

Ю.В. Мартовицька

## Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету

Запорізький державний медичний університет, кафедра патологічної анатомії та судової медицини з основами права

**Ключові слова:** цукровий діабет, ангіопатія, мікросудини.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ангиопатия, микрососуды

**Keywords:** saccharine diabetes, angiopathie, microvessels

В оглядовій статті викладені основні морфогенетичні та морфологічні аспекти судинних ускладнень цукрового діабету, розглянуті патогенетичні чинники захворювання, їх зв'язок зі структурними змінами мікросудин та клінічними проявами ускладнень діабету.

В обзорной статье изложены основные морфогенетические и морфологические аспекты сосудистых осложнений сахарного диабета, рассмотрены патогенетические факторы заболевания, их связь со структурными изменениями микрососудов и клиническими проявлениями осложнений сахарного диабета.

The basic morphogenic and morphological aspects of vascular complications, pathogenic factors, their connections with the structural changes of microvessels and clinical displays of complications at diabetes mellitus are expounded in the review article.

**Н**а сьогоднішній день найбільш поширеним ендокринологічним захворюванням є цукровий діабет. Згідно зі статистичними дослідженнями кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі до 2010 року досягне 225 мільйонів осіб, а вже у 2025 році їх кількість збільшиться до 300 мільйонів [2]. Така тенденція має велике значення для людства, оскільки цукровий діабет являє вагомому медико-соціальну та економічну проблему, що обумовлено судинними ускладненнями захворювання, які приводять до інвалідизації хворих молодого віку і розвитку смертельних ускладнень у хворих старшого віку.

Особлива увага у генезі ускладнень ЦД приділяється морфо-функціональним змінам судинної стінки. Патологічні зміни судин при ЦД є універсальною морфогенетичною ознакою розвитку ускладнень діабету, які характеризуються різною частотою, поширеністю та особливостями у кожного конкретного хворого. Питання про первинність та вторинність патогенезу ангіопатії по відношенню до цукрового діабету залишається не вирішеним. Дослідження біоптатів м'язів нижніх кінцівок, проведені ще в 60-80 роках минулого сторіччя, показали наявність потовщення базальної мембрани судин у осіб з пре-діабетом за декілька років до маніфестації порушень вуглеводного обміну, також спостерігаються виразні функціональні порушення мікросудинного русла у вигляді зниження коронарного резерву вже на ранніх стадіях діабету, до появи гіперглікемії [4, 6, 19, 29]. На підставі цього деякі дослідники вважають, що мікроангіопатії генетично обумовлені і підтверджують точку зору про мікроангіопатії як прояв діабету, а не його ускладнення.

Відповідно клініко-морфологічній характеристиці, ангіопатії при ЦД розділяють на мікроангіопатії – поразка капілярів, артеріол і венул, та макроангіопатії – поразка судин крупного і середнього калібру. Діабетична мікроангіопатія (ДМАП) на ранніх етапах розвитку характеризується потовщенням базальних мембран (БМ),

пошкодженням і проліферацією ендотелію та перицитів, на пізніх етапах – гіалінозом або склерозом судин [4, 10, 12], носить генералізований характер, вражаючи дрібні судини нирок, шкіри, сітківки очей, нервової системи та інших органів і тканин [11, 12, 15, 18, 19, 20, 27, 29]. Морфологічні зміни в стінках мікросудин приводять до зрушення просвіту судин, що сприяє прогресу ішемічних пошкоджень периферійних тканин і обмеженню можливості розвитку колатерального кровообігу, що клінічно проявляється нефропатією, ретинопатією, поразкою шкіри, підвищенням частоти ускладнень обумовлених макроангіопатією у хворих ЦД.

Вивченню патології мікроциркуляторного русла у хворих ЦД присвячені роботи багатьох дослідників, проте немає єдиної думки про морфогенез мікроангіопатії, чинників патогенезу, можливостях прогнозування, раннього контролю розвитку процесу та його профілактики.

Відомо, що патологічні зміни при ДМАП розвиваються у всіх структурних елементах судинної стінки: ендотеліальних клітинах (ЕК), базальній та еластичній мембранах, гладком'язових клітинах (ГМК), волокнистих структурах, перицитах і адвентиції [1, 4, 8, 9, 12, 15]. Найбільш виразні морфологічні зміни при ДМАП відбуваються в БМ мікросудин. Генез поразки БМ при ДМАП складний і до теперішнього часу до кінця не вивчений. Вважається, що в основі поразок БМ лежать три основні механізми: метаболічний, гіпоксичний та імунокомплексний [2, 4, 9, 22, 25]. В основі метаболічного пошкодження БМ лежать процеси ферментативного і неферментативного глікозування білків мембрани [4, 25, 28]. Основними білковими складовими БМ є колагени: фібрилярні колагени інтерцелюлярного матриксу I, II, III, V типів та нефібрилярний колаген IV типу базальної мембрани, які суттєво впливають на стан ендотеліальних клітин судин. Так, колаген I типу стимулює ріст, але пригнічує міграцію ендотелію, а колаген IV типу діє антиангіогенно, оскільки порушується його структура, самоагрегація мембранних матриксних молекул та міжмолекулярні взаємозв'язки у БМ [2, 4, 9, 10, 20]. Особливе значення серед цих процесів, має порушення конформаційних взаємин між протеогліканами та іншими компонентами БМ, що в результаті приводить до клітинної адгезії на БМ і сповільнює повноцінну регенерацію пошкоджених ЕК і ГМК мікросудин.

При гіперглікемії різко порушується взаємодія волокнистих структур БМ з адгезивними молекулами, білками ендочитоплазматичного матриксу, розчинними медіаторами, ЕК, перицитами і ГМК. Підвищена експресія трансформуючого фактору росту в ендотелії, регуляторних Т-клітинах, перицитах і ГМК різко підвищує синтетичний фенотип цих клітин і приводить до накопичення в БМ над-

мірної кількості колагену IV типу [4, 20, 22, 24]. Водночас кількість ламініну в БМ зменшується, що приводить до порушення архітекτονіки БМ та підвищенню її проникності, зниженню адгезії ЕК та пригніченню регенерації нервових волокон, оскільки ламінін є ідеальним субстратом для адгезії, зростання та диференціації ендотеліальних клітин капілярів [15, 16, 27]. Порушується взаємодія між ламініном і фібронектином, що не тільки посилює підвищення неспецифічної мембранної проникності, але і перешкоджає регенерації пошкоджених структур мікросудин [23, 24, 30].

Значення імунотоксичного пошкодження БМ на даний час активно дискутується. Проте очевидно, що роль цього механізму досить велика, особливо при аутоімунному генезі цукрового діабету [1, 2, 4, 5]. На БМ мікросудин субендотеліально або на «оголену» БМ осідають імунні комплекси (ІК) різного складу. Як антигени, такі ІК містять інсулін, його попередників та метаболіти; білки гладком'язових волокон і фібробластів; поверхневі та цитоплазматичні антигени острівкових  $\beta$ -клітин підшлункової залози; імуноглобуліни G, а також багато інших речовин, що виконують функцію антигенів або гаптенів [2, 5, 12]. Активація імунотоксичного пошкодження БМ спостерігається при нікелевій інтоксикації. Нікель, легко з'єднуючись з білками, приводить до пошкодження судинної стінки і пошкодженню внутрішньоклітинних структур острівкових  $\beta$ -клітин підшлункової залози, замикаючи патогенетичне коло розвитку аутоімунного цукрового діабету [5]. Слід зазначити, що імунне пошкодження БМ, здійснюється не тільки ІК, але і аутоантитілами, роль яких виконують імуноглобуліни класів А, М, G. У патогенній дії на БМ ІК та антитіл особливе значення має зв'язування з ними фракції комплементу з утворенням мембраноатакуючих комплексів [4]. Аутоімунне пошкодження БМ приводить до позитивного цитотоксичного ефекту відносно лімфоцитів, макрофагів, лейкоцитів, ГМК. Дані клітини мають здатність виробляти біологічно активні речовини, зокрема коротко-дистанційної дії, які спільно з адгезивними молекулами можуть безпосередньо пошкоджувати структуру БМ і стимулювати синтез нових біологічно активних речовин. В результаті пошкоджуються структури БМ протеолітичними ферментами макрофагів і лейкоцитів, а також різними аутокодами сенсibiliзованих лімфоїдних клітин.

Пораження ендотелію мікросудин визнається багатьма авторами первинною в розвитку ДМАП і має істотні патогенетичні відмінності при ЦД типу 1 і типу 2 [29]. Порушення функції ендотелію супроводжується зміною тону судин, їх проникності, локального синтезу білка, зміною протромботичних і антифібринолітичних властивостей. Механізми пошкодження ендотелію різні і вивчені недостатньо. Вважається, що основними чинниками поразки ендотелію є: 1) мікротромбоз; 2) неферментативне глікозування білкових макромолекул; 3) окислювальний стрес; 4) сорбітоловий шлях метаболізму глюкози; 5) вільно-радикальне пошкодження ЕК; 6) кетоацидоз і глікозування N-кінців трансмембранних протеїнів.

Велике значення в механізмі розвитку ДМАП відводиться змінам системи гемостазу і порушенням реологічних властивостей крові. Порушення функції тромбоцитів, фібринолізу і згортання крові свідчать про посилення їх функціональної активності, що порушує внутрішньосу-

динну мікроциркуляцію і приводить до судинних пошкоджень. У хворих на ЦД підвищується внутрішньосудинна активація тромбоцитів і знижується антиагрегаційна активність судинної стінки, що приводить до появи в судинному руслі тромбоцитарних агрегатів і порушенню мікроциркуляції. Мікротромбоз створює місцеву циркуляторну і гемічну гіпоксію, активацію перекисного окислення ліпідів з пошкодженням мембран цитоплазми ЕК [8, 9]. Мікротромбоз є наслідком стазу, аглютинації і складжу еритроцитів, які містять глікозований гемоглобін.

Хронічна гіперглікемія активує утворення кінцевих продуктів глікозування, активує протеїназу та поліоловий шлях обміну глюкози, які відіграють значну роль в етіології судинних ускладнень діабету. Глікозування переважно білкових елементів протизгортаючої системи є додатковим чинником місцевого тромбоутворення [9, 10]. Згідно з даними більшості дослідників [7, 13, 22, 23] вільно-радикальні процеси і глікозування компонентів ЕК призводять до зниження вироблення в них вазоділататорів, таких як NO і простагліцилінів. Так, глікозування NO-синтази і виснаження NADPH, що є необхідною для роботи ферменту, супроводжується зниженням кількості вироблення ендотелієм NO. Проте, непрямі методи дослідження експресії ендотеліальної NO-синтази у хворих ЦД з судинними ускладненнями, виявляє зниження експресії гена NO-синтази, що доводить порушення швидкості його секреції і вивільнення. Швидкість утворення базального рівня NO у хворих ЦД типу 2 не змінена, а застосування L-аргініну, який є субстратом для утворення NO, не супроводжується збільшенням вазоділатативності. У хворих ЦД визначається зниження синтезу NO, але в експериментальних дослідженнях були отримані протилежні результати. Так F. Cosentino і співавт. показали, що в ЕК, які поміщені в середовище з високим вмістом глюкози, збільшується утворення NO. Таку невідповідність експериментальних і клінічних даних пояснюють підвищеною деструкцією NO при ЦД. Однією з причин зниження активності NO може бути і зниження рівня глутатіону, дія якого супроводжується утворенням нітрозотіолів у клітинах за участю NO. Біологічна дія NO при ЦД може знижуватися також унаслідок підвищення рівня ендотеліну, який має вазоконстрикторну дію. До теперішнього часу немає чітких даних про достовірні причини низької концентрації NO при ЦД, недолік якого викликає пролонгований спазм артеріол і посилює гіпоксію, а отже приводить до вторинного пошкодження ЕК [13, 17, 23, 31].

Вільні радикали є високо-реактивними нестабільними хімічними сполуками, які можуть пошкоджувати судинну стінку. Вважається, що збільшення рівня дієнових кон'югатів з підвищеною вільно-радикальною активністю є одним з чинників, що беруть участь в патогенезі мікроангіопатій, вважається, що загальний вміст дієнових кон'югатів і відношення до них тригліцеридів, у хворих з мікроангіопатіями в 1,5 рази вище ніж у хворих без мікроангіопатій.

Окислювальний стрес є невід'ємною частиною метаболічних порушень при ЦД, оскільки представляє порушення балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, який супроводжує дефіцит інсуліну або інсулін-резистентність, що є одним із обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень ЦД. Окислювальний стрес і активування процесів перекисно-

го окислення, зокрема ліпопротеїдів низької щільності, супроводжується інгібуванням синтезу ендотеліального NO з подальшим спазмом артерійол. В умовах окислювального стресу відбувається надмірне утворення вільних радикалів, що приводить до пошкодження клітин, тканин і органів. Ліквідація окислювального стресу у хворих цукровим діабетом і застосування антиоксидантів супроводжується підвищенням рівня NO, зниженням ступеню виразності клінічних симптомів, обумовлених дисфункцією ендотелію.

Важливим чинником поразки ЕК є сорбітоловий шлях метаболізму глюкози [2, 4, 22, 25]. Висока концентрація глюкози приводить до активації альдозоредуктази, за участю якої відбувається конверсія її в сорбітол, який у свою чергу метаболізується у фруктозу з утворенням NADH. Швидкість конверсії сорбітолу у фруктозу нижча, ніж швидкість його утворення з глюкози, а сорбітол не дифундує через клітинну мембрану, що приводить до накопичення його в ЕК. Надмірне накопичення сорбітолу в клітинах приводить до осмотичного гіперосмолярного пошкодження клітин у вигляді набряку та руйнування ЕК. З іншого боку, накопичення сорбітолу в ЕК веде до порушення трансапілярного обміну та гіпоксії тканин [22, 23]. У базальній мембрані відкладаються ШИК-позитивні глікопротеїнові комплекси і утворюються ніжні фібрилярні волокна. Внутрішньоклітинне накопичення сорбітолу та фруктози в ЕК приводить до порушення антитромботичної поверхні інтими капілярів [12, 13]. При цьому в клітинах ендотелію виникає набряк органел, підвищується здатність тромбоцитів до адгезії та агрегації, а фібринолітична активність плазми падає. У звуженому капілярі в результаті набряку ендотелію різко погіршуються умови кровотоку, виникає дегрануляція тромбоцитів з вивільненням факторів гемостазу та потужних факторів тромбоутворення. Фібриноген перетворюється на фібрин, поступово утворюються фібрино-тромбоцитарні тромби, що сприяє розвитку мікротромбозів з наступною оклюзією капілярів та порушеннями транспорту кисню та поживних речовин з мікроциркуляторного русла в тканину, обумовлюючи гіпоксичні та метаболічні поразки тканин.

Додатковими чинниками пошкодження мембран ЕК є кетоацидоз і глікозування N-кінців трансмембранних протеїнів [9, 10, 17]. В процесі глікозування утворюються сполучення глюкози з аміногрупами різних білків, що беруть участь в обміні речовин і є початковим матеріалом для утворення кінцевих продуктів глікозування (КПГ). Накопичення таких продуктів спостерігається у клубочковому апараті нирок, у кришталику ока і у відкладеннях гіаліну в стінках артерійол, що визначає клінічні прояви ускладнень діабету. Доведено, що кількість КПГ прямо пропорційна рівню глюкози крові [9, 22].

При електронно-мікроскопічному дослідженні основними морфологічними проявами пошкодження ЕК є збільшення кількості ендотеліоцитів, підвищення порозності цитолема, руйнування крипт мітохондрій, набухання і вакуолізація ендоплазматичної мережі, розпад лізосом і порушення конформації мікрофіламентів. Вихід у цитоплазму лізосомальних гідролітичних ферментів приводить до аутолізу ЕК. Зміни мембрани ЕК і їх філаментних структур ведуть до руйнування десмосомальних і щільних міжклітинних контактів у середині пласта ендотелію, а також зміни взаємодії між ЕК і БМ [20]. В результаті ЕК на-

бувають кубічної або полігональної форми, злущуються в просвіт мікросудин і руйнуються. В нормі у відповідь на пошкодження ЕК відбувається їх регенерація. При ЦД відновлення пошкодженого ендотелію мікросудин різко порушується. Провідними чинниками цього порушення вважаються [7, 8] пошкодження онкогенів p50 і p65, молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1). Патологія VCAM-1 приводить до порушення комплексу мікротрубочки-плазмолома-БМ і характеризується порушенням міграції ЕК до місця руйнування ендотелію. Є точка зору, що основу патології регенерації ендотелію при ДМАП складає зниження вироблення факторів росту, які необхідні для гіперплазії і регенерації ЕК [12, 23]. Особливого значення, у зв'язку з цим, надають порушенню трансмембранних білків, пов'язаних з плазмоломою в місцях приєднання до неї мікрофіламентів [23]. Зміни в структурі цих білків пов'язані з їх глікозуванням, приводять до блоку передачі сигналів від мітогенів в середину ЕК, що веде до незавершеного диференціювання ЕК і виявляється слабкістю їх прикріплення до БМ та приводить до їх швидкої загибелі [8].

При ДМАП особливу роль більшість дослідників придають змінам перицитів капілярів і ГМК артерійол, в яких відбувається не тільки метаболічні, гіпоксичні та імунні пошкодження, але і різке порушення їх синтетичної та репараційної функції [8, 13, 20, 21]. В обох типах клітин посилюється виділення таких цитокінів, як інтерлейкіни 1, 6, 8, фактора некрозу пухлини, тоді як синтез інсуліноподібного і деяких інших факторів росту, необхідних для регенерації пошкодженої судинної стінки, знижується. У мікросудинах порушується взаємодія між ЕК і ГМК, що приводить до неконтрольованої проліферації останніх [23]. До аналогічного ефекту приводить і зниження активності NO в судинній стінці та зменшення в БМ кількості гепарансульфату, які, як вважається, гальмують ділення ГМК і перицитів [8, 15, 17]. ГМК і перицити набувають здатності синтезувати аномальні білки БМ та внутрішньої еластичної мембрани і фагоцитувати не тільки патогенні ІК і  $\beta$ -ліпопротеїди, але і руйнувати волокнисті структури стінок мікросудин за рахунок екзоцитозу лізосомальних ферментів. Неферментативне глікозування руйнує структуру фібронектину і колагену V типу, яким надають провідне значення у забезпеченні адекватних взаємодій між структурними елементами судинної стінки [14, 23].

Морфологічним проявом закінчення описаних вище процесів є плазматичне насичування мікросудин, порушення регенерації всіх компонентів судинної стінки і гіаліноз з переважанням ліпогіаліну [2, 4, 20], який є основним морфологічним субстратом термінальної стадії діабетичної ангіопатії.

Вказані зміни мікросудин приводять до порушення селективної фільтрації біологічних рідин і обмінної дифузії, що перешкоджає видаленню продуктів обміну, забезпеченню тканин поживними речовинами та киснем. Гіпоксія викликає деструктивні зміни тканин аж до розвитку гангренозно-некротичних процесів. Виявлено, що не у всіх хворих, навіть при тривалій та недостатній компенсації гіперглікемії, розвиваються судинні ускладнення, так нефропатія зустрічається у 40%, а проліферативна ретинопатія – у 60% хворих діабетом [15, 18]. Це вказує на те, що крім гіперглікемії в розвитку ускладнень діабету беруть участь й інші чинники. Серед них виділяють ряд важливих патогенетичних чинників судинних ускладнень:

порушення вуглеводного обміну, підвищення рівня вільних жирних кислот, недолік естрогену. Так, підвищений рівень глюкози є причиною глікозування білків і накопичення КПП, що приводить до каскаду послідовних морфологічних і структурних змін в судинній стінці, які описані вище. КПП безповоротно зв'язуються з білками, змінюють властивості і якісні характеристики білків відповідальних за багатофункціональність БМ, включаючи проникність судинної стінки. Надмірне накопичення в таких білках КПП приводить до порушення проникності судинної стінки, накопичення в позасудинному матриксі глікозилізованих альбуміну, імуноглобулінів та імуних комплексів. Такі комплекси стають "чужорідними" для організму, що залучає до процесу імунокомпетентні клітини організму. Білки, що містять КПП, взаємодіють з рецепторами макрофагів, які у відповідь синтезують і секретують цитокини, що сприяють у свою чергу, проліферації клітин і матриксу судинної стінки. Ці ж продукти, при взаємодії з рецепторами ЕК, сприяють підвищеному синтезу в них таких клітинних чинників, як ендотелін-1, який є могутнім вазоконстрикторним фактором, що приводить до місцевого тромбозу. При цьому в ендотеліальних клітинах знижується синтез простагліну. Разом з цим, під впливом накопичення КПП в тромбоцитах, збільшується синтез тромбоксану. Змінюється співвідношення простагліну і тромбоксанів у бік збільшення останніх, що також є додатковою причиною порушення мікроциркуляції, підвищеного тромбоутворення. Взаємодія КПП з рецепторами гладких м'язів судинної стінки за участю фібробластів приводить до проліферації останніх.

Зміна структури та потовщення стінки капілярів є наслідком порушення обміну глікогену або мукополісахаридів в БМ і сполучній тканині судинної стінки. Спостерігається зниження здатності еритроцитів до деформації в період проходження по капіляру з потовщеною і деформованою стінкою, що приводить до підвищення тиску в них, відкладення в базальній мембрані імуних комплексів та підвищення проникності судинної стінки для білків плазми.

Неоднозначну роль в генезі ДМАП грає недолік естрогенів. Естрогени викликають збільшення кількості кальцій-залежної синтетази NO в клітинах ендотелію, що значно підвищує утворення NO. Естрогени є активними антиоксидантами, які пригнічують перекисне окислення ЛПНП, а їх окислені форми інгібують NO. Таким чином, при недоліку естрогену знижується рівень утворення NO і посилюється атерогенний ефект ліпідного обміну. Визначена також наявність у естрогену властивостей антагоністів  $Ca^{2+}$ , при цьому даний гормон викликає схожі релаксуючі ефекти судинної стінки.

Розглянуті вище патогенетичні процеси при ДМАП приводять до виразних клініко-морфологічних змін в різних органах і тканинах, обумовлюючи симптоматичні прояви ускладнень цукрового діабету у вигляді – «ранніх» інфарктів міокарда і діабетичних кардіоміопатій, нефропатій (діабетичного гломерулосклерозу), ретинопатій, нейропатій, поразок шкіри та ін.

Клінічні і експериментальні дослідження J.Tooke і співавт. показали, що морфо-функціональні зміни мікроциркуляторного русла спостерігаються вже при нормоглікемічній фазі інсулінорезистентності. Ці порушення не

досягають виразності класичних мікроангіопатій, як при діабетичній ретинопатії або нефропатії, але рання поява потовщення базальної мембрани капілярів лімітує їх вазореактивні можливості, перешкоджаючи розвитку адекватної функціональної гіперемії. Дослідження показують, що через 4-5 років після маніфестації діабету в нирках виявляються явища дифузного діабетичного гломерулосклерозу, а через 15-20 років від початку хвороби ці зміни в різному ступені виявляються у 43-45% хворих. У патогенезі діабетичної нефропатії беруть участь декілька факторів: гіперглікемія і пов'язане з нею неферментативне глікозування білків мембрани і порушення синтезу глікозаміногліканів, включаючи синтез гепарансульфата, ламініна, фібронектина, ентактина; дісліпідемія; внутрішньо-клубочкова гіпертензія і підвищення швидкості клубочкової фільтрації; порушення трансмембранного транспорту катіонів та ін.

Прогресуюча ДМАП приводить і до зміни з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді хронічного гастриту, ентероколіту та коліту [6]. До патологічного процесу залучається печінка, накопичення в ній жиру супроводжується гепатомегалією. Надалі розвиваються явища цирозу печінки і порушення її функції призводить до зниження рівня гіперглікемії, що пов'язане зі зниженням руйнування інсуліну в печінці і зменшенням швидкості глюконеогенезу.

При ЦД спостерігається виразний загальний і місцевий імунодефіцит, який приводить до дисбалансу клітинного і гуморального імунітету. Одним з основних дефектів імунітету при ЦД вважається порушення фагоцитарної функції лейкоцитів. В основі патології лежить зниження здатності нейтрофілів до фагоцитозу мікроорганізмів, що приводить до неповного знищення антигенів. В експерименті порушення імунітету зникають при нормалізації глікемії, але залишається дискусійним питання про те, чи є ці порушення наслідком метаболічних змін або результатом ДМАП.

Результатом поразки мікросудин шкіри є діабетична дерматопатія, пігментна пурпура, телеангіоектазії, еризипілоїд. Морфологічні зміни шкіри у хворих на ЦД спостерігаються на субклінічному етапі розвитку захворювання у вигляді порушення диференціації клітин епітелію, змін об'єму ядер та цитоплазми клітин, що приводить до порушення захисних властивостей шкіри.

Клінічна картина та прояви ускладнень цукрового діабету досить варіабельні, але морфологічним субстратом в усіх випадках ДМАП є поразка судинної стінки, що проявляється потовщенням базальної мембрани мікросудин з наявністю зон гіалінозу, звуженням просвіту судин за рахунок потовщення і набряку ендотеліоцитів, присутності вогнищ десквамації ендотеліоцитів з явищами мікроморбозу, зменшенням кількості або повне зникнення перичитів, посиленням адгезії Т-лімфоцитів до інтими судинної стінки, екстравазальне відкладення ліпопротеїдів, які виникають унаслідок патогенетичних процесів при цукровому діабеті, що були розглянуті вище.

Не дивлячись на велику кількість клінічних і морфологічних досліджень до теперішнього часу залишається неясним вплив особливостей перебігу захворювання на розвиток і прогресування ДМАП. Так, одні дослідники вважають, що ДМАП знаходиться в прямій залежності від тяжкості перебігу або типу цукрового діабету, інші відда-

ють провідну роль тривалості захворювання, віку хворих та способу корекції гіперглікемії [ 1, 3, 30]. Існують також суперечливі думки про зв'язок ДМАП зі спадковістю, ожирінням, змінами тих або інших констант гомеостазу. Залишається відкритим питання і про те, якою мірою поразка дрібних судин одного органу відображає зміни мікроциркуляторного русла інших органів та тканин [11, 18]. Дослідження даної проблеми залишаються актуальними до теперішнього часу. Розкриття особливостей деяких ланок морфогенезу мікроангіопатій забезпечить своєчасне застосування профілактичних заходів і адекватне лікування ускладнень діабету, що дозволить підвищити якість життя хворих на цукровий діабет і зменшити або відстрочити розвиток інвалідизуючих ускладнень захворювання.

Література:

1. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек // *Consilium medicum.* -2001. -№10.
2. Балаболкин М.И., Колбанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). -М: Медицина, 2005. -511с.
3. Дедов И.И., Фадеев В.В. // Введение в диабетологию. -М.-1998.
4. Салтыков Б.Б., Кауфман О.Я., Великов В.К., Шубина О.И. Морфогенез диабетической микроангиопатии // *Архив патологии.* - 1991. - №7. - С.60-65.
5. Шудин В.В. Новые аспекты этиологии и эпидемиологии аутоиммунного сахарного диабета // *Международный эндокринологический журнал.* - 2006. - №4. - С.56-63.
6. Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus a cross-sectional study // *Hepatology.* -2007. - Vol.154, №74. -P.643-648.
7. Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Feletou M, Godecke A, Huang PL, Vanhoutte PM, Fleming I, Busse R. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* -2000. -Vol.97, №17. -P.9747-52.
8. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction // *Journal of Am. Soc. Nephrology.* -2004. -Vol.15, №8. -P.1983-1992.
9. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications // *Diabetes Care.* -1992. -Vol.15, №12. -P.1835-1843.
10. Bucala R., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease // *American Journal of Kidney Disease.* -1995. -Vol.26, №6. -P.875-888.
11. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients // *Diabetes.* - 1994. - Vol. 43, №2. -P.441-446.
12. Darby I. A., Bisucci T., Hewitson, T.D., MacLellan D.G. Apoptosis is increased in a model of diabetes impaired wound healing in genetically diabetic mice // *International J. Biochemical Cell Biol.* -1997. -Vol.29, №1. -P.191-200.
13. Fitzgerald SM, Kemp-Harper BK, Parkington HC, Head GA, Evans RG. Endothelial dysfunction and arterial pressure regulation during early diabetes in mice: roles for nitric oxide and

endothelium-derived hyperpolarizing factor // *American J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* -2007. -Vol.23, №2. -P.241-248.

14. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112 // *Am J Ophthalmol.* - 1995. - Vol.119, №4. -P.288-294.

15. Ishida N, Rao, GN del Gerro, Aquavella M. Corneal nerve alterations in diabetes mellitus // *Archive of Ophthalmology.* - 1984. - Vol.102, №3. -P.1380-1384.

16. Kennedy, WR, Wendelschafer-Crabb, G, Johnson, T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy // *Neurology.* - 1996. - №47. -P.1042-1048.

17. Lavi S., Gaitini D., Milloul V., Jacob G. Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* -2006. -Vol.291, №4. -P.56-61.

18. Lloyd CE, Orchard TJ. Diabetes complications: the renal-retinal link // *Diabetes Care.* -1995. - Vol.18, №1. -P.1034-1036.

19. Munivappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MG. Cardiovascular Actions of Insulin // *Endocrine Review.* -2007. -Vol.38, №24. -P.143-148.

20. Marcelo Benetti Tanga, Kemli Raquel Buttros, Cristiano Nakao, Marilena Chinali Komesu Progressive effects of diabetes mellitus on the skin epithelium of the rat // *International J. Morphol.* - 2003. -Vol.21, №2. -P.143-148.

21. McNamara NA., Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes // *Invest Ophthalmol Vis Science.* - 1998. - Vol.39, №2. -P.3-17.

22. McKnight JA Assessing vascular risk in people with Type 1 diabetes: implications for the effectiveness of statin therapy // *Diabet Med.* - 2007. -Vol.24, №6. -P.575-578.

23. Mordes J.P., Rossini A.A. Animal models of diabetes // *American Journal of Med.* -1981. -Vol.70, №4. -P.353-360.

24. Pereira M.A., Sanomiya P., Leme J.G. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma // *Diabetes.* -1987. -Vol.36, №8. -P.1307-1314.

25. Ptak, W.; Klimek, M.; Bryniarski, K.; Ptak, M. & Majcher, P. Macrophage function in alloxan diabetic mice: expression of adhesion molecules, generation of monokines and oxygen and NO radicals // *Clin. Exper. Immunology.* -1998. -Vol.11, №4. -P.13-18.

26. Savoia C., Touyz D.H., Endemann Q.P., Schiffrin E. L. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients // *Hypertension.* -2006. -Vol.48, №2. -P.271-277.

27. Schultz R.O., Peters M.A., Sobocinski K., Nassif K., Schultz K.J. Diabetic corneal neuropathy // *Trans Am Ophthalmol Society.* -1983. -Vol.81, №2. -P.107-124.

28. Schultz, RO, Matsuda, M, Yee, RW, Edelhauser, HF, Schultz, KJ Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus // *American J Ophthalmology.* - 1984. - Vol. 98, №6. -P.401-410.

29. Tooke J. E., Goh K. L. Vascular function in Type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the case for intrinsic endotheliopathy // *Diabetic Medicine.* -2006. -Vol.16, №9, P. 710-715.

30. Pierro, L, Brancato, R, Zaganelli, E. Correlation of corneal thickness with blood glucose control in diabetes mellitus // *Acta Ophthalmol.* - 1993. - Vol. 71, №3. -P.169-172.

31. Pereira, M.A.A.; Sanomiya, P.; Leme, J.G. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma // *Diabetes.* -1987. - Vol. 36, №2. -P.1307-1314.

## Відомості про автора:

Мартовицька Юлія Валеріївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри патологічної анатомії та судової медицини з основами права ЗГМУ.

Тел. (0612)99-52-04, E-mail: juliam03@mail.ru.