

© Блищак Н.Б., 2012

УДК 616.13/.16-02..616.379-008.64

ДІАБЕТИЧНІ АНГІОПАТІЇ

Н.Б.Блищак

Кафедра нормальної анатомії (зав. – проф. Ю.Я.Кривко) Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Резюме. У статті викладено особливості уражень судин та патогенетичні механізми судинних порушень при цукровому діабеті, а також значення вивчення судинного русла великих слинних залоз щура в нормі та на тлі експериментального цукрового діабету.

Ключові слова: судинне русло, цукровий діабет, слинні залози.

Цукровому діабету (ЦД) належить важливе місце не тільки в структурі ендокринних хвороб, але й серед захворювань неінфекційної природи, де захворювання посідає третє місце після серцево-судинної та онкопатології. Рання інвалідизація, висока смертність пацієнтів визначили ЦД як пріоритет у національних системах охорони здоров'я всіх країн світу, закріплений Сент-Вінсентською декларацією. Витрати на організацію допомоги хворим на ЦД оцінюються в 2-3% від загальних витрат у галузі охорони здоров'я у кожній країні. У 2001-2006 рр. провідні фармацевтичні компанії світу вклали в наукові розробки з вивчення ЦД величезні фінансові кошти, зокрема в Європі – понад 45 млн. євро [1, 2]. У європейських країнах поширеність ЦД становить 3-10% у загальній популяції, а серед осіб з факторами ризику і в літніх людей досягає 30% від загальної чисельності населення, при цьому вперше діагностований ЦД становить 58-60% від загальної кількості хворих. Так, за оцінками експертів ВООЗ, 1995 року хворих на ЦД було 135 млн., 2001-го – 175,4 млн., а до 2025 року це число зросте до 300 млн., до 2030-го – 366 млн. Кожні 20 хв у США реєструється новий випадок захворювання на ЦД, а в Європі – кожні 40 хв. Лише окремі етнічні групи становлять виняток, в яких спадкова схильність і спосіб життя не призводять до розвитку ЦД [3]. Отже, дослідження і з'ясування патогенетичних

механізмів діабетичних ангіопатій (ДА), зокрема макро- і мікроангіопатій, рання діагностика судинних порушень, шляхів і способів їх лікування є провідними в сучасній діабетології.

Найбільш складною є проблема уражень судинної системи, оскільки саме вони призводять до різноманітних ускладнень. Сучасна медицина не має достатньо ефективних методів профілактики і лікування діабетичних судинних порушень. Однією з основних причин цього є недостатнє розуміння механізмів їх розвитку. Роботи останніх років дали можливість уточнити деякі аспекти патогенезу ДА, пов'язані із значенням метаболічних, гормональних, гемореологічних, аутоімунних та низки інших порушень. Незважаючи на актуальність і велику кількість досліджень, присвячених ураженням судинної системи при ЦД, багато клініко-морфологічних аспектів цієї проблеми дискусійні [4, 5]. Дослідження виявляють характерні для ЦД зміни судин великого і середнього калібрів, які характеризуються наявністю дистрофічних змін судинної стінки, а також порушенням регуляторних механізмів її тонусу. У хворих на ЦД часто настають такі зміни: атеросклероз, зневапнення середньої оболонки артерій, облітераційний артеріофіброз, осифікація великих артерій (стегнової, великогомілкових) [6]. Атеросклероз судин у хворих на ЦД часто трапляється у вигляді суданофільної краплі в

основній речовині інтими, у вигляді відкладень, розміщених у напрямку току крові, у вигляді некрозу та виразкування. Для ЦД характерне поєднання мікро- та макроангіопатій, тобто наявність комбінованої ДА, котра може перебігати з переважанням одного чи іншого судинного синдрому. Гістологічно виявлено, що при ЦД спостерігається порушення структури стінки *vasa vasorum* великих артерій, що може свідчити на користь значення мікроангіопатій *vasa vasorum* як чинника, що сприяє розвитку макроангіопатій при ЦД. Основними чинниками, що сприяють розвитку ДА, є гіперінсулінемія (ендо-, екзогенна), інсулінорезистентність, гіперглікемія, порушення ліпідного обміну, розлади гемодинамічних та інших властивостей крові, нефропатія, недостатня фізична активність, надмірне вживання жирів та вуглеводів, нервово-психічне перевантаження, куріння, а також спадкова схильність [7].

Діабетичну мікроангіопатію (ДМА) розглядають як генералізоване ураження мікроциркуляторного русла, яке виявляють у сітківці ока, що призводить до невиліковної сліпоти, у клубочках нирок, де розвивається гломерулосклероз з переходом у хронічну ниркову недостатність, у дистальних відділах нижніх кінцівок, що сприяє розвитку гангрени (діабетична стопа), а також практично у всіх органах і тканинах [8]. Залежно від вираженості та поширення судинних змін виділяють чотири стадії розвитку ДМА: I – початкова, при якій спостерігаються явища плазматичного просякнення, дистрофії та проліферації ендотеліоцитів, перицитів та міоцитів, потовщення базальних мембран; II – незначна, яка вирізняється приєднанням гіалінозу окремих артеріол і капілярів; III – помірна, яка характеризується гіалінозом більшої частини судин зі звуженням просвіту окремих з них; IV – виражена, яка супроводжується атрофією клітин судинної стінки, значним гіалінозом з різким звуженням просвіту практично всіх судин і формуванням на їх місці ацелюлярних утворів [9, 10]. Формування ДМА є складним процесом, в якому діють метаболічні, гормональні, реологічні, імунні фактори, що включаються послідовно чи одночасно і тісно зв'язані між собою, які прямо чи непрямо порушують судинну проникність. Останнім часом у розвитку ангіопатій при ЦД більшого значення надають змінам у системі коагуляції крові,

причому для хворих на ЦД характерні зміни як у судинній, так і в тромбоцитарній ланці гемостазу, що в свою чергу призводить до порушення мікроциркуляції [11, 12]. Відмічається збільшення рівня коагуляційних факторів у плазмі крові: β -тромбоглобуліну, α^2 -макроглобуліну, фібриногену, тромбоцитарного фактора IV, факторів згортання крові V, VII, VIII і X, які взаємодіють з тромбоцитами і стимулюють тромбоцитарну агрегацію. При цьому в плазму крові з тромбоцитів виділяються тромбоксан А, серотонін, гістамін та інші біологічно активні речовини, що сприяє ще більшій агрегації тромбоцитів, спазму судин і пошкодженню ендотелію капілярів [13]. Частота розвитку і вираженість ДМА прямо залежать від тривалості ЦД, тоді як стать, вік хворого та гіпоглікемічне лікування не виявляють суттєвого впливу.

Для своєчасного та успішного лікування судинних змін, що розвиваються при ЦД, необхідна рання і достеменна діагностика ДМА. Результати електронномікроскопічних досліджень [3, 14] показали наявність мікроциркуляторних розладів уже на ранніх стадіях ДА. Доведено, що істотну роль у розвитку мікроциркуляторних змін відіграє стан ендотеліальної вистилки капілярів. В останніх спостерігається звуження простору внаслідок набухання окремих ендотеліальних клітин, що призводить до редукції термінального відділу судинного русла. Дистрофічні зміни ендотеліоцитів виражаються нерівномірністю розподілу вільних рибосом і полісом, набуханням мітохондрій, гіпертрофією пластинчастого комплексу, нерівністю ендоплазматичного ретикулуму і наявністю значної кількості мікроворсинок на люменальній поверхні ендотелію, що свідчить про мікроциркуляторну гіпоксію і знижену активність трансцелюлярних обмінних процесів [15, 16]. Чим тяжчий перебіг захворювання, тим істотніші пошкодження ендотеліальних клітин, які виражаються пошкодженням органел. У стоншеній периферійній частині ендотеліоцитів спостерігаються численні пори і фенестри, розширюються міжендотеліальні контакти капілярів, внаслідок чого утворюються "локуси витоку", через які виходять формені елементи крові і плазма в перикапілярний простір, що сприяє підвищенню проникності й розвитку інтерстиційного набряку. Водночас, деструкція ендотеліоцитів спричиняє нагромадження клі-

тинного детриту у просвіті капіляра, що в свою чергу погіршує гемомікроциркуляцію [17, 18]. Істотна роль у прогресуванні ДМА належить реологічним порушенням, які виражаються на початку агрегації еритроцитів у вигляді "монетних стовпів", адгезією (прилипанням еритроцитів до ендотеліальної вистилки капілярів і діapedезом) [19, 20]. Особливо виражені зміни функціональних властивостей еритроцитів, підсилення їх агрегаційних властивостей виявлені у хворих з тяжкими формами ЦД, з частими декомпенсаціями і судинними проявами, при яких гіперагрегація проявлялася "сладж"-феноменом з obturaцією просвіту мікросудин і гемолізом еритроцитів [9].

Одним із ранніх симптомів ЦД є відчуття спраги, сухості і стягнення слизової оболонки порожнини рота. Ксеростомія спостерігається у 50% хворих на ЦД у стані його компенсації і більш ніж у 75% хворих у стані декомпенсації. Сухість у роті і сильна спрага пов'язані, з одного боку, із зневодненням організму внаслідок надлишкового виділення рідини через нирки, а з другого – з підвищеною концентрацією в крові глюкози, сечовини, натрію. Змінюється мінеральний і ферментний склад слини [20, 21]. Слинні залози внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей, складних метаболічних процесів виконують не лише травну, а й регуляторну функцію. Остання здійснюється шляхом виділення низки біологічно активних речовин (паратин, інсуліноподібний білок, інсуліноподібний фактор росту), які потрапляють у кров та слину, а також беруть участь у метаболізмі гормонів "класичних" ендокринних залоз (стероїдних, тиреоїдних та ін.) [15, 22]. Продукуючи інсуліноподібний білок, слинні залози разом з

підшлунковою залозою регулюють вуглеводний гомеостаз. На електронномікроскопічному рівні показано, що в підщелепних слинних залозах щура так само, як і в підшлунковій залозі цих тварин, окремі кінцеві секреторні відділи мають центроацинозні клітини [17]. Процентне співвідношення між клітинами з альдегідфуксифільним і глюкагоноподібним матеріалом у гранулярних вивідних протоках слинних залоз щура дорівнює співвідношенню між В- і А-інсуліноцитами підшлункової залози. Існує тісний взаємозв'язок між великими слинними залозами та підшлунковою залозою, функціональне порушення якого служить основою для розвитку ЦД [23]. Ангіоархітектоніку кровеносних судин великих слинних залоз і її деструктивні зміни вивчали при моделюванні слиннокам'яної хвороби, при моделюванні умов порушеного кровотоку, за умов стресу, і незважаючи на те, що в останні роки значно збільшилась кількість досліджень з вивчення структурно-метаболічних і функціональних порушень в органах і системах організму при ЦД, практично відсутні дані з вивчення морфологічних змін судин у слизовій оболонці порожнини рота і великих слинних залозах, що надзвичайно часто трапляється при цьому захворюванні [24, 25].

Отже, ЦД є багатоплановою патологією. У міру прогресування захворювання в процес залучаються нові органи та системи. Поєднані захворювання, як правило, обтяжують клінічний перебіг ЦД. Створюється так зване "порочне коло" [7]. Низка захворювань у хворих на ЦД перебігає атипично, що потребує настороженості та підвищеної уваги лікарів. Рання діагностика судинних порушень, шляхів і способів їх лікування є провідними в сучасній діабетології.

Література

1. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes / M.Cusick, A.Meleth, E.Agron [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 617-625.
2. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus / E.Selvin, S.Marinopoulos, G.Berkenblit [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 421-431.
3. Діабетичні нейропатії / [О.О.Сергієнко, А.С.Єфімов, Д.А.Єфімов та ін.]. – Львів-Київ: Атлас, 2003. – 212 с.
4. Гогіна І.Ф. Діабетичні ангіретинонеуропатії. Патогенез, клініка, лікування / Гогіна І.Ф., Андріюк Л.В., Огранович О.Є. – Львів: Ліга-прес, 2000. – 168 с.
5. Frye R.L. Optimal care of patients with type 2 diabetes and coronary artery disease / R.L.Frye // *Amer. J. Med.* – 2003. – Vol. 115, *supple 8 A*. – P. 93-98.
6. Vural H. Effect of melatonin of oxidative antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetes rats / H.Vural, N.Aksoyn, T.Sabumia // *Cell. Biochem. Funct.* – 2003. – Vol. 21. – P. 121-125.
7. Колесник Ю.М. Вивчення проявів апоптозу при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / Ю.М.Колесник, А.В.Триалін, М.А.Орловський // *Фізіол. ж.* – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 82.
8. Ефімов А.С. Клиническая диабетология / А.С.Ефімов, Н.А.Скробонская. – К., 1998. – С. 94-103.
9. Вернигородський В.С. Ультрaструктурні зміни судинно-нервового пучка нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2 типу /

- В.С.Вернигородський, В.В.Біктіміров // *Клін. ендокринолог. та ендокр. хірургія.* – 2004. – № 2. – С. 29-31.
10. Степанов В.Г. Классификация и характеристика структурно-функциональной организации кровеносного сосудистого русла / В.Г.Степанов // *Укр. морфол. альманах.* – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 62-66.
11. Трусов В.В. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути коррекции / В.В.Трусов, К.В.Аксенов, И.Б.Черемискина // *Пробл. эндокринолог.* – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 24-27.
12. Saydan S.H. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes / S.H.Saydan, J.K.Fradkin, C.C.Cowie // *J. A. M. A.* – 2004. – Vol. 291. – P. 335-342.
13. Wassef M.K. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease / M.K.Wassef, W.Hsueh, E.D.Abel // *Circulator research.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1415-1427.
14. Плешанов Е.В. Патоморфогенез диабетических микроангиопатий, их патогенетическая профилактика и терапия: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.03 / Е.В. Плешанов. – К., 1990. – 28 с.
15. Пальтов Є.В. Ультраструктурна організація м'яких тканин пародонту у білих щурів в нормі та динаміка їх змін протягом перебігу стрептозотоциніндукованого експериментального цукрового діабету / Є.В.Пальтов, Ю.Я.Кривко // *Світ мед. та біол.* – 2006. – № 3. – С. 35-44.
16. Type I diabetes in the BB rat: a polygenic disease / R.Wallis, K.Wang, L.Marandi [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1201-1215.
17. Матешук-Вацеба Л.Р. Порівняльна характеристика ангіоархітекτονіки судинної оболонки очного яблука людини і щура / Л.Р.Матешук-Вацеба, Х.А.Кирик // *Вісн. морфол.* – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 217-218.
18. Скрипник Р.Л. Изучение гемодинамических показателей нарушения кровообращения в системе зрительного нерва при сахарном диабете / Р.Л.Скрипник, Н.К.Вомек // *Укр. мед. часопис.* – 2003. – № 3. – С. 105-107.
19. Кирик Х.А. Стан судинного русла очного яблука при цукровому діабеті / Х.А.Кирик // *Прак. мед.* – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 116-122.
20. Chan N.N. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes / N.N.Chan, P.B.Vallence, H.M.Colhoun // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 33.
21. Кривко Ю.Я. Ультраструктурні зміни ендотеліоцитів і міоцитів в стінці артеріол сідничного нерва щурів з стрептозотоциніндукованою діабетичною нейропатією і їх корекцією нікотинамідом / Ю.Я.Кривко // *Вісн. морфол.* – 2003. – № 2. – С. 255-257.
22. Degenhardt T.P. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat / T.P.Degenhardt, N.L.Alderson, D.D.Arrington // *Kidney Int.* – 2002. – № 61. – P. 939-950.
23. Бобрик І.І. Сучасні аспекти функціональної анатомії кровоносної системи / І.І.Бобрик, В.Г.Черкасов. – К., 2001. – 152 с.
24. Антипова Л.В. Анатомия и гистология сельскохозяйственных животных / Л.В.Антипова, В.С.Слободяник. – М.: Колос, 2005. – 384 с.
25. Wachtel R.E. Diabetes mellitus impairs vasodilatation to hypoxia in human coronary arterioles / R.E.Wachtel, H.Miura, M.Miura // *Circulator research.* – 2003. – Vol. 92. – P. 151-158.

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АНГИОПАТИИ

Резюме. В статье изложены особенности поражений сосудов и патогенетические механизмы сосудистых нарушений при сахарном диабете, а также значение изучения сосудистого русла больших слюнных желез крысы в норме и на фоне экспериментального сахарного диабета.

Ключевые слова: сосудистое русло, сахарный диабет, слюнные железы.

DIABETIC ANGIOPATHIES

Abstract. The paper deals with the specific characteristics of vascular damage and pathogenetic mechanisms of vascular disturbances in diabetes mellitus, as well as the importance of studying the vascular bed of the rat greater salivary glands in health and with underlying experimental diabetes mellitus.

Key words: vascular bed, diabetes mellitus, salivary glands.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Надійшла 26.03.2012 р.

Рецензент – проф. Е.Г.Топка (Дніпропетровськ)