

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Наджмитдинов Отабек Бахритдин угли¹, Усманова Дурдона Джурабаевна²

1 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТИП БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МИЯ СУРУНКАЛИ ИШЕМИЯСИНИ РИВОЖЛАНИШИДА ЯЛЛИГЛАНИШ ОМИЛЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Наджмитдинов Отабек Бахритдин ўгли¹, Усманова Дурдона Джурабаевна²

1 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;

2 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE ROLE OF INFLAMMATORY FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Najmitdinov Otabek Bakhritdin ugli¹, Usmanova Durdona Jurabaevna²

1 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;

2 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tpi.uz

Резюме. Мия сурункали ишемияси (МСИ) инсултнинг асосий сабабларидан биридир. Сурункали цереброваскуляр бузилиш туфайли яллигланиш жараёни ривожланади, бу цитокинлар, хемокинлар, адгезия молекулалари ва протеолитик ферментларнинг фаоллашиши ва ажралиб чиқарилиши билан кечади. Бу эса ўз навбатида мия тузилмаларининг шикастланишига туртки беради. МСИ қандли диабетга чалинганлар орасида оғирроқ кечади, ҳатто бу ўлим ёки ногиронликга сабабо бўла олади.

Калит сўзлар: Сурункали мия ишемияси, қандли диабет.

Abstract. Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the leading causes of stroke. Due to chronic cerebrovascular accident, an inflammatory response develops, characterized by the activation and release of cytokines, chemokines, adhesion molecules and proteolytic enzymes, which in turn contribute to damage to brain structures. CCI is worse among diabetics, leading to increased mortality and disability.

Keywords: Chronic cerebral ischemia, diabetes mellitus.

Сахарный диабет (СД), как коморбидное состояние само по себе включает хроническое воспаление, проявляющееся образованием активных форм кислорода, экспрессией провоспалительных цитокинов и активацией/экспрессией других медиаторов воспаления. По-видимому, усиленные провоспалительные процессы из-за диабета еще более ускоряются после церебральной ишемии, что приводит к усилению ишемического повреждения. Гипогликемия является внутренним побочным эффектом сахароснижающей терапии у диабетиков. Известно, что она вызывает провоспалительные изменения, а также усугубляет повреждение головного мозга при экспериментальной ишемии мозга. В статье мы изучили обзор литературных источников о вкладе нейровос-

паления, способствующее усилению церебрального ишемического повреждения у пациентов с СД 2 типа, также описывается роль гипогликемии в нейровоспалении и церебральном ишемическом повреждении.

Сахарный диабет является одним из наиболее важных нарушений обмена веществ для общественного здравоохранения в связи с увеличением распространенности случаев диабета во всем мире. По данным Международной Диабетической Федерации, во всем мире насчитывается 382 миллиона человек с диабетом [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2030 году диабет станет седьмой по значимости причиной смерти [2].

В последние десятилетия интенсивное использование инсулина или других препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, в качестве основного метода профилактики гипергликемии и ее отдаленных осложнений привело к увеличению частоты гипогликемии у больных сахарным диабетом (СД) [5]. Интенсивно лечась пациент с СД 1 типа может испытывать до 10 эпизодов симптоматической гипогликемии в неделю и тяжелой временно инвалидизирующей гипогликемии не реже одного раза в год [6]. Кроме того, нарушение контррегуляторного ответа приводит к частым эпизодам гипогликемии у больных сахарным диабетом [7,8]. Однако гипогликемия становится все более частой, в зависимости от истории гипогликемии и продолжительности лечения инсулином [9,10]. По оценкам, на гипогликемию приходится около 2–4% смертей у пациентов с СД 1 типа [11]. В исследовании среди молодых пациентов с СД 1 типа непрерывный мониторинг глюкозы выявил частые и длительные бессимптомные (глюкоза <65 мг/дл) гипогликемии почти у 70% пациентов [12]. Аналогичное исследование относительно пожилых пациентов с СД 1 типа показало, что эти пациенты испытывают гипогликемию (глюкоза ≤ 70 мг/дл) в среднем в течение 60–89 минут в день, или 4–6% времени [13].

Повышенная распространенность гипогликемии также была отмечена в более позднем исследовании СД 2 типа с использованием системы непрерывного мониторинга глюкозы [14]. В этом исследовании 108 пациентов с СД 2 типа наблюдались в течение 5 дней, система непрерывного мониторинга глюкозы показала, что у 49% пациентов в среднем было 1,74 эпизода на пациента в течение периода наблюдения, а у 75% этих пациентов был по крайней мере один эпизод бессимптомной гипогликемии в течение периода наблюдения. Высокая распространенность гипогликемии (у 82% был хотя бы один эпизод гипогликемии) была отмечена в другом исследовании, в котором наблюдалось 72-часовое наблюдение за пациентами с СД 2 типа с использованием системы непрерывного мониторинга глюкозы [15]. Известно, что пациенты с СД 2 типа страдают от нескольких эпизодов бессимптомной гипогликемии каждую неделю, симптоматической гипогликемии чаще, чем два раза в неделю, и одного эпизода тяжелой (эпизоды, требующие помощи другого человека) гипогликемии в год [16].

Гипогликемия является угрожающим состоянием, поскольку нормальное функционирование мозга сильно зависит от непрерывного поступления глюкозы из крови [17]. Эпизоды гипогликемии могут включать такие симптомы, как жар, слабость и утомляемость, трудности мышления, спутанность сознания, изменения поведения и эмоциональную лабильность. При выраженной

гипогликемии наблюдаются судороги и потеря сознания. В более тяжелых случаях возможно поражение головного мозга и даже смерть [17].

Длительный диабет приводит к вторичным осложнениям диабета. Многие проблемы со здоровьем связаны с этим заболеванием, включая болезни сердца, повышенный риск инсульта, гипогликемию, потерю зрения, почечную недостаточность, ампутации и осложнения в центральной нервной системе (ЦНС) [33, 34]. Проявления осложнений со стороны ЦНС, вызванных диабетом, могут включать структурные изменения или атрофию головного мозга, а также изменения электрофизиологических свойств, которые в конечном итоге приводят к дефициту когнитивных функций [35].

СД увеличивает риск ишемии головного мозга либо в результате ишемического инсульта, либо сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [36, 37]. В большинстве исследований на животных острая гипергликемия непосредственно перед или во время ишемии усугубляет ишемическое повреждение головного мозга [11].

Метаанализ проспективных исследований показал, что коэффициент риска ишемического инсульта у пациентов с диабетом составляет 2,27 по сравнению с пациентами без диабета [4]. Диабет и связанные с диабетом факторы риска способствуют атеросклеротическим изменениям в сердце и церебральных артериях. Они также связаны с повышенным риском различных подтипов ишемического инсульта (в том числе лакунарного, окклюзионного и тромбоэмболического инсульта) [5].

Метаанализ проспективных когортных исследований и исследований случай-контроль диабета и риска фибрилляции предсердий показал, что диабет связан с повышенным риском последующей фибрилляции предсердий, которая является основной причиной тромбоэмболического инсульта. Риск увеличивается на 40% у людей с диабетом [6].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) возникает в результате закупорки мелких артериях головного мозга, что в конечном итоге приводит к гибели клеток и инфаркту и составляет около 87% всех инсультов [7]. Ишемия приводит к необратимому повреждению головного мозга. Кроме того, сообщалось, что гипогликемия и сахарный диабет усугубляют повреждение после цереброваскулярного расстройства из-за вовлечения многих факторов, включая окислительный стресс, нарушение функции лейкоцитов, аномальный ангиогенез, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и воспалительные реакции [8]. Повышенные провоспалительные цитокины фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и

интерферона- γ (IFN- γ), а также измененная активация макрофагов, Т клетки, естественные клетки-киллеры и другие популяции иммунных клеток связаны с основными сопутствующими заболеваниями (включая диабет) при инсульте [15].

Вывод. Таким образом, важно понять, как нейровоспалительные медиаторы после гипогликемии, либо гипергликемии и церебральной ишемии, связанной с диабетом, вызывают необратимое повреждение ЦНС. Это послужит основой для разработки эффективных методов лечения, позволяющих свести к минимуму степень повреждения и улучшить клинические результаты.

Литература:

1. Guariguata L. et al Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137–49.
2. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007;117:868–70.
3. Tamborlane WV et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464–76.
4. Gehlert RR. et al Hypoglycemia in type 2 diabetes—more common than you think: a continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9:999–1005.
5. Seaquist ER. et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36:1384–95.
6. Shafiee G. et al The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11:17.
7. Roberts RO. et al Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2008;65:1066–73.
8. Blasetti A. et al The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2011;26:1383–91.
9. Joy NG. et al Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care.* 2010;33:1529–35.
10. Van Dieren S. et al The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17 Suppl 1:S3–8.
11. Wrihten SA. et al A look inside the diabetic brain: contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:444–453.
12. Luitse MJ. et al Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:261–71.
13. Sarwar N. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–22.
14. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke.* 2011;42:2611–4.
15. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108:56–62.
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2–e220.
17. Prakash R, Somanath PR, El-Remessy AB, Kelly-Cobbs A, Stern JE, Dore-Duffy P, Johnson M, Fagan SC, Ergul A. Enhanced cerebral but not peripheral angiogenesis in the Goto-Kakizaki model of type 2 diabetes involves VEGF and peroxynitrite signaling. *Diabetes.* 2012;61:1533–42.
18. Luan H, Kan Z, Xu Y, Lv C, Jiang W. Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: relation to inflammation response. *J Neuroinflammation.* 2013;10:28.
19. Tureyen K, Bowen K, Liang J, Dempsey RJ, Vemuganti R. Exacerbated brain damage, edema and inflammation in type-2 diabetic mice subjected to focal ischemia. *J Neurochem.* 2011;116:499–507.
20. Dave KR, Tamariz J, Desai KM, Brand FJ, Liu A, Saul I, Bhattacharya SK, Pileggi A. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Stroke.* 2011;42:1404–11.
21. Smith CJ, Lawrence CB, Rodriguez-Grande B, Kovacs KJ, Pradillo JM, Denes A. The immune system in stroke: clinical challenges and their translation to experimental research. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:867–87.
22. Woodruff TM, Thundiyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener.* 2011;6:11.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Наджмитдинов О.Б., Усманова Д.Дж.

Резюме. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является одной из ведущих причин развития инсульта. Вследствие хронического нарушения мозгового кровообращения развивается воспалительный ответ, характеризующийся активацией и высвобождением цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и протеолитических ферментов, которые в свою очередь способствуют повреждению структур головного мозга. ХИМ протекает хуже среди диабетиков, что приводит к увеличению смертности и инвалидности.

Ключевые слова: Хроническая ишемия мозга, сахарный диабет.