

## **Розділ 1      Сучасний стан вивчення проблеми больових синдромів та нейропатичних уражень при цукровому діабеті**

---

Попереково-крижовий больовий синдром є неспецифічним проявом, що може бути обумовлений великою кількістю причин, тобто має поліетіологічну природу [41, 101, 102, 106, 142, 147, 148, 163, 171]. А серед основних вертеброгенних причин больових попереково-крижових синдромів виділяють: нестабільність тазового кільця; локалізований та системний остеопороз; тунельні синдроми периферичних нервів; патологічну функціональну перебудову м'язів, сухожилків, суглобових сумок (міоентензити (теноміоз), тендоперіостопатії, паратендиніти, бурсити); нестабільність хребта та суглобів; патологічну функціональну перебудову кісткової тканини (остеохондропатії, асептичні некрози, кістоподібні ураження); аномалії розвитку опорно-рухового апарату (бічні напівхребці, незарощення хребця, спондилоліз, рахісизис, сакралізація та люмбалізація поперекових хребців, дисплазія кульшового суглоба, вроджений вивих стегна); захворювання кісток, суглобів, структур тазового кільця та хребта (абсцес Броді, аневризмальна кіста кістки, хвороба Педжета, дисхондроплазія Ольє — Каста, фіброзна остеодисплазія, остеобластокластома, остеогенна саркома, остеоїд-остеома, остеомаляція, синдром Зудека (післятравматична дистрофія), хондрома, юнацькі кістково-хрящові екзостози, пухлини кісток таза, остеохондрит лобкового симфізу, кокцигодії, анкілозуючий спондилоартрит, хвороба Форестьє, остеохондрит міжхребцевих дисків, остеохондроз хребта, сколіоз, спондилолітез, тропізм суглобових відростків, туберкульоз та бруцельоз хребців, остеомієліт) [22, 41, 51, 53, 66, 69, 93, 78, 88, 41, 114, 117, 155, 160, 162, 164].

Серед невертеброгенних факторів розрізняють: інфекційні, дисметаболичні, інтоксикаційні, дисциркуляторні, алергічні, захворювання внутрішніх органів (кишечника, сечостатевої системи, підшлункової залози, позаочеревинної клітковини, аневризми черевної аорти, захворювання крові, дифузні захворювання сполучної тканини гострі; відображені болі при захворюваннях органів малого таза (у тому числі ниркова колька, гінекологічні захворювання)); порушення спінального кровообігу [12, 23, 32, 43, 45, 54–56, 61, 77, 89, 94, 100, 176].

Больовий синдром також є одним з основних симптомів нейропатії. У популяції нейропатичні болі зустрічаються у 8 % випадків. Згідно з сучасними

даними, нейропатичний біль об'єднує велику групу хронічних больових синдромів, що виникають при ураженні як периферичного, так і центрального відділів нервової системи [5, 9, 174, 175].

Відповідно до точки зору Department of Neurological Pain Research and therapy, Germany (2007), нейропатичні синдроми поділяють на чотири групи:

— з периферичним фокальним і мультифокальним пошкодженням нервів (синдром ущільнення нерва; фантомні болю; посттравматична невралгія; постгерпетична невралгія; діабетична мононейропатія; ішемічна нейропатія; вузликівий періартеріїт);

— з генералізованими пошкодженнями периферичного відділу нервової системи (полінейропатії при цукровому діабеті; алкогольна, амілоїдна полінейропатії; полінейропатія при мієломній хворобі, хворобі Фабрі; гіпотиреоїдна полінейропатія; спадкова сенсорна нейропатія; полінейропатія при дефіциті вітаміну В; токсичні нейропатії (при отруєнні талієм, хлорамфеніколом, метронідазолом, нітрофурантоїном, ізоніазидом, алкалоїдами барвінку, таксоїдами, золотом));

— при ураженні центрального відділу нервової системи (пошкодження спинного мозку, сирингомієлія, розсіяний склероз; інфаркти спинного мозку);

— комплексні нейропатії (комплексний регіонарний больовий синдром типу I і II — рефлекторна симпатодистрофія, каузалгія) [13, 39, 46, 153, 165, 166, 178].

Відомо, що нейропатичний біль є одним із найбільш характерних проявів ураження периферичного відділу нервової системи при цукровому діабеті (ЦД). Нейропатичним вважають біль, що пов'язаний із дисфункцією периферичного чи центрального відділу нервової системи за умови відсутності прямої подразнюючої дії на ноцицептори факторами травми чи захворювання [14, 15, 30, 57, 49, 52].

На сьогодні ЦД розглядають як неінфекційну епідемію XXI століття, що обумовлено як його величезною поширеністю (понад 190 млн осіб у світі), так і ранньою інвалідизацією хворих і високою смертністю [1, 7, 8, 10, 28]. У розвинених європейських країнах поширеність ЦД становить 4–6 % у за-

гальній популяції, а серед осіб із факторами ризику і в осіб похилого віку — досягає 30 % [10, 13, 107, 151]. До 2025 року ВООЗ прогнозує збільшення числа хворих на ЦД ще на 41 % (до 72 млн осіб) у розвинених країнах та на 70 % у країнах, що розвиваються [11, 44].

Близько чверті пацієнтів із ЦД страждають від хронічного больового синдрому. Нейропатичний характер болю при ЦД належить до основних причин зниження якості життя та домінує в клінічній картині ураження периферичного відділу нервової системи. Причому больовий синдром може з'явитись при будь-якому ступені неврологічних та електрофізіологічних порушень нервових волокон і на ранніх стадіях формування клінічної картини ЦД [173, 179].

Оскільки патогенез діабетичної нейропатії гетерогенний, а загалом генез порушення функції нерва багатофакторний, існують численні наукові гіпотези клінічної реалізації цього захворювання [4, 6, 16, 59, 87, 120, 121].

Вважають, що основну роль у розвитку діабетичної нейропатії відіграє агресивна дія хронічної гіперглікемії [58, 65, 145, 151, 152, 154]. Результати проведених досліджень підтвердили, що хронічна відносна чи абсолютна недостатність інсуліну і гіперглікемія здійснюють безпосередній і основний вплив на розвиток діабетичної нейропатії [58, 80, 104, 128, 130]. Значення гіперглікемії підкреслюється тим фактом, що частота нейропатії у хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів практично однакова, хоча в патогенезі цих форм діабету є відмінності, а спільними факторами є гіперглікемія і знижений ефект інсуліну [20, 58, 90]. Клінічно виражена нейропатія частіше виявляється у хворих із погано контрольованою глікемією.

У периферичних нервах при ЦД запаси глюкози, фруктози та глікогену в 5–15 разів перевищують нормальні, незважаючи на те що інтенсивність кровотоку й забезпечення киснем у середньому знижені вдвічі. Комбінація низької енергетичної потреби, надлишкового запасу енергетичних субстратів та хронічної гіпоксії, ймовірно, й забезпечує певну резистентність нервів до ішемії. З іншого боку, при прогресуючому збільшенні ступеня ішемізації зростає інтенсивність процесу дегенерації нервових волокон. Оскільки при ЦД в умовах відносного чи абсолютного дефіциту інсуліну (і як наслідок — гіперглікемії) відбувається функціональне виснаження активності ферментів, необхідних для окислення глюкози, перш за все піруватдегідрогенази,

то активізуються альтернативні шляхи метаболізму глюкози: поліоловий, гексозаміновий, пентозний [3, 26, 120].

У результаті анаеробного гліколізу утворюється лише 2 молекули АТФ, в той час як при аеробному гліколізі при розпаді 1 молекули глюкози утворюється 38 молекул АТФ, що є надзвичайно неефективним енергоутворенням [131, 196].

Серед чинних гіпотез щодо визначальної ролі гіперглікемії в патогенезі діабетичної нейропатії є гіпотеза накопичення сорбітолу [2, 25, 29, 50, 115].

У нормі лише 1–2 % внутрішньоклітинної глюкози перетворюється на сорбітол (поліоловий шунт обміну глюкози), тоді як в умовах гіперглікемії утилізація глюкози в поліоловому шунті з утворенням сорбітолу збільшується в 7–8 разів. Під дією ключового ферменту сорбітолового шляху — альдозоредуктази — нефосфорильована глюкоза конвертується в сорбітол, а сорбітол під впливом сорбітолдегідрогенази — у фруктозу [33, 81, 82, 146, 189].

Альдозоредуктаза має низьку спорідненість до глюкози, але високу активність, тоді як сорбітолдегідрогеназа має низьку активність, але високу спорідненість до сорбітолу. Альдозоредуктаза в основному міститься в лейкоцитах (шваннівських клітинах), а сорбітолдегідрогеназа — переважно в аксонах. Зазначені ферменти локалізуються в цитоплазмі і присутні в ряді тканин, включаючи периферичні нерви [34, 99, 193]. Активність сорбітолового шляху регулюється внутрішньоклітинною концентрацією глюкози і не потребує присутності інсуліну. Кінцеві продукти обміну глюкози по сорбітоловому шляху — фруктоза і сорбітол — погано пенетрують через клітинну мембрану і накопичуються в середині клітини, призводячи до внутрішньоклітинної гіперосмолярності. Остання, у свою чергу, сприяє переміщенню рідини з позаклітинного у внутрішньоклітинний простір лейкоцитів, їх набухання і в кінцевому результаті призводить до загибелі. Порушення проникності клітинної мембрани у хворих на ЦД поглиблює порушення надходження глюкози в клітину («голод серед достатку») і посилює енергодефіцит (гіпоксія без гіпоксемії). Ці передбачувані механізми були підтверджені великою кількістю досліджень стану периферичних нервів в експерименті. Тобто сорбітол і фруктоза, накопичуючись у лейкоцитах периферичних нервів, можуть сприяти їх дегенерації, сегментарній демієлінізації або аксонопатії [67, 76].

Експериментально встановлено, що при діабетичній нейропатії зі збільшенням концентрації сорбітолу зменшується вміст таурину (унікальної амінокислоти, що виявляється в багатьох тканинах, де виконує функцію осмоліту, антиоксиданту, бере участь у відновленні нейронів і їх регенерації) та міоїнозитола (виснаження запасів якого в поєднанні з порушенням процесів гліколізу призводить до блокування передачі нервових імпульсів). Так, вміст таурину в периферичних нервах у щурів із діабетом при накопиченні в них сорбітолу знижений на 31 %, а міоїнозитола — на 37 % [110].

У патогенезі нейропатії додатковими, окрім накопичення фруктози й сорбітолу, механізмами є порушення обміну глюкози по поліоловому шляху. Підвищення активності альдозоредуктази призводить до виснаження НАДФ-Н і погіршення утворення глутатіону, який є одним із важливих антиоксидантів і знижує кількість вільних радикалів, що утворюються в надлишку при оксидантному стресі. Крім того, НАДФ-Н є необхідним компонентом NO-синтетази, що утворюється в ендотеліальних клітинах і необхідна для синтезу оксиду азоту (NO), який є потужним локальним вазодилататором. Недостатнє утворення оксиду азоту має негативний вплив на кровопостачання нерва [182].

Процес перетворення сорбітолу у глюкозу в поліоловому шунті супроводжується збільшенням співвідношення НАД-Н/НАД<sup>+</sup>. Цей стан отримав назву «редуктивний стрес», або «гіперглікемічна псевдогіпоксія», оскільки аналогічні зміни виникають при розвитку тканинної гіпоксії [72].

При підвищенні концентрації НАД-Н активується реакція, під час якої утворюється велика кількість гліцеральдегід-3-фосфату, що є попередником метилглюксалу (що бере участь у формуванні продуктів глікування) та діацилгліцеролу (ендогенного активатора протеїнкінази С (ПК-С)). Внаслідок підвищення активності окремих лізоформ протеїнкінази С (тріозофосфатів та діацилгліцеролу) відбувається значна активація множинних патологічних біохімічних та метаболічних процесів, що призводять до судинної дисфункції. Активаторами протеїнкінази С є також кінцеві продукти глікування. Гліколітичні порушення та накопичення фруктози сприяють неензиматичному глікуванню, активність та швидкість якого за участі фруктози в декілька разів вища, ніж за участі глюкози [195].

Накопичення сорбітолу в ендотелії призводить до мікроангіопатії. Крім цього, внаслідок активації поліолового шунта порушується обмін фосфо-

інозитидів, знижується рівень кальцію, що також сприяє розвитку судинної дисфункції [74].

Ще однією гіпотезою механізму ураження нервових волокон при цукровому діабеті є гіпотеза активації гексозамінового шляху.

Підвищення активності гексозамінового шляху метаболізму глюкози пов'язане з утворенням великої кількості фруктозо-6-фосфату в умовах порушення гліколітичного процесу. Фруктозо-6-фосфат, що утворюється в надлишку, у свою чергу, активує фермент глюкозаміно-фруктозо-аміно-трансферазу, яка каталізує його перетворення в гексозаміни, підвищення тканинного рівня яких призводить до транслокації окремих ізоензимів протеїнкінази С, експресії цитокінів, зокрема трансформуючого фактора росту  $\alpha_1$ , інгібітору активатора плазміногену 1-го типу. Все це справляє ушкоджуючу дію на ендотелій судин та сприяє розвитку судинної дисфункції. Надлишкове накопичення гексозамінів може призводити до порушення транспорту та утилізації глюкози опосередковано через протеїнкіназу С і пригнічення транслокації глюкозних транспортерів (зокрема, GLUT-4) на поверхні мембран, що підтримують коло метаболічних розладів, що є основою патогенезу хронічних ускладнень діабету [73, 190].

Серед гіпотез механізмів ураження периферичного відділу нервової системи при ЦД — участь недостатності міоїнозитулу [80].

Міоїнозитол — субстрат для синтезу мембранних фосфороліпідів, зокрема фосфатидилінозитулу — ендогенного регулятора  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФази}$ , включаючи ниркову мікосомальну  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$ . У нормі в периферичному нерві підтримується 90–100-кратний градієнт концентрації міоїнозитулу в системі «тканина — плазма». При діабеті в периферичних нервах цей градієнт знижений, ймовірно за все, як наслідок активування поліолового обміну глюкози. Довготривале зниження внутрішньоклітинного міоїнозитулу, що спостерігається при ЦД, відповідальне за наступне зменшення кількості фосфоїнозитидів у мембрані і зниження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФази}$  і відповідно трансмембранного потенціалу. Це порушує енергетичний обмін у нерві, внутрішньоаксональний транспорт і швидкість передачі нервових імпульсів, а також передачу медіаторів у синапсі. Зазначені явища відбуваються за рахунок зниження активності  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФази}$  і підвищення вмісту внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$ , поєданого з виходом із клітини калію, що при-

зводить до набухання аксонів у ділянках перехвату Ранвье і аксогіаліального роз'єднання — відшарування мієлінової оболонки від аксона [73]. У хворих на ЦД і нейропатії вміст міоїнозиту в цереброспінальній рідині виявився нижчим, ніж у хворих на ЦД без нейропатії та у хворих, які страждали від незапальних неврологічних захворювань [130].

Таким чином, гіперглікемія змінює метаболізм нерва в декількох напрямках. За рахунок конкурентного інгібування таурину, міоїнозиту і підвищення активності сорбітолового шляху знижується вміст міоїнозиту і таурину, змінюється метаболізм фосфоїнозитиду у нерві і порушується активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаз}$ , що вторинно і гостро уповільнює швидкість проведення збудження по нерву [58].

Підвищення вмісту глюкози у тканинах також призводить до неферментативного глікозилювання білків нерва (що буде наведено далі), порушуючи їх функцію [58, 154]. Ці зміни провокують хронічне уповільнення проведення збудження по нерву, порушення аксонального транспорту, зміни проміжного метаболізму, структурного пошкодження волокон периферичного нерва при діабеті [30, 99].

У сучасній літературі також розглядається гіпотеза неферментного глікування білків у патогенезі ураження нервових волокон при ЦД [58, 182].

Токсичний вплив високих концентрацій глюкози може реалізуватись і іншими шляхами, зокрема активацією процесів глікування білків (реакція конденсації між альдегідною групою вуглеводу (глюкоза, фруктоза та ін.) та аміногрупою (найчастіше лізину) білка) [196]. Сутність глікування полягає в тому, що при високій концентрації вуглеводів вони неензиматичним шляхом зв'язуються з аміногрупою білків, у результаті чого змінюється функція останніх. Глікування пошкоджує структурні білкові компоненти клітинних мембран, білки системи циркуляції, що призводить до порушення метаболічних, транспортних та інших вітальних процесів в організмі [173]. У тих випадках, коли в реакції бере участь лише глюкоза, застосовують термін «глікозилювання».

Глікування за участю фруктози, яка в надлишку утворюється у поліоловому шунті, відбувається в 10–15 разів активніше, ніж глікозилювання. В умовах підвищеного потоку субстратів (глюкоза, фруктоза, тріозофосфати) та при невідповідності механізмів детоксикації (знижений рівень відновленого

глутатіону, відновленої форми НАДФ) у надлишку утворюються карбонільні попередники, що вступають у реакції з аміногрупами білків, ліпідів, нуклеїнових кислот із формуванням кінцевих продуктів глікування. У сучасній літературі ця послідовність реакцій позначається як «карбонільний стрес». У процесі глікування модифікації піддаються не тільки білки, що знаходяться в системі циркуляції, але і структурні білки. При цьому між білковими молекулами виникають перехресні зшивки, що безпосередньо порушують структуру та функції клітин, а також їх взаємодію з компонентами базальної мембрани та іншими клітинами і білками, що знаходяться в системі циркуляції. При взаємодії продуктів глікування з рецепторами на різних типах клітин збільшується продукція цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , інтерлейкіни-1 та -6, молекули адгезії, фактори росту, які безпосередньо, а також за допомогою інших механізмів порушують функцію судинного ендотелію та сприяють виникненню судинних уражень [71].

Найбільш відомим глікозильованим білком є гемоглобін HbA1c. Цей вид гемоглобіну в капілярному руслі погано дисоціює, таким чином, утруднюється віддача кисню в тканинному капілярі (знижується швидкість реакції деоксигенації HbO<sub>2</sub>), тобто створюються передумови до виникнення тканинної гіпоксії [153].

Хронічна гіперглікемія посилює неферментне глікозилювання всіх білків, включаючи білки периферичних нервів, тубулін, що призводить до порушення їх функції [82, 190]. Надмірне накопичення кінцевих продуктів глікозилювання в нервових клітинах, судинах, що живлять периферичні нервові стовбури, сприяє експресії в цих тканинах генів і відповідних білків, які змінюють морфологічну структуру і їх функцію. У нервовій системі перш за все пошкоджується структура мієліну і тубуліну, з чим пов'язана дезорганізація структури міофібрил і нейроциліндрів [16, 104].

Включення глюкози в білки сироватки крові, клітинних мембран, ліпопротеїнів, колагену хворих на ЦД не тільки призводить до порушення функціональної активності клітин, але й до утворення автоантитіл до білків судинних стінок, що є суттєвою патогенетичною ланкою мікроангіопатії. Важливим фактором патогенезу діабетичної нейропатії є глікування мієліну, унаслідок чого виникають демієлінізація та порушення провідності нервових волокон. Глікозилювання альдозоредуктази призводить до підвищення її активності та збільшення утворення сорбітолу [82, 131].



До того ж на фоні діабетичної мікроангіопатії підвищений вміст ліпідів в сироватці крові, що супроводжує ЦД, може змінювати не лише швидкість дисоціації  $\text{HbO}_2$ , але й знижувати проникність мембрани еритроциту для  $\text{O}_2$  внаслідок її обволікання, утворення на ній так званої ліпідної сітки. Гіперліпідемія утруднює дифузію молекул  $\text{O}_2$  через плазму за рахунок збільшення в останній грубодисперсних білково-жирових мікрочастинок [83, 110]. Білково-ліпідна ультраплівка на внутрішній поверхні капілярів посилює порушення транскапілярної дифузії  $\text{O}_2$  до тканин. Одночасно гіперліпідемія збільшує згортальну властивість крові, агрегацію еритроцитів, зменшує їх здатність до деформації і проникність для  $\text{O}_2$ . У сукупності це зменшує доставку  $\text{O}_2$  до тканин [91, 136, 192].

Разом із тим збільшення кількості вільних жирних кислот у крові в поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну тягне за собою їх підвищену утилізацію міокардом та іншими тканинами, що значно збільшує потребу організму в  $\text{O}_2$ . Таким чином, інтенсифікація гліколізу у м'язовій, нервовій та інших тканинах призводить до використання як джерела енергії ліпідів і амінокислот, для повного катаболізму яких необхідно більше  $\text{O}_2$  — «гіпоксичне коло» замикається [70].

Актуальною залишається теорія окисного (або метаболічного) стресу, сутність якої полягає в тому, що токсичні ефекти високих концентрацій глюкози, а також недостатність інсуліну сприяють утворенню кетоальдегідів вільних радикалів за наявності металів зі змінною валентністю. При підвищеній швидкості їх утворення це призводить до розвитку окисного чи метаболічного стресу [192, 196]. Збільшенню кількості вільних радикалів сприяє не тільки окисний стрес, але й ішемія і гіпоксемія, обумовлені ендоневральними мікросудинними порушеннями [193]. Під впливом надлишкового накопичення вільних радикалів відбуваються активування транскрипції фактора NF- $\kappa$ B і підвищення активності протеїнкінази C, що також є додатковим і значним фактором формування мікроангіопатій [91].

Надлишкове утворення вільних радикалів (перекис водню  $\text{H}_2\text{O}_2$ , супероксидний аніон  $\text{O}_2^-$ , гідроксили  $\text{OH}^-$ , пероксинітрит  $\text{ONOO}$  тощо) стимулюється також кінцевими продуктами глікозилювання і зниженням утворення НАДФ·H, синтезу NO, що є додатковим фактором, який посилює формування нейропатії і мікроангіопатії. Поряд із підвищеним утворенням кількості вільних радикалів при ЦД знижується активність антиоксидантної системи,

представленої глутатіоном, супероксиддисмутазою, каталазою, вітамінами К, Е, С, L-ліпосвою кислотою, таурином, каротином тощо [38].

Накопичення пероксидних продуктів в умовах гіперглікемії призводить до взаємодії глюкози з аміногрупами білків, підсилення їх глікування та окислення (автооксидантне глікування). Неензиматичне глікування ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза) призводить до зниження їх активності і навіть повної інактивації, що вторинно сприяє підвищенню концентрації вільних радикалів. Активізація поліолового шунта є додатковим фактором, що підтримує окислювальний стрес при ЦД [68, 115].

У патогенезі діабетичної нейропатії беруть участь фактори росту, функція яких полягає в підтримці трофічного гомеостазу в організмі [71, 183]. При порушенні будь-якої ланки (нейротрофінів чи інших факторів росту) у системі, що регулює постійність клітинного складу тканин та їх функціональної активності, настає трофічна дисрегуляція не тільки в різних відділах і морфологічних структурах нервової системи, але й у всіх інших тканинах і системах організму, включаючи окремі клітини, що є основою функціональної активності будь-якої тканини. Існує думка, що така трофічна дисрегуляція змінює стан апоптозу, швидкість клітинного циклу, стан макромолекул як у мембранах клітин, так і в їх цитозолі, призводячи до зміни іонного, енергетичного, водного обміну і транспорту електролітів (у першу чергу кальцію) з наступною зміною активності ферментів, що беруть участь у внутрішньоклітинному метаболізмі [71].

Більш вивченим є вплив нейротрофінів, що синтезуються в нейронах і нейроглії і здійснюють місцевий або паракринний і аутокринний вплив на функцію як тіл нейронів, так і дендритів та аксонів [71, 183].

Метаболічні та судинні зміни, що розвиваються внаслідок дії зазначених порушень у нерві, призводять до погіршення його функції з ефектом нейротропного впливу, що опосередковує швидкість апоптозу й мітохондріальну функцію нейронів, лемоцитів і гліальних клітин у периферичній нервовій системі. В експериментальних дослідженнях у тварин при діабетичній нейропатії знижується вміст у нервах фактора росту нервів, нейротрофіну-3, циліарного нейротрофічного фактора, інсуліноподібного фактора росту 1, що корелює зі ступенем вираженості нейропатії. При ЦД порушення трофічної функції нервової системи супроводжується зниженням експресії

і зменшенням кількості нейротрофічних факторів; зменшується кількість найбільш біологічно активних факторів росту нервів (NGF), нейротрофіну-3 й інсуліноподібного фактора росту 1, що призводить до порушення аксонального транспорту і функції нервів. По суті, зазначені фактори росту здійснюють прямий чи опосередкований трофічний вплив на основні механізми в процесі життєдіяльності нейронів [157, 183, 188].

Розглядається й імунологічна теорія патогенезу діабетичної нейропатії. Так, у хворих на ЦД виявлялись аутоантитіла до блукаючого нерва, гангліїв симпатичної нервової системи і клітин мозкового шару надниркових залоз, а також запальні зміни, що виявляються в різних відділах периферичної нервової системи [93, 96, 183].

Поряд із цим були виявлені антитіла до негативно заряджених фосфоліпідів, які є основною складовою частиною мембран нервових клітин. Особливе значення в патогенезі діабетичної нейропатії надається наявності антитіл до інсуліну, які мають перехресну реакцію з фактором росту нервів, що виявляються при ЦД першого типу [183].

Розглядається роль ендотеліального релаксуючого фактора в патогенезі нейропатії [30, 83].

Зокрема, інтенсивно вивчається патогенетичне значення при ЦД, наприклад, зміни обміну NO у розвитку еректильної дисфункції, що часто спостерігається у чоловіків, хворих на ЦД.

Утворення ендотеліального релаксуючого фактора NO під дією нітроксидсинтази залежить від НАДФ-Н, активність якого стимулюється при підвищенні концентрації відновленого глутатіону. У свою чергу, зниження концентрації НАДФ-Н та відновленого глутатіону внаслідок активізації поліолового шунта при ЦД може призводити до порушення синтезу NO. Кисень нейтралізує судинорозширюючу дію NO, одночасно активізуючи утворення високотоксичного радикалу ONOO (пероксинітрит). Зменшення синтезу та збільшення руйнування NO при ЦД сприяють зниженню ендоневральної мікроциркуляції та порушенню функції нервів [30].

Як ще один важливий фактор, що бере участь у формуванні нейропатії при ЦД, розглядається дисліпопротеїдемія, яка є одним із ключових мета-

болічних розладів, що притаманні ЦД. Внаслідок різноманітних змін ліпідного метаболізму вміст малих та щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності, які мають високу атерогенність, у крові хворих на діабет більш високий, ніж у здорових того ж віку, а антиатерогенних форм ліпопротеїдів високої щільності — більш низький. Таким чином, атерогенні механізми надлишку тригліцеридів включають: загальну дію в обміні речовин, вплив на метаболізм ліпопротеїдів як низької, так і високої щільності, зміну характеру постпрандіальної ліпемії, підвищення коагуляційних властивостей крові та пригнічення фібринолізу. При гіпертригліцеридемії відбувається опосередкована білком — переносником ефірів холестерину заміна їх тригліцедами в оболонках ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів високої щільності. Під дією ліпази печінки формується субклас малих, більш щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності, які здійснюють виражений атерогенний вплив унаслідок підвищеного окислювання [110].

Ще одна гіпотеза патогенезу ураження нервів при ЦД його основною ланкою розглядає недостатність інсуліну [154]. Оскільки інсулін має і нейротропний вплив, як і інші фактори росту, включаючи інсуліноподібний фактор росту 1 та інсуліноподібний фактор росту 2, його дефіцит спричинює пригнічення росту нейронів, сприяє дегенерації аксонів і збільшенню апоптозу [151].

Зберегла свою актуальність і судинна теорія розвитку діабетичної нейропатії щодо участі у її патогенезі мікроангіопатії судин, що постачають кров'ю периферичні нерви (*vasa nervorum*). Гіперглікемія, або пряма глюкозотоксичність, розглядається як пусковий механізм, що активує фермент протеїнкіназу С. Останній у нормі регулює судинну проникність, контрактильність, процеси проліферації клітин, синтез речовин базальної мембрани судин, активність тканинних факторів росту, а його гіперактивація підвищує тонус судинної стінки, агрегацію формених елементів крові, викликає активацію тканинних факторів росту і потовщує базальну мембрану судин [83]. На морфологічному рівні вона реалізується шляхом потовщення базальної мембрани капілярів, проліферацією і гіпертрофією ендотелію, відкладенням у стінці судин глікопротеїдних речовин, зменшенням кількості чи повним зникненням перицитів (мезангіальних клітин), до функції яких, як вважають, належать участь у регулюванні тону судин і вплив на товщину базальної мембрани. Зазначене може призводити до розширення просвіту капілярів, стазу клітин крові в них і зміни проникності мембран судин [129]. Ураження симпатичних нервових волокон при діабетичній нейропатії при-

зводить до порушення регуляції тонуусу дрібних судин і утворення великої кількості артеріовенозних шунтів, через що також порушується гемодинаміка в мікроциркуляторному руслі. До речі, ендоневральні судини вірогідно більше уражаються, ніж епіневральні та периневральні. При цукровому діабеті потовщення базальної мембрани стінки ендоневральних судин є характерним. Потовщення базальної мембрани ендоневральних капілярів є більш вираженим, ніж у капілярах шкіри і м'язів [146].

У генезі судинних мікроциркуляторних порушень при цукровому діабеті бере участь і дисфункція в системі гемостазу [97], зокрема збільшення коагулюючої активності крові й посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, що обумовлює внутрішньосудинне тромбоутворення [91, 136]. А в розвитку порушення коагулюючої властивості крові й посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, у свою чергу, важливу роль відіграє дисфункція ендотелію (зокрема, через накопичення поліолів, кінцевих продуктів глікозилювання, продуктів запалення, інтенсифікації перекисного окислення ліпідів), що призводить до зниження продукції оксиду азоту, простагліцину PV12 і збільшення вмісту в плазмі крові фактора Віллебранда. Як результат, можуть підвищуватись згортальна властивість крові і рівень активації тромбоцитів. Дисфункція тромбоцитів при ЦД реалізується через підвищення рівня метаболізму арахідонової кислоти і продукції тромбоксану, а також зниження продукції NO. Підвищенню згортальної властивості крові сприяють і посилення синтезу фібриногену та тромбіну, зниження вмісту в плазмі білків C і S. Незважаючи на підвищення вмісту в плазмі антитромбіну III, його функціональна активність знижується, можливо, внаслідок глікозилювання. Фібринолітична активність плазми зменшується, ймовірно, і через недостатнє продукування тканинних активаторів плазміногену або підвищену продукцію інгібітору тканинних активаторів плазміногену. Підвищення вмісту в плазмі фібриногену і  $\alpha_2$ -глобіну паралельно зі зниженням рівня альбуміну призводить до підвищення в'язкості крові, вираженість якої збільшується внаслідок гемоконцентрації, що супроводжує гіперглікемію. Простежується кореляція між вираженістю зазначених порушень та ступенем гіперглікемії. Процеси порушення мікроциркуляції поглиблюються також дисфункцією еритроцитів (зокрема, виникає зниження здатності до приєднання й вивільнення кисню), що як поодинці, так і разом, індукує розвиток тканинної гіпоксії [136].

Загальновідомо, що тривала гіпоксія викликає пошкодження нервової тканини, яка характеризується високим рівнем метаболізму.

У розвитку діабетичної нейропатії певну роль відіграє також і зниження продукції поліненасичених жирних кислот (переважно  $\omega$ -6 жирних кислот), що призводить до зниження рівня протаноїдів і L-карнітину. Вважають, що L-карнітин бере участь у підтримці внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, модулюючи активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази [99, 189].

Патоморфологічні ознаки діабетичної нейропатії включають у себе і аксонопатію, і мієлінопатію, і нейронопатію.

Для пояснення механізмів виникнення нейропатичного болю при ураженні периферичного відділу нервової системи у хворих на ЦД запропоновано досить багато теорій [84, 119, 124].

Нейропатичний біль при ЦД може бути дизестезичним та трункальним. Частіше при діабетичній нейропатії виникає дизестезичний (деаферентаційний) біль, що має вегетативний компонент і може мати, наприклад, пекучий, пронизуючий, викручуючий, свердлячий характер тощо [18, 36, 37, 133, 143, 169].

Виникнення подібних видів болю може пояснюватись переважним залученням у патологічний процес тонких волокон больової, температурної чутливості та вегетативних волокон. Больовий синдром частіше пов'язаний із процесом аксональної дегенерації в зазначених волокнах. Так, за результатами проведених Р. Дуск морфологічних досліджень периферичних нервів у пацієнтів із гострою больовою діабетичною нейропатією, було виявлено ознаки активного розпаду нервових волокон. Також біль пов'язаний із наявністю спонтанної активності в С- та Ad-волоконх. Відомо, що спонтанна активність у ноцицептивних С-волоконх призводить до появи пекучого болю та сенситизації клітин задніх рогів [170, 186, 191, 198]. При цьому спонтанний біль може бути симпатично незалежним (зазвичай має стріляючий характер) та симпатично залежним (симпатично підтримуваним), що виникає при додатковому ураженні вегетативних волокон та набуває пекучого характеру [118, 123, 198]. Спонтанна активність Ad-волокон (що не є провідниками больової чутливості), у свою чергу, призводить до появи спонтанних парестезій, що на фоні центральної сенситизації трансформуються у дизестезію та біль [78, 95, 109, 116, 125, 172].

У формуванні дизестезичного характеру нейропатичного болю при ЦД певну роль відіграє наявність генерації патологічної імпульсації регенеру-

ючими аксональними розгалуженнями та ефаптична передача збудження [103, 108, 137, 138, 123].

Досліджувався і феномен ектопічної активності регенеруючих нервових волокон, що спостерігався в більшості мієлінізованих сенсорних волокон, а також у немієлінізованих аксонах та з яким також пов'язують реалізацію болю [63, 149, 156, 184, 185].

Ще одним із феноменів, що беруть участь у больових проявах, є явище ефаптичної передачі збудження, що спостерігається між руховими та чутливими волокнами одразу після гострого пошкодження периферичних нервів. Цей феномен, як правило, триває дуже короткий період часу (декілька хвилин), потім ефаптична передача залишається між невеликою кількістю волокон. Саме утворенням феномену ефаптичної передачі між аферентними симпатичними волокнами та сенсорними аферентними волокнами пояснюють розвиток каузальгії, що підтримується симпатичною аферентацією, та механізм її усунення з допомогою симпатектомії [131, 134, 156, 168, 180, 187, 197].

До патофізіологічних основ нейропатичного трункального болю при діабетичній нейропатії (ниючий, іноді ріжучий, розламуючий) належить виникнення стимуляції (внаслідок гіпоксії, ектопічної активності з ділянок сегментарної демієлінізації) закінчень ноцицептивних аферентних волокон, що іннервують оболонку нерва (*nervi nervorum*) [31, 112, 139, 150, 181, 194].

Важливо, що у формуванні нейропатичного характеру болю при ЦД має значення дисфункція спинномозкових гангліїв. При пошкодженні аксонів заднього корінця (навіть у дистальному його відділі) тіла нейронів ганглія починають генерувати спонтанні розряди. При діабетичній нейропатії розвивається аксональна дегенерація, при цьому пошкодження тих аксонів, що проводять больову чутливість, призводить до генерації ектопічної імпульсації нейронами спинномозкового ганглія [24, 47, 60, 113, 134, 167].

Поряд із дисфункцією спинномозкових гангліїв для розвитку нейропатичного болю при ЦД мають значення і процеси порушення функції нейронів заднього рогу (пов'язані з механізмами пре- та постсинаптичного гальмування, деаферентації), а також механізмами центральної сенситизації, що розвиваються при ураженні периферичних нервів при ЦД [62, 64, 74, 111, 140].

Відомим є значення вегетативних порушень у патогенезі больового синдрому при ЦД, які, згідно з різними даними, виникають у 65–90 % випадків ЦД, причому у 3,5–6,1 % пацієнтів певні ознаки ураження вегетативного відділу нервової системи є вже при маніфестації ЦД, при тривалості ЦД 5 років вони виявляються вже у 12,5–14,5 %, при тривалості ЦД 10 років — майже у чверті пацієнтів, при тривалості захворювання 25 років — у 55–65 % пацієнтів. Є дані і про те, що вегетативні порушення у 12–20 % випадків передують розвитку власне типової клінічної картини ЦД [19, 21, 153, 161].

Вегетативні порушення при ЦД можуть проявлятися як судинними та трофічними розладами, так і больовим феноменом за типом симпаталгій. Оскільки при ЦД в патологічний процес у першу чергу залучаються та найбільше уражуються немієлізовані та слабкомієлізовані волокна С- та В-типу (тобто преангліонарні та постангліонарні вегетативні волокна), серед основних проявів діабетичної нейропатії є нейропатичний біль, тобто такий, що має симпаталгічний характер. При цьому можуть мати місце гіперпатія, пекучий виражений біль, локалізація якого не вкладається в зону іннервації корінця чи нерва, який значно посилюється вночі та ввечері, не купірується анальгетиками, але має місце позитивний феномен «вологої прохолодної ганчірки». Поряд із цим унаслідок автономної діабетичної нейропатії розвивається і патологія периферичного кровотоку, зокрема з великою кількістю функціонуючих артеріовенозних шунтів та створенням передумов до виникнення ішемії ендоневрію за рахунок ефекту обкрадання периневральних тканин, що, у свою чергу, також підтримує існування нейропатичного болю [35, 105, 141, 177].

Загалом відомо, що існує зв'язок між рівнем глікемії та вираженістю больового синдрому в пацієнтів із ЦД. Так, у 1936 р. навіть було описано гостру гіперглікемічну больову полінейропатію, що характеризувалась розвитком больового синдрому у пацієнтів із високою гіперглікемією. Критерієм діагностики такого виду полінейропатії було запропоновано вважати повний регрес симптоматики при відновленні нормального рівня глікемії. Також відомим є феномен так званого інсулінового невриту, описаного у 1933 р., який пізніше був названий «гостра больова нейропатія, пов'язана зі швидким відновленням глікемічного контролю». Даний стан характеризується появою больового синдрому під час швидкої зміни високої гіперглікемії на нормоглікемію при застосуванні в лікуванні ЦД інсулінотерапії. Тобто зв'язок між рівнем глікемії у хворих із діабетичною нейропатією та вираженістю больового синдрому є, але він не однозначний [151, 154].



Це спонукало до вивчення особливостей зв'язку між порогом больової чутливості та рівнем глікемії. З'ясувалось, що у пацієнтів із ЦД поріг ноцицепції суттєво нижчий, ніж у практично здорових осіб. Також у процесі досліджень виявили, що внутрішньовенна інфузія глюкози в групі практично здорових осіб призводила до зниження порогу больової чутливості та переносимості болю. Механізми зазначених зв'язків, напевно, схожі з тими, що були виявлені при вивченні перебігу стрептозотоцинового діабету у щурів. Так, було встановлено, що при гіперглікемії знижується антиноцицептивний ефект морфіну. Тобто існує вплив глюкози на стан опіоїдних рецепторів. За умов гіперглікемічної гіпоксії (у стані якої знаходились периферичні нерви у щурів зі стрептозотоциновим діабетом) розвивалися порушення швидкого проведення іонів калію через мембрану і відповідно формування потенціалу дії за рахунок порушення електролітного складу аксоплазми [107, 154, 184].

На користь попередньої гіпотези може свідчити той факт, що, згідно з сучасними уявленнями, саме встановлення нормального рівня глікемії є серед головних умов купірування больового синдрому при діабетичній нейропатії. Відомо також, що в пацієнта з ЦД, у якого є виражений больовий синдром та розвивається гостра втрата маси тіла, встановлення глікемічного контролю сприяє не тільки зменшенню вираженості болю, а й відновленню маси тіла [151, 154].

Зважаючи на динаміку епідеміологічних показників, які свідчать про зростання як ЦД, так і його ускладнень, а також на велику частоту болю в спині, зокрема больових попереково-крижових синдромів, проблема, яку ми вивчали, зберігає своє медико-соціальне значення.

Таким чином, як важливість самої проблеми больових попереково-крижових синдромів, так і особливості їх виникнення та перебігу в осіб із ЦД, та наявність цілої низки неуточнених патогенетичних механізмів були серед основних обставин, що зумовили наукову та практичну значущість дослідження.