

Н.В.Пашковська, В.М.Пашковський, І.І.Білоус

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТИЧНИХ НЕЙРОПАТІЙ

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. - проф. І.Й.Сидорчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. На підставі даних літератури узагальнено відомості щодо патогенезу виникнення ускладнень з боку нервової системи при цукровому діабеті.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, патогенез.

Діабетичні нейропатії (ДН) – найбільш часті ускладнення цукрового діабету (частота розвитку за різними літературними джерелами коливається від 20% до 93% залежно від типу діабету) [26]. Клінічні ознаки уражень нервової системи можуть мати місце вже на ранніх стадіях цукрового діабету і проявляються вираженою суб'єктивною симптоматикою, зокрема больовим синдромом, що викликає у хворих на цукровий діабет нестерпні страждання і відображається на якості життя пацієнтів.

Ураження периферичних нервів при цукровому діабеті є провідним у розвитку ДН стопи, яка призводить до інвалідизації пацієнтів працездатного віку. Оскільки чутливість виконує захисну функцію організму, змушує реагувати у відповідь на зовнішній подразник, зниження її при цукровому діабеті призводить до різноманітних пошкоджень шкіри та м'яких тканин внаслідок дії пошкоджуючих факторів [18].

Крім того, розвиток нейропатії в подальшому впливає на перебіг цукрового діабету, оскільки діабетична ентеропатія викликає порушення всмоктування глюкози в кишечнику, внаслідок чого виникають непередбачені коливання глікемії, а автономна нейропатія призводить до втрати здатності хворих розпізнавати та контролювати гіпоглікемічні стани.

За даними літератури немає єдиної думки про патогенез розвитку ДН. Усі існуючі теорії можна умовно об'єднати в ішемічну (ушкодження нервів через ураження *vasa nervorum* як прояв діабетичної мікроангіопатії) та метаболічну, яка включає вплив різноманітних обмінних розладів, що відбуваються при цукровому діабеті, на периферичну нервову систему. Більшість авторів схильні прийняти обидві теорії, а основні суперечності реалізуються через питання первинності виникнення того чи іншого патогенетичного ланцюга та ступеня їх впливу на розвиток та перебіг ДН.

Останнім часом йде полеміка щодо генетичної теорії ураження нервової системи при діабеті, яка вказує на спадкову обумовленість цих порушень незалежно від безпосереднього дефіциту інсуліну.

При дослідженні антигенів головного комплексу гістосумісності не виявлено розбіжностей між здоровими і хворими з ДН, хоча і доведено, що присутність HLA-DR4 при цукровому діабеті може бути пов'язана із зменшеним ризиком судинних та нервових ускладнень [13].

Проте клінічна варіабельність ДН, інтенсивність і прогресія її розвитку, які не залежать від ступеня важкості й тривалості діабету, дозволяє думати про можливість впливу генетичних факторів у їх патогенезі [4]. Існують дані щодо можливих факторів ризику через генетичні дефекти натрій-калієвої АТФази та альдозоредуктази [24], що підтверджується рядом експериментальних робіт.

Прогрес, досягнутий сучасною нейробіологією, відкрив нові горизонти для вивчення патогенезу та застосування нових заходів лікування ДН. Останнім часом велика увага діабетологів приділяється, так званім нейротрофічним факторам. Серед них основними є фактор росту нервів (ФРН), нейротропін-3, інсуліноподібні фактори росту, тощо [7].

Фактор росту нервів являє собою нейротрофічний протеїн, який забезпечує процеси дозрівання, диференціювання та підтримку життєдіяльності нейронів симпатичних та сенсорних гангліїв, а також центральних холінергічних нейронів базальних ядер переднього мозку. Синтез його відбувається в органах-мішенях, які інервуються відповідними нейронними закінченнями. Фізіологічні ефекти ФРН відбу-

ваються шляхом взаємодії із специфічними, пов'язаними з мембраною рецепторами двох видів: з низькою та високою афінністю. Нейротрофічні ефекти факторів росту нервів обумовлені саме зв'язуванням фактора росту нервів із високоафінним рецептором, в той час як зв'язування ФРН з низькоафінним рецептором не супроводжується трансмембранною передачею сигналу і не викликає внутрішньоклітинного каскаду активації білків [9].

Припущення, що нейротрофічні фактори беруть участь у патогенезі уражень нервової системи при діабеті, знаходить підтвердження в останніх роботах. Так, у тварин з експериментальним цукровим діабетом та нейропатією виявлено виражене зниження рівня нейротрофічних факторів, а саме: фактора росту нервів та інсуліноподібного фактора росту [7]. Проте Diemel et al. [10], навпаки, виявили збільшення вмісту нейротрофічних факторів при діабеті, що пояснюють компенсаторним механізмом у відповідь на ушкодження нервової системи.

Роль ФРН особливо важлива на ранніх етапах розвитку нервової системи. Введення антитіл до ФРН в організм тварин в ембріональному та ранньому післянатальному періоді викликає катастрофічні наслідки, що пов'язані з масовою загибеллю нейронів. Теорія участі фактора росту нервів у патогенезі ДН підтверджується позитивними результатами застосування нейротрофічних факторів для корекції порушень нервової системи при діабеті, зокрема фактора росту нервів та інсуліноподібного фактора росту [14].

Останнім часом з'явилися твердження стосовно пускової ролі аутоімунітету в патогенезі ДН [27]. Факт вироблення антитіл до компонентів нервової тканини при цукровому діабеті підтверджується результатами досліджень Ritz M.F. et al. (2000), в яких виявлені антитіла до мієліну у хворих на цукровий діабет із ДН [33].

Встановлено також зв'язок між наявністю антитіл до структурних елементів нервової тканини й розвитком діабетичних автономних нейропатій. За допомогою імуофлюоресцентного методу виявлені антитіла до блукаючого нерва, симпатичного ганглія та мозкової речовини наднирників, рівень яких при цукровому діабеті в декілька разів перевищував відповідні показники у здорових осіб [12].

Розглянемо ішемічну теорію розвитку ДН. Якщо на початку її висунення думка про порушення нервової мікроциркуляції при діабеті носила характер припущення, то останнім часом факт дестабілізації ендоневрального кровотоку при цукровому діабеті отримав безперечні докази.

Так, застосування спектрофотометрії за допомогою мікрОВОЛОКОННООПТИЧНОГО СВІТЛОВОДУ з метою визначення ступеня внутрішньосудинного насичення кисню і току крові в нерві литкової ділянки у хворих на цукровий діабет з помірно вираженою діабетичною сенсорно-моторною нейропатією виявило, що кисневе насичення нерва в пацієнтів із нейропатією вірогідно нижче порівняно з контролем, а також встановлена кореляція між часом зростання, ступенем кисневого насичення нерва та швидкістю проведення нерва [21].

У ряді робіт вивчено можливі зміни функціонального стану нервової системи у відповідь на штучну ішемізацію нервів при цукровому діабеті. Так, в експериментах із внутрішньоартеріальним введенням вазоконстрикторів виявлено вірогідне зменшення нервової провідності ліктьового нерва в пацієнтів із цукровим діабетом без клінічних проявів нейропатії порівняно зі здоровими особами [20]. Аналогічні результати отримані Zochodne D.W. та Cheng C. (1999), які виявили аксональне застійне ушкодження нерва при ішемізації за допомогою ендотеліну у тварин з експериментальним цукровим діабетом [38].

Мають місце гістологічні свідчення ішемічного пошкодження нерва у пацієнтів із ДН, а саме: наявність аксонального застою, багатоосередкового пошкодження волокон, фокального периневрального некрозу, неоваскуляризації тощо [11]. Аналогічні дані отримані й у тварин з експериментальним стрептозотоциновим цукровим діабетом, в яких спостерігались гістологічні ознаки ішемізації нервів на фоні інших проявів ушкодження нервової системи [36]. При діабетичній периферичній нейропатії також спостерігаються сегментарна демієлінізація, дегенерація аксонів і сполучних нервів. У симпатичних гангліях виявляють великі вакуолі, гігантські нейрони з явищами дегенерації, набухання дендритів. У симпатичних та парасимпатичних нейронах спостерігається потовщення, фрагментація та аргентофілія [35].

До метаболічної теорії можна віднести такі порушення обмінних процесів, як накопичення в нервових клітинах сорбітола та фруктози в результаті активації поліолового шляху обміну глюкози, глікозилювання білків нерва, гіперглікемію, зменшення вмісту міоїнозиту в нерві та зміни в метаболізмі поліфосфоїнозитидів

[37]. Крім того, при цукровому діабеті відбуваються такі порушення ліпідного обміну, як підвищення рівня холестерину, загальних ліпідів та ліпідів низької густини, та зниження рівня ліпопротеїдів високої густини, які свідчать про порушення структури й функції біологічних мембран [5], що призводить до розвитку дегенеративних процесів у нервовій тканині. До порушень ліпідного обміну при цукровому діабеті слід також віднести порушення метаболізму лінолінової та арахідонової кислот.

Заслугує також особливої уваги той факт, що значна гіперглікемія здатна безпосередньо викликати апоптоз нейронів, що підтверджується експериментально. Клінічні випробування показали, що гіперглікемія стимулює апоптоз у нейронах ганглія заднього корінця і шванівських клітинах. Спостерігається типове апоптичне ядро та ендоплазматичні зміни, причому ступінь прояву змін залежить від рівня глікемії [34].

Гіперглікемія призводить до підвищення активації поліолового шляху окиснення глюкози до 7-8% (у нормі 1%) [1]. Глюкоза пропорційно її концентрації в крові поступає в клітини інсулінонезалежних тканин, де вона, не зазнаючи фосфорилування, перетворюється під впливом ферменту альдозоредуктази в циклічний спирт – сорбітол. Останній за допомогою іншого ферменту – Д-сорбітол-6-фосфатдегідрогенази перетворюється у фруктозу, яка утилізується без участі інсуліну [19]. Ці ферменти локалізуються у цитоплазмі і знаходяться у багатьох тканинах, включаючи периферичні нерви. При збільшенні концентрації глюкози збільшується і швидкість продукції сорбітолу та фруктози. Сорбітол і фруктоза погано проникають через плазмолему й накопичуються в клітинах, підвищуючи гіперосмолярність, на підставі чого ґрунтується осмотична гіпотеза розвитку ДН. Згідно неї накопичення осмотично активного сорбітолу призводить до набряку ендотеліоцитів, капілярів, гліоцитів та нейроцитів, що проявляється порушенням внутрішньоклітинного метаболізму та аксоплазматичного току [1], а також до набряку шванівських клітин, набряку та наступної демієлінізації [17]. Проте той факт, що накопичення сорбітолу відбувається в мікромольних, а не в мілімольних концентраціях, свідчить про необхідність вишукувати інші шляхи впливу порушеного обміну сорбітолу [4].

Доказом поліолової теорії служать позитивні результати лікування ДН інгібіторами альдозоредуктази та сорбітдегідрогенази [29].

Проте за деякими даними, ступінь порушень швидкості проведення рухових нервів не пов'язана з рівнями сорбітолу і фруктози [28].

Перетворення глюкози в сорбітол відбувається за участю NADPH, наслідком чого є конкуренція з іншими NADPH-залежними реакціями. NADPH необхідний в організмі для окисного перетворення, яке веде до відновлення глутатіону та для синтезу жирних кислот і холестерину. Головним джерелом NADPH у більшості тканин є пентозофосфатний цикл, інтенсивність якого визначає співвідношення NADP/NADPH. Перетворення сорбітолу у фруктозу відбувається за участю NAD, що конкурує з гліколізом у гліцераальдегіддегідрогеназній реакції. Підвищення співвідношення NADP/NADPH веде до збільшення перетворення діоксиацетонфосфату в гліцерол-3-фосфат, пірувату в лактат та зменшення утворення 3-фосфогліцерату з гліцераальдегід-3-фосфату. Збільшення активності поліолового шляху призводить до збільшення активності фосфоглюконатного окисного шляху пентоз та збільшення утворення NADH, внаслідок чого можуть змінюватися співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар цитозолу [3].

Таким чином, одним з можливих патогенетичних факторів формування ДН може служити посилення оксидантного стресу, обумовлене активацією пероксидного окиснення ліпідів [16], оскільки, як вже було зазначено, у ході реакцій, що забезпечуються альдозоредуктазою, використовується значна кількість відновленої форми NADH, необхідного для нормального функціонування глутатіонової антиоксидантної системи. Глюкоза у присутності металів із перемінною валентністю здатна утворювати кетоальдегіди, вільно-радикальні форми кисню, що змінюють структуру білка з утворенням перехресних сполук між білковими молекулами і втратою їхньої функції. Активація глікозилювання призводить до дезінтеграції структурних білків мембран, що сприяє їх пероксидній деградації.

Існує також гіпотеза недостатності міоїнозитулу [11]. У нормі в периферичному нерві підтримується 90-100-кратний градієнт концентрації міоїнозитулу в системі тканина-плазма. При діабеті в периферичних нервах цей градієнт знижений. Все це супроводжується зменшенням у тканинах фосфоїнозитидів і обумовлює зменшення гідролізу фосфатидилінозитолдифосфату та уповільнення утворення

діацилгліцеролу, внаслідок чого порушується активація протеїнкінази С, активатором якої він є, що призводить до зменшення активності і супроводжується зменшенням активності Na^+ , K^+ -АТФази нервів [30].

Останнім часом значну роль у патогенезі ДН відводять тріозофосфатам, простацикліну та оксиду азоту. Враховуючи вазодилататорну здатність простацикліну та оксиду азоту можна передбачити посилення ішемізації внаслідок їх нестачі при цукровому діабеті [23].

Порушення швидкості проведення імпульсів та збудливості нервових клітин, розвиток більшового синдрому та наявність гіперестезій, парестезій та дизестезій на фоні втрати більшової чутливості без сумніву вказує на те, що однією з патогенетичних ланок їх розвитку є порушення іонного гомеостазу, зокрема іонного кальцієвого гомеостазу, оскільки іони Ca^{2+} необхідні клітинам для регуляції їх росту, процесів диференціювання та здійснення своїх функцій, причому спектр їх дії надзвичайно широкий.

Експериментальне дослідження моделей цукрового діабету [2] показало, що діабетична патологія супроводжується істотними порушеннями обміну Ca^{2+} в периферичних та центральних структурах нервової системи. Ступінь виявлених змін корелює з розвитком функціональних порушень у сенсорних шляхах, характерних для ДН, а саме зміною характеру проведення аферентних імпульсів та їх синаптичної передачі на вищій ланці мозкових структур. Зазначені порушення проявляються переважно у зміні кінетики кальцієвих сигналів, що виникають у цитозолі нейронів при їх збудженні та обумовлені характером та тривалістю останнього. Вони більш значні в нейронах периферичних ланок сенсорних шляхів, переважно ноцицептивних. Представляє значний інтерес робота Ristic H. et al. (1998), у ході якої виявлено, що сироватка від діабетичних щурів впливає на кальцієві канали в первинних сенсорних нейронах, на підставі чого дослідники заключають, що вона містить аутоімунний імуноглобулін, який відповідає за подібний ефект [32].

Таким чином, у літературі накопичено чимало даних щодо можливих патогенетичних механізмів розвитку ДН. Всі розглянуті теорії підтверджені дослідженнями і мають право на існування. Проте можна заключити, що питання механізму ураження нервової системи при діабеті остаточно не вивчено, а нові факти стосовно нього ставлять більше запитань, ніж дають відповідей. З проведеного нами аналізу можна дійти висновку, що генез ДН носить мультифакторіальний характер, що вимагає такого ж всебічного підходу до її патогенетичної корекції та профілактики.

- Література.** 1. Жабовоов Г.Д., Скрипник Р.А., Витозская О.П. Применение изодибута в лечении оптической нейропатии, обусловленной сахарным диабетом // Фармакологічний вісник. – 2000. – №3. – С.31-33. 2. Костюк О.П. Зміни кальцієвого гомеостазу в нервових клітинах при розвитку діабетичних нейропатій: Автореф дис. д. мед. н.:14.01.14 / Ін-т. ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України.-К.,1999. – 35 с. 3. Куммеровська Т.М. Діабетична нейропатія // Ендокринологія. – 1999. – №2. – С. 159-167. 4. Науменко В.Г. Берлігтон в лечении диабетической нейропатии // Український медичний часопис. – 1999. – Т.6. №14. – С.98-102. 5. Татьянаенко Л.В., Шапошникова Г.И., Гулевская Т.Г. и др. Гормонально-метаболические сдвиги при возникновении диабетических ангиопатий // Вопр. мед. химии. – 1998. – № 44. – С.55-62. 6. Apfel S.C. Hypoglycaemic neuropathy in BB/Wor rats treated with insulin implants: electron microscopic observations // Acta Neuropathol (Berl). – 1998. – V.96, N2. – P.151-156. 7. Apfel S.C. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy // Eur Neurol. – 1999. – V.15, N41. – P.27-34. 8. Chao M.V. Neurotrophin receptors: a window into neuronal differentiation // Neuron. – 1992. – V.9. – P.583-593. 9. Curtis R., Adryan K., Stark J.L. et al. Retrograde axonal transport of LIF is increased by peripheral nerve injury: correlation with increased LIF expression in distal nerve // Neuron. – 1994. – V.14. – P.28-35. 10. Diemel L.T., Cai F., Anand P. et al. Increased nerve growth factor mRNA in lateral calf skin biopsies from diabetic patients // Diabet Med. – 1999. – V.15, N2. – P.113-118. 11. Dyck P.J., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // Neurology. – 1999. – V. 57, N9. – P. 2113-2121. 12. Ejskjaer N., Arif S., Dodds W. et al. Prevalence of autoantibodies to autonomic nervous tissue structures in Type 1 diabetes mellitus // Diabet Med. – 1999. – V.15, N7. – P. 544-549. 13. Forsblom C.M., Sane T., Groop P.H. et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4 // Diabetologia. – 1998. – V.48, N11. – P. 1253-1262. 14. Freeman R. Human studies of recombinant human nerve growth factor and diabetic peripheral neuropathy // Eur Neurol. – 1999. – N15. – P. 20 – 26. 15. Greene D.A., Lattimer S.A., Sima A.F. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositides and Na^+ - K^+ -ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? // Diabetes. – 1988. – N37. – P.688-693. 16. Greene D.A., Stevens M.J., Obrosova I. et al. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy // Eur J Pharmacol. – 1999. – V.48, N11. – P.217-223. 17. Griffey R.H., Eaton R.P., Sibbitt R.R. et al. Diabetic neuropathy: structural analysis of nerve hydration by magnetic resonance spectroscopy // JAMA. – 1998. – N260. – P. 2872-2878. 18. Hafner J., Burg G. Dermatological aspects in prevention and treatment of the diabetic foot syndrome // Schweiz Rundsch Med Prax. – 1999. – V. 39, N6. – P.1170-1177. 19. Hasegawa G., Obayashi H., Kitamura A. et al. Increased levels of aldose reductase in peripheral mononuclear cells from type 2 diabetic patients with microangiopathy // Diabetes Res Clin Pract. – 1999. – V.15, N3. – P.9-14. 20. Hogikyan R.V., Wald J.J., Feldman E.L. et al. Acute effects of adrenergic-mediated ischemia on nerve conduction in subjects with type 2 diabetes // Metabolism. – 1999. – V.48, N 4. – P.495-500. 21. Ibrahim S., Harris N.D., Radatz M. et al. A new minimally invasive technique to show nerve ischaemia in diabetic neuropathy // Diabetologia. – 1999. – V.42, N6. – P. 737-742. 22. Kaur G., Bhard-

waj S.K. The impact of diabetes on CNS. Role of bioenergetic defects // *Mol Chem Neuropathol.* – 1998. – V.35, N1-3. – P.119-131. 23. Kihara M., Mitsui M.K., Mitsui Y. et al. Altered vasoreactivity to angiotensin II in experimental diabetic neuropathy: role of nitric oxide // *Muscle Nerve.* – 1999. – V.15, N7. – P. 920-925. 24. Klemm T., Paschke R. Possible genetic causes for late complications of diabetes mellitus // *Med Klin.* – 2000. – V.95, N1. – P. 31-39. 25. Lauria G., McArthur J.C., Hauer P.E. et al. Neuropathological alterations in diabetic truncal neuropathy: evaluation by skin biopsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1998. – V.57, N5. – P.762-766. 26. Melton L.J., Dyck P.J. Epidemiology // *Diabetic rats // J Peripher Nerv Syst.* – 1999. – V.353, N1. – P.13-18. 27. Morano S., Tiberti C., Cristina G. et al. Autoimmune markers and neurological complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Hum Immunol.* – 1999. – V.48, N10. – P. 848-854. 28. Ng D.T., Lee F.K., Song Z.T. et al. Effects of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetic mice // *Diabetes.* – 1998. – V. 47, N6. – P.961-966. 29. Obrosova I.G., Fathallah L., Lang H.J. et al. Evaluation of a sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study // *Diabetologia.* – 1999. – V.42, N10. – P. 1187-1194. 30. Rabini R.A., Galassi R., Fumelli P. et al. Reduced Na⁺-K⁺-ATPase activity and plasma lysophosphatidylcholine concentrations in diabetic patients // *Diabetes.* – 1994. – N. 43. – P. 915-919. 31. Raccach D., Jannot M.F., Dufayet de la Tour D. et al. Relationship between neuropathy, hypertension and red blood cell Na/K ATPase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Metab.* – 1999. – V.25, N1. – P. 35-42. 32. Ristic H., Srinivasan S., Hall K.E. et al. Serum from diabetic BB/W rats enhances calcium currents in primary sensory neurons // *J. Neurophysiol.* – 1998. – V. 48, N3. – P.1236-1244. 33. Ritz M.F., Lechner Scott J., Scott R.J. et al. Characterisation of autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies // *J Neuroimmunol.* – 2000. – V.104, N2. – P.155-163. 34. Russell J.W., Sullivan K.A., Windebank A.J. et al. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes // *Neurobiol Dis.* – 1999. – V.6, N5. – P.347-363. 35. Schramm E., Wagner M., Nellessen U. et al. Ultrastructural changes of human cardiac atrial nerve endings in diabetes mellitus // *Eur J Clin Invest.* – 2000. – V.30, N4. – P. 311-316. 36. Walker D., Carrington A., Cannan S.A. et al. Structural abnormalities do not explain the early functional abnormalities in the peripheral nerves of the streptozotocin diabetic rat // *J. Anat.* – 1999. – V. 48, N4. – P.419-427. 37. Williamson J.R., Chang K., Frangos M. et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // *Diabetes.* – 1993. – N. 42. – P. 801-813. 38. Zochodne D.W., Cheng C. Diabetic peripheral nerves are susceptible to multifocal ischemic damage from endothelin // *Brain Res.* – 1999. – V.48, N1-2. – P.11-17.

MODERN CONCEPTIONS OF PATHOGENESIS OF DIABETIC NEUROPATHIES

N.V.Pashkovska, V.M.Pashkovskyi, I.I.Bilous

Abstract. The information pertaining the pathogenesis of the origin of complications on the part of the nervous system with diabetes mellitus has been generalized on the basis of bibliography data.

Key words: diabetes, diabetic neuropathy, pathogenesis

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.11.2000 року