

УДК 612.81

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ****Лопарева Анастасия Алексеевна**

Студентка ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(Россия, г. Екатеринбург)
na.lopareeva@gmail.com

Шабалдина Валерия Александровна

Студентка ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(Россия, г. Екатеринбург)
valeria.dream10@gmail.com

Гаврилова Ксения Андреевна

Ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г.
Екатеринбург)
kberiyakova@mail.ru

Аннотация

Диабетическая полинейропатия является частым осложнением, которое встречается примерно в 50% случаев у людей, страдающих сахарным диабетом. Понимание патогенеза формирования и развития заболевания играет важную роль в правильной постановке диагноза и выборе наиболее эффективного метода лечения. В статье рассматривается современное представление о патофизиологических механизмах развития полинейропатии в условиях метаболических нарушений связанных с сахарным диабетом, их виды.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, периферическая полинейропатия, патофизиология.

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIABETIC
POLYNEUROPATHY DEVELOPMENT****Lopareva Anastasia Alekseevna**

Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Ekaterinburg)
na.lopareeva@gmail.com

Shabaldina Valeria Alexandrovna

Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Ekaterinburg)
valeria.dream10@gmail.com

Gavrilova Ksenia Andreevna

Assistant, Department of Pathological Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, USMU, Ministry of Health of Russia (Ekaterinburg)
kberiyakova@mail.ru

ABSTRACT

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a common complication of diabetes, affecting approximately 50% of individuals with the condition. Understanding the pathophysiology of DPN formation and progression is crucial for accurate diagnosis and effective treatment selection. This article reviews the current understanding of the pathophysiological mechanisms underlying DPN development and its various forms.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, peripheral neuropathy, pathophysiology

Цель исследования: изучить особенности патофизиологических механизмов формирования диабетической полинейропатии.

Материалы и методы: анализ и систематизация научных публикаций.

Введение: Сахарный диабет (СД) – это глобальная проблема здравоохранения XXI века, масштабы которой неуклонно растут. Миллионы людей по всему миру страдают от этого хронического неинфекционного заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за период с 1980 по 2014 г. количество страдающих диабетом выросло со 108 миллионов до 422 миллионов человек, и в 2024 году это число также продолжает увеличиваться [2]. В основе СД лежит токсическое действие гипергликемии – повышенного уровня сахара в крови. Именно хроническая гипергликемия приводит к ряду серьезных осложнений.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – это поражение периферической нервной системы, субклиническое или имеющее клинические признаки, у больных сахарным диабетом при отсутствии других причин, которые способны вызвать специфический комплекс симптомов поражения функции периферического нерва [3].

Около 30% от всех полинейропатий приходится на долю ДПН и каждый третий диабетик страдает этим осложнением. ДПН – значимая проблема: она снижает качество жизни и увеличивает риск развития язвенных дефектов стоп, приводящих к ампутации. От 40 до 70% нетравматических ампутаций нижних конечностей происходят у больных сахарным диабетом с ДПН. Также существует прямая корреляция: чем дольше длительность диабета, тем выше вероятность развития ДПН [7].

Основная часть: Диабетическая нейропатия включает в себя четыре основных типа: периферическая, проксимальная, вегетативная и фокальная. Проксимальная поражает нервы в области бедер, ягодиц, нижних конечностей, проявляется болью и слабостью в пораженной области; чаще встречается у людей с диабетом 2 типа и пожилых. Вегетативная поражает нервы, контролирующие работу внутренних органов, и проявляется нарушениями работы сердца, пищеварения, дыхания, мочеиспускания, а также затрагивает половую функцию; может приводить к запорам, диарее, эректильной дисфункции и

ортостатической гипотензии. Фокальная чаще всего поражает черепно-мозговые нервы (III, IV, VI, VII) и периферические нервы (промежностный, суральный, бедренный, седалищный, срединный, локтевой) и проявляется острой болью, онемением и слабостью в пораженной области.

Самым распространённым типом является периферическая нейропатия, которая поражает дистальные отделы конечностей. Может проявляться онемением, покалыванием, жжением, болью и слабостью. Именно она является основной причиной язв стопы, инфекций и ампутаций [5].

В современных представлениях принято считать, что диабетическая полинейропатия является мультифакторным заболеванием, факторы которого сложно взаимодействуют между собой. Они влияют на клеточный метаболизм через активацию биохимических цепочек.

Начальный этиологический фактор в формировании диабетической нейропатии – это гипергликемия. Хронически повышенный уровень глюкозы в крови приводит к активации митохондриальных окислительных процессов, сопровождающихся повышенным образованием свободных радикалов. Эти высокореактивные молекулы способны повреждать различные клеточные структуры, включая белки, ДНК и липиды.

Нервные клетки обладают системой антиоксидантной защиты, нейтрализующей свободные радикалы. При ДПН наблюдается дисбаланс между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных систем, что приводит к оксидативному стрессу. Этот дисбаланс обусловлен снижением активности основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) и дефицитом антиоксидантных витаминов (витамин Е, витамин С).

Оксидативный стресс, вызванный гипергликемией, активирует каскад дополнительных повреждающих путей, которые вносят значительный вклад в нейродегенерацию. К этим путям относятся: 1) Повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ), токсичных соединений, образующиеся в результате неферментативного присоединения глюкозы к белкам, липидам и нуклеиновым кислотам; 2) Регуляция рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE), связывающих КПГ; 3) Активация альдозоредуктазы – фермента полиолового пути метаболизма глюкозы; 4) Активация циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), фермента, синтезирующего простагландины, которые могут усилить воспаление и боль; 5) Нарушение функции эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность сосудов; 6) Образование пероксинитрита, токсичного соединения, образующегося в результате взаимодействия супероксидного радикала с оксидом азота; 7) Нарушение функции Na^+/K^+ -АТФ-насоса – трансмембранного белка, поддерживающего электролитный баланс в клетках. Эти механизмы влияют на нейронную функцию при ДПН, приводя к нарушению проницаемости мембран нейронов, повреждению нейронов и дисфункции митохондрий.

Помимо прямого повреждения нейронов, гипергликемия, лежащая в основе диабетической полинейропатии, оказывает негативное влияние на функцию эндоплазматического ретикулума (ЭР) (органеллу, ответственную за синтез и сворачивание белков). Хронически повышенный уровень глюкозы в крови приводит к накоплению несвернутых или неправильно свернутых белков в просвете ЭР. Это состояние, известное как стресс ЭР, активирует *unfolded protein response* (UPR) – сигнальный каскад, направленный на восстановление нормальной функции ЭР. UPR включает в себя активацию транскрипционных факторов, которые инициируют синтез белков, участвующих в свертывании белков, деградации неправильно свернутых белков и аутофагии. При экстремальном или длительном стрессе ЭР, UPR может быть перегружен. Вместо восстановления нормальной функции ЭР нервных клеток, UPR запускает несколько

процессов апоптоза, приводящих к гибели нейронов: активация c-Jun N-терминальной киназы (JNK) (JNK – это белок-киназа, участвующая в сигнальном пути апоптоза), высвобождение запасов кальция в цитозоль (что нарушает нейротрансмиссию), деполяризация митохондриальной мембраны, высвобождение цитохрома C, расщепление procaspase (фермента, играющего ключевую роль в апоптозе).

Дополнительные данные свидетельствуют о том, что важную роль в диабетической полинейропатии играют вялое воспаление и нарушение биоэнергетики митохондрий в нейронах дорсальных корешков спинного мозга. Вялое воспаление – хроническое низкоуровневое воспаление, опосредованное активацией ядерного фактора κB (NF- κB) и его нисходящими эффектами. Активированный NF- κB повышает экспрессию провоспалительных цитокинов и усиливает оксидативный стресс, что усугубляет нейродегенерацию. Хроническая гипергликемия повреждает митохондрии в нейронах, снижая их способность производить энергию. HSP70 и CNTF играют роль в защите митохондрий от повреждений, но их уровни снижены при ДПН [6, 8].

Нарушение перфузии нервов, которое является следствием повреждения эндотелия сосудов и сужения их просвета, приводит к ишемии и гибели нервной ткани. А снижение уровней промежуточных продуктов гликолиза и цикла лимонной кислоты приводит к дефициту энергии в нейронах [1].

При ДПН также наблюдается повышение уровня ненасыщенных жирных кислот и высокий уровень циркулирующих жирных кислот, которые токсичны для нейронов и могут активировать воспалительные реакции. [7, 6]

Совместное действие всех факторов приводит к структурным изменениям в нервных волокнах. Возникают дегенеративные поражения аксонов под влиянием метаболических нарушений при СД. Развитие аксонопатии сопровождается нарушением аксонального транспорта – механизма доставки питательных веществ и других жизненно важных компонентов по длине аксона. Это проявляется дистальной атрофией и уменьшением количества как крупных, так и мелких миелинизированных нервных волокон.

Вследствие нарушений при ДПН также происходит накопление натрия в узлах Ранвье – участках нервного волокна, где происходит деполяризация и генерация нервного импульса. Это снижает активность Na-K-АТФазы, фермента, ответственного за выведение ионов натрия из узлов Ранвье. В результате блокируется деполяризация нервных волокон, что приводит к снижению скорости проведения импульса. Локальный отек, вызванный накоплением натрия, усиливает аксоглиальное разъединение и потерю кальциевых каналов. Аксоглиальные соединения – это мостики, образованные перекрещенными волокнами, соединяющие конечные миелиновые петли с аксолеммой. Эти изменения являются стартовой точкой сегментарной демиелинизации, что, в свою очередь, замедляет проведение нервного импульса и обуславливает клинические проявления ДПН.

При демиелинизации происходит гибель леммоцитов – клеток, образующих миелиновую оболочку. Это приводит к оголению осевого цилиндра, делая его уязвимым для повреждений. А при длительном воздействии патологических факторов наступает гибель самого осевого цилиндра [3, 8].

Также под влиянием метаболических нарушений может происходить валлеровская дегенерация, которая характеризуется разрушением осевого цилиндра, нарушением его связи с миелиновой оболочкой и последующим разрушением миелина [4].

Вывод: Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что ведущим звеном патофизиологических механизмов формирования диабетической нейропатии является одно из следствий метаболических нарушений – гипергликемии, в свою очередь запускающей механизмы, приводящие к таким последствиям как оксидативный стресс, нарушения функционирования клеточных структур и ионные нарушения. Вследствие

этого происходят разрушение леммоцитов и осевых цилиндров нервных волокон, что и обуславливает клинику течения диабетической полинейропатии.

Список литературы:

1. Артикова, Д. М., Артиков, А. Ф. Эпидемиология, этиология и патогенез синдрома диабетической стопы [Текст] / Д. М. Артикова, А. Ф. Артиков // Academic Research in Educational Sciences. – 2023. – № 4. – С. 248-252.
2. Диабет / [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 15.05.2024).
3. Недосугова, Л. В. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии [Текст] / Л. В. Недосугова // Медицинский Совет. – 2013. – № 12. – С. 43-49.
4. Петрова, Е. С. Современные представления о шванновских клетках: развитие, пластичность, функции [Текст] / Е. С. Петрова // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – № 6. – С. 383-397.
5. Пизова, Н. В. Основные формы диабетических нейропатий [Текст] / Н. В. Пизова // Consilium Medicum. – 2018. – № 20 (4). – С. 36-42.
6. Albers, J. W., & Pop-Busui, R. (2014). Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(8). doi:10.1007/s11910-014-0473-5
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615. PMID: 15919781.
8. Zaino B, Goel R, Devaragudi S, Prakash A, Vaghmashi Y, Sethi Y, Patel N, Kaka N. Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Dis Mon*. 2023 Sep;69(9):101582. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101582. Epub 2023 May 8. PMID: 37164794.

References:

1. Artikova, D. M., Artikov, A. F. Epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome [Text] / D. M. Artikova, A. F. Artikov // Academic Research in Educational Sciences. - 2023. - No. 4. - P. 248-252.
2. Diabetes / [Electronic resource] // World Health Organization: [website]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (access date: 05.15.2024).
3. Nedosugova, L. V. Pathogenesis, clinical manifestations, approaches to the treatment of diabetic polyneuropathy [Text] / L. V. Nedosugova // Medical Council. - 2013. - No. 12. - P. 43-49.
4. Petrova, E. S. Modern ideas about Schwann cells: development, plasticity, functions [Text] / E. S. Petrova // Journal of evolutionary biochemistry and physiology. - 2019. - No. 6. - P. 383-397.
5. Pizova, N.V. Main forms of diabetic neuropathies [Text] / N.V. Pizova // Consilium Medicum. - 2018. - No. 20 (4). – P. 36-42.

6. Albers, J. W., & Pop-Busui, R. (2014). Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(8). doi:10.1007/s11910-014-0473-5
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615. PMID: 15919781.
8. Zaino B, Goel R, Devaragudi S, Prakash A, Vaghamashi Y, Sethi Y, Patel N, Kaka N. Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Dis Mon*. 2023 Sep;69(9):101582. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101582. Epub 2023 May 8. PMID: 37164794.