

РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

© 2023 г. Л. А. Щепанкевич^{1, 2, 3, *}, М. А. Первунинская^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Новосибирск, Россия

²ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины”, Новосибирск, Россия

³ГБУЗ Новосибирской области “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”,
Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 05.02.2023 г.

После доработки 11.04.2023 г.

Принята к публикации 27.04.2023 г.

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) является наиболее частым осложнением диабета и связана со значительной заболеваемостью и смертностью. Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию ДПН, исследованы не в полной мере и до сих пор являются дискуссионными. В настоящее время обсуждаются иммуноопосредованные механизмы ее развития. Целью представленной работы явилось изучение содержания ФНО- α в сыворотке крови пациентов с СД2, осложненным ДПН и оценка значения данного фактора в развитии и прогрессировании ДПН. Проведено открытое сравнительное исследование с участием 83 больных СД2 разной продолжительности течения. У пациентов с клинической манифестацией ДПН и длительным течением СД2 (2 группа) уровень ФНО- α был значимо выше в сравнении с пациентами СД2 и длительностью ДПН менее 2 лет, также обе исследуемые группы пациентов с СД2 и ДПН отличались высоким уровнем ФНО- α в сравнении с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют о более агрессивном иммуноопосредованном процессе, развивающемся при более длительном течении СД2 и вносящему свой негативный вклад в функционирование периферического нервного волокна.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая периферическая полинейропатия, фактор некроза опухоли- α , ФНО- α

DOI: 10.31857/S1027813323040210, **EDN:** ORYTBS

Осложнения сахарного диабета 2 типа (СД2) обуславливают рост заболеваемости, инвалидности и смертности и представляют угрозу для экономики всех стран [1].

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) является наиболее частым осложнением диабета и связана со значительной заболеваемостью и смертностью. ДПН характеризуется прогрессирующей дистально-проксимальной дегенерацией периферических нервов, что приводит к боли, слабости мышц и возможной потере чувствительности [2].

Диабетическая нейропатия является широко распространенным осложнением СД2, поражающим более 50% людей с диабетом. Могут развиваться различные типы заболеваний периферических нервов, наиболее частым из которых является

дистальная симметричная полинейропатия, поражающая нервные волокна конечностей билатерально, симметрично и прогрессирующая в дистально-проксимальном направлении [3].

В целом патологический процесс при ДПН неспецифичен, а многочисленные исследования указывают на его полиэтиологическую природу: в основе развития диабетической нейропатии и других осложнений СД, лежит комплекс метаболических, сосудистых и генетических факторов риска. В то же время патофизиологические механизмы, приводящие к развитию диабетической полинейропатии, исследованы не в полной мере и до сих пор являются дискуссионными, включая и роль факторов неспецифического воспаления [4].

Основной этиологической причиной ДН на сегодняшний день считается гипергликемия (как хроническая, так и эпизодическая), запускающая каскад клеточных патологических процессов посредством активизации альтернативных путей

* Адресат для корреспонденции: 630091, Новосибирск, Красный проспект 52, e-mail: shepankevich@rambler.ru.

окисления глюкозы, формирования оксидативного и нитрозативного стресса, вовлечения ростовых и сосудистых факторов [5]. Ожирение, часто коморбидное СД2, входящее в понятие метаболического синдрома – второй наиболее важный метаболический фактор риска развития нейропатии [6], другие независимые факторы риска включают возраст, длительность нарушений углеводного обмена, курение, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, потребление алкоголя, высокий рост [5–7].

Интенсивный контроль и коррекция уровня глюкозы в крови далеко не всегда позволяет добиться полного устранения метаболических и сосудистых нарушений, возникших вследствие СД2. Строгий контроль уровня глюкозы позволяет значительно снизить частоту возникновения ДНП при СД1, но практически не влияет на аналогичное состояние при СД2 (которым страдает около 90% больных), несмотря на более чем 10-летний контроль уровня глюкозы, что указывает на различные механизмы, лежащие в основе ДНП при каждом расстройстве. Также все чаще в качестве патогенного фактора, способствующего развитию нейропатии при СД2, наряду с гипергликемией, рассматривается дислипидемия. Микроангиопатия является фундаментальной патологией диабета, при которой развивается эндотелиальная дисфункция (в том числе и в *vasa neurogum*), приводящая к нарушению вазодилатации за счет многих факторов, что также играет роль в развитии ДНП.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что повреждающее действие на нервное волокно оказывает не только факт хронической гипергликемии, дислипидемии и микроангиопатии, но и механизмы развития и поддержания неспецифического воспаления. В настоящее время обсуждаются иммуноопосредованные механизмы ее развития.

Повышение концентрации циркулирующих в крови маркеров воспаления у больных СД2 и длительным анамнезом ДНП подтверждает гипотезу возможного вклада в развитие нейропатии неспецифического воспаления. Имеющиеся в литературе немногочисленные данные, указывают на возможную роль некоторых цитокинов в патогенезе поражения периферических нервных волокон [6, 7]. Доклинические исследования показали, что жировая ткань продуцирует фактор, подавляющий действие инсулина – это фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), путем ингибирования тирозинкиназного рецептора к инсулину и уменьшения экспрессии гена, ответственного за синтез транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4).

Также ФНО- α играет роль в развитии неспецифического воспаления при ряде аутоиммунных и системных процессов, однако роль его в запуске, поддержании и прогрессировании повреждения нервного волокна при СД2 недостаточно ясна. ФНО- α относится к классу цитокинов – белков, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. ФНО- α – гликопротеин с молекулярной массой 17400 кДа. Он продуцируется макрофагами, эозинофилами и естественными киллерами (14% лимфоцитов). У здоровых людей в сыворотке крови ФНО-альфа практически не определяется, у больных же СД2 типа содержание ФНО- α в сыворотке крови повышено [8, 9].

Установлено, что ФНО- α , участвующий во многих патологических процессах, приводящих к изменениям в сосудистой стенке, к дефициту секреции и действию инсулина, также приводит к нарушению функции периферических нервов (ремоделированию нервного волокна) посредством уменьшения экспрессии фактора роста нервов [10, 11].

Согласно современным данным, уже на этапе предиабетических нарушений углеводного обмена, имеет место повреждение нервного волокна, вероятно и разная длительность нарушенного углеводного обмена при СД2 также взаимосвязана с интенсивностью неспецифического воспаления, что может манифестировать разным уровнем сывороточного ФНО- α . Именно эта гипотеза легла в основу нашего исследования [12].

Цель исследования: изучить содержание ФНО- α в сыворотке крови пациентов с СД2, осложненным ДПН и оценить значение данного фактора в развитии и прогрессировании ДПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное исследование с участием 83 больных СД2 (целевой уровень HbA1c <8%). Пациенты были разделены на две исследуемых группы в зависимости от длительности СД2, осложненного ДПН: **1 группу** составили 34 человека (мужчины – 13, женщины – 21), продолжительность основного заболевания (СД2) менее 2х лет (1.2 ± 0.6 лет), средний возраст пациентов этой группы составил 61 ± 1.2 лет,

2 группа состояла из 34 пациентов (15 мужчин и 19 женщин). Средний возраст обследуемых 2 группы составил 62.6 ± 0.7 лет, средняя длительность СД2 6.8 ± 0.5 года.

В исследовании применялись клиничко-неврологические, лабораторные, нейрофизиологические и анамнестические методы исследования.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатель	Ср. возраст, лет	Пол, м/ж	ИМТ, кг/м ²	Средняя длительность СД2, лет	ВАШ	NSS	NDS
Группа 1 (<i>n</i> = 34)	61 ± 1.2	13/21	34.3 ± 1.6	1.2 ± 0.6*	5.81 ± 0.4	7.34 ± 0.2	10.27 ± 0.5
Группа 2 (<i>n</i> = 34)	62.6 ± 0.7	15/19	33.7 ± 1.8	6.8 ± 0.5*	6.03 ± 0.5	6.78 ± 0.4	10.61 ± 0.3

Примечание. * $p < 0.05$ статистически значимые различия между 1 и 2 группами.

ДПН у исследуемой группы пациентов, подтверждалась традиционной оценкой неврологического статуса с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для диагностики боли и шкал NSS (Нейропатический Симптоматический Счет), NDS (Нейропатический Дисфункциональный Счет) для оценки выраженности неврологического дефицита.

Согласно клинической оценки по представленным шкалам, 1 и 2 группы достоверно не различались. Также группы были однородны и сопоставимы по проводимой терапии, в качестве сахароснижающей терапии пациенты обеих групп принимали метформин (средняя доза 973.7 ± 62.7 мг) и глибенкламид (средняя доза 6.5 ± 0.38 мг).

Таким образом, по клиническим характеристикам пациенты обеих исследуемых групп были сопоставимы, достоверно различаясь лишь по длительности основного заболевания (СД2) (см. табл. 1).

Проведению электронейромиографии (ЭНМГ) подвергались только пациенты с клинической манифестацией ДПН с целью подтверждения поражения нервного волокна. Количественную оценку скорости проведения электрического импульса проводили с целью анализа состояния периферических нервных волокон с использованием аппарата American Nicolet Viking IV (электронейромиограф) с количественной оценкой скорости проведения по периферическому нерву.

Группу контроля (**группа 3**) составили 15 человек с СД2, без признаков ДПН, сопоставимых по полу и возрасту, а также по клиническим характеристикам оцениваемых клинических параметров.

Методом иммуноферментного анализа больным всех оцениваемых групп (1, 2, 3) в сыворотке крови определяли уровень цитокина ФНО- α (тест-системы ЗАО “Вектор-Бест” г. Новосибирск).

Критериями включения в исследование явились пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, страдающие СД2 с наличием признаков

ДПН и высоким уровнем ФНО- α , подписавшие информированное согласие. Критериями не включения служили полинейропатия недиабетического генеза; прием препаратов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного пакета статистических программ SPSS version 11.5 for Windows. Проведен однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Данные представляли в виде среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического ($\pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления ДПН у пациентов всех исследуемых групп (1 и 2) с СД2 проявлялась различными симптомами со стороны чувствительной и двигательной сфер. Ведущими жалобами пациентов обеих исследуемых групп были дискомфорт и/или боль в области стоп.

Характер сенсорных нарушений был представлен следующим образом – снижение болевой чувствительности определено у 68% (1 группа), 66% (2 группа) пациентов, температурной – 31.4/33.1% соответственно 1 и 2 группы, нарушение вибрационной чувствительности выявлялось у 41.2% (1 группа) и 42.1% (2 группа) больных с преобладанием гипестезии на 1-м пальце стопы в сравнении с лодыжкой (21.5/22.6% соответственно); снижение тактильной чувствительности определялось в 6.8/7.1% (1 и 2 группы) случаев. Оценка двигательной сферы характеризовалась снижением ахиллова рефлекса (72.5/77.1%), коленного рефлекса (39.9/39.1%) у пациентов 1 и 2 групп соответственно.

При проведении ЭНМГ у пациентов с манифестацией ДПН отмечалось снижение скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, однако состояние про-

Таблица 2. Уровень ФНО- α (пг/мл) в исследуемых группах

Показатель	ФНО- α
Группа 1	3.14 ± 0.8 пг/мл*/**
Группа 2	4.68 ± 1.3 пг/мл*/**
Группа 3	2.36 ± 1.6 пг/мл

Примечание: * $p \leq 0.05$ статистически значимые различия между 1 и 2 группами. ** $p \leq 0.05$ статистически значимые различия 1 и 2 групп с группой контроля (3).

водимости было значимо ниже во 2 группе ($p < 0.05$), с более выраженными признаками поражения моторных волокон.

Отмечались различия между группами в уровне ФНО- α , который был повышен в 1.9 раза (1 группа) и 2.9 раза (2 группа) ($p < 0.05$). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФНО- α и степенью сенсо-моторной дисфункции по ЭНМГ, прямая зависимость отмечена между уровнем ФНО- α и скоростью проведения по нерву ($p < 0.05$) как в первой, так и во второй группе.

Подобные результаты в работах Kartika R.W. et al., Várkonyi T. et al., Thakur V. et al. представлены на животных моделях ДПН [6, 7, 13].

Последнее десятилетие широко дискутируют вопросы о разнообразии механизмов, запускающих развитие ДПН и способствующих ее прогрессированию, в том числе иммуноопосредованные механизмы [14].

В результате проведенной работы, нами установлено, что у пациентов с клинической манифестацией ДПН и длительным течением СД2 (2 группа) уровень ФНО- α определяется в пределах 4.68 ± 1.3 пг/мл, что было значимо выше в сравнении с пациентами СД2 и длительностью ДПН менее 2 лет (3.14 ± 0.8 пг/мл), также обе исследуемые группы пациентов с СД2 и ДПН отличались высоким уровнем ФНО- α в сравнении с группой контроля (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о более агрессивном иммуноопосредованном процессе, развивающемся при более длительном течении СД2 и вносящему свой негативный вклад в функционирование периферического нервного волокна. Результат этого влияния зависит от длительности СД2, метаболических расстройств, но отрицать значимость неспецифического воспаления невозможно. Несомненно, нужны дополни-

тельные исследования с отражением роли иных молекулярных маркеров воспаления, проведение более масштабных по количеству пациентов работ, которые позволят удовлетворить не только исследовательский интерес, но и внесут свой вклад в практическую медицину. В клинической практике определение иммунологических показателей, в частности ФНО- α , может использоваться в качестве биомаркера для определения и подтверждения факта наличия диабетической периферической нейропатии, степени агрессивного влияния на периферические нервные структуры.

ВЫВОДЫ

Высокий уровень маркеров воспаления ФНО- α у больных СД2 и длительным анамнезом ДПН подтверждает гипотезу о роли неспецифического воспаления в развитии нейропатии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Информированное согласие. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maffi P., Secchi A. // Dev. Ophthalmol. 2017. V. 60. P. 1–5.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вукулова О.К. // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 5–23
3. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L., Smith A.L., Feldman E.L. // Lancet Neurol. 2012. V. 11. № 6. P. 521–534.
4. Zubair M., Ahmad J. // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2019. V. 20. № 2. P. 207–217.
5. Kartika R.W., Alwi I., Suyatna F.D., Yunir E., Waspadji S., Immanuel S., Silalahi T., Sungkar S., Rachmat J., Rek-sodiputro M.H., Bardosono S. // Heliyon. 2021. V. 7. № 9. P. e07934
6. Várkonyi T., Körei A., Putz Z., Martos T., Keresztes K., Lengyel C., Nyiraty S., Stirban A., Jermendy G., Kempler P. // Minerva Med. 2017. V. 108. № 5. P. 419–437.
7. Wang Y., Shao T., Wang J., Huang X., Deng X., Cao Y., Zhou M., Zhao C. // Biomed. Pharmacother. 2021. V. 133. P. 110991.

8. Cheng Y.C., Chiu Y.M., Dai Z.K., Wu B.N. // Cells. 2021. V. 10. № 10. P. 2688.
9. Ristikj-Stomnaroska D., Risteska-Nejashmikj V., Papazova M. // Open Access Maced. J. Med. Sci. 2019. V. 7. № 14. P. 2267–2270.
10. Mu Z.P., Wang Y.G., Li C.Q., Lv W.S., Wang B., Jing Z.H., Song X.J., Lun Y., Qiu M.Y., Ma X.L. // Mol. Neurobiol. 2017. V. 54. № 2. P. 983–996.
11. Diaz M.M., Caylor J., Strigo I., Lerman I., Henry B., Lopez E., Wallace M.S., Ellis R.J., Simmons A.N., Keltner J.R. // Front. Pain Res (Lausanne). 2022. V. 3. P. 869215.
12. Thakur V., Sadanandan J., Chattopadhyay M. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 3. P. 881.
13. Храмин В.Н., Демидова И.Ю. // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 42–54.
14. Attal N. // Rev. Neurol. (Paris). 2019. V. 175. № 1–2. P. 46–50.

The Role of Nonspecific Inflammation in the Development of Diabetic Polyneuropathy

L. A. Shchepankevich^{a, b, c} and M. A. Pervuninskaya^{a, b}

^aNovosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

^bFederal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

^cState Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes mellitus type 2 (DM2) and is associated with significant morbidity and mortality. The pathophysiological mechanisms leading to the development of DPN have not been fully studied and are still debatable. Currently, immune-mediated mechanisms of its development are being discussed. The aim of this study was to estimate the content of TNF- α in the blood serum of patients with DM2 complicated by DPN and to assess the significance of this factor in the development and progression of DPN. An open comparative study was conducted with the participation of 83 patients with DM2 of different duration. In patients with clinical manifestations of DPN and long-term course of DM2 (group 2), the level of TNF- α was significantly higher compared to patients with DM2 and duration of DPN less than 2 years, and both studied groups of patients with DM2 and DPN had a high level of TNF- α in comparison with the control group. The results obtained indicate a more aggressive immune-mediated process that develops with a longer duration of DM2 and makes a negative contribution to the functioning of the peripheral nerve fiber.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic peripheral neuropathy, tumor necrosis factor- α , TNF- α