

Гайнутдинова А.Р.,

студент

6 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Юсупов Б.Р.,

студент

6 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИЯ

***Аннотация:** Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия является одним из частых осложнений сахарного диабета: вероятность развития увеличивается пропорционально продолжительности диабета. Двухсторонняя боль в конечностях, онемение и парестезии клинически проявляются у пациентов с ДПН. В настоящее время иницирующими факторами ряда патофизиологических изменений при ДПН считаются гипергликемия, дислипидемия и нарушение сигнальных путей инсулина. В статье будут рассмотрены пути протеинкиназы C, полиоловый и AGE-путь.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая периферическая нейропатия, пути патогенеза ДПН, терапия ДПН.*

***Abstract:** Diabetic distal symmetric polyneuropathy is one of the frequent complications of diabetes mellitus: the probability of development increases in proportion to the duration of diabetes. Bilateral limb pain, numbness and*

paresthesias are clinically manifested in patients with DPN. Hyperglycemia, dyslipidemia and impaired insulin signaling pathways are currently considered to be the initiating factors for several pathophysiological changes in DPN. In this article the protein kinase C, polyol and AGE pathways will be discussed.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, pathogenesis pathways of DPN, therapy of DPN.*

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее частых хронических осложнений сахарного диабета наряду с диабетической ретинопатией, диабетической стопой и диабетическими сердечно-сосудистыми осложнениями. Заболевание может поражать как центральные, так и периферические нервы. Поскольку число пациентов с диабетом во всем мире продолжает расти, ДН становится глобальной проблемой здравоохранения [1].

Самым частым проявлением ДН является дистальное симметричное онемение конечностей с потерей чувствительности. Примерно у 20% людей с диабетом из-за ДН может также развиваться нейропатическая боль. Распространенные типы боли включают жгучую, острую боль с последующим зудом, гипералгезией. Помимо этого, сочетание гипергликемии и метаболических нарушений наносит вред иммунной системе организма, снижая его резистентность. Текущие исследования рассматривают ДН как наиболее распространенную причину нетравматической ампутации нижних конечностей в большинстве стран с высоким уровнем дохода [2].

Этиология и патогенез ДН до сих пор не ясны, но в настоящее время считается, что они, главным образом, связаны с рядом патофизиологических процессов, вызванных гипергликемией, дислипидемией и резистентностью к инсулину, что впоследствии вызывает изменения в функции митохондрий, воспаление, окислительный стресс, транскрипцию и экспрессию

специфических генов - в конечном итоге происходит повреждение нейронально-глиальных клеток. В повреждении аксонов и миелиновой оболочки принимает участие гликолиз в митохондриях: это приводит к избыточной продукции активных форм кислорода (АФК) и функциональным и метаболическим нарушениям в нервных клетках. Кроме того, некоторые широко используемые клинические препараты, такие как ингибиторы протонной помпы и метформин, которые обычно используются у пациентов с диабетом, также могут вызывать/усугублять ДПН, вызывая дефицит витамина В12 [3]. Исследования показали, что почти у половины всех людей с диабетом развивается периферическая нейропатия, причем этот процесс часто начинается на ранних стадиях диабета. Степень и скорость прогрессирования зависят от ряда факторов: возраста пациента, сколько лет длится диабет, уровня глюкозы в крови [4]. Благодаря последним достижениям в диагностике существует тенденция к дальнейшему увеличению диагностированных пациентов с ДПН с помощью измерения нервной проводимости [5].

ДПН возникает в результате окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и других метаболических нарушений. Гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и микрососудистые нарушения являются основными факторами, приводящими к ДПН. Гипергликемия и дислипидемия могут запускать путь ПКС (протеинкиназы С), полиоловый путь, путь AGE (конечных продуктов гликирования), путь гексозамина и путь PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase). Инсулиновые пути, микрососудистые нарушения вызывают негативные эффекты, включая воспаление, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [6]. В данной статье подробно будут рассмотрены пути протеинкиназы С, полиоловый и AGE - путь.

Путь протеинкиназы С.

Гликолиз активно участвует в метаболизме глюкозы и является фундаментальным процессом в таких путях, как путь ПКС и путь AGE. Глюкоза транспортируется в клетки с помощью Glut-1 и Glut-3 для участия в гликолизе. Во время этого процесса глюкоза постепенно фосфорилируется и метаболизируется, что приводит к образованию глюкозо-6-фосфата, фруктозо-6-фосфата, глицеральдегид-3-фосфата и пирувата. Из-за диабета уровень глюкозы в крови аномально повышается, и промежуточный глицеральдегид-3-фосфат может превращаться в диацилглицерин (ДАГ), который активирует нейрональный путь ПКС. Кроме того, глюкозо-6-фосфат подвергается гликолизу с образованием пирувата, входящего в митохондриальный цикл Кребса с образованием НАДН и ФАДН₂, а затем окисляется с образованием АТФ. Он обеспечивает условия для активации пути ПКС [7].

Активация ПКС вызывает активацию и фосфорилирование АТФазы, запуская различные метаболические повреждения и нарушения, такие как изменение факторов роста эндотелия сосудов и их вазоконстрикция, нарушение нормального метаболизма организма. Например, в аномальных обстоятельствах уникальный метаболический запас клеток, необходимый для нормального регулирования выработки и секреции инсулина, нарушается, и активация пути ПКС может повлиять на нормальный метаболизм в организме. Также путь ПКС влияет на нормальное регуляторное действие гуанозина на глиальные клетки, снижает жизнеспособность глиальных клеток и поглощение глутамата, а также увеличивает выработку активных форм кислорода, что приводит к окислительному повреждению [8].

Полиоловый путь.

Ранняя неврологическая дисфункция отражается в накоплении сорбитола в аксонах и нарушении функции Na/K-АТФазы. Конкретный

механизм заключается в превращении избытка глюкозы в сорбитол под действием альдозоредуктазы. Увеличение содержания сорбитола может нарушить осмотический баланс клеток. Это приводит к осмотическому стрессу и компенсаторному оттоку инозитола и таурина. Потеря инозитола приводит к повреждению нормальной функциональной структуры нервных клеток. Чрезмерная активация полиолового пути способствует возникновению нейропатии. Увеличение производства АФК приводит к окислительному стрессу. Затем сорбитол превращается во фруктозу под действием сорбитдегидрогеназы. Исследования на мышах с диабетом и людях с диабетом показывают, что сорбитол, фруктоза и другие промежуточные соединения полиольного пути способствуют окислительному повреждению у животных и пациентов, что приводит к нейропатии [9].

Конечные продукты гликирования (КПГ) AGE - путь.

Когда белки и липиды подвергаются воздействию высокого уровня сахара в крови, они образуют гетерогенные молекулы с высоким уровнем реакционной способности, известные как конечные продукты гликирования. AGE связываются с рецепторами конечных продуктов позднего гликирования, активируя хемотаксические факторы и провоспалительные маркеры, например, NF- κ B, ФНО- α , и интерлейкины 2,6,8,10, запуская нижестоящие пути, которые приводят к воспалительным реакциям. Таким образом, накопление КПГ приводит к ряду воспалительных реакций и вызывает микрососудистое повреждение и дисфункцию глиальных клеток. В то же время он также активирует НАДФН-оксидазу и увеличивает выработку АФК. Сгенерированные АФК также будут способствовать процессу производства AGE. Аномально высокие уровни АФК в клетках в течение длительного периода постепенно усугубляют необратимый окислительный стресс, приводящий к гибели клеток [10]. В настоящее время появляется все больше

данных, свидетельствующих о том, что накопление КППГ независимо связано с ДН, а терапевтический эффект электроакупунктуры на ДН также показывает снижение КППГ и уменьшение нейропатической боли. Снижение образования и накопления КППГ — одно из направлений лечения ДН [11].

Скрининг ДПН включает подробный сбор анамнеза, тщательный осмотр нижних конечностей, оценка субъективных симптомов по опросникам и шкалам (Neuropathy Impairment Score) неврологическое обследование и электрофизиологическое исследование (ЭМГ). Для лечения ДПН в клинической практике используются различные препараты, которые по действию можно классифицировать на препараты, облегчающие симптомы, и терапевтические препараты, воздействующие на патогенез. Не существует лекарств, способных обратить вспять прогрессирование ДПН. При хронической боли, которая часто связана с ДПН, современные клинические варианты включают противосудорожные препараты (прегабалин, габапентин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (дулоксетин). Препаратами первой линии, наиболее часто рекомендуемыми для лечения болезненной ДСПН, являются $\alpha 2$ - δ лиганд (габапентин и прегабалин). Другие препараты, используемые для улучшения симптомов, включают препараты для улучшения микроциркуляции (простагландины, никотиновая кислота, пентоксифиллин), нейротрофические препараты (метилкобаламин), препараты для улучшения клеточного энергетического метаболизма, препараты для борьбы с окислительным стрессом (альфа-липоевая кислота), ингибиторы активности альдозоредуктазы (толрестат, олредаза), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Многие исследования показали, что эти препараты, отдельно или в сочетании с другими препаратами, могут способствовать регенерации периферических нервов и улучшать клинические симптомы у пациентов с ДПН. Нефармакологические методы лечения

включают психологическую поддержку, иглоукалывание, физиотерапию и чрескожную электрическую стимуляцию нервов или мышц [12].

Использованные источники:

1. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* (2016) 31(1):5–20.

2. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Compendia* (2018) 2018(2).

3. Miller JW. Proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr* (2018) 9(4):511s–8s.

4. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *Br Med J* (2019) 365:l1108.

5. Kirchmair R, Weisman A, Bril V, Ngo M, Lovblom LE, Halpern EM, et al. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PloS One* (2013) 8(3): e58783.

6. DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Int Assoc Study Pain* (2019) 160 (Suppl 1):S17–s22.

7. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in b-cells. *Mol Metab* (2017) 6(9):958–73.

8. Dal-Cim T, Poluceno GG, Lanznaster D, de Oliveira KA, Nedel CB, Tasca CI. Guanosine prevents oxidative damage and glutamate uptake impairment induced

by oxygen/glucose deprivation in cortical astrocyte cultures: involvement of A(1) and A (2A) adenosine receptors and PI3K, MEK, and PKC pathways. *Purinergic Signal* (2019) 15(4):465–76.

9. Langer HT, Afzal S, Kempa S, Spuler S. Nerve damage induced skeletal muscle atrophy is associated with increased accumulation of intramuscular glucose and polyol pathway intermediates. *Sci Rep* (2020) 10(1):1908.

10. Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, Wu J, Willcox M. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *Ocular Surface* (2018) 16(1):45–57.

11. Wang X, Li Q, Han X, Gong M, Yu Z, Xu B. Electroacupuncture alleviates diabetic peripheral neuropathy by regulating glycolipid-related GLO/AGEs/RAGE axis. *Front Endocrinology* (2021) 12:655591.

12. Zhang Y, Fan D, Zhang Y, Zhang S, Wang H, Liu Z, et al. Using corneal confocal microscopy to compare Mecobalamin intramuscular injections vs oral tablets in treating diabetic peripheral neuropathy: a RCT. *Sci Rep* (2021) 11(1):14697.