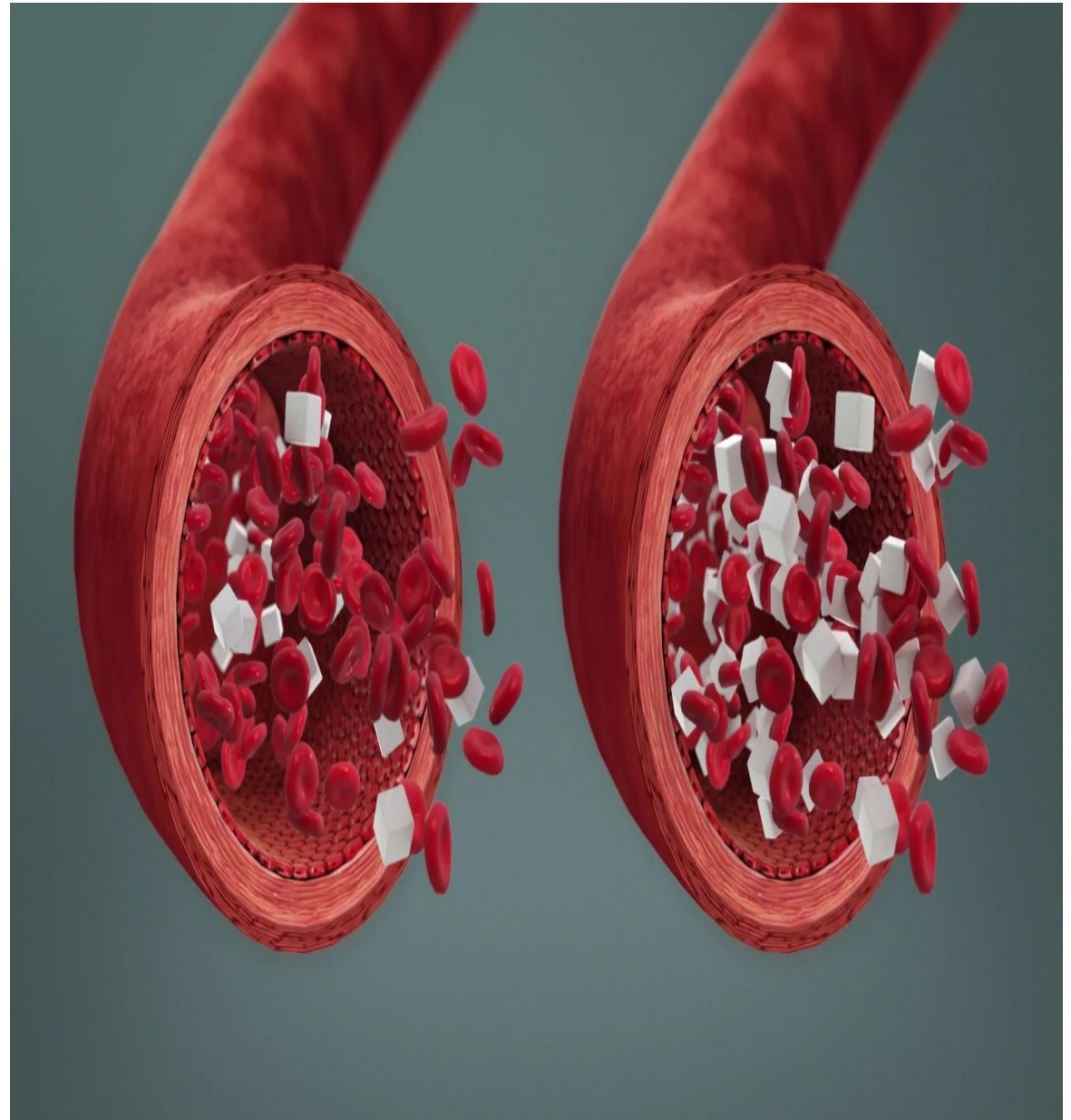


Патогенез диабетических микроангиопатий

Длительная и стойкая гипергликемия — ведущий фактор развития сосудистых осложнений СД, который приводит к активации многоступенчатого каскада метаболических нарушений, общей конечной точкой которых являются ухудшение кровотока, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, эндотелиальная дисфункция



По мере нарастания гликемии процесс гликозилирования сдвигается в сторону образования необратимых конечных продуктов гликозилирования (КПГ), которые накапливаются в различных тканях и сохраняются в них даже при достижении и поддержании нормогликемии.

При воздействии на КПГ-рецепторы моноцитов и макрофагов происходит активация последних, что **запускает продукцию различных провоспалительных цитокинов** (интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) и факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β)).

Активируются патологические пути утилизации глюкозы. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь; повышение уровня дигидроксиацетонфосфата (DHAP) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы C (PKC).

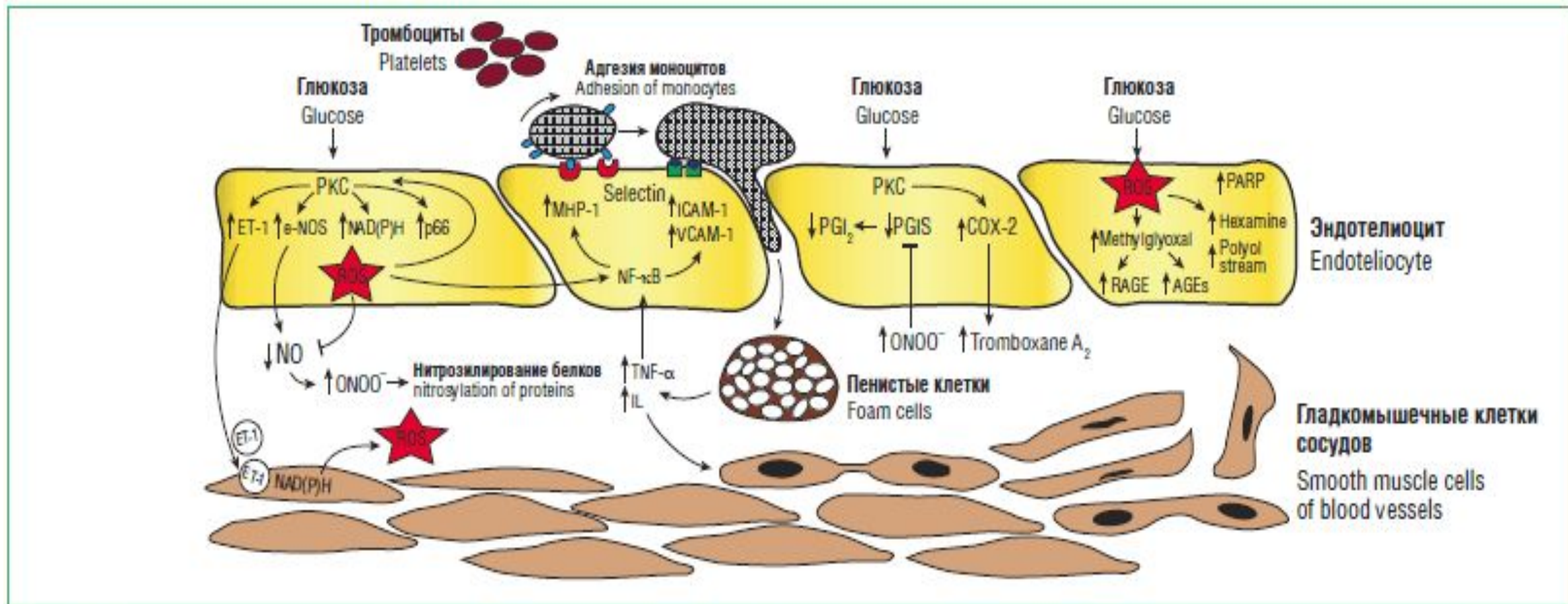


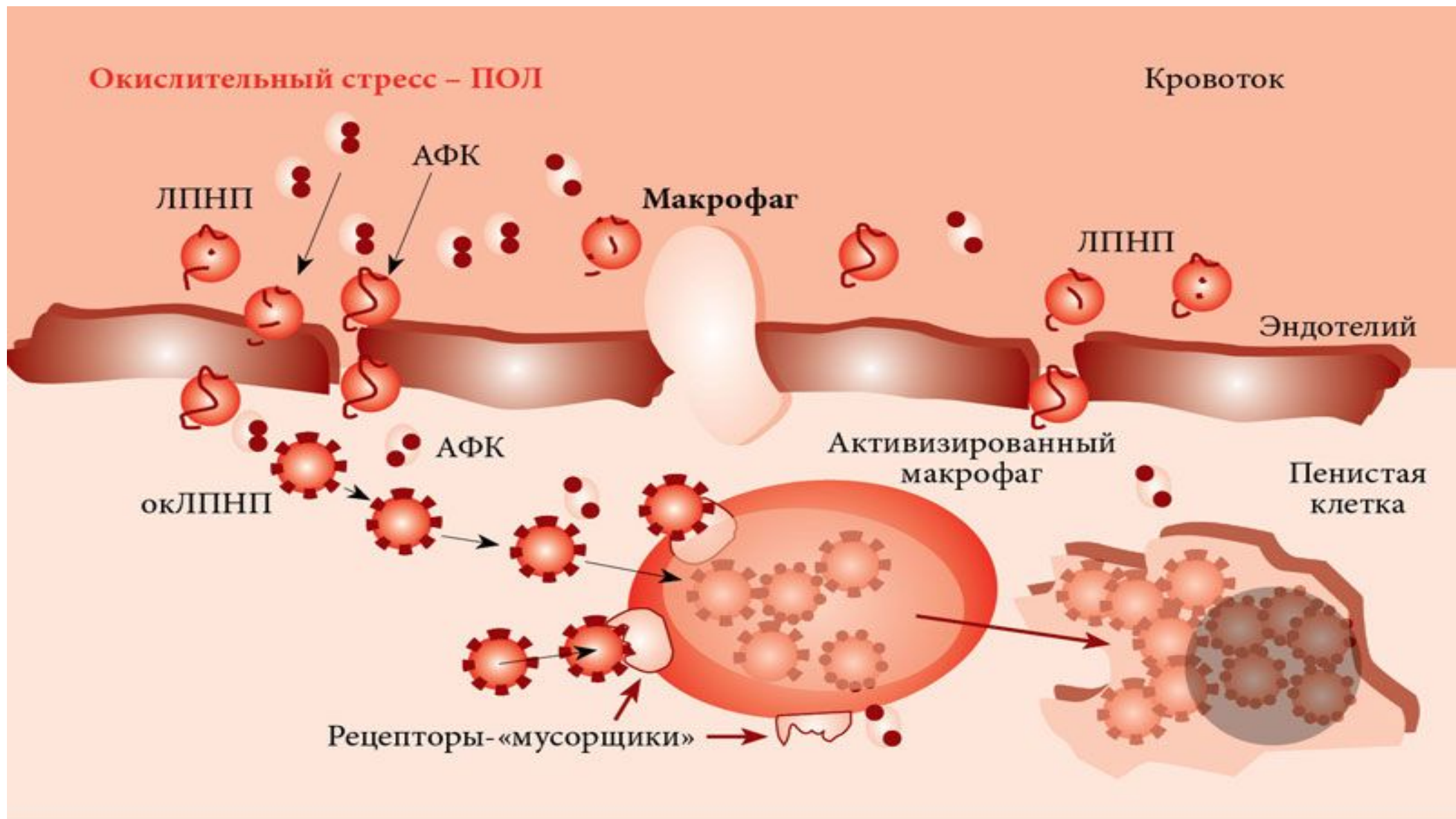
Рис. 1. Последствия гипергликемии: повреждение эндотелиоцитов, активация воспалительных процессов, нарушения в системе гемостаза, дисбаланс системы, контролирующей ангиогенез

Fig. 1. Consequences of hyperglycemia: damage to endotheliocytes, activation of inflammatory processes, disorders in the hemostatic system, imbalance of the system that controls angiogenesis

Последствием активации РКС становится активация ядерного фактора κB (NF- κB), что приводит к **снижению продукции NO**, повышению уровней эндотелина-1 (ET-1), TGF- β и ингибитора активатора плазминогена-1, нарушению кровотока и возникновению окклюзии капилляров. Активация РКС на фоне гипергликемии способствует **увеличению сосудистой проницаемости**, усилению неоваскуляризации, нарушению целостности гематоретинального барьера и **активации процессов перекисного окисления липидов**.

Избыток глюкозы неизбежно используется по **полиоловому пути** (путь ее утилизации в инсулиннезависимых тканях) с образованием сорбитола, внутриклеточное накопление которого приводит к **увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку ткани**.

Оксидативный стресс (ОС) также является важным механизмом формирования диабетических сосудистых осложнений. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением свободных радикалов и развитием ОС. При этом хроническая гипергликемия снижает активность факторов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). ОС и, как следствие, интенсивное переокисление липидов, оказывают цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом; нарушается структура мембран клеток, вплоть до их разрыва; ингибируется активность цитохромоксидазы. Повреждающее действие ОС заключается также в нарушении реологических свойств крови с развитием гемостаза и тромбоза



АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, окЛПНП – окисленные ЛПНП.

Патогенез микроангиопатии



Диабетическая ретинопатия

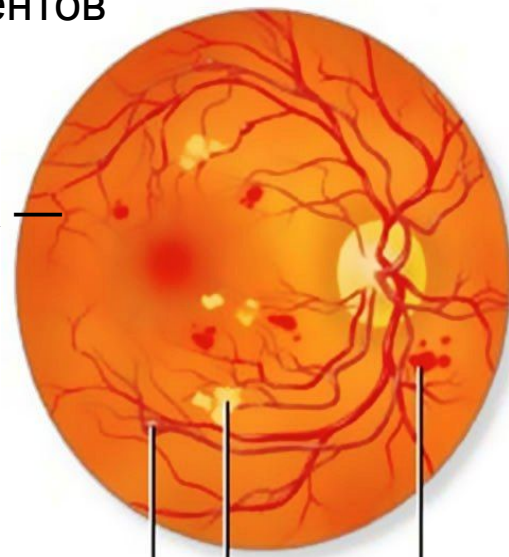
Начальные изменения (**непролиферативная ретинопатия**)

связаны с кровоизлияниями в ткань сетчатки, а также с просачиванием через измененную сосудистую стенку компонентов крови. Если патологическое просачивание появляется в центральных отделах глазного дна (в макулярной зоне), то сетчатка в этой области теряет свою прозрачность, что может приводить к значительному снижению зрения у таких больных — развивается **диабетический макулярный отек**. Развитию диабетической макулопатии способствуют два процесса: микроокклюзия капилляров (наиболее раннее проявление) и гиперпроницаемость капилляров, связанная с прорывом внутреннего гематоретинального барьера (стенки капилляров сетчатки), иногда в сочетании с нарушением наружного гематоретинального барьера (пигментного эпителия сетчатки).

При этом диабетический макулярный отек не является специфическим проявлением непролиферативной ДР, а может возникать на любой стадии патологического процесса.

Дальнейшие изменения связаны с нарушением проходимости сосудов (**препролиферативная ДР**) и разрастанием новообразованных сосудов и патологической соединительной ткани (**пролиферативная ретинопатия**). На этих стадиях могут происходить массивные кровоизлияния, отслойка сетчатки и, как следствие, потеря зрения.

Непролиферативная
диабетическая
ретинопатия



аневризм
кровоизлияния
жесткий эксудат

Пролиферативная
диабетическая
ретинопатия



Аномальный рост
кровеносных сосудов и
их расширение

Метаболические нарушения вызывают нарушения функции эндотелия, что приводит к **плазматическому пропитыванию сосудистой стенки**, гибели перицитов и утолщению базальной мембраны. Происходит «ослабление» сосудистой стенки, которое, в сочетании с затруднением кровотока, приводит к появлению **микроаневризм**. Сетчатка имеет дихотомический тип деления артерий. Это приводит к тому, что, внутри плохо перфузируемой зоны кровотока устремляется **только в наиболее сохранившиеся капилляры**, растягивая их и превращая в артериовенозные шунты. Дальнейшее прогрессирование биохимических, гемореологических, иммунологических изменений приводит к повреждению внутреннего ГРБ, со значительным **повышением проницаемости** сосудистой стенки. В такой ситуации происходит пропотевание влаги через стенки микроаневризм и артериовенозных шунтов с формированием фокального макулярного отека. Появление **отложенный твердого экссудата** указывает на выход из сосудов не только жидкости, но и более крупных липопротеидных молекул.