

УДК 616.379-008.64-02-092-08

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ТЕРАПИЯ

Братчикова Н. А.<sup>1</sup>, Желнина А.И.<sup>1</sup>, Лопатин Д. В.<sup>1</sup>, Сивакова Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

email: bratchikova92928@gmail.com

### Аннотация:

Сахарный диабет - это хроническое заболевание, которое характеризуется относительной или абсолютной недостаточностью инсулина. При этом возможны как генетически обусловленные, так и без наследственной предрасположенности формы сахарного диабета. Наиболее часто встречаются сахарный диабет 1 и 2 типа, которые отличаются между собой не только иницирующими факторами, но и механизмом развития. В настоящее время сохраняется тенденция к росту заболеваемости данной патологии. В последние годы возросла частота встречаемости сахарного диабета 2 типа среди лиц детского возраста. Независимо от типа заболевания, нарушаются углеводный, белковый, липидный обмен. Тяжелыми осложнениями сахарного диабета являются развитие кетоацидотической, гипогликемической ком, патогенез которых также различный. Качество жизни пациентов с сахарным диабетом зависит во многом от наличия поздних осложнений, к которым относятся микроангиопатия и макроангиопатия. Принципы лечения включают проведение заместительной гормональной терапии (инсулинотерапии), назначение пероральных сахароснижающих препаратов. Соблюдение принципов диетотерапии, оптимальный режим физических нагрузок позволяют в значительной мере улучшить качество жизни пациентов. Настороженность в отношении этого заболевания должны проявлять врачи всех специальностей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулин, гипергликемия, инсулинорезистентность, гипогликемическая кома.

## DIABETES MELLITUS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT

Bratchikova N. A.<sup>1</sup>, Zhelnina A. I.<sup>1</sup>, Lopatin D. V.<sup>1</sup>, Sivakova L. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A.Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, email: bratchikova92928@gmail.com

### Annotation:

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by relative or absolute insulin deficiency. At the same time, a form of diabetes mellitus is possible both genetically conditioned and without hereditary predisposition. Type 1 and type 2 diabetes are most common, which differ not only in initiating factors but also in the mechanism of development. The incidence of this pathology continues to increase. In recent years, the incidence of type 2 diabetes among children has increased. Regardless of the type of disease, carbohydrate, protein, lipid metabolism is impaired. Severe complications of diabetes mellitus are the development of ketoacidotic, hypoglycemic coma, the pathogenesis of which is also different. The quality of life of patients with diabetes depends largely on the presence of late complications, which include microangiopathy and macroangiopathy. The principles of treatment include carrying out replacement hormone therapy (insulin therapy), administration of oral sugar-reducing drugs. Compliance with the principles of dietary therapy, optimal mode of physical activity allow to significantly improve the quality of life of patients. Doctors of all specialties should be wary of this disease.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin, hyperglycemia, insulinresistance, hypoglycemic coma.

Сахарный диабет является хроническим заболеванием, которое развивается, если поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина (в этом случае речь идет о сахарном диабете 1 типа) или организм использует выработанный инсулин неэффективно (соответственно этот вариант характеризует сахарный диабет 2 типа).

Известно, что инсулин вырабатывается бета-клетками поджелудочной железы. Важнейшей его функцией является участие в обмене углеводов. С помощью данного гормона поджелудочная железа регулирует уровень глюкозы в крови, поскольку инсулин осуществляет доставку глюкозы в клетки, тем самым способствуя снижению сахара крови. Различают генетически обусловленные и без наследственной предрасположенности формы сахарного диабета. В классификации данного заболевания выделяют сахарный диабет 1 и 2 типов, гестационный диабет, а также другие специфические типы сахарного диабета [1]. К другим специфическим типам относятся, например, юношеский MODY-диабет (данный тип сопровождается генетическими дефектами  $\beta$ -клеточной функции); генетические аномалии, обусловленные нарушением функции инсулинорецепторов; различные эндокринопатии; диабет на фоне хронического панкреатита и другие.

Согласно современной гипотезе, предрасположенность к диабету определяется двумя и более генами и осуществляется с участием эндогенных и экзогенных факторов. Установлено также, что генетически определенный сахарный диабет является гетерогенным. Патогенез сахарного диабета 1 и 2 типа различный. В первую очередь следует обратить внимание, что при диабете 1 типа отмечается абсолютная недостаточность инсулина, а при диабете 2 типа – относительная.

Сначала рассмотрим подробнее патогенетические механизмы диабета 1 типа. Данное заболевание сопровождается деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что собственно, и определяет абсолютную недостаточность инсулина при этом типе диабета. Как правило, клинические симптомы появляются тогда, когда поражено большинство  $\beta$ -клеток. Таким образом, жажда, полиурия начинают беспокоить больного при деструкции приблизительно 90%  $\beta$ -клеток. Дебют сахарного диабета 1 типа чаще отмечается в детском возрасте.

Генетическая предрасположенность определяется определенными типами и сочетаниями генов HLA системы [2]. К генетическим маркерам сахарного диабета 1 типа относятся гены локусов HLA-DQA1, DQB1. Кроме этого, в наследование предрасположенности к аутоиммунному сахарному диабету 1 типа, помимо генов HLA-системы, вовлечены ген инсулина; ген, кодирующий тяжелую цепь IgG; ген  $\beta$ -цепи T-клеточного рецептора; гены факторов некроза опухолей и других цитокинов [3]. К инициирующим факторам диабета 1 типа относятся вирусы (Коксаки, цитомегаловирусы, кори, краснухи, паротита), пищевые компоненты – бычий альбумин, глиадин (белок ячменя), химические вещества, например, стрептозацин [4]. Вероятно, имеет значение сочетание инициирующих факторов, причем наиболее значимы панкреатотропные вирусы.

Теперь рассмотрим особенности патогенеза сахарного диабета 2 типа, частота встречаемости которого гораздо выше, чем первого. Таким образом, к предрасполагающим факторам относятся генетические. Тип наследования - полигенный, заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Среди многочисленных провоцирующих факторов сахарного диабета 2 типа наибольшее значение играют возраст и ожирение (у 90% больных). Чаще всего данным заболеванием страдают лица пожилого возраста. Большое значение играет абдоминальная форма ожирения. Важно то, что в отличие от адипоцитов подкожной жировой клетчатки, висцеральные адипоциты характеризуются резистентностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов [4]. Во многом способствующим ожирению фактором является гиподинамия, то есть малоподвижный образ жизни. Таким образом, при сахарном диабете 2 типа формируется инсулинорезистентность. То есть уровень инсулина в крови больных будет в норме или даже повышенным (в отличие от уровня инсулина при сахарном диабете 1 типа). При этом гиперинсулинемия несомненно носит компенсаторный характер [5]. Инсулинзависимые ткани по разным причинам становятся нечувствительными к инсулину. Именно поэтому инсулиновая недостаточность является относительной, а не абсолютной, как при сахарном диабете 1 типа. Однако в поздней стадии диабета 2 типа происходит истощение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит уже к гипоинсулинизму.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы при сахарном диабете можно выявить уменьшение количества и размера островков Лангерганса. Также можно обнаружить незначительное снижение массы островковых клеток Лангерганса, клетки дистрофически изменены.

Дефицит инсулина (относительный – при диабете 2 типа или абсолютный – при диабете 1 типа) приводит к снижению поступления глюкозы в ткани, то есть к их энергетическому голоданию. В ответ увеличивается секреция контринсулярных гормонов – в первую очередь глюкагона, активируется распад гликогена в печени и мышцах. В итоге формируется гипергликемия. Когда уровень глюкозы превысит «почечный порог», у пациента будет наблюдаться глюкозурия. Вследствие гипергликемии увеличивается осмолярность крови (глюкоза – осмотически активное вещество). Клинически это проявляется тем, что у пациента наряду с глюкозурией отмечается полиурия, а следовательно, и сопутствующие симптомы – полидипсия, сухость во рту. Таким образом, ведущее значение среди нарушений обмена при сахарном диабете является нарушение именно углеводного обмена.

Также при диабете страдает и обмен белков. Усиливается распад белка, формируется отрицательный азотистый баланс. Избыточный катаболизм белка затрудняет нормальное течение регенераторных процессов, с чем связывается факт плохого заживления тканей после их травматизации у больных сахарным диабетом [3].

Со стороны липидного обмена отмечается активация липолиза. В последующем активируется перекисное окисление липидов, образуются кетоновые тела. Активация липолиза и снижение липогенеза, приводят к снижению массы тела больного. Избыток образования кетоновых тел сопровождается развитием кетоацидоза. В дальнейшем развивается тканевая гипоксия. Все эти этапы патогенеза обуславливают клинику кетоацидотической комы.

Кетоацидотическая кома формируется на фоне выраженного дефицита инсулина. Это возможно в случае поздней диагностики сахарного диабета, при недостаточном введении инсулина (например, пропуск введения инсулина), увеличении потребности в инсулине (на фоне интеркуррентных заболеваний, стресса), а также при грубых нарушениях диеты. Таким образом, при кетоацидотической коме развивается тяжелая декомпенсация углеводного, жирового, белкового, водно-электролитного обменов и кислотно-щелочного равновесия с развитием тяжелого ацидоза [6].

Не менее тяжелым осложнением сахарного диабета является гипогликемическая кома, которая развивается при выраженном снижении уровня глюкозы в крови. Ведущими провоцирующими факторами являются перезодировка инсулина; нарушение диеты (пропуск приема пищи); незапланированные физические нагрузки; различные интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся рвотой, жидким стулом, анорексией; нарушение функции печени и почек. При снижении глюкозы в плазме крови выделяются в повышенном количестве контринсулярные гормоны. В связи с выраженным дефицитом глюкозы страдает энергетическое обеспечение в нейронах центральной нервной системы, что сопровождается развитием гипоксии. На фоне гипоксии отмечается повреждение клеток. Причины клеточного повреждения прежде всего связаны с внутриклеточным накоплением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{+2}$ , провоцирующих внутриклеточный отек, а также с усилением процессов перекисного окисления липидов, повреждающих клеточные мембраны [3].

Реже встречается гиперлактацидемическая кома. Причинами ее появления являются недостаточность кровообращения, массивные кровотечения, тяжелые поражения печени и почек и др. Накопление лактата приводит к лактат-ацидозу. Гиперлактацидемическая кома

развивается на фоне выраженной тканевой гипоксии. На фоне гипоксии активируется анаэробный гликолиз, что, собственно, и приводит к накоплению молочной кислоты.

Вследствие дефицита инсулина возможно также развитие гиперосмолярной комы. Это осложнение сахарного диабета более свойственно пожилым лицам с сахарным диабетом 2 типа. Гиперосмолярная кома характеризуется выраженной дегидратацией. Причиной могут быть инфекционные заболевания, травмы, ожоги, сопутствующая эндокринная патология. На фоне вышеуказанных причин возрастает потребность в инсулине. Как правило, у больного сохраняется остаточная секреция инсулина, однако ее оказывается недостаточно для устранения нарастающей гипергликемии. Гиперосмолярность плазмы приводит к дегидратации тканей. В клинике у пациентов с гиперосмолярной комой отмечаются неврологические нарушения, связанные прежде всего с дегидратацией структур головного мозга. Учитывая гипергликемию, в течение нескольких дней отмечается нарастание жажды, полиурии, полидипсии.

Качество жизни пациентов с сахарным диабетом зависит во многом от наличия поздних осложнений, к которым относятся микроангиопатия (чаще при диабете 1 типа) и макроангиопатия (чаще при диабете 2 типа).

Микроангиопатия характеризуется изменением сосудов микроциркуляторного русла, особенно сетчатки глаз и почек. Основным этиологическим фактором данных осложнений является длительная гипергликемия. В патогенезе большую роль играет гликирование белков плазмы и стенки сосудов. Активируется сорбитоловый путь утилизации глюкозы. Это сопровождается накоплением сорбитола. Внутри клетки повышается осмотическое давление, что приводит к осмотическому отеку. Таким образом, развиваются метаболические нарушения. Кроме этого, возможно на фоне микроангиопатий отложение в базальной мембране сосудов иммунных комплексов. Диабетическая ретинопатия является частой причиной слепоты, диабетическая нефропатия сопровождается развитием хронической почечной недостаточности.

Диабетическая нейропатия сопровождается поражением нервной системы: двигательных, чувствительных, вегетативных нервов. К метаболическим нарушениям на фоне нейропатии при диабете относятся: накопление сорбитола, гликозилирование структурных белков нервного волокна (причина демиелинизации), накопление свободных радикалов (угнетение антиоксидантной системы). Диабетическая нейропатия играет важную роль при синдроме диабетической стопы. При этом отмечается демиелинизация нервных волокон, что в свою очередь приводит к нарушению чувствительности по типу «носков».

Среди основополагающих механизмов развития синдрома диабетической стопы наиболее важные – дистальная сенсомоторная и автономная нейропатия [4]. Возможно образование трофических язв в области постоянного давления на отдельные участки стопы. Развивается воспалительный аутолиз подлежащих мягких тканей. Клиническими формами диабетической стопы являются нейропатическая, ишемическая, нейроишемическая (смешанная). При нейропатической форме отмечается достаточная сохранность артериального кровотока нижних конечностей. Ишемическая форма характеризуется наличием атеросклероза артерий нижних конечностей.

Основой макроангиопатий является атеросклероз, особенно поражение сосудов головного мозга, сердца и конечностей [7]. Как уже было отмечено, макроангиопатии чаще выявляются у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. В патогенезе развития атеросклероза и тромбообразования играют роль нарушения липидного обмена, дисфункция эндотелия, пролиферация гладкомышечных клеток артерий и окислительный стресс. Нарушения липидного обмена проявляются гиперлипидемией. При этом повышаются ЛПНП и ЛПОНП и снижается уровень ЛПВП. Тромбообразованию способствуют повышенная адгезия к эндотелию тромбоцитов и активация агрегации тромбоцитов. Из активированных тромбоцитов и макрофагов выделяются факторы роста, что оказывает влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток артерий. Атеросклероз артерий вызывает ишемию и некроз. Одним из самых грозных осложнений является инфаркт миокарда.

При микроскопическом исследовании атеросклероза выявляют процессы дистрофии, пролиферации, утолщение базальных мембран эндотелиальной выстилки в капиллярах кожи, скелетных мышцах, клубочках почек, почечных канальцах, мозговых оболочках почек, капсуле Боумана. При микроскопическом исследовании при инфаркте миокарда можно обнаружить отложение липогиалина в стенке артериол и капилляров с последующей облитерацией просвета сосудов.

Основным принципом лечения сахарного диабета 1 типа является заместительная гормональная терапия – инсулинотерапия [8]. В настоящее время используются генно-инженерные инсулины человека. Различают инсулины: базальные – средней продолжительности и длительно действующие; прандиальные – быстродействующие. При сахарном диабете 2 типа инсулинотерапия проводится не всегда. Показаниями могут быть дефицит инсулина (склонность к кетоацидозу), неэффективность пероральных сахароснижающих препаратов. Следует помнить о таких осложнениях инсулинотерапии, как гипогликемия, липодистрофии.

При сахарном диабете 2 типа используются пероральные сахароснижающие препараты [9]. Выбор препарата определяется необходимостью воздействия на звенья патогенеза [10]. В ряде случаев показаны препараты, стимулирующие  $\beta$ -клетки, а следовательно, и секрецию эндогенного инсулина. В других случаях используются препараты, повышающие чувствительность инсулинорецепторов мышечной и жировой ткани. То есть данная терапия будет уменьшать инсулинорезистентность.

Обязательным является соблюдение принципов диетотерапии. Калорийность суточного рациона и состав пищевых ингредиентов при диабете 1 типа – физиологические. Однако рафинированные углеводы исключаются полностью. Необходима оценка усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) для коррекции дозы инсулина перед едой. При сахарном диабете 2 типа у лиц с избыточной массой тела калорийность рациона ограничивается (приблизительно 1800 ккал в сутки), рекомендуется дробное питание (5-6 раз в день небольшими порциями). С целью предупреждения постпрандиальной гипергликемии из питания исключаются легкоусвояемые углеводы в чистом виде, такие как сахар, мед, варенье, кондитерские изделия. Рекомендовано употреблять пищу, богатую клетчаткой, которая замедляет усвоение углеводов. Это также является профилактикой постпрандиальной гипергликемии.

Следующим принципом лечения сахарного диабета является оптимальный режим физических нагрузок. При сахарном диабете 1 типа основным требованием к режиму физических нагрузок является дозированность, то есть четкое распределение физических нагрузок во времени суток (часы посталиментарной гипергликемии). Следует помнить, что режим физических нагрузок используется только в фазе компенсации сахарного диабета. При сахарном диабете 2 типа физические нагрузки повышают расход энергии, в целом способствуют снижению инсулинорезистентности. Однако физическая нагрузка может быть причиной гипогликемий, поэтому необходим контроль уровня глюкозы в крови. Так же, одним из важнейших методов, для лечения сахарного диабета, является диетотерапия.[11]

## **Выводы**

В настоящее время сохраняется тенденция к росту заболеваемости сахарным диабетом. В последние годы возросла частота встречаемости сахарного диабета 2 типа среди лиц детского возраста. Диабет 2 типа диагностируется не редко в поздние сроки, что увеличивает долю осложнений заболевания. Осложнения сахарного диабета включают в себя нарушения со стороны многих органов и систем. Наиболее часто эти нарушения отмечаются со стороны нервной системы, со стороны органов зрения и почек. Настороженность в отношении этого

заболевания должны проявлять врачи всех специальностей. Ранняя диагностика, выбор правильной терапии, обучение в «школе сахарного диабета» имеют ведущее значение в обеспечении качества жизни пациентов.

### Список литературы

1. Ларина В.Н., Кудина Е.В. Сахарный диабет в практике терапевта поликлиники. М.: учебно-методическое пособие /. – Москва, 2016. - 40 с.
2. Рыжков П.А., Рыжкова Н.С., Коновалова Р.В. Генетика сахарного диабета 1 типа // Живые и биокосные системы. 2013. № 4; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-4/article-14>
3. Шарпань Ю.В., Богущ Н.Л. Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет. М.: учеб. пособие /. - Москва, 2013. С.38.
4. Беляева Ю.Б., Рахматуллов Ф.К. Сахарный диабет в практике терапевта: учеб. пособие/. – Пенза, 2010. – 132 с.
5. Порядин Г.В., Осколок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома // Лечебное дело. 2011. №4. С. 4-10.
6. Хамнуева Л.Ю., Шагун О.В., Андреева Л.С. Диабетические комы: учеб. пособие /. - Иркутск, 2009. С.28.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019.
8. Тишковский С.В., Никонова Л.В, Дорошкевич И.П. Современная инсулинотерапия и дальнейшие перспективы в лечении сахарного диабета 1 типа // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №2. С. 128-133.
9. Хамнуева Л.Ю., Андреева. Л.С., Шагун О.В. Сахарный диабет и его осложнения: современные принципы диагностики, лечения и профилактики: учеб. пособие/. - Иркутск, 2011. С.138.
10. Анциферов М.Б., Волковой А.К. Пероральные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2 типа // Медицинский совет. 2007. №2. С. 42-50.
11. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.