

## От редакции

Статья имеет междисциплинарное значение. Проблемы диабетической нейропатии в фокусе внимания эндокринологов и неврологов. Многочисленные симпозиумы NeuroDiab полностью посвящены данной проблеме. Авторам удалось разработать совершенно новое направление: поиск связи между нарушением липидного обмена и полинейропатией. Идея оказалась продуктивной, в чем убеждают представленные результаты.

## Патогенетическая связь невропатий с дислиппротеинемиями у больных сахарным диабетом

О. А. Потасеева, Ю. С. Шамуров

Челябинская Государственная Медицинская академия, кафедра нервных болезней.  
Челябинская Областная Клиническая больница, неврологическое отделение.

### Резюме

У больных, страдающих диабетическими невропатиями исследована встречаемость различных типов дислиппротеинемий в зависимости от степени поражения нервной системы и типа сахарного диабета. Обнаружено, что при сахарном диабете 1 типа (79 чел.) достоверно возрастает частота случаев дислиппротеинемий IIa типа (8,9%) и III типа (5,1%). При сахарном диабете 2 типа (63 чел.) достоверно возрастает частота случаев дислиппротеинемий II? типа (61,9%). Больные с дислиппротеинемиями имели более тяжелое течение диабетических невропатий, проявляющееся в более высоких показателях по шкале общей оценки симптомов (англ. Total Symptom Score-TSS) и по шкале счета невропатических нарушений (англ. Neuropathy Impairment Score-NIS), более частом обнаружении по данным ритмокардиографии автономной кардиальной невропатии и более частом обнаружении энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями. Больные с диабетическими невропатиями на фоне сахарного диабета 2 типа в 76,7% случаев имели ИБС, в 72,3% избыточную массу тела и другие признаки метаболического синдрома, встречаемость которых у больных с невропатиями на фоне диабета 1 типа не отличалась от контрольной группы. Предполагается, что нарушения биотранспорт полиеновых жирных кислот, проявляющийся развитием дислиппротеинемии включен у больных сахарным диабетом в патогенез диабетических невропатий через участие в развитии макроангиопатий и формирования их дефицита в структуре мембран и оболочек клеток.

**Ключевые слова:** невропатия, дислиппротеинемия, сахарный диабет.

### Введение

Известно, что ведущим проявлением сосудистого поражения при сахарном диабете 1 типа (СД1) является системная микроангиопатия с преимущественным поражением периферической нервной системы, а при сахарном диабете 2 типа (СД2) — развитие макроангиопатий, ИБС, дисциркуляторной энцефалопатии, острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Данное обстоятельство, однако, не может быть объяснено с позиций общепринятой сосудистой гипотезы, согласно которой ведущим фактором поражения сосудов выступает процесс гликирования белков сосудистого эндотелия с развитием аутоиммунного васку-

лита [2]. Данные последних лет ознаменовались рождением новой теории о ведущей роли нарушений биотранспорта эссенциальных жирных кислот в развитии не только атеросклероза, но и СД 2 типа [3, 8, 9].

Согласно новой теории обнаруживаемые у людей различные типы врожденных и приобретенных дислиппротеинемий (ДЛП) являются отражением этих нарушений и ведут к развитию не только атеросклероза, но и тотального дефицита полиеновых жирных кислот в клетках [8]. Последствием этого дефицита является инсулинорезистентность чувствительных к инсулину тканей с развитием СД 2 типа и, что особенно важно, ряд других патологических проявлений общего симптомокомплекса, объединяемого понятием «метаболического синдрома» [3, 8]. С этих позиций становится понятной более тесная связь макроангиопатий с СД 2 типа. С другой стороны,

О. А. Потасеева — врач неврологического отделения Челябинской областной клинической больницы.

Ю. С. Шамуров — д. м. н., проф., зав. кафедрой нервных болезней, Челябинская Государственная Медицинская академия.

возможный дефицит незаменимых жирных кислот в нервных клетках может быть одной из дополнительных причин развития невропатий при сахарном диабете. Учитывая это, становится очевидной актуальность изучения вопроса о связи развития невропатий с тем или иным типом ДЛП в зависимости от типа диабета.

## Материал и методы

Проведено обследование 79 пациентов СД 1 (39 мужчин и 40 женщин) и 63 больных СД 2 (33 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 17 до 65 лет (средний возраст больных СД1  $45,2 \pm 3,71$  года, СД2 –  $51,8 \pm 2,15$  года). Длительность заболевания в группе больных СД1 составила  $11,9 \pm 0,97$  года, в группе пациентов СД2  $11,1 \pm 0,81$  года. Индекс массы тела в группах больных СД 1 и 2 типа составил  $26,8 \pm 0,71$  и  $34,8 \pm 0,89$  кг/м<sup>2</sup> соответственно. Все больные получали инсулинотерапию и/или пероральные сахароснижающие препараты и, по показаниям, гипотензивную терапию. К каждой группе больных была подобрана своя контрольная группа, стандартизированная с основной по полу и возрасту. Необходимость подобной стандартизации продиктована известной возрастной зависимостью уровня циркулирующих в крови холестерина и  $\beta$ -липопротеидов. Контрольные группы подбирались методом случайной выборки, в них вошли по 21 человеку без явной соматической патологии. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения и диабетическая нефропатия с хронической почечной недостаточностью II-IV стадии.

Для оценки выраженности периферической диабетической невропатии анализировали жалобы пациентов (шкала TSS) и неврологическую симптоматику (шкала NIS) [6]. Оценивали сухожильные рефлексы с двуглавой, трехглавой мышц, ахиллов, коленный, карпорадиальный рефлексы.

Исследование мнестических процессов проводилось с помощью классической психологической методики запоминания в условиях двойной интерференции.

Для изучения состояния вегетативной нервной системы исследовалась вариабельность сердечного ритма [14] на аппаратно-программном комплексе компьютерной ритмокардиографии «Микор».

Общелабораторные и биохимические анализы включали в себя общий анализ крови и мочи с определением микроальбуминурии и протеинурии, определение глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина, общего белка, креатинина, мочевины, показателей липидного обмена — холестерина (ХС),

Таблица 1. Частота встречаемости неврологических осложнений при нормальном и нарушенном липидном метаболизме у больных сахарным диабетом

Диабетическая невропатия	Группа больных СД 1 (n=79)		Группа больных СД 2 (n=63)	
	без ДЛП (n=59)	с ДЛП (n=20)	без ДЛП (n=6)	с ДЛП (n=57)
Диабетическая дистальная невропатия	41 (69,4%)	19 (95,0%)	3 (50,0%)	49* (85,9%)
Диабетическая энцефалопатия	16 (27,1%)	18* (90,0%)	4 (66,7%)	54* (94,7%)
АКНП	14 (23,7%)	16* (80,0%)	1 (16,6%)	43* (75,4%)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  относительно сравниваемых групп без ДЛП.

триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Основные исследуемые показатели сыворотки крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы «Kone» (Финляндия). Определение липидного спектра проводилось с помощью стандартных кассет на аппарате CHOLESTECH (США) методом трехслойной хроматографии.

## Статистика

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-10. Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для оценки исходной сопоставимости групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна-Уитни.

## Результаты

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют, что как при сахарном диабете 1 типа, так и при сахарном диабете 2 типа ДЛП как таковая сочеталась с диабетическими невропатиями. Поражение центрального, вегетативного и периферического отделов нервной системы достоверно чаще встречалось в группах больных с нарушенным липидным метаболизмом. Так, диабетическая дистальная невропатия встречалась ассоциированно с ДЛП в 95,0% случаев у пациентов с СД 1 типа и в 85,9% — у больных диабетом 2 типа, в то время как у лиц без нарушений липидного обмена она была выявлена в 69,4 и 50,0% случаев соответственно.

У пациентов с СД 2 типа ДЛП встречалась значительно чаще, чем в группе больных СД

Таблица 2. Частота встречаемости различных типов дислиппротеинемий при сахарном диабете

Типы ДЛП	Группа больных СД 1 (n=79)	Группа контроля для больных СД1 (n=29)	Группа больных СД 2 (n=63)	Группа контроля для больных СД 2 (n=25)
IIa	7 (8,9%)	-	-	-
IIb	6 (7,6%)	1 (3,4%)	39 (61,9%)	3 (12,%)
III	4 (5,1%)	-	6 (9,5%)	1 (4,0%)
IV	3 (3,8%)	2 (6,9%)	7 (11,1%)	5 (20,0%)
V	-	-	5 (7,9%)	-
Всего выявленных ДЛП	20 (25,3%)	3 (10,3)	57 (90,5%)	8 (32,4%)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных СД1; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

1 типа (90,5 и 25,3%) (табл. 2). Определение типов ДЛП по Д. С. Фридрексону (согласно рекомендациям ВОЗ, 1970) показало, что среди больных СД 1 типа преобладала ДЛП IIa типа (в 8,9%), а среди больных СД 2 типа ДЛП IIb типа (в 61,9%). В группе больных СД1 увеличение числа случаев с ДЛП происходило исключительно за счет IIa и III типов, которые в контрольной группе не встречались. В группе больных СД2 увеличение числа случаев с ДЛП происходило, главным образом, за счет ДЛП IIb типа. Отмеченные различия в частоте встречаемости ДЛП в основных группах больных не были случайными, поскольку обнаружение их типичных для СД 1 и 2 типа разновидностей в подгруппах больных, отличающихся большей тяжестью по шкале NIS, наличием АКПН и тяжелых когнитивных нарушений было выше, чем в группах сравнения (табл. 3). Для выявления влияния ДЛП и их типов на клиническое течение ДН, основные группы были разделены на подгруппы, отличающиеся тяжестью

некоторых проявлений невропатии. В частности, в качестве критериев тяжести нами были избраны показатель NIS с количеством баллов более или менее 3,5, наличие или отсутствие автономной кардиальной невропатии и степень выраженности когнитивных нарушений по способности воспроизводить слова с первого и второго предъявления в условиях двойной интерференции.

В группе больных с СД 1 типа с более тяжелыми клиническими проявлениями ДН преобладала ДЛП IIa и III типа. У пациентов этой группы при наличии АКПН наиболее часто встречалась ДЛП IIa типа (в 7,8% случаев), та же тенденция сохранялась и в группе больных с диабетом 1 типа и выраженными когнитивными нарушениями. У больных с СД 2 типа более тяжелые формы поражения центральной, вегетативной и периферической нервной системы чаще всего сочетались с ДЛП IIb типа. Связь других форм ДЛП с клиническими проявлениями ДН оказалась не такой явной.

Анализируя клинические особенности течения ДН у пациентов с различными типами СД выявлено более частое сочетанное поражение нервной системы с преимущественным поражением центрального и вегетативного отделов у больных СД 2 типа. В этой группе больных также чаще выявлялась артериальная гипертензия (88,8%), ИБС (76,7%), облитерирующий атеросклероз нижних конечностей (39,8%) даже при незначительной продолжительности диабета. В группе пациентов с СД 1 типа данные осложнения встречались реже и возникали по мере прогрессирования диабета. Так, диабетическая макроангиопатия нижних конечностей в группе пациентов СД 1 типа выявлена в 21,5%, ИБС в 36,7%, артериальная гипертензия в 48,2% случаев.

Помимо нарушений в транспорте липидов нами был также выявлен целый ряд других лабораторных показателей, имеющих досто-

Таблица 3. Встречаемость различных типов ДЛП у больных сахарным диабетом в зависимости от клинических проявлений невропатии

Группы и подгруппы больных	Типы ДЛП					Всего случаев ДЛП
	IIa	IIb	III	IV	V	
<b>СД 1 (n=79)</b>						
<3,5 баллов NIS (n=45)	3 (3,8%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	-	8 (10,1%)
>3,5 баллов NIS (n=34)	4 (5,1%)	4 (5,1%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	-	12 (15,2%)
АКПН нет (n=49)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	-	6 (7,6%)
АКПН есть (n=30)	6 (7,8%)	4 (5,1%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	-	14 (17,7%)
<b>СД 2 (n=63)</b>						
<3,5 баллов NIS (n=25)	-	16* (25,3%)	3* (4,8%)	4* (6,3%)	3 (4,8%)	26* (41,2%)
>3,5 баллов NIS (n=38)	-	23* (36,5%)	3 (4,8%)	3* (4,8%)	2 (3,2%)	31* (49,2%)
АКПН нет (n=19)	-	10* (15,8%)	3* (4,8%)	5* (7,9%)	2 (3,2%)	20* (31,7%)
АКПН есть (n=44)	-	29* (46,0%)	3 (4,8%)	2* (3,2%)	3 (4,8%)	37* (58,7%)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных СД1.

верные различия значений в связи с тяжестью невропатий при том или ином типе СД. Более тяжелое течение ДН при СД 1 типа часто сочеталось с достоверным повышением уровней креатининемии, протеинурии, микроальбуминурии. В группе пациентов СД 2 типа выявлено наличие провоспалительных сдвигов в крови, проявляющихся повышением уровней общих и палочкоядерных лейкоцитов, СОЭ. Еще одно важное отличие между сравниваемыми группами было выявлено при изучении липидного обмена. У больных СД 2 типа выявлены достоверно высокие уровни ЛПНП, ЛПОНП, холестерина и триглицеридов независимо от продолжительности болезни по сравнению с больными СД 1 типа. У пациентов с СД 1 типа значения показателей липидного метаболизма были сопоставимы с нормальными значениями или незначительно выше и нарастали при длительном течении диабета. При прогрессировании ДН отмечались сдвиги в липидном обмене, наиболее выраженные при присоединении АКНП и выраженных когнитивных расстройств.

## Обсуждение

Таким образом, у подавляющего большинства больных СД 2 типа нами был выявлен II $\beta$  тип ДЛП имеющий приобретенный характер. Согласно данным В. Н. Титова (1998), основным биохимическим механизмом развития ДЛП II $\beta$  типа является блокада транспорта полиеновых жирных кислот в организме с развитием их тотального дефицита [8]. Как следствие возникает синдром патологической компенсации, направленный на создание афизиологичного активного транспорта в клетки эссенциальных жирных кислот, происходит изменение молекулярной структуры и физико-химических свойств плазматической мембраны высокодифференцированных клеток и химической структуры синтезируемых мезенхимальными клетками оксипроизводных полиеновых кислот -биологически активных эйкозаноидов. В результате снижения функции встроенных в мембрану интегральных белков (система транспорта глюкозы, Na<sup>+</sup>, K-АТФ-аза) возникает внутриклеточная гипергликемия и компенсаторная гиперинсулинемия, интолерантность к глюкозе и повышение артериального давления. Синтезируемые  $\omega$ -9-тромбоксаны повышают агрегацию тромбоцитов. Компенсаторный транспорт полиеновых жирных кислот в конечном итоге приводит к специфичному деструктивному поражению клеток рыхлой соединительной ткани, развитию атеросклероза [12]. Специфический некроз запускает синдром воспаления, который усиливают синтезируемые моноцитарными клетками  $\omega$ -9-

лейкотриены. При отсутствии в клетке  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирных кислот меняется состав фосфолипидов мембраны, величина заряда на ее поверхности, функциональная активность клетки. По мнению В. Н. Титова [8, 9] нарушение активного транспорта полиеновых жирных кислот приводит к развитию симптомокомплекса, включающего артериальную гипертензию, дислипидемию, атеросклероз, ИБС, инсулиннезависимый сахарный диабет, ожирение, обозначаемый в современной литературе как «метаболический синдром» [15]. В нашем исследовании данный симптомокомплекс, выявлен в группе пациентов СД 2 типа у 56 больных (в 88,7%). Таким образом, ДН при сахарном диабете 2 типа можно рассматривать как одно из проявлений метаболического синдрома. Более того, в группе пациентов с СД 2 типа выявлено более частое развитие ИБС, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, что в известной степени отражает более тяжелое развитие макроангиопатии [11]. В нашем исследовании ДЛП находилась в прямой связи с тяжелыми клиническими проявлениями ДН. ДЛП II $\beta$  типа может явиться дополнительным причинным фактором формирования ДН в виду развития в нервных клетках дефицита полиеновых жирных кислот, ведущим к нарушению структуризации мембран и оболочек нервной ткани [5]. Таким образом, с позиции концепции В. М. Титова становится понятным преимущественное развитие макроангиопатий при СД 2 типа, более генерализованный характер поражения нервной системы с частым сочетанным вовлечением в патологический процесс вегетативных и центральных ее отделов.

При СД 1 типа ДЛП встречалась значительно реже (в 25,3%) и характеризовалась преобладающими типами ДЛП II $\alpha$  и III. Данные типы ДЛП наследственного характера [3]. ДЛП II $\alpha$  типа -результат нарушения плазменного транспорта только полиеновых жирных кислот, а ДЛП III типа объясняется сочетанным нарушением транспорта полиеновых и насыщенных жирных кислот и является менее атерогенной, чем ДЛП II $\alpha$  и II $\beta$  типа [9]. В основе патогенеза ДН при СД1 типа лежит сосудистая теория с развитием гликирования белков сосудистого эндотелия, развитием васкулита и микроангиопатии [2, 5]. Выявленные нами более высокие уровни креатининемии, протеинурии и микроальбуминурии у пациентов СД 1 типа, по нашему мнению, являются отражением системной микроангиопатии с развитием нефропатии и поражением капилляров клубочков. Однако, у части больных сахарный диабет 1 типа сочетался с ДЛП, преимущественно врожденными, что является еще одним фак-

тором развития невропатий, приводящим к ускоренному развитию макроангиопатий. Учитывая наследственный характер ДЛП у больных с диабетом 1 типа можно полагать, что тяжесть и прогрессирование ДН у этого контингента больных также зависят от наличия или отсутствия генетических дефектов, кодирующих структуру апо-В-100 рецепторов и приводящих к развитию ДЛП [3].

Полученные нами данные позволяют дополнить известную сосудистую концепцию развития ДН при СД 1 и 2 типов особенностями развития у данных больных макроангиопатий в связи с теми или иными нарушениями в биотранспорте эссенциальных жирных кислот. Рассмотренные представления о патогенезе развития ДН наводят на мысль о разработке новых стандартов подхода к их диагностике и лечению.

### Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Е.В., Шляхто Е.М., Красильникова Е.М. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Издательство СПбГМУ; 1999.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Основы патохимии. Элбис-СПБ; 2001.
3. Карягина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушения транспортировки липопротеинов. СПбГМУ; 2001.
4. Котов, С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина; 2000.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир; 1993.
6. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. Неврологический журнал 2000; 5: 19-14.
7. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Лечение диабетической полиневропатии. Русский медицинский журнал 2001; 9(78): 317-314.
8. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века. Клиническая лабораторная диагностика 2000; 1: 9-3.
9. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Клиническая лабораторная диагностика 2000; 4: 10-3.
10. Clark R.W., Sutfin T.A., Ruggeri R.B. et al. Raising high lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester protein: an initial multidose study of torcetrapib. Arterioscler Vasc Biol 2004; 24: 490-7.
11. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. J. Hypertension 1997; 15(Suppl.2): 277-265.
12. Semenkovich C.F., Heinecke J.W. The mystery of diabetes and atherosclerosis. Diabetes 1997; 46: 327-334.
13. Willenheimer R.B., Erhardt L.R., Nilsson H. et al. Parasympathetic neuropathy associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Scand Cardiovasc J.1998; 32: 22-17.
14. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 1994; 10: 339-83.
15. Zimmet P., McCarty D., De Courten M. The global epidemiology of noninsulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J. Diabetes Complications 1997; 11: 98-60.

### От редакции

Компрессионно-ишемические невропатии являются одними из наиболее распространенных нозологий в неврологии. Чаще всего пациенты проделывают путь от невролога до нейрохирурга, при этом теряется много времени на диагностику и повторные малоэффективные циклы медикаментозной терапии. Авторы предлагают комплексный подход к проблеме, эффективность которого подтверждена в условиях специализированной нейрохирургической клиники.

## Предварительные результаты наблюдения за больными с компрессионно-ишемическими невропатиями локтевого нерва

Ю. В. Демин, В. В. Скрябин, С. А. Сулов, Д. А. Третьяков  
МУ Городская клиническая больница №40, г. Екатеринбург

### Актуальность

О важности и актуальности проблемы заболеваний периферической нервной системы свидетельствует значительная распространенность патологии периферической нервной системы среди населения Свердловской области. Об этом говорят собственные наблюдения и данные литературы. Больные с заболеваниями периферической нервной системы занимают до 40-50% посещений у невропатолога в поликлинике, 40-60% мест в неврологических отдела-

ниях и 80-90% заболеваемости с временной утратой трудоспособности [1, 2, 3, 23]. По данным архива ГКБ №40 компрессионно-ишемические невропатии конечностей стоят на третьем месте по распространенности после вертеброгенных радикулопатий и полинейропатий. 90% случаев приходится на компрессионно-ишемические невропатии верхних конечностей. Невропатии локтевого нерва занимают второе место после невропатий срединного