Глава 5 ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АНГИОПАТИИ

Наиболее распространенные осложнения сахарного диабета—сосудистые нарушения, получившие название диабетические ангиопатии. Это понятие включает в себя поражения мелких сосудов: капилляров, венул и артериол (диабетическая микроангиопатия) и крупных артерий (диабе­тическая макроангиопатия). Диабетические ангиоптии оста­ются основными причинами инвалидизации больных диабе­том и в большинстве случаев определяют прогноз.

Диабетические ангиопатии **классифицируют** в соответст­вии с клиническими проявлениями и локализацией.

I. Диабетические макроангиопатии:

а) хроническая ишемическая болезнь сердца (все клинические формы);

б) нарушения мозгового кровообращения (апоплексические и ишемиче-ские, а также хроническая недостаточность мозгового кровообращения):

в) облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и облитерирующие сосудистые поражения других локализаций.

II. Диабетические микроангиопатии:

а) диабетическая ретинопатия;

б) диабетическая ангионефропатия.

К другим локализациям диабетических микроангиопатии можно отнести микроангиопатии нижних конечностей, от­дельных внутренних органов (например, желудка и двенад- . цатиперстной кишки). Однако они встречаются реже и имеют гораздо меньшее клиническое значение.

Несмотря на интенсивные исследования, проведенные в последние годы, патогенез диабетических ангиопатии остается недостаточно установленным. Это определяется прежде всего тем, что до конца не изучены этиология и патогенез сахарного диабета, осложнениями которого являются диабетические ангиопатии.

**Диабетические макроангиопатии** по своему происхожде­нию являются атеросклеротическими. Основные факторы риска по этим поражениям одинаковы как у больных диабетом, так и у населения в целом. Однако атероскле­роз у больных сахарным диабетом протекает более тяжело, имеет большую распространенность и начинается раньше. При диабетических ангиопатиях в патологический про­цесс вовлекаются мелкие артерии. Поражения крупных сосудов во многом зависят от характера нарушений обмена веществ у больных сахарным диабетом. Нарушение угле­водного обмена, характерное для сахарного диабета, спо-

71

собствует развитию ИБС и утяжеляет ее; ИБС встречается в 2—3 раза чаще у больных диабетом. Высокая распро­страненность ИБС в свою очередь ассоциируется с высокой частотой сахарного диабета, а гипергликемия является одним из наиболее значимых факторов риска по ИБС. Существен­но содержание инсулина в крови больных сахарным диабе­том и в популяции в целом. Показано, что в популя­циях с более высокой инсулинемией распространенность ИБС достоверно выше, чем при низких показателях. В ряде экспериментальных работ установлено влияние уровня инсулинемии на синтез атерогенных классов липопротеидов в мышечных и эндотелиальных клетках артерий, фибро-бластах. В этом направлении большой интерес представляет изучение дислипопротеидемий (ДЛП) и их связи с уровнем гликемии и базальной инсулинемии. Исследования, проведен­ные ИЭЭиХГ АМН СССР совместно с Институтом профилак­тической кардиологии ВКНЦ АМН СССР на репрезентативной популяции, показали, что ключевым моментом взаимосвязи ИБС и сахарного диабета является влияние избыточной секре­ции инсулина на развитие ДЛП как основного патогене­тического звена атеросклероза и его клинических прояв­лений, в частности ИБС. Эти исследования позволили установить высокодостоверную связь распространенности ДЛП с базальной инсулинемией, а также ассоциацию гипер-инсулинемии с типами ДЛП, наиболее неблагоприятными в отношении развития ИБС [Сунцов Ю. И., 1984]. Макро-ангиопатия более характерна для ИНСД. Нередко началу диабета предшествуют поражения крупных сосудов. По-видимому, это определяется факторами риска, способствую­щими развитию сосудистых поражений задолго до установ­ления клинического диагноза сахарного диабета, в частности базальной гиперинсулинемии, встречающейся у таких боль­ных значительно чаще. Существенными факторами в разви­тии поражений крупных сосудов у больных сахарным диабетом, как уже отмечалось, являются артериальная гипер-тензия и избыточная масса тела. Наряду с ними опреде­ленное значение имеют местные, внутрисосудистые факторы. Нарушения обмена веществ способствуют повышению вяз­кости крови. Изменения в составе белков и липидов плаз­мы крови, нарушения осмолярности крови у больных диабе­том наблюдаются значительно чаще. Одновременно чаще изменяются агрегация тромбоцитов и эритроцитов. Соче­тание таких нарушений приводит к выраженным внутри-сосудистым изменениям, способствующим развитию присте-ночных тромбов, нарушениям гемодинамики и в конеч-

72

ном счете — органическим поражениям. Как указывает А. С. Ефимов «сахарный диабет—это жизненная модель атеросклероза». Это утверждение имеет достаточно осно­ваний.

Определенное место в патогенезе диабетических макро-ангиопатий занимает поражение vasa vasorum как специ­фическое для сахарного диабета; это типичная микро-ангиопатия.

Нельзя рассматривать диабетические макроангиопатии лишь как атеросклероз. Между более специфичными для сахарного диабета микрососудистыми поражениями — микро-ангиопатиями и поражениями крупных сосудов — макро-ангиопатиями, по-видимому, существуют не только патоге­нетические, но и клинические взаимосвязи. Это было пока­зано в Многонациональном исследовании ВОЗ «Сосудистые нарушения у больных сахарным диабетом». Инфаркт мио­карда и коронарные нарушения ЭКГ встречаются чаще при микроангиопатиях.

Рассматривая корреляции макроангиопатии Franke (1973) указывает на их связь с возрастом (чаще после 40 лет), избыточной массой тела, декомпенсацией сахарного диабета, жировой инфильтрацией печени и, что особенно интерес­но, микроангиопатиями и нейропатиями.

ИЭЭиХГ АМН СССР проведено электрофизиологическое обследование больных сахарным диабетом [Гайдина Г. А., Бахенко С. П., 1978], в котором показаны корреляции между нарушениями скорости проведения по чувствительным и двигательным нервам, а также нарушениями центральных (спинномозговых) механизмов и сосудистыми поражениями. Мы придаем нарушениям нервной регуляции сосудов боль­шое значение в развитии диабетических ангиопатий, исхо­дя из концепции о роли денервации периферических тканей в развитии патологического процесса [Лаврентьев Б. И., Григорьева Т. А., 1950—1960]. Это согласуется с клиниче­скими исследованиями, показавшими раннее развитие нейро-патий у больных сахарным диабетом.

Клинические проявления атеросклеротических поражений сосудов у больных сахарным диабетом возникают раньше, бывают тяжелее и имеют более значительные ослож­нения.

Наиболее частой причиной, непосредственно приводящей к смерти больных сахарным диабетом, является инфаркт миокарда (37,8%). У больных диабетом чаще наступает «внезапная смерть» в результате острой коронарной недо­статочности. Отмечается также повышенный риск по

73

инфаркту миокарда у молодых женщин, больных сахарным диабетом, чего не наблюдается у лиц, не страдающих сахарным диабетом. У больных диабетом чаще встречаются «немые», безболевые инфаркты с большой зоной некроза. С этим положением согласны не все авторы, но такие наблюдения имеются. У больных диабетом чаще наблюда­ются постинфарктные осложнения (повторный инфаркт, постинфарктный перикардит, тромбоэмболии и др.). Это необходимо учитывать в лечении и реабилитации боль­ных сахарным диабетом. Сердечная недостаточность ста­ла непосредственной причиной смерти больных сахарным диабетом в 22,1% случаев. Чаще она явилась следствием постинфарктного атеросклероза.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конеч­ностей—второе по клинической значимости проявление диабетических макроангиопатий. У больных диабетом он наблюдается значительно раньше (с 20 лет), чем у не страдающих сахарным диабетом. Как непосредственная при­чина смерти он отмечен нами у 9,9% больных, но многие авторы считают, что его частота значительно выше. К наиболее ранним клиническим проявлениям облитерирую-щего атеросклероза артерий нижних конечностей относится «перемежающаяся хромота» — боли в голени при ходьбе. Она заставляет больного останавливаться или хромать. При прогрессировании боль становится постоянной, наблюдается постепенное, а иногда и быстрое развитие трофических нарушений, зависящее от локализации и выраженности про­цесса. Если облитерация высокая (в системе подколенной артерии и выше), то изменения при отсутствии коллатераль­ного кровообращения могут прогрессировать быстро и выра­жаются атрофией мышц (что просто измерить сантиметро­вой лентой), кожи, различными трофическими расстройства­ми, плохим заживлением ран, даже небольших. Конечность становится холодной и синюшной. Боль возникает не толь­ко при ходьбе, но и в покое, хотя в отличие от боли при диабетической нейропатии она чаще наблюдается в процессе нагрузок.

**Диабетическая стопа** возникает значительно чаще, чем поражения голени. Это определяется многими причинами, среди которых постоянные травмы и инфекции имеют немаловажное значение. Кроме того, кровоснабжение стопы нарушается чаще и поражение прогрессирует быстрее. В настоящее время ампутации стопы у больных диабе­том составляют более половины всех нетравматических ампутаций. В патогенезе диабетической стопы большое

74

значение имеет нейропатия, но что указывалось выше. Снижение чувствительности вплоть до полного ее отсут­ствия не дает возможности больному вовремя заметить травму, которая может стать воротами инфекции. Часто неудобная обувь, гиперкератоз в результате трофических нарушений, несоблюдение правил гигиены непосредственно приводят к гангрене. Однако перечисленные факторы нельзя рассматривать изолированно- Роль врача и больного в про­филактике гангрены стопы велика. Важными факторами риска развития и прогрессирования облитерирующих пора­жений сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом являются курение и артериальная гипертензия.

Необходимо дифференцировать нарушения, связанные с так называемыми «нейропатической» и «ишемической» сто­пой. Нейропатическая стопа имеет 3 главных осложнения:

нейропатические язвы, развитие остеоартропатии (сустав Шарко) и нейропатический отек стопы.

Нейропатическая язва развивается в точках максималь­ного приложения веса и нередко связана с так назы­ваемой плоской стопой или другими врожденными или индивидуальными особенностями. В областях, несущих наи­большие нагрузки, наблюдается повышенное образование кератина, приводящее к омозолелости. Больные обычно не подозревают об этом, и повторные механические напря­жения при ходьбе, особенно в неудобной обуви, приводят к воспалительному аутолизу и гематомам. Накопление в этих местах серозной жидкости обусловливает разрьш гиперкератизированной ткани. Бактериальная инфекция на этой стадии вызывает образование язв, нередко гнойных. Инфекционный процесс может поражать глубокие ткани вплоть до сухожилий и костей.

Наиболее часто нейропатической язве сопутствует аэроб­ная инфекция—золотистый стрептококк и стафилококк. Эти микроорганизмы действуют синергически со стрепто­кокком, продуцирующим гиалуронидазу. Последняя способ­ствует распространению стафилококковых некротизирующих токсинов, вызывающих тромбозы в сосудах с последующим развитием некроза и гангрены. В глубоких тканях эти микроорганизмы могут действовать совместно с анаэробны­ми микроорганизмами, такими как Bacteroides, что приводит к более выраженным поражениям глубоких тканей и газо­вой гангрене.

Нейропатическая остеоартропатия (сустав Шарко) — срав­нительно редкое осложнение диабета. Наибольшее число случаев, описанных в отечественной литературе, принадле-

75

жит клинике ИЭЭиХГ АМН СССР [Мазовецкий А. Г. и др., 1972]. Начальные клинические проявления диабе­тической остеоартропатии — покраснение и отек стопы (лока­лизация остеоартропатии может быть и другой), иногда с болезненностью. Рентгенологическое исследование не выявляет каких-либо изменений костей на этой стадии. Остеоартропатии предшествуют нейропатия, иногда неболь­шие травмы, декомпенсация сахарного диабета. В дальней­шем возникают переломы костей стопы, явления остеолиза, фрагментации наряду с репаративным процессами. Типич­на дезорганизация суставов стопы, которую английские авторы сравнивают с «мешком, наполненным костями». Костные поражения обычно развиваются в течение не­скольких месяцев после первых симптомов. Стопа становит­ся плоской, отмечаются патологические движения суставов. Больные не испытывают боли, что объясняется нарушениями чувствительной иннервации. Изменения при диабетической остеоартропатии аналогичны изменениям при перерезках или ранениях нервных стволов, несущих чувствительные нервные волокна, т. е. при деафферентации [Григорьева Т. А., 1969]. Вместе с тем необходимо отметить, что они возни­кают на фоне диабетических микро- и макроангиопатий и сосудистый компонент имеет большое значение в их патогенезе.

Наиболее часто поражения локализуются в плюсневых и предплюсневых суставах. В дифференциально-диагности­ческом отношении большое значение имеют односторон­ность поражения, репаративные процессы в костях на рентгенограммах. Иногда диабегическая остеоартропатия сочетается с изъязвлением стопы. К диабетической остео-артропии, обычно хронической, может присоединиться воспа­ление, что делает прогноз более тяжелым.

Нейропатический отек — чрезвычайно редкое, осложнение нейропатии. Его причины мало изучены. Вероятно, он связан с нарушением вазомоторных функций, в частности артериовенозного шунтирования. Стопа и голень при нейро-патическом отеке не изменяют окраски, обычно холодные, безболезненные. На отечной ткани могут оставаться следы сдавления, но отек может быть и твердым. Прогноз нейропатического отека остается неясным.

Ишемическая стопа связана с облитерирующим атеро­склерозом. В дополнение к сказанному выше обычно пора­жения сосудов многосегментарные, обычно двусторонние. Может наблюдаться облитерация подколенной, большебер-цовой артерий и артерий стопы.

76

Нейропатическая и ишемическая стопа часто сочета­ются.

**Атеросклероз мозговых артерий** у больных сахарным диабетом рано начинается и быстро прогрессирует. Чаще наблюдается его ишемическая форма или сочетание апо­плексической и ишемической форм. Нередко облитерирую-щий атеросклероз наблюдается в системе сонных артерий, что вызывает определенные диагностические трудности. В этом случае ультразвуковое исследование сонных арте­рий так же, как реовазография в случаях поражения сосудов нижних конечностей, позволяет определить характер и лока­лизацию поражения.

**Диабетические микроангиопатии.** Пусковыми моментами их патогенеза являются нарушения углеводного обмена. Большое значение при этом имеет цикл полиолов, катали­зируемый альдоредуктазой и сорбитдегидрогеназой. В этом цикле происходит образование сорбита из глюкозы и фруктозы из сорбита. Их накопление в повышенных кон­центрациях повреждает клетки. Механизм повреждения связан с повышением осмотического давления, приводящим к поступлению в клетку воды и развитию ее отека. Одно­временно происходят электролитные нарушения: накопле­ние в клетках натрия и потеря калия. Активный тран­спорт аминокислот в клетку задерживается, происходят биоэнергетические нарушения, связанные с образованием, накоплением и использованием макроэргических соединений. Это приводит к функциональным и органическим пораже­ниям клеток. Активация цикла полиолов у больных диабе­том находит наиболее яркое выражение в развитии диабети­ческой катаракты и нейропатии, однако, как показали исследования последних лет, его нарушения в одинаковой степени важны и в патогенезе диабетических микроанги­опатии.

Другим важным патогенетическим фактором диабетиче­ских микроангиопатии является нарушенный обмен глико-аминов, определяющих функциональную и структурную целостность базальной мембраны сосудов.

Одним из наиболее специфических проявлений диабети­ческой микроангиопатии служит утолщение базальной мембраны. Биосинтез компонентов базальной мембраны гене­тически детерминирован. В рибосомах клеток эндотелия и перицитов синтезируются полипетидные цепи, изменяю­щиеся под влиянием фермента гидроксилазы. При этом лизин и пролин превращаются в гидроксилин и гидро-ксипролин, затем под влиянием галактозил-трансферазы

77

молекула галактозы присоединяется к остатку гидроксили-зина. В дальнейшем с участием гликозилтрансферазы мо­лекула глюкозы переходит в гликопротеин базальнои мем­браны с высоким числом дисахаридных единиц в гидро-ксилизиновой связи. Эта реакция заканчивается образованием растворимых единиц, которые связываясь между собой, образуют структуру базальнои мембраны. Базальная мембра­на сосудов во многом определяет их функциональное и структурное состояние. Это выражается прежде всего про­цессами селективной фильтрации и поддерживающей функ­цией. Она дает положительную ШИК-реакцию, тем самым обнаруживая свою гликопротеиновую природу. Показано на­личие в базальнои мембране белков, близких по структуре и свойствам к коллагену, но отличающихся от классиче­ского коллагена сухожилий отсутствием фибриллярного строения. Имеются сообщения о том, что коллагеновая ткань базальнои мембраны у больных диабетом подверга­ется более раннему старению с изменением структуры. Утолщение базальнои мембраны по времени соответствует возникновению метаболических нарушений у больных диабе­том и прогрессируют с длительностью сахарного диабета. Обмен веществ в базальнои мембране осуществляется мед­ленно.

Имеются сведения о том, что недостаточность инсулина приводит к снижению активности гликозилтрансферазы в эксперименте, а инсулинотерапия восстанавливает эту актив­ность. При выраженных изменениях в базальнои мембране инсулинотерапия не приводит к полной ее нормализации. Этим, очевидно, объясняется малая эффективность лечеб­ных мероприятий в терапии сахарного диабета.

В последние годы определенное значение в патогенезе сосудистых поражений у больных диабетом придается глико-зилированным белкам. Они обладают антигенной актив­ностью, в частности, по отношению к стенке сосуда.

Необходимо отметить участие иммунных процессов в патогенезе диабетических микроангиопатий. Так, Д. Андреа-ни (1982) отметил высокое содержание иммунных комплексов в крови у больных с начальными стадиями диабетической ретинопатии. Он полагает, что иммунные механизмы лежат в основе так называемой злокачественной микроангиопатий. Допускается возможность снижения клиренса иммунных комплексов у больных сахарным диабетом, в связи с чем они накапливаются в крови и влияют на различные физиологические процессы, например увеличивая агрегацию тромбоцитов. Необходимо также отметить, что лечение

78



Время, минуты

Рис. 11. Хроматограмма гликозилированного гемоглобина больного ИЗСД. На оси абсцисс обозначено время хроматографии в минутах, на оси ординат — величина измерения Е в процентах. 1 — пик гемоглобина А;д^.д (НЬА^.д); 2 (штри­ховка) — пик гликозилированного гемоглобина *(НЬА^* ); 3 — пик гемоглобина Ао(НЬАо).

ИЗСД препаратами гетерогенных инсулинов приводит к образованию иммунных комплексов, влияющих на различ­ные типы лимфоцитов. Выяснение роли иммунных механиз­мов диабетических ангиопатий не закончено.

В патогенезе диабетических микроангиопатий имеют значение и внутрисосудистые факторы. Среди них особое место занимает гликозилированный гемоглобин. Он образу­ется путем связывания остатков глюкозы с N-концевым валином В-цепи гемоглобина А (НЬА). Это связывание (по типу связи Шиффа) продолжается в течение всей жизни эритроцита (120 дней). Скорость его зависит от концентра­ции глюкозы в крови. Гликозилирование происходит пост-рибосомально. Фракция гликозилированного гемоглобина обозначается как HbAic. У здоровых в зависимости от метода определения она составляет 4—6% общего содер­жания гемоглобина и относится к так назьшаемым минор­ным фракциям. У больных диабетом она повышается в 2—3 раза, что зависит от степени декомпенсации этого заболевания. На рис. 11 представлена Хроматограмма глико­зилированного гемоглобина больного сахарным диабетом. Клинические наблюдения показали, что содержание HbAic в

79

Таблица 6. Содержание минорных фракций гемоглобина у здоровых и больных сахарным диабетом (в процентах)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фракция гемоглобина | Здоровые | Больные сахарным диабетом |
| НЬА | 90 |  |
| А1а | 1,6 | 2,3-3,5 |
| А1Ь | 0,8 | 2-3 |
| Ale | 3-6 | 6-22 |

эритроцитах является интегрированным показателем компен­сации сахарного диабета в предшествовавшие 2—3 мес;

его широко используют в настоящее время. В табл. 6 представлены данные о содержании минорных фракций гемоглобина у здоровых людей, полученные в ИЭЭиХГ АМН СССР [Завадский П. С., 1985].

Подобно карбоксигемоглобину гликозилированный гемо­глобин имеет повышенное сродство к кислороду, умень­шая его транспорт к тканям и вызывая их гипоксию. Организм отвечает на это повышением содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах и ускорением доставки кислорода к тканям. Однако эти механизмы не могут при декомпенсации сахарного диабета обеспечить достаточную оксигенацию тканей и гипоксия становится хронической. Она сопровождается изменениями микроциркуляции: расши­рением венозной части капилляра, увеличением его прони­цаемости. Нарушения микроциркуляции усиливаются в ре­зультате увеличения вязкости крови и усиления агрегации эритроцитов с развитием сладж-феноменов. Развиваются мешотчатые расширения стенки капилляров (подобно микро­аневризмам сосудов сетчатки), нарушения кровотока в капиллярах, пристеночные тромбы, повышается проницае­мость капилляров с образованием перикапиллярного отека. При этом также изменяется тонус сосудов. Эти феномены наблюдаются особенно хорошо при флюоресцентной анги­ографии сетчатки, микроскопии бульбарной конъюктивы.

Новые методы исследования нарушений микроциркуля­ции, в частности фотон-корреляционная спектроскопия [Мазовецкий А. Г. и др., 1984], позволили верифицировать функциональную стадию диабетической микроангиопатии и нарушения микроциркуляции уже при нарушенной толерант­ности к глюкозе, т. е. до установления явного диабета. Эта стадия обратима. Фотон-корреляционная спектроскопия, биомикроскопия бульбоконъюнктивы с балльной оценкой результатов [Мухамедов X. А., 1985], флюоресцентная анги-

80

ография сетчатки дают возможность рано диагностировать нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом и активно проводить профилактику диабетических микро­ангиопатии.

В патогенезе диабетических микроангиопатии участ­вуют и другие механизмы. Среди них следует выделить гормональные (повышение и колебания в крови сомато-тропного гормона, **АКТГ,** кортизола, альдостерона и кате-холаминов). Повышение этих гормонов особенно часто наблюдается при лабильном диабете с эпизодами гипогли­кемии. В ответ на гипогликемию содержание многих из этих гормонов в крови повышается. Это связано с механиз­мом стрессовых реакций. Действие этих гормонов проявля­ется путем изменения обмена веществ, возможно и их не­посредственное действие на сосудистую стенку [Ефимов А. С., 1973; Ефимов А. С. и др., 1983].

Не исключается роль «местных» гормонов в патогенезе сосудистых поражений у больных диабетом (брадикинин, серотонин и простагландины), но их участие в развитии диабетических микроангиопатии требует подтверждения.

Определенную роль в развитии диабетических микроан­гиопатии играют генетические факторы. Нельзя исключить возможность гетерогенности патогенеза диабетических микроангиопатии у больных ИЗСД и ИНСД. Кроме того, у родственников больных сахарным диабетом определены микрососудистые нарушения еще без изменений углеводного обмена. Однако, как показали дальнейшие исследования, эти данные не позволяют полностью исключить роль обмен­ных сдвигов, и роль генетических факторов в развитии диабетических микроангиопатии нельзя считать полностью ясной.

Роль обменных нарушений в патогенезе диабетических микроангиопатии подтверждают: 1) *гистологические находки у животных с экспериментальным диабетом —* сходство с изме­нениями сосудов у больных диабетом, их связь с длитель­ностью и тяжестью диабета, возможность предупреждения ангиопатии адекватной инсулинотерапией или пересадкой бета-клеток островков поджелудочной железы; 2) *гистоло­гические находки у больных диабетом —* отсутствие микроангио­патии у больных с впервые выявленным ИЗСД и у дискор-дантных однояйцевых близнецов и их обнаружение при дру­гих типах диабета; 3) *клинические данные у больных диабе­том —* связь микроангиопатии с продолжительностью диабета и выраженностью обменных нарушений, обратимость микро­ангиопатии при строгом контроле (компенсации) сахарного

81

диабета и при пересадке бета-клеток островков поджелудоч­ной железы; 4) *биохимические нарушения —* гипергликемия, увеличение гликозилирования (НВДц , миелопротеин, глико-протеин клубочков почек); нарушение обмена полиолов (накопление сорбита, повышение уровня фруктозамина, сни­жение содержания свободного миоинозитола, накопление глюкаминов), повьпиение и колебания содержания СТГ в крови, повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Генерализованный характер диабетических микроангио-патий и их сочетания обусловливают в клинике различные формы поражений. Хотя начало развития ангиопатий отно­сится к ранним стадиям сахарного диабета, их клинические проявления наблюдаются обычно через 10—15 лет с момента диагностики ИЗСД и через 6-10 лет - ИНСД. Это объясня­ется тем, что период нарушенной толерантности к глюкозе у больных ИНСД занимает больше времени.

**Диабетическая ретинопатия** является ведущей причиной слепоты в ряде стран мира (США, Англия, Дания, ФРГ). У больных сахарным диабетом (независимо от типа) она наблюдается с большим постоянством. Почти у всех больных с продолжительностью заболевания более 20 лет обнаружи­ваются изменения сетчатки. Исследования в отделении эпи­демиологии сахарного диабета ИЭЭиХГ АМН СССР [Лукашина Т. В., 1985] показали, что у больных диабетом продолжительностью менее 6 лет диабетическая ретинопатия наблюдалась в 23% случаев, от 7 до 13 лет-у 54% мужчин и 33,9% женщин, более 14 лет-у 87,9% мужчин и 81% женщин. Аналогичные данные сообщают и другие авторы. Продол­жительность заболевания во многом определяет не только частоту ретинопатии, но и ее распространенность и тяжесть. У больных ИЗСД продолжительностью более 14 лет пролиферативная диабетическая ретинопатия встре­чалась в 18% случаев, 2% этих больных полностью потеряли

зрение.

У больных ИНСД рано изменяется микроциркуляция.

Эти изменения обнаруживаются даже у родственников боль­ных первой степени родства, а у больных ИЗСД микро­циркуляция в момент диагностики заболевания не изменена.

Клинически это выражается более ранним развитием диа­бетической ретинопатии у больных ИНСД (в среднем через 8±1'^ года), а у больных ИЗСД она развивается через 12 ±3 года. Другие факторы, способствующие прогресси-рованию диабетических микроангиопатий и, в частности, диабетической ретинопатии, см. «Эпидемиология сахарного диабета». Важно подчеркнуть, что они опосредуют свое

82

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Непролиферативная | Препролиферативная | Пролиферативная |
| Микроаневризмы | Выраженные веноз­ | Вновь образованные |
| Венозные изменения | ные изменения | сосуды |
| Точечные и пятнистые | Хлопковидные пятна | Кровоизлияния в стек­ |
| кровоизлияния | Внутриретинальные | ловидное тело |
| Экссудаты | микрососудистые из­ | Фиброглиальная проли­ |
| Хлопковидные пятна | менения | ферация |
| Отек макулярнои зоны | Отек сетчатки | Отслойка сетчатки |
|  | Тромбоз и непроходи­ | Атрофия зрительного |
|  | мость капилляров | нерва в конечной ста­ |
|  |  | дии |

влияние различно у больных ИЗСД и ИНСД [Лукашина Т. В., 1985].

Из многочисленных классификаций диабетической рети­нопатии, чаще описательных, в настоящее время более употребима как за рубежом, так и в СССР классификация, разделяющая диабетическую ретинопатию на 3 стадии: не-пролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Выше приведена их офтальмоскопическая характеристика.

Непролиферативная ретинопатия характеризуется прежде всего микроаневризмами, представляющими собой мешот-чатые выбухания стенки капилляра. При офтальмоскопии они выглядят мелкими красными точками, которые иногда трудно дифференцировать с точечными кровоизлияниями. С целью дифференциальной диагностики проводится флюоресцентная ангиография.

Венозные изменения заключаются в расширении венозных капилляров, образовании венозных петель, неровностях калибра венозных сосудов. Часто они становятся первыми офтальмоскопическими проявлениями ретинопатии.

Кровоизлияния исключительно разнообразны по форме и величине. На ранних стадиях диабетической ретинопатии они обычно невелики, расположены вблизи сосудов и меняются в течение 1—3 мес, что помогаег их дифференцировке с микроаневризмами. С прогрессированием ретинопатии они становятся более крупными, распространенными. Кровоиз­лияния существенно определяют прогноз в отношении зре­ния. Центральные кровоизлияния, как правило, значительно снижают остроту зрения, она восстанавливается при их обрат­ном развитии.

Экссудаты в сетчатке могут быть мягкими и твердыми. Мягкие экссудаты обычно выглядят расплывчатыми, ватооб-разными, с матовым оттенком, они расположены над сетчат-

83

кой, чаще в центральных участках глазного дна, в бифуркаци­ях сосудов. Расположение их в верхнем или нижнем носовом квадранте обычно прогностически неблагоприятно. Проис­хождение мягких экссудатов остается неясным до конца. В них содержатся белки различной природы с включением

жиров.

Твердые экссудаты с четкими границами полиморфны, белью или желтоватые, блестящие, имеют различное распо­ложение. Если они расположены в парамакулярной или маку-лярной области глазного дна, то острота зрения снижена, В химическом составе твердых экссудатов преобладают жиры (холестерин).

Многие экссудаты могут подвергаться обратному разви­тию, обычно за 3-12 мес. Твердые экссудаты обратному развитию не подвергаются, а, напротив, прогрессируют.

Отек сетчатки может быть локальным, располагаясь чаще в макулярной и парамакулярной областях, что приво­дит к резкому снижению остроты зрения, и общим, обычно по ходу крупных сосудов сетчатки. Происхождение отека связано с повышением проницаемости сосудистой стенки, он наблюдается рано, иногда как начальное проявление диабети­ческой ретинопатии. Сетчатка в зоне отека выглядит серо­ватой. На флюоресцентных ангиограммах виден выход флю-оресцеина из сосудов. Отек может быть транзиторным. Постоянный отек прогностически неблагоприятен.

Иногда перечисленные элементы непролиферативной ста­дии диабетической ретинопатии сочетаются, и картина глаз­ного дна выглядит довольно разнообразной, возможно преоб­ладание одного или двух элементов. Обычно непролифера-тивная стадия занимает 10—15 лет. Эволюция во многом определяется декомпенсацией сахарного диабета и факторами риска, перечисленными выше.

Следующей стадией диабетической ретинопатии является препролиферативная. Имеются все описанные элементы, но их выраженность значительно сильнее. Появляются и новые элементы: участки сетчатки, лишенные кровоснабжения из-за тромбоза мелких сосудов. Эта стадия быстро переходит в пролиферативную.

Пролиферативная стадия характеризуется качественно новыми элементами—образованием новых сосудов, их пенетрацией в стекловидное тело с последующими кровоиз­лияниями в него и фиброглиальной пролиферацией, следст­вием которых являются отслойка сетчатки и атрофия зри­тельного нерва.

Образование новых сосудов связано с зонами ишемии

84

сетчатки, вновь образованные сосуды отличаются от нормаль­ных. Они не имеют достаточно прочной стенки. Рост новооб­разованных сосудов беспорядочный, часто они прорастают капсулу стекловидного тела, в которое происходят крово­излияния. Вновь образованные сосуды обычно выглядят тонкими и нежными, они связаны с глиалъной пролифера­цией, заканчивающейся образованием фиброзной ткани. Как правило, Пролиферативная ретинопатия необратима и быстро прогрессирует. Она сопровождается резким сниже­нием остроты зрения вплоть до полной слепоты.

Однако снижение остроты зрения возможно и на непро­лиферативной и препролиферативной стадиях диабетической ретинопатии. В первом случае оно связано с отеком или экссудатами в макулярной и парамакулярной областях, во втором — с развитием зон ишемии.

Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии, как уже указывалось, стабильная, прогрессирует при частых эпизодах отека сетчатки и явлениях экссудации. Нельзя полностью согласиться с фатальностью препролиферативной и пролиферативной стадии, в ряде случаев можно наблюдать их ремиссию. Однако обычно они довольно быстро прогрес­сируют, чаще при беременности, почечной недостаточности, артериальной гипертензии и прежде всего при длительной декомпенсации сахарного диабета.

**Диабетическая ангионефропатия** — также одно из проявле­ний диабетических микроангиопатий. Как правило, она соче­тается с ретинопатией (приблизительно в 60% случаев). Принимая во внимание концепцию Р. Kimmelstiel, впервые в 1936 г. описавшего диабетическую ангионефропатию, о пато­генетической роли нарушений перицитов (в клубочках почек их называют клетками мезангиума), можно полнее понять роль этих клеток. При сахарном диабете они изменяют свой обмен в связи с усилением цикла полиолов. Накопление продуктов этого цикла приводит к увеличению образования ацетил-глюкозамин-6-фосфата, являющегося одним из важ­ных компонентов базальной мембраны сосудов и накапливаю­щегося в ней. Развитие диабетической ангионефропатии во многом зависит от продолжительности и тяжести сахарного диабета. Выделяют несколько стадий. Доклиническая (пре-нефротическая) стадия клинически бессимптомная, но при использовании радионуклидных методов можно обнаружить ускорение клубочковой фильтрации и эффективного почеч­ного кровотока. Пренефротическая стадия характеризуется транзиторной протеинурией. Селективное определение бел­ков в моче обнаруживает альбумины, молекула которых

85

меньше, чем у других белков. При прогрессировании процесса в моче обнаруживаются и другие белки, что в известной степени может служить прогностической пробой.

Нефротическая стадия диабетической ангионефропатии сопровождается стойкой протеинурией, гематурией, цилинд-рурией, гипоизостенурией независимо от глюкозурии. Уже в пренефротической стадии замедляется клубочковая фильтра­ция, в нефротической стадии это снижение более вьфажено. Наблюдаются преходящие отеки, артериальная гипертензия с характерным повышением диастолического давления. Содержание остаточного азота и креатинина в крови повыше­но. Если содержание креатинина в крови выше 450 ммоль/л, то прогноз неблагоприятный.

Третья стадия — нефросклеротическая — сопровождается выраженными постоянными отеками, артериальной гипертен-зией, анемией, высоким содержанием мочевины, остаточного азота и креатинина. Концентрационная и фильтрационная функции почек резко нарушены. Финалом становится уремия.

Почечная недостаточность, связанная с диабетической ангионефропатией, служит непосредственной причиной смер­ти приблизительно в половине случаев ИНСД у заболевших в детском и юношеском возрасте.

У больных сахарным диабетом ангионефропатия часто сочетается с различными воспалительными процессами почек и мочевыводящих путей, обычно с пиелонефритом, имеющим тенденцию к хроническому течению и устойчивым к лечению. Значительно реже встречается некротический папиллит, пато­генез которого недостаточно ясен. Предполагается, что в его происхождении нарушения кровоснабжения имеют ведущее значение.

Воспалительные процессы почек и мочевыводящих путей способствуют развитию их сосудистых поражений. При диабете редко наблюдается сморщивание почек.

Факторы, способствующие диабетическому гломеруло-склерозу, общие для всех диабетических микроангиопатий. Необходимо отметить, что беременность у больных диабетом значительно ускоряет развитие ангионефропатии.

Кроме этих двух проявлений диабетической микроангио­патий, основных по клиническому значению, можно выде­лить и другие локализации: **микроангиопатив кожи, мышц, пищеварительного тракта.** Они встречаются реже, чем ретино-патии и ангионефропатии, но практический врач должен помнить о возможности их развития.

86