясь волнообразным течением. Точные эпидемиологические данные об эволюции болевого синдрома отсутствуют. **Невропатическая боль** характеризуется «стреляющими» и «жгучими» болями, позитивным симптомом «онемения» в ногах, а также парестезиями, в некоторых случаях «стимулозависимой» болью, например аллодинией, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. В основе развития невропатической боли лежат разные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов центральной нервной системы (ЦНС). При поражении периферических немиелинизированных нервных волокон появляется много натриевых каналов и возникает эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне задних рогов спинного мозга [26].

Лечение диабетической полинейропатии

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Так, в ходе исследования DCCT было продемонстрировано значительное снижение частоты развития нейропатии (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам и развития автономной дисфункции (на 44 и 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии и достижения компенсации углеводного обмена через 5 лет наблюдения. При СД типа 2 мультифакториальный контроль факторов риска предотвращает прогрессирование автономных, но влияя на сенсорные расстройства у пациентов (исследование Steno-2), поэтому активно изучаются дополнительные стратегии воздействия на диабетическую нейропатию.

Существуют два вида лечения ДПН: патогенетическое и симптоматическое. Патогенетическое лечение предотвращает, останавливает или отодвигает прогрессию нейропатического процесса. Соответствующий контроль гликемии, гипертензии и гиперлипидемии, а также блокирование основных путей, приводящих к оксидативному повреждению, являются главными терапевтическими патогенетическими стратегиями [3]. α -Липоевая кислота (α ЛК) и витамины группы В (тиамин, цианкобаламин, пиридоксин) и гемодериват (Актовегин) являются наиболее изученными препаратами этой группы лекарств. С другой стороны, существуют лекарства для ослабления нейропатической боли: это трициклические антидепрессанты, дулоксетин или α -2- β -лиганды, такие как габапентин или прегабалин, которые представляют препараты 1-й линии лечения ДПН в большинстве национальных руководств [4]. Наиболее важные препараты, представленные на основании разных международных документов, применяемые для лечения ДПН с доказанной эффективностью, указаны в таблице [4, 23]. В большинстве национальных рекомендаций облегчение болевого синдрома при ДСПН предполагается или рассматривается в качестве монотерапии препаратами центрального действия. Однако назначения этих препаратов в качестве монотерапии имеют ограниченный эффект,

Основные препараты патогенетического и симптоматического лечения ДСПН, изложенные в международных публикациях, на основании рандомизированных контролируемых исследований				
Препарат	Действие	Лечение	Клинические признаки	Дозы
αЛК	Антиоксидантное, противовоспалительное, улучшает микроциркуляцию	Патогенетическое	Восстанавливает моторные, сенсорные и сердечно-сосудистые автономные поражения и симптомы	600 мг в день (600–1200 мг в день)
Тиамин	Блокирует основные пути гипергликемического повреждения, антиоксидант	Патогенетическое	Улучшает скорость проведения по нерву и убирает симптомы	150–600 мг в день в монотерапии или в комбинации
Актовегин	Антигипоксикант, противовоспалительное и антиоксидативное	Патогенетическое	Уменьшает симптомы, улучшает функциональное состояние нерва и качество жизни	2000 мг в день (1200–2000 мг в день)
Дулоксетин	Усиливает нисходящий путь ингибции боли	Симптоматическое	Быстро воздействует на боль и качество жизни независимо от антидепрессивного действия	60–120 мг в день
Прегабалин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за боль	Симптоматическое	Быстрое снижение средней тяжести хронической боли и ассоциированных с болью симптомов	300–600 мг в день
Габапентин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за боль	Симптоматическое	Быстрое снижение средней тяжести хронической боли и ассоциированных с болью симптомов, если эффективная доза достигается	900–3600 мг в день

оцениваемый по степени уменьшения боли, что часто зависит от побочных явлений, имеющих дозозависимый характер. Поэтому очень часто достижение желаемого эффекта препарата ограничивает невозможность увеличения дозы из-за возникающих побочных явлений либо небольшой продолжительности лечения [4]. Назначение комбинаций препаратов является удобной альтернативой, поскольку позволяет снизить побочные явления, так как лекарство используется в более низких дозах, чем в монотерапии, а также увеличить эффективность за счет аддитивного/потенцирующего эффекта применяемых в комбинации препаратов. Кроме того, возможно достижение дополнительного эффекта при назначении комбинации препаратов ослабляющего боль и патогенетического действия [8].

αЛК (при внутривенном назначении) является средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализе (уровень рекомендаций А) [28]. Терапия αЛК не только способствует регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы.

В качестве патогенетической терапии, основанной на доказательствах, применяется депротеинизированный гемодериват – Актовегин. Препарат оказывает антигипоксическое и комплексное метаболическое действие, способствует процессам репарации и регенерации периферических нейронов и ускоряет ревазуляризацию зон ишемии [12]. С Актовегином проведено немало клинических исследований, в которых препарат доказал свою эффективность [11, 10].

При хронической гипергликемии определенную роль в прогрессировании диабетической дистальной полинейропатии может сыграть наличие дефицита витаминов группы В, который широко распространен среди населения России и тем более среди больных СД. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ составляют группу так называемых нейротропных витаминов, участвующих в окислении глюкозы и обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД.

В углеводном обмене, наиболее существенно страдающем при СД, ключевая роль принадлежит витамину В₁

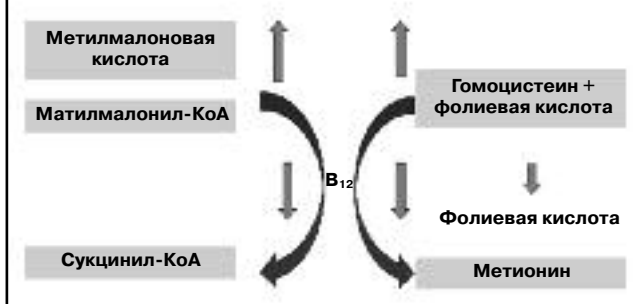
(тиамину). В форме тиаминдифосфата или кокарбоксиллазы он входит в состав каталитических центров трех важнейших ферментов: пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы. Недостаток данного витамина снижает активность этих ферментов и тем самым тормозит утилизацию глюкозы. При его дефиците метаболизм глюкозы переключается на альтернативный путь, результатом которого может быть повреждение сосудов. При СД типа 1 и 2 происходит нарушение реабсорбции тиамина в почках вследствие индуцированного глюкозой уменьшения экспрессии тиаминового транспортера в эпителии трубочек. Имеются данные, что у больных СД типа 2 тиамин в высоких дозах (150 мг/сут) в течение месяца существенно улучшал уровень глюкозы натощак, предупреждал развитие эндотелиальной макро- и микрососудистой дисфункции и окислительного стресса [9].

Витамин В₆ (пиридоксин) – компонент, необходимый для метаболизма аминокислот, жиров и углеводов, а также синтеза нейромедиаторов (серотонина, гистамина), принимающий участие в расщеплении холестерина, синтезе миелиновой оболочки периферических нервов. Физиологически активная форма пиридоксина пиридоксаль-5-фосфат обладает коферментным и метаболическим эффектами. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксаль-фосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбок্সилирования и трансаминирования аминокислот в нервной и других тканях, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы. Анальгетическое действие пиридоксина обусловлено его влиянием на обмен нейромедиаторов (участвует в синтезе катехоламинов).

Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным метаболическим фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности; оказывает дезагрегантное действие, участвует в процессе кроветворения [21].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) представляет собой сложную молекулу, структура которой напоминает структуру гема в гемоглобине. Он состоит из тетрапирролового кольца, в центре которого располагается кобальт, а в каж-

Влияние цианокобаламина (В₁₂) и фолиевой кислоты на концентрации метилмалоновой кислоты и гомоцистеина (снижение В₁₂ или фолиевой кислоты приводит к повышению метилмалоновой кислоты и гомоцистеина).



дом из пирроловых колец находится собственный радикал, благодаря которому различают **цианокобаламин**, **гидроксикобаламин**, метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Первые два стабильны и используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов, а два последних определяются в тканях, сыворотке крови, они нестабильны и являются коферментами в двух жизненно важных биохимических реакциях.

Метилкобаламин участвует в синтезе метионина. Он является коферментом метионинсинтетазы, катализирующей перенос метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину. При этом образуется метилгомоцистеин, который и называется метионином. При дефиците кобаламина блокируется метаболизм фолатов на этапе образования метилтетрагидрофолата и развивается функциональный дефицит фолатов, приводящий к нарушению синтеза ДНК и появлению мегалобластного кроветворения. При дефиците витамина В₁₂ развиваются и неврологические нарушения, которые обусловлены пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах [21].

Дезоксиаденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты (продукт метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту, что также необходимо для оптимального метаболизма миелина в нервных тканях. При дефиците этого кофермента в тканях повышается содержание метилмалонил-КоА и его предшественника – пропионил-КоА. Кроме того, уменьшение активности этих двух коферментов витамина В₁₂ приводит к увеличению содержания в крови гомоцистеина и метилмалоновой кислоты (см. рисунок). Предполагается, что при дефиците кобаламина увеличиваются оба этих метаболита, а при дефиците фолатов – только гомоцистеин [21]. Факторами риска развития дефицита витамина В₁₂ являются нарушения физиологических условий обмена витамина в организме человека (уменьшение площади всасывания, нарушение рециркуляции витамина). Однако одной из причин развития дефицита витамина В₁₂ у взрослых в настоящее время считается аутоиммунный процесс с образованием антител к париетальным клеткам желудка, и/или внутреннему фактору Кастла, или к самому витамину В₁₂, в результате чего резко уменьшается всасывание витамина В₁₂ в желудке и постепенно развивается его дефицит [21]. Также риск развития дефицита витамина В₁₂ особенно возрастает у больных СД типа 2 при приеме метформина. Побочный эффект метформина обусловлен его действием на уровне кальцийзависимых каналов и мембран, которые отвечают за всасывание витамина В₁₂ в подвздошной кишке. Первые сообщения о нарушении усвоения витамина В₁₂ при применении метформина были опубликованы в 1969 г. Berchoud и соавт. (наблюдение в течение 3 мес). Затем в 1971 г. Tomkin и соавт. рекомендуют пациентам во время длительной терапии метформином исследовать содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови. В 2010 г. опубликованы

результаты placebo-контролируемого рандомизированного исследования (J.Jager и соавт.) по оценке уровня витамина В₁₂ и длительности приема метформина у больных СД типа 2. Результаты исследования показали, что при приеме метформина у пациентов, страдающих СД типа 2 более 4 лет, снижается концентрация В₁₂ на 19% и увеличивается концентрации гомоцистеина, что было связано с 11-кратным повышением риска снижения уровня витамина В₁₂ по сравнению с placebo [37]. Нераспознанный латентный дефицит витамина, приводящий к гипергомоцистеинемии, – это фактор риска развития тромбозов, прогрессирования атеросклероза, прогрессирования симптомов ДПН. Высокие концентрации гомоцистеина у больных СД типа 2 способствуют развитию микро- и макроангиопатий, гипертонической болезни [16, 17]. В одном из исследований [18] на фоне приема фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут в сочетании с витаминами В₁₂ (6 мкг/сут) и В₆ (4 мг/сут) концентрация гомоцистеина снизилась в среднем с 19,0±7,2 до 12,6±5,1 мкмоль/л ($p < 0,0001$), т.е. на 34%. У этих же пациентов было отмечено уменьшение болей в ногах в покое и при нагрузках, а у 7 из 10 больных с коронарной болезнью сердца констатировано снижение частоты приступов стенокардии.

При своевременной диагностике возможно эффективное лечение дефицита В₁₂. Необходимо проводить скрининг на дефицит витамина В₁₂ среди пациентов, страдающих СД типа 2 и получающих метформин. Назначение витамина В₁₂ в составе комплексной терапии целесообразно как для лечения ДПН, так и профилактики возможного дефицита витамина В₁₂ [19].

С целью лечения ДПН и коррекции дефицита витаминов группы В возможно использовать комплексные препараты, например, нейромультивит.

Этот препарат содержит в терапевтических дозировках 100 мг тиамин гидрохлорида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). Нейромультивит назначают по 1 таблетке 1–3 раза в день после еды, длительность приема – 4 и более недель [27]. В России был проведен ряд исследований эффективности лечения ДПН препаратом Нейромультивит. В одном из исследований [13] оценивали эффективность данного препарата у пациентов с СД типа 2 и ДПН. Продолжительность терапии составила 3 мес. В исследовании приняли участие 15 больных, средний возраст 61,5±0,7 года, с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет (17,7±0,9), гликированный гемоглобин – 8,7±0,4%. Все пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях. Критерием исключения являлась ишемия нижних конечностей (по данным ультразвуковой доплерографии). Практически все включенные в исследование пациенты входили в группу риска развития синдрома диабетической стопы, несмотря на то, что давность заболевания у некоторых из них составляла лишь 2 года. В ходе исследования подробно оценивались жалобы больных (боли в покое, ночные боли, парестезии, судороги в мышцах голени), данные осмотра стоп (сухость кожи, гиперкератоз, деформация стоп и пальцев), а также динамика этих показателей в процессе лечения. Изменения вибрационной чувствительности определяли с помощью градуированного камертона. У всех больных СД типа 2 диагностированы выраженные признаки диабетической дистальной полинейропатии. Препарат назначали по 3 таблетки в сутки в течение 3 мес. Проведенное исследование состояния периферической нервной системы показало, что препарат оказывает положительное влияние на тактильную (отмечено уменьшение числа больных с тактильной анестезией) и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома.

Улучшение вибрационной чувствительности – важный фактор снижения риска развития трофических язв стоп и

повышения качества жизни пациентов с ДПН. Было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности пероральной терапии препаратом нейромультивит в дозе 3 таблетки в сутки в течение 4 нед. В исследовании приняли участие 24 больных СД типа 1 и 2, в возрасте 23–62 лет, длительность СД составляла $12 \pm 0,8$ года. При добавлении препарата к стандартному лечению отмечено снижение суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина (исходно $9,7 \pm 0,6\%$, после терапии через 3 мес – $8,3 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Уменьшилась частота гипогликемий в месяц (исходно $6,1 \pm 0,3$ гипогликемии в месяц, после курса терапии – $5,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$). Существенно уменьшилось количество жалоб на болезненные ощущения (боли, парестезии, онемение, жжение); получена положительная динамика при проведении проб, оценивающих болевую, температурную, вибрационную, тактильную чувствительность, а также улучшился рефлекторный ответ при оценке ахиллова и коленного рефлексов [22].

Проведено открытое рандомизированное исследование [38] по изучению сравнительной эффективности 4-недельного лечения нейромультивитом, препаратами витаминов группы В в виде инъекций и карбамазепином у 50 больных СД типа 1 и 2 с сенсорной формой ДПН. Эффективность терапии оценивалась по изменению интенсивности симптомов дистальной нейропатии по шкале TSS (Total Symptom Score), изменению вибрационной чувствительности при биотезиометрии и по самооценке пациентами интенсивности симптомов ДПН по 5-балльной шкале. Обследование проводили до начала исследования, через 2, 4, 8 нед (и через 4 нед после окончания приема препаратов) от начала исследования. Объективные исследования выявили благоприятный эффект лечения и отсутствие значимых различий в клинических показателях между группами. При этом по субъективной оценке пациентов результаты в группе нейромультивита, по заключению автора, были лучше.

В открытом контролируемом исследовании [36] изучали возможность применения нейромультивита у пациентов с сочетанной патологией – нейропатией на фоне СД и алкоголизма. В исследовании приняли участие 35 лиц мужского пола. В основную группу вошли 15 пациентов с СД типа 2 и зависимостью от этанола, в контрольную группу – 10 человек с зависимостью от этанола без диабета. Все пациенты получали нейромультивит в дозировках, рекомендованных производителем (по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 20 дней.) Клиническое состояние больные оценивали, используя общепринятые (опрос, осмотр, физикальное обследование) и специальные методы (клиническое психологическое обследование). 3-недельная терапия нейромультивитом позволила добиться достоверного уменьшения выраженности патологической сенсорной симптоматики в обеих группах. В основной группе был получен наибольший клинический эффект (что отражает аддитивный характер сочетанного назначения препаратов), отмечено достоверное снижение поражения вегетативной нервной системы. На этом фоне достоверно улучшилось качество жизни пациентов, а также снизились уровни реактивной тревожности. Авторы отмечают, что данное исследование, которое носило пилотный характер, показало целесообразность проведения более крупных клинических работ в этой области.

Помимо использования в диабетологии имеется положительный опыт применения нейромультивита в комплексной терапии псориаза, экземы и атопического дерматита [37].

Таким образом, ДПН является результатом повреждения периферических нервов при СД, вызванным как метаболическими, так и микроциркуляторными изменениями. Проявляется ДПН клинически двумя формами – типичной сенсорной, которая может сопровождаться симпто-

мами (болью), имеющими волнообразно-персистирующий характер, либо протекать бессимптомно. Атипичный вариант поражения предполагает вовлечение в основном тонких нервных волокон и проявляется болью и вегетативными нарушениями. Целесообразно выделить стадии прогрессирования повреждения – субклиническую и клиническую. Для выявления диабетической нейропатии на ранней субклинической стадии, а также подтверждения заболевания необходимо проведение инструментальных тестов. Патогенетическое лечение может ослабить симптоматику и, возможно, предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания в сочетании с контролем факторов риска. Витамины группы В, или группа так называемых нейротропных витаминов, могут быть отнесены к патогенетической терапии ДПН, учитывая их участие в окислении глюкозы и обеспечении нормальной структуры и функции нервных клеток при СД. Важное значение имеет восполнение дефицита витаминов группы В, особенно тиамина и цианокобаламина.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya. Sakharnyy diabet. 2015; 18 (3): 5–23. [in Russian]
2. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic end points. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology 1995; 45: 1115–21.
3. Ziegler D et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. Acta Diabetol 2015; 52 (1): 65–72.
4. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? Curr Diab Rep 2012; 12 (4): 403–13.
5. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. Muscle Nerve 2010.
6. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100. Журн. неврологии и психиатрии. 1998; 9: 30–2. / Sadekov R.A., Danilov A.B., Veyn A.M. Lechenie diabeticheskoy polinevropatii preparatom Mil'gamma 100. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 1998; 9: 30–2. [in Russian]
7. Ziegler D, Gries FA, Spider M, Lessmann F. DiaCANMulticenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Med 1993; 10 (Suppl. 2): 82S–86S.
8. Stracke HA, Lindemann, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabet 1996; 104 (4): 311–6.
9. Winkler G et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Arzneimittelforschung 1999; 49 (3): 220–4.
10. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2009; 32 (8): 1479–84.
11. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005; с. 27–30. / Yavorskaya V.A., Egorkina O.V., Mashkin O.N. i dr. Klinicheskiy opyt primeneniya Aktovegina pri diabeticheskoy polinevropatii. V sb.: Opyt klinicheskogo primeneniya aktovegina v endokrinologii. M., 2005; s. 27–30. [in Russian]
12. Зилов А.В., Сыч Ю.П. Возможности применения актовегина в лечении сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2003; 3: 51–3. / Zilov A.V., Sych Yu.P. Vozmozhnosti primeneniya aktovegina v lechenii sakharnogo diabeta. Problemy endokrinologii. 2003; 3: 51–3. [in Russian]
13. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2001; 2. / Tokmakova A.Yu., Antsiferov M.B. Vozmozhnosti ispol'zovaniya neyromultivita v kompleksnoy terapii polinevropatii u bol'nykh sakharnym diabetom. Sakharnyy diabet. 2001; 2. [in Russian]
14. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev 1999; 7: 245–52.
15. Saw SM, Yuan JM, Ong CN et al. Genetic, dietary another lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. Am J Clin Nutr 2001; 73: 232–9.
16. Потемкин В.В., Кубатиев А.А., Абрамова Е.А. и др. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндо-

- кринологии. 2007; 3: 10–3. / Potemkin V.V., Kubatiev A.A., Abramova E.A. i dr. Rol' gomotsisteina v patogeneze sosudytykh oslozhneniy pri sakharnom diabete 2-go tipa. *Problemy endokrinologii*. 2007; 3: 10–3. [in Russian]
17. Buyschaert M, Dramais A-S, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23: 1816–22.
 18. Рудницкая Т.А., Колпаков М.А. Гипергомоцистеинемия у больных с сахарным диабетом 2-го типа. *Вестн. Новосибирского государственного университета*. 2008; 1–3: 35–41, 10–12. / Rudnitskaya T.A., Kolpakov M.A. Gipergomotsisteinemiya u bol'nykh s sakharnym diabedom 2-go tipa. *Vestn. Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008; 1–3: 35–41, 10–12. [in Russian]
 19. Панкратова Ю.В. Длительное лечение метформинном пациентов с сахарным диабетом 2 типа и витамин В₁₂: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 4: 56–7. / Pankratova Yu.V. Dlitel'noe lechenie metforminom patsientov s sakharnym diabedom 2 tipa i vitamin В₁₂: randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012; 4: 56–7. [in Russian]
 20. Гасаров Л., Привалов А. Нейромультивит при патологии периферической нервной системы. *Врач*. 1998; 8: 19. / Gasarov L., Privalov A. Neyromul'tivit pri patologii perifericheskoy nervnoy sistemy. *Vrach*. 1998; 8: 19. [in Russian]
 21. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В₁₂. *Клин. онкогематология*. 2009; 2 (1): 185–95. / Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Eshche raz o defitsite vitamina В₁₂. *Klin. onkogematologiya*. 2009; 2 (1): 185–95. [in Russian]
 22. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии. *Мед. совет*. 2011; 1–2: 68–71. / Manusharova R.A., Cherkeзов D.I. Primenenie Neyromul'tivita pri diabeticheskoy perifericheskoy polineuropatii. *Med. sovet*. 2011; 1–2: 68–71. [in Russian]
 23. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1479–84.
 24. Peppas M, Uribarri J, Glucose VH, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications/ What Is New and What Works. *Clin Diabetes* 2003; 21 (4): 186–7.
 25. Booth AA, Khalifah RG, Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison vitaminoguanidine. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 220: 113–9.
 26. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–7. / Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabeticheskaya polineuropatiya, vzglyad eksperta-endokrinologa i nevrologa. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–7. [in Russian]
 27. Мохорт Т.В. Нейропатия при сахарном диабете: современные принципы лечения. *Мед. новости*. 2008; 1: 40–7. / Mokhort T.V. Neyropatiya pri sakharnom diabete: sovremennyye printsipy lecheniya. *Med. novosti*. 2008; 1: 40–7. [in Russian]
 28. Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
 29. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–8.
 30. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–86.
 31. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.
 32. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 491–9.
 33. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.
 34. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21–32.
 35. Dyck PJ et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (7): 620–8.
 36. Жиров И.В., Огурцов П.П. Эффективность препарата Нейромультивит при сочетанной алкогольной и диабетической полинейропатии. *ВИНИТИ. Медицина*. 2003; 4 (Алкогольная болезнь): 1–4. / Zhironov I.V., Ogurtsov P.P. Effektivnost' preparata Neyromul'tivit pri sochetannoy alkohol'noy i diabeticheskoy polineuropatii. *VINITI. Meditsina*. 2003; 4 (Alkogol'naya bolezny): 1–4. [in Russian]
 37. Грацианская Л.В. Нейромультивит в лечении полинейропатий. *Фарматека*. 2007; 15: 37–41. / Gratsianskaya L.V. Neyromul'tivit v lechenii polineuropatii. *Farma-teka*. 2007; 15: 37–41. [in Russian]
 38. Удовиченко О.В. Эффективность Нейромультивита при диабетической полинейропатии. *Новые лекарственные препараты*. 2001; 2: 6–12. / Udovichenko O.V. Effektivnost' Neyromul'tivita pri diabeticheskoy polineuropatii. *Novyye lekarstvennyye preparaty*. 2001; 2: 6–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гурьева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ ФБ МСЭ, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: igurieva@mail.ru

Онучина Юлия Сергеевна – науч. сотр., ФГБУ ФБ МСЭ