УДК 616.85:616.379-008.64]-073.7:[616/15:577.175

DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-36-39

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ФНО- α С ЭЛЕКТРОНЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРОВЕДЕНИЯ ПО НЕРВНЫМ ВОЛОКНАМ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Первуни́нская М.А.^{1,2}, Щепанкевич Л.А.^{1,2}, Грибачева И.А.¹, Попова Т.Ф.¹, Новикова И.Н.¹, Петрова Е.В.¹, Щепанкевич М.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

Введение. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой наиболее частое и грозное осложнение сахарного диабета 2-го типа (СД2). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что повреждающее действие на нервное волокно оказывает не только факт хронической гипергликемии, но и механизмы развития и поддержания воспаления.

Цель исследования. Оценить роль ФНО- α в генезе заболевания и выявить взаимосвязь со степенью структурного поражения периферического нерва по данным ЭНМГ.

Результаты. Выявлено снижение скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Отмечались различия между группами в уровне ФНО- α , который был повышен в 1,9 раза в группе 1 и в 2,9 раза в группе 2 ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа отмечена статистически значимая прямая зависимость между уровнем ФНО- α и степенью проявлений сенсомоторной дисфункции по ЭНМГ, выявлена прямая зависимость между уровнем ФНО- α и скоростью проведения по нерву ($p < 0,05$) как в группе 1, так и в группе 2.

Заключение. Высокий уровень маркера воспаления ФНО- α у больных СД2 и длительным анамнезом ДПН подтверждает гипотезу возможного вклада в развитие нейропатии неспецифического воспаления.

Ключевые слова: диабетическая периферическая полинейропатия, боль, сахарный диабет 2-го типа, ФНО- α , электронейромиография.

RELATIONSHIP OF SERUM TNF- α LEVEL WITH ELECTRONEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF NERVOUS FIBER CONDUCTION VELOCITY IN PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY

Pervuninskaya M.A.^{1,2}, Shchepankevich L.A.^{1,2}, Gribatcheva I.A.¹, Popova T.F.¹, Novikova I.N.¹, Petrova E.V.¹, Shchepankevich M.S.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Introduction. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common and severe complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Numerous studies indicate that not only the fact of chronic hyperglycemia has a damaging effect on the nerve fiber, but also the mechanisms of development and maintenance of inflammation.

Aim of the Research. To assess the role of TNF- α in the genesis of the disease and to identify the relationship with the degree of structural damage to the peripheral nerve according to electroneuromyography (ENMG) data.

Results. A decrease in the conduction velocity of motor and sensory fibers of peripheral nerves was revealed. There were differences between the groups in the level of TNF- α which was increased by 1,9 times (group 1)

Автор, ответственный за переписку

Щепанкевич Лариса Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: shepankevich@rambler.ru

Corresponding author

Shchepankevich Larisa Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: shepankevich@rambler.ru

© ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 2021

and 2,9 times (group 2) ($p < 0,05$). During a correlation analysis, a statistically significant direct relationship was noted between the level of TNF- α and the degree of manifestations of sensorimotor dysfunction according to ENMG, a close relationship was found between the TNF- α level and the conduction velocity of the nerve ($p < 0,05$) in both first and second group.

Conclusion. The high level of the inflammation marker TNF- α in patients with T2DM and a long history of DPN confirms the hypothesis of a possible contribution of nonspecific inflammation to the development of neuropathy.

Keywords: diabetic peripheral polyneuropathy, pain, type 2 diabetes mellitus, TNF- α , electroneuromyography.

ВВЕДЕНИЕ

По данным IDF 2015 г., количество лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), составило 415 млн, при этом современный фенотип сахарного диабета 2-го типа (СД2) изменился и в реальной клинической практике отмечается увеличение доли пациентов моложе 40 лет, основной проблемой при этом является развитие осложнений на раннем этапе жизни [1].

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой наиболее частое и грозное осложнение СД2, являясь причиной нетравматических ампутаций в 50–75 %, а в ряде случаев становится непосредственной причиной смерти. Пациенты с СД2 являются наиболее уязвимыми в отношении развития разного рода осложнений, одним из которых является ДПН. Согласно результатам эпидемиологических исследований, СД является наиболее частой причиной полинейропатии в странах Европы и Северной Америки [1, 2].

Существует мнение, что поражение периферической нервной системы с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон наблюдается более чем у половины больных СД2. Есть наблюдения, подтверждающие наличие полинейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе, что позволяет расценивать это как преддиабетическую или дисметаболическую полинейропатию [3].

ДПН как осложнение СД2 приводит к инвалидизации и существенно снижает качество жизни больных. Диагноз ДПН устанавливается чаще всего на основании клинического обследования в рамках неврологического осмотра, реже приходится прибегать к инструментальным методам исследования (электронейромиографии) [4].

ДПН наблюдается у 30–50 % больных СД2 и имеет различные формы клинического течения. Одна из наиболее распространенных клинических форм — хроническая дистальная симметричная сенсорная полинейропатия [4, 5].

Механизмы поражения периферических нервов при СД2 сложны и многогранны, однако ведущая роль несомненно отводится нарушению углеводного обмена и инсулинорезистентности. На основании результатов, полученных в про-

спективных наблюдательных исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complication Study) и UKPDS UK (Prospective Diabetes Study), определяющее значение как инициирующему фактору риска ДПН отведено гипергликемии.

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

Высокий уровень маркеров воспаления у больных СД2 и длительным анамнезом ДПН подтверждает гипотезу возможного вклада в развитие нейропатии неспецифического воспаления. Имеющиеся в литературе немногочисленные данные указывают на значимый вклад некоторых цитокинов в патогенез ДПН [6, 7].

Среди наиболее изученных в развитии неспецифического воспаления в целом, но с неясной ролью в запуске и поддержании механизмов повреждения нервного волокна при СД2, выделяют фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α . ФНО- α — гликопротеин с молекулярной массой 17 400 кДа, который относится к классу цитокинов — белков, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Его образуют макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры (14 % лимфоцитов). В сыворотке крови здоровых людей ФНО- α практически не определяется. В клинической практике определение иммунологических показателей, в частности ФНО- α , может использоваться в качестве биомаркера для выявления и подтверждения не только факта наличия ДПН, но и оценки степени тяжести заболевания [5, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании полученных новых фундаментальных знаний о ключевых звеньях формирования ДПН у больных СД2 оценить роль ФНО- α в генезе заболевания и выявить взаимосвязь со степенью структурного поражения периферического нерва по данным ЭНМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе эндокринологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Новосибирск» проведено открытое сравнительное исследование с участием 76 больных СД2 (целевой уровень $HbA1c < 8\%$). В качестве сахароснижающей терапии пациенты принимали метформин (средняя доза $973,7 \pm 62,7$ мг) и глибенкламид (средняя доза $6,5 \pm 0,38$ мг). Средний возраст обследуемых составил $62,6 \pm 0,7$ года, средняя длительность СД2 — $6,8 \pm 0,5$ года. ДПН у пациентов, включенных в исследование, верифицирована методом исключения на этапе скринингового отбора в группы и подтверждалась традиционной оценкой неврологического статуса с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для диагностики боли и шкал NSS, NDS для оценки выраженности неврологического дефицита.

Пациентов разделили на две группы в зависимости от длительности ДПН: группа 1 ($n = 34$) — длительность ДПН менее 2 лет, группа 2 ($n = 34$) — длительность ДПН более 2 лет. Анализ состояния периферических нервных волокон проводился с использованием аппарата American Nicolet Viking IV (электронейромиограф) с количественной оценкой скорости проведения по периферическому нерву. Количественное определение ФНО-α проводилось иммунологическим методом. Статистическая обработка данных выполнялась с применением компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows, обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация ДПН у пациентов с СД2 проявлялась различными симптомами со стороны чувствительной и двигательной сфер. Среди ведущих нарушений чувствительности определялось снижение болевой и температурной чувствительности (68,2 и 31,4 % соответственно), нарушение вибрационной чувствительности выявлялось у 41,2 % пациентов с преобладанием гипестезии на первом пальце стопы в сравнении с лодыжкой (21,5 %), снижение тактильной чувствительности зафиксировали у 6,8 % пациентов. При оценке двигательной сферы наиболее часто у больных СД2 определяли снижение ахиллова (72,5 %) и коленного рефлекса (39,9 %). Как чувствительные, так и моторные нарушения более выражены у больных с манифестированной ДПН.

Известно, что «золотым стандартом» в диагностике ДПН является электронейромиография (ЭНМГ). Основные диагностические критерии ДПН с использованием ЭНМГ-метода определения скорости проведения f-нервного импульса по периферическим нервам (СРВ), свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс тонких волокон и нарушении аксонального транспорта, следующие:

- снижение значений амплитуды М-ответа при стимуляции двигательного нерва;
- снижение потенциала действия (ПД) при стимуляции сенсорного волокна;
- повышение уровня резидуальной латентности (РЛ) при исследовании двигательного нерва (наиболее ранний критерий развития ДПН, характеризующий распространение возбуждения по тонким дистальным немиелинизированным или маломиелинизированным нервным волокнам).

У всех обследованных пациентов отмечалось снижение скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, однако состояние проводимости было значимо ниже в группе 2 ($p < 0,05$) с более грубым поражением моторных волокон. Отмечались различия между группами в уровне ФНО-α, который повышен в 1,9 раза в группе 1 и в 2,9 раза в группе 2 ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФНО-α и степени сенсомоторной дисфункции по ЭНМГ отмечена прямая зависимость между уровнем ФНО-α и скоростью проведения по нерву ($p < 0,05$) как в группе 1, так и в группе 2. Подобные результаты в работах зарубежных авторов представлены на животных моделях ДПН [6–8].

В настоящее время все шире обсуждаются различные механизмы развития ДПН, включая иммуопосредованный. Учитывая, что в последние годы активно изучается роль нейротропных факторов в формировании патологии нервной системы, в том числе при ДПН, чрезвычайно важным представляется решение задачи ранней диагностики ДПН с позиции исследования содержания нейротропных факторов, участвующих в патогенезе этого тяжелого осложнения СД2, а именно фактора некроза опухоли — ФНО-α. В результате исследования установлено, что у пациентов с клинической стадией ДПН, длительным течением СД2 определяется высокий уровень ФНО-α.

С учетом того, что диагностическая значимость клинико-функциональных и электромиографических исследований в реальной клиниче-

ской практике ограничена преимущественно субъективным характером методов исследования, для объективизации ДПН целесообразно использование определения ФНО-α, который участвует в формировании и прогрессировании ДПН у пациентов, страдающих СД2, и коррелирует с тяжестью течения этого осложнения, а также с электромиографическими показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокий уровень маркера неспецифического воспаления ФНО-α у больных СД2 и длительным анамнезом ДПН подтверждает гипотезу возможного вклада в развитие нейропатии неспецифического воспаления. В клинической практике определение этого иммунологического показателя может использоваться в качестве биомаркера для определения и подтверждения ДПН на доклиническом этапе. Кроме того, дальнейшая работа по определению уровня ФНО-α у лиц с разными типами нарушения углеводного обмена, такими как нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, поможет уточнить роль патологических иммунологических механизмов, направленных на поражение структур периферической нервной системы. Определение роли патологических иммунных механизмов позволит в дальнейшем совершенствовать подходы не только к терапии, но и профилактике нейропатии у этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data // *Dev. Ophthalmol.* 2017. Vol. 60. P. 1–5. DOI: 10.1159/000459641.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18, № 3. С. 5–22. DOI: 10.14341/DM201535-22.
3. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11 (6). 521–534. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
4. Мазуренко Е.С., Руюткина Л.А., Пахомов И.А., Чешева Е.В., Гаврилова Л.О. Ранняя диагностика диабетической дистальной полинейропатии с помощью электронейромиографии // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22, № 2. С. 141–150. DOI: 0.14341/DM9830.

5. Zubair M., Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. Vol. 20 (2). P. 207–217. DOI: 10.1007/s11154-019-09492-1.
6. Kartika R.W., Alwi I., Suyatna F.D. et al. The role of VEGF, PDGF and IL-6 on diabetic foot ulcer after Platelet Rich Fibrin + hyaluronic therapy // *Heliyon.* 2021. Vol. 7 (9). P. e07934. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07934.
7. Várkonyi T., Körei A., Putz Z. et al. Advances in the management of diabetic neuropathy // *Minerva Med.* 2017. Vol. 108 (5). P. 419–437. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05257-0.
8. Thakur V., Sadanandan J., Chattopadhyay M. High-Mobility Group Box 1 Protein Signaling in Painful Diabetic Neuropathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21 (3). P. 881. DOI: 10.3390/ijms21030881.

Поступила 17.11.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Первунинская Марина Александровна — невролог, старший лаборант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Щепанкевич Лариса Александровна — невролог, д-р мед. наук, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Грибачева Ирина Алексеевна — невролог, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Попова Татьяна Федоровна — невролог, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новикова Инна Николаевна — невролог, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Петрова Екатерина Валенуровна — невролог, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Щепанкевич Мария Сергеевна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Первунинская М.А., Щепанкевич Л.А., Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Новикова И.Н., Петрова Е.В., Щепанкевич М.С. Взаимосвязь сывороточного уровня ФНО-α с электронейрофизиологическими показателями проведения по нервным волокнам при периферической диабетической нейропатии // *Сиб. мед. вестн.* 2021. № 4. С. 36–39. DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-36-39.