

УДК 616.379-008.64-06:616.8]-092

С.О. Якобчук, А.Г. Іфтодій, О.Б. Колотило, О.П. Москалюк

ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. В огляді літератури наведені сучасні уявлення про патогенез діабетичної полінейропатії, знання і узагальнення якого є необхідною складовою етіопатогенетичного лікування даної патології.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, патогенез.

Розповсюдженість діабетичної полінейропатії (ДПН), як найбільш частоті форми цукрового діабету (ЦД), велика і, за даними різних авторів, коливається від 15,5 до 77,6 % [7, 8, 12].

Згідно з угодою, прийнятою у Сан-Антоніо [15], неврологічні порушення при ЦД розподіляють на такі основні групи:

1. Субклінічну нейропатію, яка характеризується наявністю порушень при проведенні електродіагностичних і кількісних сенсорних досліджень;
2. Дифузну клінічну нейропатію з дистальними симетричними сенсорно-руховими й автономними синдромами:
 - проксимальна моторна нейропатія;
 - дистальна симетрична полінейропатія;
 - діабетична нейропатія дрібних нервових волокон;
 - гостра больова нейропатія;
 - хронічна больова нейропатія;
 - діабетична нейропатія великих нервових волокон (магістральних волокон);
 - фокальні синдроми [1, 13].

В основі цього небезпечного ускладнення лежать метаболічні, судинні, нейротрофічні та імунні зміни [4].

У патогенезі ДПН мають значення різні патофізіологічні механізми. Метаболічні та судинні розлади виявляють спочатку у вигляді зворотних функціональних змін нервів, які згодом стають незворотними морфологічними ушкодженнями. Розрізняють:

- демієлінізуючий тип ушкоджень (вогнищеві зміни мієлінових оболонок без порушення аксона зі зменшенням швидкості нервової провідності);
- аксональний тип (дегенерація основного циліндра з порушенням транспортування з аксона в плазму крові важливих елементів, що призводить до незворотної деградації дистального відділу нейрона);
- змішані форми (спостерігають найчастіше) [6, 13, 16].

Відповідно до сучасних уявлень, безперечним провідним уражаючим фактором при ДПН є тривала гіперглікемія. Гіперглікемія, як основний чинник патогенезу діабетичних ускладнень, зумовлює численні структурні та метаболічні зміни в центральній та периферичній нервовій системі.

За участі внутрішньоклітинних медіаторів (NO , O_2^- , ONOO^-) індукуються розвиток оксидативного стресу, посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), посттрансляційної та окисної модифікації білків, активується поліоловий шлях обміну глюкози [10].

Дисфункції нервової системи за ЦД пов'язані також з інгібуванням активності Na^+ , K^+ - АТФази та порушенням нейротрансмісії. Крім того, у розвитку ЦД та його ускладнень важливе місце посідають процеси вільнорадикального пошкодження макромолекул, у тому числі структурних компонентів хроматину. Репарація розривів ДНК, викликаних вільними радикалами, пов'язана з активацією полі-АДФ-рибозилування ядерних білків. Незважаючи на особливу фізіологічну роль основного ферменту рибозилування клітинних ядер полі-АДФ-рибозополімерази (ПАРП) у процесах репарації, транскрипції, реплікації, рекомбінації ДНК, модифікації структури хроматину, регуляції клітинної проліферації та генної експресії, останнім часом також наголошується на опосередкованому ПАРП механізмі індукції апоптичної або некротичної загибелі клітин за деяких патологій, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях. [11].

Широко розповсюдженою є "осмотична гіпотеза" розвитку ДПН, згідно з якою нагромадження осмотично активного сорбітолу в лемцитах супроводжується їх набуханням, набряком і подальшою демієлінізацією [3].

Існує також гіпотеза недостатності міоїнозиту. Міоїнозитол (МІ) – субстрат для синтезу мембранного фосфатидилінозиту – ендогенного регулятора мікросомальної Na^+ , K^+ - АТФази. Тривале зменшення концентрації внутрішньоклітинного МІ при ЦД призводить до зменшення фосфоінозитидів у мембрані та пригнічення активності Na^+ , K^+ - АТФази. Встановлено, що у хворих на ДПН концентрація МІ в цереброспінальній рідині нижча, ніж у пацієнтів без цього ускладнення. Існує думка, що порушення метаболізму МІ є наслідком посилення активності сорбітолового шляху і, можливо, таким чином впливає на функцію периферичної нервової системи при ЦД [7, 8].

В умовах гіпоксії, паралельно зі змінами енергетичного обміну, спостерігається порушення енергетичного балансу в тканинах, що супроводжується низкою деструктивних змін клітинних елементів, дезорієнтацією клітинних струк-

тур, набуханням мітохондрій, дезорієнтацією молекулярної гетерогенності протоплазми. Цілком імовірно, що ці зміни є результатом порушення активного транспорту іонів через мембранні структури клітин [2].

Неферментативне глікозилювання білків супроводжується структурно-метаболическими змінами в нервах, що призводить до порушень функціональної активності нервової системи. Хронічна гіперглікемія посилює неферментативне глікозилювання білків, включаючи білки периферичних нервів, зокрема тубулін, що призводить до порушення їх функції [18].

Останнім часом особлива увага в патогенезі ДПН приділяється автоімунним механізмам. Підтверджено наявність у хворих на ЦД 1-го типу органоспецифічних, комплементфіксуючих аутоантитіл до антигенів мозкового шару наднирникових залоз і гангліїв симпатичної нервової системи. Виявлені антитіла до негативно заряджених фосфоліпідів, які є складовою частиною нервових клітин, а також до гангліозидів, рівень яких корелює зі ступенем вираженості ортостатичної гіпотонії. Особливе значення надається також антитілам до інсуліну, які мають перехресну реакцію з фактором росту нервів. Нейтралізація фактору росту нервів антитілами до інсуліну, можливо, і є додатковою причиною тяжкості і швидкого прогресування ДПН при 2-му типі ЦД. Також інсулін виступає нейротропним фактором як безпосередньо, так і через інсуліноподібні фактори росту (ІРФ I і II), а також через інші фактори, зокрема росту нервів [7, 19].

ЦД супроводжується порушенням метаболізму ряду водо- і жиророзчинних вітамінів та коферментів. Недостатність вітамінів групи В також може сприяти розвитку нейропатії. Нервова тканина належить до інсулінонезалежних тканин і використовує для реалізації своєї функції майже виключно енергію, що звільняється при окисненні вуглеводів [5].

Не втратила своєї актуальності і була однією з перших гіпотез розвитку ДПН - судинна теорія, згідно з якою мікроангіопатія судин *vasa nervorum* є основною причиною порушень стану нервової системи при ЦД. У хворих на ЦД спостерігається характерне потовщення стінки ендоневральних капілярів, яке більш виражене, ніж зміни епіневральних судин [14].

Деякі автори виявляють пряму залежність між давністю ЦД і ступенем вираженості мікроциркуляторних розладів. Система мікроциркуляції виявляється найбільш чутливою до метаболических змін, які характерні для ЦД, і вже в субклінічну стадію захворювання супроводжується сповільненням тканинного кровотоку в кінцівках, зниженням напруги кисню в тканинах із розвитком дисциркуляторної гіпоксії і в периферичному нейро-моторному апараті. Тому, без сумніву, роль судинного фактору в патогенезі ДПН можна вважати визначальною. Початкові (латентні) прояви ДПН виникають у половини спостережень, на базі

вже сформованих морфоструктурних змін у периферичних нервах і судинах дрібного, середнього калібру, переважно нижніх кінцівок [9, 24].

У патогенезі ДПН значне місце відводиться ішемії. У хворих на ЦД виявлені органічні зміни капілярів периферичних нервів, причому ступінь ендоневральних порушень корелювала з тяжкістю перебігу нейропатії [21, 23].

На сьогоднішній день накопичується все більше доказів на користь того, що вільнорадикальний стрес посідає одне з провідних місць у патогенетичних механізмах розвитку ДПН. Оксидативний стрес (ОС) – це порушення в організмі балансу між прооксидантами та системою антиоксидантного захисту, який у різному ступені вираженості супроводжує дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність, які являють собою один з обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень ЦД. ОС є невід'ємною часткою метаболических порушень, які ініціюють численні механізми розвитку пізніх ускладнень ЦД [18].

ОС – це стан, який характеризується збільшеною активністю токсичних похідних кисню внаслідок порушення рівноваги між продукцією і усуненням останніх. Прогресування патофізіологічних порушень супроводжується дисбалансом про- і антиоксидантних процесів, інтегральності системи “клітина – тканина”. Надлишок вільних радикалів призводить до оксидації і пероксидації ліпідів, порушення структурно-функціонального стану білків, нуклеїнових кислот та інактивації ряду ферментів. Одним із наслідків ОС може бути зниження рівня АТФ, збільшення концентрації Ca^{2+} в клітині, підвищена проникність мембран клітин [22].

ОС при ЦД може бути наслідком кількох механізмів: а) підвищеного утворення реактивних оксидантів, які утворюються при окисненні як самих вуглеводів, так і вуглеводів у комплексі з різними білками, а також у результаті автоокиснення жирних кислот у тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину; б) зниження активності антиоксидантної системи в організмі, яка представлена глутатіоном, глутатіонпероксидазою, каталазою, супероксиддисмутазою, вітамінами К, Е і С та іншими антиоксидантами (таурин, каротен, сечова кислота та убіквінол); в) порушення ферментів поліолового обміну глюкози, мітохондріального окиснення, обміну простагландинів і лейкотриєнів та зниження активності гліоксалази; г) порушення концентрації або обміну глутатіону та іонів деяких металів [20].

Навіть у хворих із вперше виявленим ЦД 1-го типу спостерігаються початкові порушення стану автономної нервової системи у вигляді послаблення тону симпатичного і парасимпатичного її відділів, зниження активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної і гуморальної регуляції, що в деяких осіб вже досягає статусу кардіоваскулярної автономної нейропатії. Чинниками ризику виникнення ранніх проявів діабетичної автономної нейро-

патії є обтяжлива за ЦД спадковість, запізнілий початок інсулінотерапії, виражені порушення вуглеводного та жирового обмінів [17, 19].

Таким чином, патогенез ДПН дуже багатогранний, що потребує від лікарів ретельного вивчення всіх його ланок і врахування їх при лікуванні даної категорії пацієнтів. Ефективною профілактикою ДПН має бути адекватний метаболічний контроль ЦД.

Література

1. Алексеева Е.А. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненных форм диабетической стопы / Е.А. Алексеева // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2011. – № 2. – С. 51-54.
2. Барінов Е. Ф. Молекулярні механізми порушення регуляції інос моноцитів у хворих при синдромі діабетичної стопи / Е. Барінов, О. Сулаєва, М. Барінова. – 2010 // Клін. хірургія. – 2010. – № 4. – С. 40-44.
3. Біляєва О.О. Вплив апікаційних сорбентів нового покоління на результати комплексного лікування хворих з синдромом діабетичної стопи / О.О. Біляєва, В. Нешта, В. Курилишин // Клін. хірургія. – 2009. – № 5. – С. 35-37.
4. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) / В.Б. Бреговский // Боль. – 2008. – № 1. – С. 29-34.
5. Леженко Г.О. Діабетична нейропатія: погляд на проблему та можливі шляхи її розв'язання / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Дит. лікар. – 2009. – № 1. – С. 42-54.
6. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В. Оболенский, Т. Семенова, П. Леваль [и др.] // Міжнар. ендокринол. ж. – 2010. – № 3. – С. 32-42.
7. Паньків В.І. Діабетична полінейропатія: патогенез, клініка, діагностика, підходи до лікування / В.І. Паньків // Здоров'я України. – 2008. – № 20. – С. 21-25.
8. Паньків В.І. Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет / В.І. Паньків // Прак. ангіол. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
9. Сучасні методи лікування гнійно-некротичних ускладнень у хворих на цукровий діабет / В.П. Польовий, Б.О. Мільков, С.Ю. Каратєєва [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 104-108.
10. Росул М.В. Ефективність озонотерапії у хворих з виразковими ураженнями стоп на тлі цукрового діабету / М.В. Росул, Б.М. Пацкань // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – № 2. – С. 291-293.
11. Скрипко В.Д. Клінічно-морфогістохімічна діагностика життєздатності кінцівки у хворих на синдром діабетичної стопи з критичною ішемією та його лікування / В.Д. Скрипко // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 79-83.
12. Тронько Н.Д. По матеріалам 42-го конгреса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета / Н.Д. Тронько // Здоров'я України. – 2006. – № 21. – С. 10-11.
13. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) – study protocol and patient characteristics at baseline / P. Bramlage, C. Binz, K. Anselm Gitt [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2010. – Vol. 9. – P. 53.
14. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion / L. Catherine // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 2. – P. 340-344.
15. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy / American Diabetes Association, American Academy of Neurology // Diabetes Care. – 1988. – Vol. 11, № 2. – P. 592-597.
16. Curtis Triplitt Improving Treatment Success rates for Type 2 diabetes: recommendations for a changing environment // Am. J. Manag. Care. – 2010. – Vol. 16. – P. 195-200.
17. De Fronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus / R.A. De Fronzo // Diabetes. – 2009, Apr. – Vol. 58 (4). – P. 773-95.
18. Huizinga M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centred Review / M. Huizinga, A. Peltier // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 6-15.
19. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 17-30.
20. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis / G. Scherthaner, A.H. Barnett, D.J. Betteridge [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1258-1269.
21. Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification / J.A. Schmittziel, C.S. Uratsu, A.J. Karter [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2008. – Vol. 23 (5). – P. 588-594.
22. Wright E.E. Jr. In support of an early polypharmacy approach to the treatment of type 2 diabetes / Jr. E.E. Wright, A.H. Stonehouse, R.M. Cuddihy // Diabetes Obes Metab. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P. 929-940.
23. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky [et al.] // Diabetes Care. – August, 2009. – Vol. 32. – P. 1479-1484.
24. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 / D. Ziegler, W. Rathmann, T. Dickhaus [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 464-469.

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

С.А. Якобчук, А.Г. Ифтодий, А.Б. Колотило, А.П. Москалюк

Резюме. Библиографический обзор посвящен современным представлениям о патогенезе диабетической полинейропатии, знания и обобщение которых является необходимым компонентом для этиопатогенетического лечения осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, патогенез.

PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

S.O. Yakobchuk, A.H. Iftodii, O.B. Kolotylo, O.P. Moskaliuk

Abstract. A bibliographical review deals with modern concepts of the pathogenesis of diabetic polyneuropathy, whose knowledge and generalization is an indispensable component for etiopathogenetic treatment of the pathology in question.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pathogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 142-145

Надійшла до редакції 23.04.2012 року