

В.А. Туманский, Ю.Н. Авраменко

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатия, диабетическая энцефалопатия.

Приведены данные современной научной литературы о диабетической энцефалопатии, а также – о ведущей роли ангиопатии в прогрессировании когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом.

Деякі аспекти морфогенезу діабетичної енцефалопатії

В.О. Туманський, Ю.М. Авраменко

Наведено дані сучасної наукової літератури про діабетичну енцефалопатію, а також – про провідну роль ангиопатії у прогресуванні когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, ангиопатія, діабетична енцефалопатія.

Some aspects of morphogenesis of diabetic encephalopathy

V.A. Tumansky, Yu.N. Avramenko

The article presents modern literary data on diabetic encephalopathy, and also on the leading role of an angiopathia diabetica in progressing of cognitive violations in patients with diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, angiopathia.

Сахарный диабет (СД) имеет большую социальную значимость, так как часто осложняется сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к ранней инвалидизации и смерти больных [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число лиц, страдающих СД, составляет более 190 млн, а к 2025 году эта цифра возрастет до 330 млн. В Украине сегодня зарегистрированы более 1 млн пациентов, больных СД [2]. В ходе широко-масштабных исследований установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза, по сравнению с таковым риском в общей популяции. СД у пожилых людей опасен развитием хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения (диабетической энцефалопатии с когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией), а также – болезни Альцгеймера [3].

По данным специализированной литературы, диабетическую энцефалопатию «в чистом виде» отмечают у 80,7% больных СД 1 типа. Ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем ауто-регуляции мозгового кровотока. С учетом темпа развития выделяют быстро и медленно прогрессирующую диабетическую энцефалопатию. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды, возникающие при неадекватной коррекции гипергликемии [4].

У больных СД 2 типа преобладает смешанная энцефалопатия, на ее развитие преобладающее влияние оказывают дисгемические факторы (гиперлипидемия и артериальная гипертензия). У больных СД 2 типа, по сравнению с лицами с нормогликемией, реже развиваются внутримозговые кровоизлияния, достоверно чаще возникают лакунарные инфаркты, обусловленные липогиалинозом мелких артерий и их атеротромбозом, клинически проявляющиеся парезами конечностей и дизартрией [5]. Часто регистрируют множе-

ственные очаги ишемического поражения белого вещества головного мозга – лейкоареозиса, представляющие собой области повышенного содержания воды, глиоза и демиелинизации белого вещества [6].

Патогенез диабетической энцефалопатии изучен недостаточно. Известно лишь, что это мультифакторный процесс, в патогенезе которого принимает участие сосудистая дисфункция с ишемией мозговой ткани, а также прямое токсическое влияние гипергликемии и других нарушений трофики нервной ткани [7].

В патогенезе энцефалопатии у больных СД значительную роль играет микроангиопатия (генерализованное поражение мелких сосудов диаметром 70–500 мкм) и макроангиопатия (поражение сосудов среднего и крупного калибра), выраженность которых определяют течение и прогноз заболевания.

Развитию микроангиопатии в глубинном белом веществе мозга способствуют некоторые особенности церебральной ангиоархитектоники. Подкорковое белое вещество получает кровь из двух источников: преимущественно из мелких (диаметром 100–150 мкм) пенетрирующих артерий, отходящих под прямым углом от субарахноидальных артерий, а также из мелких вентрикулофугальных артериол, отходящих от расположенных в стенках желудочков субependимальных артерий, которые проникают в толщу белого вещества навстречу пенетрирующим артериям. Анастомозы между указанными сосудистыми системами не развиты или отсутствуют вообще, что определяет минимальное коллатеральное кровообращение и высокую уязвимость к хронической ишемии кровоснабжаемого этими сосудами перивентрикулярного белого вещества мозга [8].

Установлено, что изменения в церебральных артериолах, капиллярах и венах носят специфический для СД характер, а изменения в крупных артериях напоминают ранний и распространенный атеросклероз [9,10]. При электронной



микроскопии изменения микрососудов отмечаются уже на первом месяце экспериментального аллоксанового диабета. Отмечают утолщение базальной мембраны капилляров за счет накопления в субмембранном и субэндотелиальном слое аморфного материала, а также ее расслоение из-за влечения коротких коллагеновых микрофибрилл. Аморфные массы ШИК-положительны и, наиболее вероятно, относятся к гликопротеинам и нейтральным гликозаминогликанам. Кроме того, в микрососудах увеличивается отложение липопротеидов, и повышается синтез коллагена второго типа. Существенную роль в развитии микроциркуляторных нарушений играет состояние эндотелиальной выстилки капилляров. Значительное набухание эндотелиальных клеток приводит к сужению и редукции терминальных отделов капилляров. Вследствие микроциркуляторной гипоксии происходят дистрофические изменения эндотелиоцитов, а также снижение микропиноцитоза, свидетельствующее о понижении активности трансцеллюлярных обменных процессов [11–14]. По мере нарастания тяжести сахарного диабета и метаболических нарушений отмечают повреждение органелл и микрокламотоз эндотелиальных клеток, эндотелиальная выстилка истончается. В истонченной цитоплазме эндотелиоцитов обнаруживают многочисленные поры и фенестры, межэндотелиальные соединения расширяются, и в капиллярах образуются «локусы утечки», через которые мигрирует плазма и форменные элементы крови [15]. При стрептозоцин-индуцированном диабете значительно увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для малых молекул [16].

Методами иммуногистохимии обнаружены апоптотические изменения значительного числа перицитов, обладающие над апоптозом эндотелия [17]. Вследствие гибели перицитов меняется соотношение между количеством перицитов и эндотелиальных клеток: если в норме оно составляет 1:1, то при сахарном диабете изменяется 1:2,7 [15]. Некоторые авторы [18] установили: при СД происходит гипертрофия перицитов. Видимые при световой микроскопии изменения сосудов головного мозга при диабетической энцефалопатии неспецифичны: они заключаются в десквамации эндотелия артериол и венул, сужении просветов значительной части капилляров, периваскулярном и перикапиллярном отеке, наличии мелких кровоизлияний вокруг некоторых венул [19].

Прогрессирование микро- и макроангиопатии приводит к снижению кровотока и тканевой гипоксии. Развивающаяся при этом дисгемическая гипоксия переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата, развиваются энергетический дефицит и лактацидоз, что приводит к структурно-функциональным нарушениям, проявляющимся диабетической энцефалопатией [9].

Головной мозг интенсивно потребляет большое количество кислорода, имеет сравнительно небольшую степень антиоксидантной защиты, содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что опреде-

ляет его уязвимость к воздействию свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс и повреждение мембранных липидов [20,21]. Характерное для СД хроническое повышение уровня глюкозы приводит к повышению скорости ее аутоокисления, к увеличению уровня свободных радикалов и к повреждению митохондрий, которые являются основным источником активных форм кислорода [22]. Доказано, при СД у крыс в митохондриях головного мозга возрастает активность NO-синтазы с последующей гиперпродукцией NO, в этих условиях NO ингибирует цитохром с-оксидазу, а также ингибирует другие компоненты дыхательной цепи. Кроме этого, при СД оксид азота может стимулировать поступление глюкозы в клетку, генерацию избытка электронов в митохондриях и гиперполяризацию их мембран с последующим увеличением уровня свободных радикалов, вызывающих гибель клетки [22–25].

Установлено, что важную роль в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения при СД играют также инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, повышение вязкости и агрегационных свойств крови [9]. Эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с окислительным стрессом, может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию [10,26–28]. Во множестве исследований изучены тонкие механизмы влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на уровень артериального давления. Инсулин активирует фосфатидил-инозитол-3-киназу в эндотелии мелких сосудов и через экспрессию гена эндотелиальной NO-синтазы вызывает высвобождение NO эндотелиальными клетками, что способствует инсулин-обусловленной вазодилатации. Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу способен стимулировать высвобождение трансформирующего фактора роста (TGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, продукцию ими активатора плазминогена-1, что усиливает атеросклеротическое ремоделирование сосудов [29,30].

Известно, что ауторегуляция церебрального кровообращения обеспечивается комплексом миогенных, метаболических и нейрогенных механизмов. Снижение интенсивности метаболизма нейронов приводит к снижению уровня мозгового кровотока [9,28,31,32]. Ауторегуляция мозгового кровотока нарушается при резком повышении или снижении артериального давления, гипоксии, гиперкапнии, токсическом действии экзо- и эндотоксинов на мозговую ткань, а также при хронической гипергликемии, которая инициирует каскад патологических процессов, приводящих к хроническим нарушениям церебральной гемодинамики и диабетической энцефалопатии. Сосуды головного мозга имеют хорошо развитую адренергическую иннервацию, которая регулирует тонус сосудов в ответ на различные стимулы. При сахарном диабете отмечается снижение вазодилатирующего ответа церебральных артерий: у больных СД – из-за бета-адреномиметической симпатической дисфункции, у лабораторных крыс с диабетом – из-за снижения количества



бета-адреноергических рецепторов в микрососудах головного мозга [33]. В парасимпатических нитрозэргических нервах, окружающих крупные сосуды головного мозга и участвующих в их дилатации путем высвобождения оксида азота, развиваются дегенеративные процессы [34].

У больных СД с ангиопатией повышена вязкость крови, отмечается гиперагрегация тромбоцитов, синдром гиперкоагуляции и снижение фибринолиза. Повышенная вязкость крови обусловлена усилением агрегационной способности форменных элементов из-за снижения их ригидности, а также изменением состава плазмы. Важную роль играют изменения функциональных свойств тромбоцитов: повышаются адгезивные свойства, агрегация и внутрисосудистая активация тромбоцитов, продукция тромбосана А2. Одновременно снижается антиагрегационная активность стенки сосудов, что приводит к появлению в сосудистом русле тромбоцитарных агрегатов и к нарушению микроциркуляции. Для больных СД характерно снижение фибринолиза, обусловленное нарушением баланса между тканевым активатором плазминогена и ингибитором-I активатора плазминогена (РАI-I). При СД определяется достоверное повышение содержания РАI-I в крови, обусловленное влиянием гиперинсулинемии, гипергликемии и гиперлипидемии на его образование в эндотелии сосудов, в печени и жировой ткани. На фоне указанных изменений гемостаза и реологических свойств крови у больных СД повышается риск тромбоэмболических осложнений [10,28,35].

Когнитивные нарушения у больных СД быстро прогрессируют и часто заканчиваются развитием сосудистой деменции, которая не просто отражает тяжесть диабета, но может быть непосредственно связана с инсулинотерапией [36]. Риск нейродегенерации и когнитивного дефицита увеличивается у инсулинрезистентных пациентов, у которых не выражена гипергликемия. Высокий уровень инсулина может ингибировать нейрональную передачу и снижать активность холинацетилтрансферазы, которая участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, регулирующего функции памяти и обучения [37]. Особенность проблемы когнитивного дефицита при СД заключается еще и в том, что он может быть обусловлен не только диабетом, но и процессом старения у больных старше 65 лет.

Как известно, при СД возможны резкие колебания уровня сахара в крови, которые способствуют развитию значительных мозговых расстройств. Особенно опасны гипогликемические эпизоды и комы, способствующие развитию острой дисметаболической энцефалопатии. Такого рода энцефалопатия характеризуется сочетанием рассеянной очаговой микросимптоматики, вегетативной дисфункции и астеноневротических проявлений со стойким амнестическим синдромом, обусловленным снижением функциональной активности срединных неспецифических структур мозга [38,39].

Хотя в основе развития диабетической энцефалопатии при СД I и II типов лежит нарушение углеводного обмена, факторы развития и прогрессирования диабетической энцефалопатии несколько отличаются. Для пациентов с

СД I типа характерно лабильное течение заболевания с эпизодами кетоацидоза и гипогликемии, для больных СД II типа – гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Клинико-неврологические проявления диабетической энцефалопатии отличаются при разных типах СД: у пациентов с СД I типа преобладают когнитивные, неврозоподобные, вегетативные, вестибулярные, мозжечково-атактические и пирамидные синдромы; у пациентов с СД II типа более выражены экстрапирамидные и пирамидные синдромы, а также психоорганические нарушения [38].

ВЫВОДЫ

Несмотря на большое количество работ, посвященных осложнениям СД I и II типов, нарушения когнитивных функций центральной нервной системы при этом заболевании остаются наименее изученными, недостаточно обобщены и освещены в специализированной литературе.

Дальнейшие фундаментальные молекулярно-субклеточные исследования головного мозга помогут определить новые звенья патогенеза диабетической энцефалопатии и, возможно, откроют новые перспективы своевременной диагностики и предупреждения ее осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская // Журнал неврологии и психологии. – 2000. – №10. – С. 57–64.
2. Бабах В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом / В.Н. Бабах // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2005. – №1. – С. 92–98.
3. Latha Velayudhan. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment / Latha Velayudhan, Michaela Poppe, Nicola Archer // JVP. – 2010. – Vol. 196. – P. 36–40.
4. Маркин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета / С.П. Маркин // CONSILIUM MEDICUM. Приложение Неврология/ ревматология – М., 2011. – №1. – С. 60–63.
5. Чугунова Л.А. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатное, А.В. Чугунов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С. 34–40.
6. Stewart C. Ferguson. Cognitive Ability and Brain Structure in Type 1 Diabetes / Ferguson Stewart C., Blane Annette, Perros Petros. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 149–156.
7. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / В.Н. Шишкова // CONSILIUM MEDICUM. Приложение Неврология/ ревматология. – М., 2010. – №1. – С. 36–42.
8. Чугунова Л.А. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных сахарным диабетом: пособие для врачей / Л.А. Чугунова, И.В. Семенова, М.В. Шестакова. – М., 2007. – С. 6–7.
9. Товажнянская Е.Л. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете II типа / Е.Л. Товажнянская, О.И. Дубинская, И.О. Безуглая, М.Б. Наврузов // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 43–47.
10. Messier C. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia / C. Messier, N. Awad, M. Gagnon // Neurol. Res. – 2004. – Vol. 26 (5). – P. 567–572.
11. Mizutini M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy / M. Mizutini, T. S. Kern, M. Lorenzi // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 122, №3. – P. 393–403.



12. *Chengxuan Qiu*. Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes / Qiu Chengxuan, Cotch Mary Frances, Sigurdsson Sigurdur, Garcia Melissa, [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1645–1650.
13. *Christine Maric-Bilkan*. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat / Maric-Bilkan Christine, Flynn Elizabeth R., Chadel Alejandro R. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2012. – Vol. 302 – P. 308–315.
14. *Williams E*. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy / E Williams, WR Timperley, JD Ward, [et al.] // *J Clin Pathol*. – 2000. – Vol. 33. – P. 462–470.
15. *Варакута Е.Ю.* Структурные изменения сетчатки глаза на ранней стадии аллоксанового диабета при действии света высокой интенсивности : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 03.00.25 / Е.Ю. Варакута. – Томск: СГМУ, 2002. – 174 с.
16. *Jason D. Huber*. Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats / Huber Jason D., VanGilder Reyna L., Houser Kimberly A. // *AJP-Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 291. – P. 2660–2668.
17. *Wang M*. A morphological study of the vessels in experimental diabetic rats / M. Wang, Y.H. Wang // *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih*. – 1999. – Vol. 25, №8. – P. 31–34.
18. *Sakaki V*. Retinopathy in diabetic (KKA gamma) mice: diabetic microvascular changes to the retina in KKA gamma mice revealed by light and electron microscopy / V. Sakaki, H. Nakamura, T. Shimada, H. Kibamura, [et al.] // *Jpn. J. Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 40, №3. – P. 317–328.
19. *Пашковська Н.В.* Гистопатологические особенности эндотелиальной дисфункции сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при диабетической энцефалопатии / Н.В. Пашковська // *Морфология*. – 2008. – Т. 2, №1. – С. 86–90.
20. *Morris M.C*. Vitamin E and Cognitive Decline in Older Persons / M.C. Morris, D.A. Evans, J.L. Bienias, C.C. Tangney // *Archives of Neurol*. – 2002 – Vol. 59. – P. 1125–1132.
21. *Vijayakumar T.M*. Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus / T.M. Vijayakumar, G.B.N. Sirisha, M.D. Farzana Begam, M.D. Dhanaraju // *Europ J Appl Sciences*. – 2012. – Vol. 4(1). – P. 1–5.
22. *Mastrocola R*. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats / R. Mastrocola, F. Restivo, I. Vercellinato, O. Danni // *J of Endocrinol*. – 2005. – Vol. 187. – P. 37–44.
23. *Sarkela T.M*. The modulation of oxygen radical production by nitric oxide in mitochondria / T.M. Sarkela, J. Berthiaume, S. Elfering, A.A. Gybina // *J of Biol Chem*. – 2001. – Vol. 276. – P. 6945–6949.
24. *Moreira P.I*. Effect of streptozotocin-induced diabetes on rat brain mitochondria / P.I. Moreira, M.S. Santos, A.M. Moreno, T. Proença, [et al.] // *J of Neuroendocrinol*. – 2004. – Vol. 16. – P. 32–38.
25. *Sherene M. Shenouda*. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus / Shenouda Sherene M., Widlansky Michael E., Chen Kai, [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 444–453.
26. *Новиков Ю.А.* Физиология и патология эндотелия / Ю.А. Новиков // *Сибирский медицинский журнал*. – 2005. – №1. – С. 5–10.
27. *Балаболкин М.И.* Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // *Сахарный диабет*. – 2002. – №4. – С. 5–16.
28. *Beckman J.A*. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.
29. *Бондарева В.М.* Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга / В.М. Бондарева, О.В. Чистякова // *Нейрохимия. Академиздатцентр «Наука» РАН*. – 2007. – Т. 24. – С. 8–20.
30. *Головничий Ю.И.* Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю.И. Головничий, М.А. Трещинская // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2008. – №1–2 (22). – С. 22–28.
31. *Мельник Т.М.* Особенности цереброваскулярной реактивности у больных с диабетической энцефалопатией / Т.М. Мельник // *Питання експерим. та клінічної медицини*. – 2011. – №1. – С. 260–264.
32. *Cicero F.M*. Diabetes mellitus, neurological pathology, diagnostic position / F.M. Cicero // *Jam*. – 2004. – Vol. 12. – P. 713–719.
33. *Kyung Y.Lee*. Arterial Pulsatility as an Index of Cerebral Microangiopathy in Diabetes / Y. Lee Kyung, Young H. Sohn, Jong S. Baik. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1111–1115.
34. *Cellek S*. Nitrogenic Neurodegeneration in Cerebral Arteries of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. A New Insight into Diabetic Stroke / Cellek S., Anderson P.N., Foxwell N.A. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 212–219.
35. *Северина А.С.* Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова // *Сахарный диабет*. – 2004. – №1. – С. 62–67.
36. *Мищенко Т.С.* Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т.С. Мищенко, В.Н. Перцева, В.Н. Мищенко // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – № 6. – С. 16–20.
37. *Cai X.J*. C-peptide and diabetic encephalopathy / X.J. Cai, Xu H.Q., Lu Y. // *Clin Med Sci J*. – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 119–125.
38. *Морозова О.Г.* Метаболические аспекты патогенетической терапии церебральных осложнений сахарного диабета / О.Г. Морозова // *Ліки України*. – 2011. – №2. – С. 50–57.
39. *Родинський О.Г.* Механізми формування ураження центральної і периферичної нервової системи за умови експериментального цукрового діабету / О.Г. Родинський, В.А. Гузь // *Медичні перспективи*. – 2009. – Т. 14, №3. – С. 4–13.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.
Авраменко Ю.Н., клинический ординатор каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.