

## МИКРОСОСУДИТЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПАТОЛОГИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ходосевич К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ходосевич Кристина Александровна – студентка факультета Биологии и экологии Гродненского государственного университета имени Янки Купалы*

**Научный руководитель:** *Глазев Антон Анатольевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии «Гродненского государственного университета имени Янку Купалы»*

*Гродно, Республика Беларусь*

**Аннотация:** *статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме – сахарному диабету. В частности, проведен анализ научной, научно-методической литературы для более подробного изучения микрососудистых патологий сахарного диабета.*

**Ключевые слова:** *сахарный диабет, микрососудистые кардиоваскулярные патологии, ретинопатия, нефропатия, нейропатия.*

## MICROVASCULAR CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES IN DIABETES MELLITUS

Khadasevich K.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Khadasevich Krystsina Aleksandrovna is a student of the Faculty of Biology and Ecology, Yanka Kupala State University of Grodno*

**Scientific adviser:** *Glazev Anton Anatolyevich – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry and Biotechnology of the Yanku Kupala State University of Grodno*

*Grodno, Republic of Belarus*

**Abstract:** *the article is devoted to the current problem - diabetes mellitus. In particular, an analysis of scientific, scientific and methodological literature for a more detailed study of microvascular pathologies of diabetes mellitus is carried out.*

**Keywords:** *diabetes mellitus, microvascular cardiovascular pathologies, retinopathy, nephropathy, neuropathy.*

УДК 13058

*Введение.* Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний человечества. С каждым годом все большее количество людей страдают им в разной степени. Основной проблемой сахарного диабета является высокая частота поражения сердечно сосудистой системы. В следствие чего данные поражения приводят к различным кардиоваскулярным патологиям: микрососудистым и макрососудистым. Среди микрососудистых патологий выделяют такие как: ретинопатия, нейропатия и нефропатия.

*Цель данной работы:* изучить микрососудистые кардиоваскулярные патологии при сахарном диабете.

*Основная часть*

### **Ретинопатия.**

Микрососудистое заболевание, которое может поражать периферическую сетчатку, макулу или обе сетчатки. Диабетическая ретинопатия является серьезной причиной потери зрения и слепоты у пациентов с диабетом. Ретинопатию можно разделить на два типа: "пролиферативная диабетическая ретинопатия" и "непролиферативная диабетическая ретинопатия". В целом, непролиферативная диабетическая ретинопатия характеризуется недостаточностью капиллярных септ, увеличением микроаневризм и утечки жидкости, а также большим скоплением лейкоцитов и моноцитов на эндотелии.

Диабетическая ретинопатия характеризуется дегенерацией эндотелиальных клеток и перицитов ретинальных капилляров вследствие возникновения ишемии и микроаневризм. На поздней стадии заболевания происходит регуляция проангиогенных медиаторов, особенно сосудистого эндотелиального фактора роста, что приводит к патологической пролиферации сосудов сетчатки.

Дегенерация или окклюзия капилляров сетчатки тесно связана с плохим прогнозом. Из-за последующего выброса антигенных элементов, связанных с гипоксией, это, скорее всего, является следствием ишемии. Это переводит заболевание в пролиферативную стадию, где нарушение зрения, называемое отеком макулы, и скопление жидкости в сетчатке провоцируется

неоваскуляризацией. В более реалистичных ситуациях наступает смерть с сопутствующим инженерным повреждением сетчатки.

В патогенезе диабетической ретинопатии участвуют несколько сигнальных путей, опосредованных гипергликемией, например, активация протеинкиназы С и полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования и увеличение потока гексозамина. Эти пути способствуют увеличению кровотока в сетчатке, повышению проницаемости сосудов, активации многочисленных рецепторов факторов роста, потере перицитов, утолщению базальной мембраны капилляров и кровоизлиянию в микроаневризмы [1].

### **Нейропатия**

У более чем 15 процентов хронических диабетиков диабетическая нейропатия, как правило, является самым серьезным и наименее известным осложнением. Гетерогенная совокупность клинических или субклинических проявлений, которые, являясь осложнением сахарного диабета, поражают периферическую нервную систему.

Дистальная симметричная полинейропатия является наиболее распространенной формой диабетической нейропатии. В зависимости от классификации сенсорных волокон, вовлеченных в процесс, симптомы различаются. Вовлечение мелких волокон является наиболее частым ранним симптомом, который включает боль (например, острую, стреляющую) и синестезию (например, жжение). При обычном клиническом обследовании и регулярных экспериментах по нервной проводимости, которые являются мерой эффективности широких волокон, может присутствовать дискомфорт.

Вовлечение крупных волокон может привести к онемению, покалыванию и потере защитных ощущений. В отличие от ДР, как сосудистый, так и внесосудистый метаболизм, по-видимому, связаны с патогенезом, но эта теория неясна. Исследования нейропатии, такие как электрофизиологические и прогностические исследования, начинают показывать, что они могут предсказать не только конечные точки, такие как изъязвление стопы, но и

смертность. Точные знания о патофизиологии дистальной полинейропатии остаются неясными.

Патологические изменения в нейронах: Окислительный стресс, активация полиолового обмена, развитие гликирования ранних конечных продуктов и активация протеинкиназы C – это лишь некоторые из молекулярных путей, связанных с функциональными нервными расстройствами.

Во всех случаях точные причинно-следственные связи между гипергликемией и клинической ДПН неизвестны. Современная гипотеза заключается в том, что и гипергликемия, и факторы риска заболевания артерий создают барьерные пути в долгосрочной перспективе, что приводит к нарушению эндотелия микрососудов, клеток задней стенки нервов и нервных аксонов. Последние достижения предполагают, что в результате генерации реактивных форм кислорода и дисфункции митохондрий совокупное воздействие этих повреждающих событий может привести к гибели нейронов [1].

### **Нефропатия**

Диабетическая нефропатия является одним из самых серьезных осложнений сахарного диабета, приводящим к ранней инвалидности и смерти больных от терминальной почечной недостаточности. Распространенность непрерывно увеличивается, что происходит в результате взаимодействия генетических и средовых факторов у больных как с I-м, так и со II-м типом СД.

Характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек. Принято выделять три стадии ДН: стадию микроальбуминурии; стадию протеинурии с сохранной функцией почек и стадию хронической почечной недостаточности. При этом установлено, что только на этапе микроальбуминурии (так называемая немая стадия) возможно предотвращение прогрессирования патологии почек и предупреждение развития хронической почечной недостаточности.

Формирование поражения почек при сахарном диабете и развитие диабетической нефропатии является непрерывно прогрессирующим

многофакторным процессом, среди патогенетических теорий которого значимыми признаются метаболическая, гемодинамическая и генетическая.

В соответствии с метаболической теорией пусковым механизмом формирования ДН является гипергликемия, обуславливающая ряд последовательных биохимических нарушений:

а) неферментативное гликирование белков с последующим накоплением обратимых (шиффовы основания), частично обратимых (продукты Амадори) и, наконец, необратимых конечных продуктов гликирования, оказывающих существенное повреждающее действие на почки.

б) активация протеинкиназы С вследствие прямого глюкотоксического действия глюкозы с усилением процессов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическими эффектами.

в) активация полиолового пути обмена глюкозы (превращение глюкозы в сорбитол с участием фермента альдозоредуктазы при одновременном истощении запасов внутриклеточного миоинозитола).

В результате медленного неферментативного соединения гемоглобина с глюкозой образуется гликозилированный гемоглобин (HbA1c), который отражает среднее содержание сахара в крови за длительный период (до 3 месяцев), в отличие от измерений концентраций глюкозы в крови, которое дает представление об ее уровне в крови только на момент исследования.

Первыми работами, показавшими возможность предотвращения развития ДН при идеальной компенсации углеводного обмена у больных СД I -го типа, явилось исследование DCCT, у больных СД II -го типа – исследование UKPDS.

Гемодинамическая теория учитывает, что метаболические и структурные изменения сосудистого русла при диабетической нефропатии определяют выраженность нарушений кровообращения в почках, приводящих к повышению клубочковой фильтрации. Увеличение клубочковой фильтрации прямо зависит от степени гиперперфузии, обусловленной дилатацией артериол, определяющих характер повышения скорости внутриклубочкового кровотока. Установлено:

чем выше гипергликемия, тем выше гиперфльтрация. Гиперфльтрация тесно коррелирует с повышением уровней HbA1c.

Длительное воздействие мощного гидравлического пресса инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка. Дисбаланс в регуляции тонуса, приносящей и выносящей артериол клубочков при сахарном диабете обуславливает также развитие внутриклубочковой гипертензии и повышение проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. Причиной этого дисбаланса является сверхвысокая активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее ключевого компонента – ангиотензина II (АТ-II), концентрация которого в почке в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Активация почечного АТ-II и его соединение с АТ-I-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, а при длительном воздействии – к их склерозированию. Связь АТ-II с АТ-I-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и формирование ХПН. Следовательно, в формировании ДН значимый вклад вносят гемодинамические эффекты АТ-II. При этом существенное значение имеет влияние АТ-II на метаболизм мезангиального матрикса, которое опосредуется просклеротическими цитокинами [1].

Гиперлипидемия – другой метаболический фактор прогрессирования диабетической нефропатии, характеризуется повышением содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности. Прямая глюкозотоксичность реализуется через определенные сигнальные пути – внутриклеточные молекулярные взаимодействия, важнейшими компонентами которых являются протеинкиназа

С и митогенактивируемые киназы, цитоплазматические белки Smad, Янус-киназа, передатчики сигнала и активаторы транскрипции STAT, регулятор трансляции mTOR, ядерные рецепторы PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ . Молекулярная активация сигнальных путей определяет основные патофизиологические процессы в почках при диабетической нефропатии: глюкозотоксичность, окислительный стресс, хроническое воспаление, фиброгенез.

Генетическая теория диабетической нефропатии предполагает, что предрасположенность является важным фактором в развитии и прогрессировании заболевания. Было выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на различные изменения генов, которые играют важную роль в генетической предрасположенности к развитию заболевания. Обнаружено, что риск развития увеличивается в несколько раз наследованием риска аллелей в восприимчивости локусов различных генов, подобных ACE, IL, TNF $\beta$ , COL4A1, eNOS, SOD2, APOE и др.

Идентификация вариантов этих генов на биомаркерном уровне могла бы обеспечить выявление индивидуумов с высоким риском развития диабетической нефропатии, помочь в ее лечении, диагностике и ранней профилактике заболевания.

### **Классификация диабетической нефропатии**

Хотя для ряда форм патологии почек существуют классификации, признанной классификации диабетической нефропатии пока нет. Одним из последних вариантов является классификации ДН, объединяющая повреждения почек различной тяжести при I -м и II -м типе сахарного диабета, что может облегчить использование ее на международном уровне в клинической практике. При этом описывают 4 иерархических уровня гломерулярных повреждения с отдельной оценкой степеней интерстициального и сосудистого поражения по классам:

Класс 1 – истончение гломерулярной базальной мембраны в изолированных (отдельных) клубочках и слабые, неспецифические изменения

при световой микроскопии, которые не встречаются как критерий от 2-го до 4-го класса.

Класс 2 – увеличение мезангиума (незначительное 2a) и серьезное (2б): гломерулы как со средним или серьезным увеличением (расширением) мезангия, но без узелкового склероза или выраженного гломерулосклероза более чем в 50% гломерул.

Класс 3 – узелковый гломерулосклероз (синдром Киммельстила – Уилсона): по крайней мере единичные гломерулы с узелковым увеличением в мезангиальном матриксе без изменений, описанных в 4-м классе.

Класс 4 – прогрессирование диабетического гломерулосклероза: более чем 50% глобального гломерулосклероза с другими клиническими или патологическими признаками диабетической нефропатии. Показана хорошая воспроизводимость для описанных четырех классов (внутриклассовый коэффициент корреляции 0,84) при тестировании этой классификации.

Таким образом, прогрессирующий фиброз клубочков и тубулоинтерстиция почек является ведущим патологическим процессом, определяющим развитие хронической почечной недостаточности при диабетической нефропатии. Формирование фиброза почек в условиях непрерывного действия гипергликемии и других патогенных факторов связано с нарушением баланса фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, регулирующих процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и синтетической функции клубочковых и канальцевых клеток [2].

Подводя итоги данной работы, можно сделать выводы о том, что сахарный диабет – это серьезное заболевание, поражающее организм человека. Одной из главных мишеней данного заболевания является сердечно сосудистая система. При поражении которой у людей, страдающих сахарным диабетом, выделяют микрососудистые кардиоваскулярные патологии.

#### *Список литературы*

1. Sabreen Ali Mezil, Baydaa Ahmed abed, Complication of Diabetes Mellitu / Sabreen Ali Mezil, Baydaa Ahmed abed // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. [Electronic resource]. – Baghdad, 2021. – URL:



[https://www.researchgate.net/publication/351436982\\_Complication\\_of\\_Diabetes\\_Mellitus](https://www.researchgate.net/publication/351436982_Complication_of_Diabetes_Mellitus)  
(Date of access: 23.03.2022).

2. Смирнов, И.Е. Диабетическая нефропатия / И. Е. Смирнов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2015. – №4. – С. 43-50.