

М.Н. ЦИТОВСЬКИЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, Львів

СТАТИСТИЧНИЙ, КЛІНІЧНИЙ ТА МОРФОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

У статті представлено аналіз наукових праць щодо вивчення статистичного, клінічного та морфологічного аспектів впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Проведено аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його наслідки серед населення країн світу та в Україні за період 2003–2016 років. Виділені основні морфогенетичні, морфологічні та клінічні моменти серцево-судинних ускладнень цукрового діабету, патології мікроциркуляторного русла у хворих на цукровий діабет, що дає можливість прогнозувати та виявляти на ранніх стадіях розвитку судинні ускладнення при цукровому діабеті та проводити ефективну профілактику і лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинні ускладнення, діабетичні макроангіопатії, діабетичні мікроангіопатії

Вступ. Ще за півтора тисячі років до нашої ери стародавні єгиптяни у своєму медичному трактаті «Папірус Еберса» описали цукровий діабет як самостійне захворювання. Лікарі Стародавньої Греції та Риму невпинно міркували про цю загадкову хворобу. Лікар Аретаїус придумав їй назву «діабет» – по-грецьки «протікаю, проходжу кризу». Вчений Цельс у виникненні цукрового діабету звинувачував нетравлення шлунка, а великий Гіппократ ставив діагноз, пробуючи сечу пацієнта на смак. До речі, стародавні китайці теж знали, що при цукровому діабеті сеча стає солодкою. Вони вигадали оригінальний метод діагностики за допомогою мух (і ос). Якщо мухи сідають на посуд з сечею, значить, сеча солодка, а пацієнт хворий [7]. Незважаючи на наявність численних праць, присвячених історії, перебігу та ускладненням діабету, актуальним є систематизація існуючої наукової інформації, яка стосується вивчення поширеності цукрового діабету в світі та в Україні, дослідження серцево-судинних ускладнень, патології мікроциркуляторного русла у хворих на цукровий діабет. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфологічні особливості гемомікроциркуляторного русла стінки аорти щура в нормі та при експериментальному цукровому діабеті».

Аналітичний огляд літератури. Цукровий діабет (ЦД) у всіх його формах – це проблема глобального рівня, яка стає тяжким людським та соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку та доходів населення. Про це свідчать епідеміологічні дані щодо діабету, опубліковані у 2000 році в першому Атласі Діабету Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) та всіх його 6 наступних виданнях [25]. Кінець XX і початок XXI ст. ознаменувалися значним поширенням цукрового діабету. Зростання захворюваності дає змогу говорити про епідемію цукрового діабету. Щорічно в

світі реєструється 3 млн смертей, обумовлених цукровим діабетом, тобто кожні 10 секунд помирає 1 хворий на цукровий діабет. Коментуючи висновки фахівців, директор Центру діабету при Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародного інституту з дослідження діабету в Австралії П. Зіммет сказав: «Гряде глобальний цунамі діабету, катастрофа, яка стане кризою охорони здоров'я XXI століття, це може вперше за останні 200 років знизити тривалість життя в глобальному масштабі» [2, 24].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД в світі у 1985 році складала 30 млн осіб серед дорослого населення віком 20–79 років; у 1995 році – сягнула 135 млн осіб, у 2000 році ця цифра зросла до 150,9 млн (4,6 % населення світу), в 2003 році – склала 194 млн (5,1 %), у 2010 році – 285 млн (6,4 %), у 2011 році – 366 млн осіб (8,3 %), 2012 році – 371 млн (8,3%), а у 2013 році – 382 млн (8,3%) хворих на цукровий діабет [4, 5, 16, 24, 29]. При цьому на діабет 2 типу припадає 90 % всіх випадків діабету в світі. Встановлено, що поширеність цукрового діабету зростає серед населення країн світу в залежності від регіону, рівня економічного розвитку країни, статі та віку. Так, за висновками IDF спостерігається тенденція найбільшого розповсюдження діабету серед урбанізованого (міського) працездатного населення країн, що розвиваються, у осіб віком 40–59 років приблизно однаково як чоловічої, так і жіночої статі. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 % або 1 хворий на цукровий діабет на 10 здорових дорослих), а до 2035 – до 592 млн (10,1 %) [16, 35–40, 45, 49, 51]. Більш того, за даними IDF, у світі мешкає до 183 млн осіб із недиагностованим цукровим діабетом, що становить 50 % від діагностованих випадків. Якщо підсумувати кількість пацієнтів з цією патологією і порушенням толерантності до глюкози, то прак-

тично у кожного з 10–12 жителів планети відзначають порушення функції підшлункової залози. Існує так зване «правило половини», яке говорить про те, що із всіх осіб, хворих на діабет, діагноз встановлений тільки у 50 %. З тих, у кого діагноз встановлений, лікування отримують 50 %, з них тільки 50 % намагаються досягти цільових показників лікування і тільки 50 % дійсно домоглися бажаного результату лікування. Отже, із всіх хворих на ЦД тільки 6% пацієнтів мають бажаний результат лікування, що обумовлює велику кількість ускладнень діабету, випадків непрацездатності та смертності [10].

Епідемія цукрового діабету не обійшла нашу країну. Це підтверджується даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 2013 рік зафіксовано 1380047 хворих на цукровий діабет, вперше виявлений діабет у 123422 хворих, відповідно поширеність його 3041,6 на 100 тис. населення та первинна захворюваність – 272,0 на 100 тис. населення України, в той час як у 2003 році поширеність складала 1961,0 на 100 тис. населення, первинна захворюваність – 170,8 на 100 тис. населення. Приріст показника поширеності цукрового діабету за 2003–2013 рр. склав по Україні +55,1 %, показник первинної захворюваності (виявлення) цукрового діабету за 2004–2013 роки в Україні зріс на 59,2 %. Слід відмітити, що за даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, на 1 січня 2016 року в країні зареєстровано 1223604 хворі на цукровий діабет (дані надані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей). З них понад 200 тисяч пацієнтів є інсулінозалежними.

Отже, за останні 10–15 років захворюваність та поширеність цукрового діабету в Україні збільшилася у 2 рази, переважає захворюваність міського населення, що відповідає світовим тенденціям. Чисельність хворих збільшується, в основному, внаслідок хворих на цукровий діабет 2-го типу. Насправді кількість хворих в Україні в 2–3 рази більша, ніж представлена Центром медичної статистики МОЗ України за рахунок прихованих форм цукрового діабету.

Незважаючи на наявність в боротьбі з цим захворюванням ефективних лікарських препаратів, сучасних технологій, нових освітніх та профілактичних методик, людство рік за роком програє боротьбу з ЦД, що призводить до інвалідизації у зв'язку з його ускладненнями, зменшенням тривалості і якості життя пацієнтів, втратою працездатності та передчасною смертністю [2, 35, 37].

Отже, на даний час масштаби поширеності та захворюваності на ЦД та життєво загрозливі ускладнення дозволяють говорити про наявність неінфекційної епідемії цукрового діабету в цілому світі та й в Україні зокрема.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) – важке прогресуюче хронічне захворювання, яке

представляє собою незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних ускладнень. В ХХІ ст. неухильне зростання ЦД 2-го типу і частоти його серйозних наслідків викликає велику тривогу світової медичної спільноти. Важливо, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу поширеність ускладнень, що призводять до зниження якості життя, ранньої інвалідизації і передчасної смерті вже є достатньо висока: у 50% хворих вже є захворювання коронарних артерій, 20 % мають ретинопатію і у 20 % є мікроальбумінурію [1, 2, 9, 10, 14, 17, 22]. Як відомо, основною причиною смертей у 52% пацієнтів з ЦД є серцево-судинні захворювання [20]. Крім усього іншого, ЦД 2-го типу – це провідна причина втрати зору, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, не-травматичних ампутацій.

Прояви ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ЦД мають низку особливостей, що доводять клінічні дослідження [1]. По-перше, однакова частота виникнення захворювання у чоловіків і жінок, тоді як у осіб, які не мають ЦД, ІХС частіше розвивається у чоловіків [5, 17]. По-друге, найчастішою причиною, що безпосередньо призводить до смерті хворих на цукровий діабет, є інфаркт міокарда (37,8 %). Безбольовий («німий») характер перебігу ІХС, безбольові форми ІМ з великою зоною некрозу у хворих на ЦД, що пояснюється наявністю автономної нейропатії, пов'язано з діагностикою захворювання на пізніх етапах, несвоєчасним призначенням лікування і, як наслідок, більш високою частотою розвитку ускладнень. Крім того, доволі часто спостерігаються постінфарктні ускладнення (повторний інфаркт, постінфарктний міокардит, тромбоемболія тощо). Перебіг ІХС часто закінчується раптовою аритмічною смертю, а серед хворих на ЦД ризик такого результату збільшується в 2 рази [6, 8, 45].

При діабеті серцево-судинні захворювання (ССЗ) виникають в 2–5 разів частіше, ніж у осіб без даної патології. При цьому зростає ризик розвитку таких станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія (АГ), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Так, 69% хворих на ЦД мають дисліпідемію, 80 % – АГ, 50–75 % – діастолічну дисфункцію, 12–22 % – хронічну серцеву недостатність (ХСН). Смертність від ІМ серед хворих з ЦД в 1,5–2 рази вища, ніж серед людей, які не страждають на це захворювання, як в гострій стадії ІМ, так і при тривалому спостереженні [10]. Раптова серцева смертність серед всієї кардіоваскулярної летальності становить 50%. Виникнення аритмій при ЦД займає центральне місце [13, 45]. Поширеність синусової тахікардії при ЦД 2-го типу становить 43,1 % (без супутнього ЦД – 27,3 %), пароксизмальні форми фібриляції передсереддя збільшують ризик смерті в 1,8–2 рази, у пацієнтів з ЦД 2-го типу – 8,6 % (проти поодинокі-

ких у пацієнтів без ЦД) [26, 44, 45], суправентрикулярні екстрасистолії – 15,5 % (проти 9,1 %) [41]. Що стосується структури порушення ритму у пацієнтів з цукровим діабетом, то вона виглядає таким чином: 90–97 % – суправентрикулярна екстрасистолія, 60–68 % – шлуночкова екстрасистолія, 12–30 % – пароксизмальна тахікардія [1, 10, 13].

Відповідно до Європейського проспективного дослідження EPIC-Norfolk, підвищення глікозильованого гемоглобіну на 1 % збільшує ризик ССЗ в 1,31 разу ($p < 0,001$). Подібні результати були отримані в дослідженнях ARIC і UKPDS: зниження HbA1c на 1 % зменшувало ризик ІМ на 14 %, інсульту – на 12 % [52]. Крім цього, в дослідженні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [28] було виявлено, що при збільшенні глікозильованого гемоглобіну на 1 % (початковий рівень HbA1c від 6,5 %) майже в 2 рази зростає ризик мікросудинних ускладнень, а при вихідному рівні HbA1c від 7 % вже й макросудинних захворювань на 38 % [33]. У той же час зниження цього показника на 1 % нівелювало ризик мікроангіопатій на 26 % [27, 33], а макроангіопатій – на 22 %, а також спостерігалось зниження серцево-судинної і загальної смертності на 25 % і 22 % відповідно [47].

Дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – проспективне дослідження ЦД в Англії) підтвердило зв'язок гіперглікемії з ССЗ. Ризик розвитку ХСН при ЦД становить близько 3 % в рік і прямо пропорційний рівню HbA1c [10]. Його зниження на 1 % зменшує ризик смерті на 21 %, ГІМ – на 14 %, мікроангіопатій – на 14 % і захворювань периферійних судин – на 43 %. Дослідниками було доведено, що контроль глікемії знижував ризик будь-якого клінічного результату на 12 %, а мікросудинних ускладнень – на 25 %. В той же час, якщо контроль глікемії супроводжувався і підтриманням нормального рівня артеріального тиску, ризик розвитку будь-якого ускладнення зменшувався на 24 %, смерті від тривалого ускладнення ЦД – на 37 %, мікроангіопатій – на 37 %, ГПМК – на 44 %.

Безліч причин, крім гіперглікемії, можуть призвести до зростання смертності від серцево-судинних ускладнень на тлі цукрового діабету: гіпоглікемія, лабільність показників глікемії, дезорганізація автономної нервової системи зі зниженням парасимпатичного захисту, специфічні зміни міокарда (гіпертрофія кардіоміоцитів, накопичення глікогену, величезна кількість незрілих еластичних волокон, дифузний склероз інтерстиціальної тканини, ліпідна інфільтрація клітин міокарда, значне розширення саркоплазматичного ретикулуму, мікромітохондріоз, гіперплазія апарату Гольджі, локальний міоцитоліз і т. д.) [6, 20]. Цукровий діабет посилює та прискорює ранній розвиток атеросклерозу з формуванням вогнище-

вих зон фіброзу [19, 20], що зазвичай спостерігається до встановлення діагнозу ЦД і появи початкової клініки. Проаналізувавши причини смертності пацієнтів з ЦД 2-го типу приблизно 60–75 % займає смерть від коронарного атеросклерозу і 10–25 % – від церебрального та периферійного [43, 44].

Як відомо, поширеність ішемічної хвороби серця, та її ускладнень серед пацієнтів з ЦД 2-го типу вище в 2–4 рази, АГ – в 3 рази, ГІМ – в 4–7 разів, ніж серед осіб без цього захворювання. У тривалому дослідженні, впродовж 7 років спостереження за особами без цих захворювань в анамнезі ризик ІМ склав 3,5 %, у хворих на ЦД без клінічних проявів ІХС – 20,2 %, а у пацієнтів з ЦД, які перенесли ІМ – 45 %. Отже, можна зробити висновок, що ризик несприятливих наслідків у хворих на ЦД 2-го типу так само високий, як і у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом [1, 10, 46].

У популяції лише третина хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) підтримують АТ нижче 140/90 мм рт. ст., а люди, що страждають на ЦД, мають підвищений ризик серцево-судинної патології [10]. Тому ця проблема досить актуальна, адже серед пацієнтів з діабетом 70–80 % мають супутню артеріальну гіпертензію. Така поширеність обумовлена подібністю розвитку метаболічних і судинних порушень. Обидва ці захворювання є потужними та незалежними факторами ризику швидкого розвитку великої кількості випадків кардіоваскулярної патології, атеросклерозу, уражень судин очного дна, нирок і периферійних судин. Таке поєднання різко збільшує ризик розвитку термінальних стадій діабетичних ускладнень – ХНН, сліпоти, ампутації нижніх кінцівок [6, 9, 14]. Так, при ЦД 2-го типу без АГ ризик ІХС та інсульту в 2–3 рази вищий, ніж в осіб без ЦД, ризик ниркової недостатності – в 15–20 разів вищий, сліпоти – в 10–20 разів, гангрені – у 20 разів. Однак при супутній артеріальній гіпертензії ризик всіх перерахованих вище ускладнень зростає ще в 2–3 рази [8, 23].

Високий серцево-судинний ризик при ЦД обумовлений декількома обставинами. По-перше, багато факторів ризику серцево-судинних захворювань є у хворих вже на стадії, що передусє діабету. Як відомо, у розвитку цукрового діабету 2 типу провідну роль відіграє інсулінорезистентність (ІР) [43, 44]. ІР незалежно від інших значущих чинників ризику кардіальних ускладнень значно збільшує схильність до виникнення ССЗ [1, 10, 44, 46]. В сучасному трактуванні під інсулінорезистентністю слід розуміти первинне селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. В умовах інсулінорезистентності відбувається зниження надходження глюкози в інсулінозалежні тканини (м'язова, жирова), підви-

шення продукції глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності β -клітин компенсувати підвищення рівня глюкози надлишковою продукцією інсуліну зберігається стан нормоглікемії. Однак згодом при наростанні вираженості інсулінорезистентності відбувається виснаження інсуліносекреторної здатності β -клітин і вони втрачають здатність справлятися зі зростаючим навантаженням глюкозою. Спочатку це проявляється розвитком гіперглікемії в постпрандіальний (після прийому їжі) період. Прикладом постпрандіальної гіперглікемії є порушена толерантність до глюкози. При подальшому прогресуванні порушень секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози і збереженій інсулінорезистентності, порушена толерантність до глюкози переходить в цукровий діабет 2 типу. Постпрандіальна гіперглікемія – більш значимий фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж рівень глікемії натще. Тому логічно, що постпрандіальна глікемія підвищує ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з задовільними показниками глікемічного профілю натще. По-друге, вирішальну роль у розвитку ускладнень ЦД, обумовленого атеросклерозом, можуть відігравати і такі чинники, як ожиріння, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія. Вісцеральне ожиріння – це не тільки потужний фактор ризику ЦД 2-го типу, що підлягає корекції та контролю, а й основний передвісник безлічі захворювань пов'язаних з ожирінням, це маркер метаболічного синдрому, який поєднує в собі гормональні і метаболічні порушення, об'єднані загальним патофізіологічним процесом [23, 25]. Багато хворих на цукровий діабет 2 типу ще до встановлення діагнозу мають кілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи, крім діабету, гіперліпідемію, артеріальну гіпертензію і надлишкову вагу. Так, у кожного другого хворого на цукровий діабет виявляють дисліпідемію, а надлишкову масу тіла мають практично всі хворі цієї категорії. Цей «полігенний синдром», що включає в себе гіпертригліцеридемію, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), порушення глікемії натще, як окреме поняття вперше був введений в науковий світ під назвами «метаболічний трисиндром», «синдром недостатку», а пізніше як «метаболічний синдром». Спочатку можливий зв'язок між складовими цього синдрому багатьма ігнорувався, поки в 1988 р. G.M. Reaven і співавт. [10, 23] не висунули гіпотезу про інсулінорезистентність, як першопричину розвитку так званого метаболічного синдрому. Велике зацікавлення проблемою метаболічного синдрому в останнє десятиліття пояснюється його широким розповсюдженням в популяції (до 20 %), а також тим, що всі його компоненти відносяться до встановлених факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи гострий коронарний синдром і інсульт. Зрос-

тання сумарного індивідуального серцево-судинного ризику в кілька разів при поєднанні його чинників обумовлює високу медико-соціальну значимість метаболічного синдрому [10, 31]. Отже, на сьогоднішній день, наявність метаболічного синдрому розглядається як основна причина глобального кардіометаболічного ризику, що об'єднує ризик ССЗ і ризик розвитку ЦД.

Також важливо сказати про значний вплив гіперглікемії у зростанні серцево-судинної смертності, що обґрунтовано безліччю різних механізмів, а саме: зміна реології – збільшення коагуляції крові і кількості еритроцитів, що призводять до збільшення в'язкості крові; підвищення концентрації ендотеліну і С-реактивного білка, активація симпатoadреналової системи (збільшується ЧСС та АТ), посилення вазоконстрикції і зменшення вазодилатації (гіпоксія, порушення кровопостачання міокарда, аритмії) [18, 41], зниження АТФ, що провокує гіпоксію і зниження ритму серця з подовженням інтервалу QT [30, 34, 44]. Крім того, перенесена глікемія знижує адаптацію організму до стресу.

Про необхідність проведення безперервного тривалого моніторингу глікемії для оцінки контролю вуглеводного обміну у хворих цукровим діабетом переконливо свідчать результати міжнародного дослідження, проведеного Bruce W. Bode [26]. У ньому брав участь 101 пацієнт, кожен учасник пройшов моніторинг глюкози крові протягом 12 днів. Хворі, які були включені в це дослідження, не були обізнані про результати вимірювань глюкози, але ж вони стали унікальними, оскільки було очевидно, що пацієнти з 9-кратним контролем протягом доби по глюкометру перебували в еуглікемічному діапазоні всього 65 % часу. Майже третину часу хворі перебували в гіперглікемічному стані. Крім того, були отримані дані про епізоди гіпоглікемії, на частку яких припадало близько 8 % часу. Значущим є те, що зареєстровані випадки гіпоглікемії частіше відбувалися в нічні години, що, за даними сучасної літератури, дуже небезпечно в плані розвитку серцево-судинних катастроф. На підтвердження можна навести приклад добового моніторингу глікемії пацієнта 70 років з ЦД 2-го типу після перенесеного ІМ. Пацієнт перебував на базисно-болусній інсулінотерапії. У цього хворого було встановлено підвищення рівня глюкози в крові в ранковий час внаслідок безсимптомних тривалих нічних глікемії, не без впливів яких через 2 дні після обстеження у нього розвинувся повторний ІМ.

У 2009 р. в університеті Ліверпуля проводилося дослідження щодо впливу гіпоглікемії на динаміку ЕКГ. 25 пацієнтам одночасно проводили моніторинг ЕКГ і глікемії. Отримані дані виявили, що 13 епізодів нічної гіпоглікемії супроводжувалися подовженням інтервалу QT до 445 ± 23 мс, тоді як при нормоглікемії він залишався нормальним. Подібні дані були отримані ще в кількох до-

слідженнях, де було зафіксовано, що гіпоглікемія супроводжується подовженням інтервалу QT і депресією сегмента ST [35].

Порушення глікемії у пацієнтів з ЦД не обмежені тільки гіпер- або гіпоглікемією, вони включають також і варіабельність показників глюкози крові. В цілій низці досліджень було доведено, що лабільність рівня глікемії – це незалежний фактор збільшення смертності у пацієнтів. Krinsley JS. [43] в своїх дослідженнях говорить про зв'язок варіабельності глікемічного профілю і смертей. Летальність при низькій варіабельності складала 12,1% і збільшувалася до 19,9 %, 27,7 % і 37,8 % у другому, третьому і четвертому квартилях [43]. Ceriello і співавт. у 2008 р. [32] виявили, що піки глікемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу призводять до більш значного вивільнення 3-нітрозіна-маркера оксидативного стресу і 8-ізопростагландіна F2a (маркера оксидативного стресу), ніж при стабільно високому рівні глікемії. Відповідно, це підвищувало ризик ССЗ у порівнянні з постійною гіперглікемією [32].

Безліч робіт останніх років вказують на зв'язок таких захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ЦД 2-го типу, з погіршенням ендотеліозалежної вазодилатації, опосередкованим зменшенням ендотеліальної продукції або біодоступності оксиду азоту (NO). Отже, тема окисного стресу також має певний внесок в розвиток ССЗ. При окислювальному стресі відбувається підвищене утворення вільних радикалів (реактивних похідних кисню) і зниження антиоксидантної активності, що порушує баланс окисно-відновних реакцій та призводить до серйозних змін клітинної функції з наступним пошкодженням структури клітин. За участю вільних радикалів також посилюється перекисне окислення ліпідів, внаслідок чого настає дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з одного боку, і вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з іншого. Таким чином, це все може відігравати важливу роль у зниженні коронарного резерву у хворих АГ з неушкодженими коронарними артеріями [10, 17, 23].

Також не можна не залишити поза увагою безпосереднє ураження серцевого м'яза (діабетична кардіоміопатія) при ЦД, що призводить до розвитку ХСН і порушення функції лівого шлуночка. Крім згаданого раніше атеросклерозу, ураження міокарда викликають специфічні зміни: мікроангіопатії і нейропатії. ХСН і ЦД 2-го типу присутні у третини пацієнтів. ХСН в 2-3 рази частіше розвивається у осіб з ЦД, ніж без нього [6].

Було доведено, що першим доклінічним проявом порушення серцевої діяльності при ЦД 2-го типу є дисфункція діастолі лівого шлуночка. Численні дослідження підтверджують залежність діастолічної дисфункції і стану ендотеліальної функції від тривалості ЦД [31]. Поширеність цих станів

була набагато вища при стажі ЦД більше 5 років – 50 % і 75 % відповідно. У той час як у осіб, що постраждають на ЦД менше 5 років, частота діастолічної дисфункції складала 37%, а ендотеліальної – 50%.

За даними Фремінгемського дослідження, СН трапляється в 4 рази частіше у чоловіків і в 8 разів частіше у жінок з ЦД 2-го типу у віці до 65 років, ніж в загальній популяції [42, 45]. Щорічно СН розвивається у 3,3 % хворих на ЦД 2-го типу, які не мали раніше ознак СН [20]. У дослідженнях SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) і RESOLVD (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) ЦД був незалежним чинником ризику підвищеної смертності. За даними дослідження DIGAMI СН стала найбільш частою причиною летального результату серед пацієнтів з ЦД 2-го типу і ІМ в анамнезі та зумовила 66 % смертельних випадків в рік.

Більшістю науковців визнається, що першою доклінічною ознакою порушення серцевої діяльності при ЦД 2-го типу є дисфункція діастолі лівого шлуночка [6]. Й дісно, численні дослідження підтвердили залежність діастолічної дисфункції і стану ендотеліальної функції від тривалості ЦД. Поширеність цих станів була набагато вища при тривалості цукрового діабету більше 5 років – 50 % і 75 % відповідно. У той час як у осіб, що страждають на ЦД менше 5 років, частота діастолічної дисфункції складала 37 %, а ендотеліальної – 50% [1, 6, 13].

Крім зв'язку рівня глікемії з ССЗ існують і інші передвісники. Вчені розглядають роль діабетичної автономної полінейропатії (ДАП) як обтяжливий фактор. ДАН збільшувала ризик раптової серцевої смерті, що було продемонстровано в дослідженнях UK-HEART, ATRAMI та ін.

Розвиток безбольової ішемії внаслідок ураження аферентних волокон. За даними Р. Kempler, при холтеровському моніторингу виявлено 64,7 % «німих» ішемії міокарда у пацієнтів з ЦД в поєднанні з ДАП, в той час як при її відсутності – 4,1 % [6, 8, 10].

Підвищення ризику розвитку аритмії внаслідок зниження протективної дії парасимпатичної системи [47].

Недостатнє зниження показників добового профілю АТ, є вагомим фактором ризику ураження органів-мішеней і раптової смерті. Відмінності між ЦД 1-го і ЦД 2-го типу пов'язані з відмінностями в перебігу діабетичної автономної полінейропатії. Для ЦД 2-го типу характеризується появою симптоматики, передуючи моменту маніфестації захворювання. Скоріше за все, це пов'язано з тривалістю метаболічних порушень при ЦД 2-го типу. Рання діагностика ДАП дозволить верифікувати пацієнтів з високим ризиком безбольової ішемії міокарда та раптової смерті.

Атеросклеротичні ураження судин різного калібру у пацієнтів з цукровим діабетом мають певні

особливості: в порівнянні з людьми, у яких відсутній діабет, атеросклероз на 7–10 років розвивається раніше, і може бути діагностований ще на стадії порушення толерантності до глюкози.

Судинні ускладненнями цукрового діабету отримали назву діабетичні ангіопатії (ДА). Це поняття включає в себе ураження судин великого та середнього калібру (діабетична макроангіопатія), що призводить до інфаркту міокарда, інсульту та гангрен нижніх кінцівок [3, 17, 27], а також дрібних судин: капілярів, венул і артеріол (діабетична мікроангіопатія), клінічними проявами яких є ретинопатія та нефропатія. Крім цього до пізніх ускладнень цукрового діабету відносяться нейропатії, в патогенезі яких значне місце відводиться первинному ураженню судин, що кровопостачають периферійні відділи нервової системи.

Макроангіопатія більш характерна для ЦД 2-го типу. Нерідко початку діабету передують ураження великих судин. Мабуть, це визначається факторами ризику, що сприяють розвитку судинних уражень задовго до встановленого клінічного діагнозу цукрового діабету, зокрема базальної гіперінсулінемії, що трапляється у таких пацієнтів значно частіше. Поряд з ними певне значення мають вогнищеві, внутрішньосудинні чинники. Порушення обміну речовин сприяють підвищенню в'язкості крові. Зміни в складі білків і ліпідів плазми крові, порушення осмолярності крові у хворих діабетом спостерігаються значно частіше. Одночасно частіше змінюються агрегація тромбоцитів і еритроцитів. Поєднання таких порушень призводить до виражених внутрішньосудинних змін, що сприяють розвитку пристінкових тромбів, порушень гемодинаміки і, врешті-решт – органічних уражень [49].

Діабетичну мікроангіопатію (ДМА) розглядають як генералізоване ураження мікроциркуляторного русла. ДМА характеризується потовщенням базальної мембрани, проліферацією ендотелію і відкладенням надлишкової кількості PAS-позитивних речовин. Мікроангіопатію умовно поділяють на:

- гіалінове потовщення стінки артерій;
- розширення венул і потовщення стінок капілярів.

Деякі вчені, використовуючи термін "мікроангіопатії", мають на увазі тільки порушення в капілярах – збільшення товщини базальної мембрани і інтими.

Разом з цим більшість дослідників включають в це поняття зміни всіх дрібних судин, навіть дрібних артерій. Судинні ураження виявляють у судинах сітківки ока, що призводить до невиліковної сліпоти, у ниркових клубочках, де розвивається гломерулосклероз з розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), у дистальних відділах нижніх кінцівок, що сприяє розвитку гангрен (діабетична стопа) [5, 9, 11, 14]. Однак порушення функції зазначених органів не означає,

що функціональний і морфологічний стан дрібних судин інших органів і тканин залишається інтактним. Мікроангіопатія – це універсальний процес, що розвивається в судинах всіх органів і систем, з тією лише різницею, що ступінь вираженості судинних порушень, дійсно, неоднаковий і залежить як від анатомічних, морфологічних та інших особливостей як певної тканини і органа, так і від різних зовнішніх факторів. В залежності від ступеня вираженості та поширеності судинних змін виділяють чотири стадії розвитку ДМА: I – початкова, при якій спостерігаються явища плазматичного просякнення, дистрофії та проліферації ендотеліоцитів, перичитів та міоцитів, потовщення базальних мембран; II – незначна, для неї характерне приєднання гіалінозу окремих артеріол та капілярів; III – помірна, вирізняється гіалінозом більшості судин, із звуженням просвіту певних із них; IV – виражена, характеризується розвитком атрофії клітин судинної стінки, значним гіалінозом з значним звуженням просвіту практично всіх судин і формуванням на їх місці ацелюлярних утворів [3, 11, 17].

Зміни, що виявляються при цьому в судинах, характеризуються відкладенням надлишку PAS-позитивних і колоїдних, що не містять заліза, речовин в проліферуючому ендотелію судин. Ці порушення у хворих на цукровий діабет трапляються в 2 рази частіше, ніж у здорових людей. Крім того, виявляються потовщення базальної мембрани капілярів не тільки в клубочках нирок з утворенням в їх мезанглії, вузликів, що містять елементи базальної мембрани, а й в інших тканинах (сітківці, серці, нервах, шкірі, верхніх і нижніх кінцівках, ЦНС, м'язах та ін.) [17, 22, 27].

В даний час базальну мембрану розглядають як позаклітинний матрикс, що складається з глікопротеїнів і протеогліканів; велика частина цього матриксу представлена колагеном IV типу і ламініном, який є неколагеновим глікопротеїном з молекулярною масою близько 900000. Імунологічними методами *in vitro* встановлено, що як ламінін, так і колаген IV типу утворюються різними клітинами, причому утворення цих білків модулює гормон росту. Циркулюючий в центральному кровообігу домен 7S колагену IV типу є високочутливим маркером обміну колагену в базальній мембрані судин при діабеті, і його вміст у сироватці крові підвищений у хворих на діабет. Потовщення базальної мембрани судин не залежить від віку, в якому розвинувся діабет, ступеня його важкості, залишкової здатності (β -клітин і секреції інсуліну, частоти кетоацидотичної коми, характеру проведеної цукрознижувальної терапії) [17, 32].

Механізм розвитку мікроангіопатій складний і потовщення базальної мембрани є наслідком впливу декількох чинників, в тому числі:

- погіршення кровотоку, що веде до гіпоксії і зниження харчування ендотелію;

- порушення обміну вуглеводів або комплексу полісахаридів (глікозаміногліканів) в базальній мембрані капілярів і сполучній тканині;
- глікозилювання білків і накопичення кінцевих з'єднань глікозилювання;
- зниження здатності еритроцитів до деформації, що призводить до підвищення тиску в капілярах і потовщення базальної мембрани;
- відкладення в базальній мембрані і позаклітинному матриксі імунних комплексів з наступним порушенням фагоцитарної активності клітин базальної мембрани і гуморально-опосередкованої експресії генів різних білків;
- підвищення проникності судинної стінки для білків плазми або інших макромолекул;
- порушення мікроциркуляції та ін.

Також необхідно сказати про зміни у системі коагуляції крові при цукровому діабеті, які в останній час набули великого значення. Для хворих на ЦД характерні зміни не тільки у судинній, але і в тромбоцитарній ланці гемостазу, внаслідок чого відбуваються порушення мікроциркуляції [26, 27]. При цьому спостерігається збільшення коагуляційних факторів у плазмі крові: β -тромбоглобуліну, альфа – 2-макроглобуліну (A2M), тромбоцитарного фактора IV, фібриногену, факторів згортання крові V, VII, VIII і X, які взаємодіють з тромбоцитами і стимулюють тромбоцитарну агрегацію. З тромбоцитів в плазму крові виділяється тромбоксан А, серотонін, гістамін та інші біологічно активні речовини, що призводить до більшої агрегації тромбоцитів, спазму судин та пошкодженню ендотеліальної вистилки капілярів [29, 30, 32].

Специфічні артеріокапілярні ураження більше корелюють з тривалістю діабету, ніж з віком хворого. Найчастіше перші прояви мікроангіопатії спостерігають між 10-м і 15-м роком перебігу цукрового діабету. Однак відхилення можуть бути значними як в один, так і в інший бік. Наприклад, при добре компенсованому діабеті розвиток мікроангіопатії затримується на десятки років, про що свідчать результати багаточислового, проспективного дослідження – DCCT. Бувають випадки дуже раннього ураження мікросудин – через 1–2 роки після діагностування діабету [17].

Особливість уражень судинної системи при цукровому діабеті полягає також в тому, що у молодих людей навіть з довготривалим діабетом мікроангіопатії можуть обмежуватися тільки ураженням капілярів і артеріол, в той час як у хворих більш старшого віку мікроангіопатії досить часто поєднуються з атеросклеротичними проявами. Артеріокапілярні ураження поширюються дифузним, генералізованим патологічним процесом на всю мікросудинну систему організму з залученням судин шкіри, м'язів, судин, що живлять нерви і стінки великих судин та ін. [3, 8, 17].

Рання діагностика ДМА є запорукою своєчасного та ефективного лікування судинних змін, що

розвиваються на тлі цукровому діабету. Електронно-мікроскопічні дослідження дають змогу виявити зміни на рівні мікроциркуляторного русла вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії [5, 8]. Істотну роль в розвитку мікроциркуляторних уражень відіграє ендотелій капілярної стінки. При цьому спостерігається звуження простору внаслідок набухання окремих ендотеліальних клітин, що призводить до редукції термінального відділу судинного русла. Дистрофічні зміни ендотеліоцитів характеризуються нерівномірністю розподілу вільних рибосом і полісом, набряком мітохондрій, гіпертрофією пластинчастого комплексу, змінами ендоплазматичної сітки і наявності значної кількості мікроворсинок на люменальній поверхні ендотелію, що свідчить про мікроциркуляторну гіпоксію і знижену активність трансцелюлярних обмінних процесів [21, 51]. Ушкодження ендотеліальних клітин значною мірою залежать від важкості перебігу захворювання і виражаються руйнуванням органел. У стоншеній периферійній частині ендотеліальної висилки спостерігаються численні пори та фенестри, розширюються міжендотеліальні контакти капілярів, внаслідок чого утворюються «локуси виток», через які виходять клітини крові і плазма в перикапілярний простір, що призводить до збільшення проникності та розвитку інтерстиційного набряку. Разом з цим, нагромадження клітинного детриту у просвіті капіляра, що було спричинене деструкцією ендотеліоцитів, погіршує гемоциркуляцію [14, 27]. Реологічні порушення, які виражаються на початку агрегації еритроцитів у вигляді «монетних стовпів», адгезією (прилипанням еритроцитів до ендотеліального шару капілярів) і діapedезом, відіграють істотну роль в розвитку уражень мікросудин при цукровому діабеті [9, 11]. Особливо виражені зміни функціональних властивостей еритроцитів і підсилення агрегаційних властивостей виявлені у хворих з важкими формами цукрового діабету, з декомпенсаціями і судинними проявами, при яких гіперагрегація проявлялася «сладж»-феноменом з obturaцією просвіту мікросудин і гемолізом еритроцитів [3, 27].

Певне місце в патогенезі діабетичних мікроангіопатій займає ураження мережі спеціалізованих кровеносних мікросудин (*vasa vasorum*), які кровопостачають великі кровеносні судини та відіграють важливу роль, як в нормальній біології стінки судини, так і при патології. Це типова мікроангіопатія. За даними літератури судини мікроциркуляторного русла (МЦР) є функціональною системою, яка забезпечує обмінні процеси тканин і органів, відповідно з їх фізіологічними особливостями і певним функціональним станом. Судини мікроциркуляції першими приймають на себе удар патогенного агента та першими забезпечують ту чи іншу судинну відповідь органа або тканини [5, 12, 27].

Сучасна медицина не має достатньо ефективних методів профілактики та лікування діабетичних ангіопатій. Насамперед, це пов'язано з недостатнім розумінням етіології та механізмів розвитку цукрового діабету, ускладненнями якого є діабетичні ангіопатії. Роботи останніх років дали можливість з'ясувати деякі аспекти патогенезу діабетичних ангіопатій на тлі гормональних, метаболічних, гемореологічних, аутоімунних та інших порушень. Незважаючи на актуальність, величезну кількість досліджень присвячених ураженню судинної системи при цукровому діабеті, багато клініко-морфологічних аспектів цієї теми залишаються дискусійними [15, 17, 27]. Насамперед питання первинності чи вторинності патогенезу ангіопатій по відношенню до цукрового діабету, тобто чи є ангіопатії пізніми ускладненнями ЦД або є проявами захворювання. Численні електронно-мікроскопічні дослідження біоптатів литкових

м'язів, проведених ще в 60–80 роки, чітко довели потовщення базальної мембрани у людей з предіабетом, тобто за декілька років до маніфестації порушення вуглеводного обміну. На основі цього деякі дослідники вважають, що мікроангіопатії генетично обумовлені і обґрунтовують уявлення про мікроангіопатії як прояв діабету, а не його пізні ускладнення [17, 27].

Таким чином, ЦД є колосальною проблемою для здоров'я населення всіх країн світу, оскільки зростання захворюваності дозволяє говорити про глобальну епідемію. У зв'язку з цим лікарю будь-якого фаху необхідно знати морфологічні особливості перебігу ЦД. Проблема морфології діабетичних ангіопатій залишається актуальною та важливою для сучасної медицини. У фаховій літературі відсутні дані щодо динаміки розвитку морфологічних змін судин стінки аорти за умов цукрового діабету.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // РМЖ. — 2014. — № 13. — С. 954.
2. Бездетко П.А. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии / П.А. Бездетко, Е.В. Горбачева // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — Т. 4, № 6. — С. 37—45.
3. Блищак Н.Б. Діабетичні ангіопатії / Н.Б. Блищак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 74—77.
4. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). [Електронний ресурс]. — Режим доступу : www.euro.who.int.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 808 с.
6. Какорин С.В. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, Э.В. Тулякова, К.В. Воронкова // Сахарный диабет. — 2013. — № 1 (58). — С. 63—70.
7. Кирик Х.А. Морфометричний аналіз гемомікроциркуляторної ланки судинної оболонки очного яблука в нормі та при цукровому діабеті (експериментальне дослідження) / Х.А. Кирик // Український медичний альманах. — 2013. — Т. 16, № 2. — С. 38—39.
8. Кисляк О.А. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений / О.А. Кисляк, Т.О. Мышляева, Н.В. Малышева // Сахарный диабет. — 2008. — № 1. — С. 45—49.
9. Колесник Ю.М. Вивчення проявів апоптозу при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / Ю.М. Колесник, А.В. Тріалін, М.А. Орловський // Фізіологічний журнал. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 82.
10. Кривко Ю.Я. Ультраструктура ланок гемомікроциркуляторного русла в нормі та за умов експериментального цукрового діабету / Ю.Я. Кривко // Вісник морфології. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 397—401.
11. Мартовицька Ю.В. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету / Ю.В. Мартовицька // Патологія. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 6—10.
12. Масляева Л.В. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Масляева, Т.Г. Старченко // Материалы первого всероссийского съезда аритмологов. — М., 2005. — С. 72—74.
13. Матешук-Вацеба Л.Р. Морфометричний аналіз ангіоархітекτονіки нижньощелепної слинної залози в динаміці перебігу експериментального цукрового діабету / Л.Р. Матешук-Вацеба, Н.Б. Блищак // Галицький лікарський вісник. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 59—62.
14. Матешук-Вацеба Л.Р. Морфометричний аналіз змін гемомікроциркуляторного русла райдужки і війкових відростків очного яблука за умов експериментального діабету / Л.Р. Матешук-Вацеба, Х.А. Кирик // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, № 3. — С. 108—110.
15. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF). [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.idf.org>.
16. Немцова В.Д. Сахарный диабет и внезапная смерть: решенные и нерешенные вопросы / В.Д. Немцова // Світ медицини та біології. — 2015. — № 2 (50). — С. 206—211.
17. Николаев Н.А. Внезапная коронарная смерть при ишемической болезни сердца, осложненной нарушением ритма / Н.А. Николаев, Д.А. Поташов, Г.И. Гнатко // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2006. — № 5 (29). — С. 265—267.

18. Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия Медицина. — 2008. — № 2. — С. 47—53.
19. 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 медицини та біології. — 2006. — № 3. — С. 35—44.
20. Патогенез «діабетичного серця» (огляд літератури) / Е.А. Джалілова, Ю.Я. Кривко, Є.В. Пальтов [и др.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2008. — № 4. — С. 61—65.
21. Покотило П.Б. Гістологічне дослідження нирки щура на ранніх термінах перебігу експериментального цукрового діабету / П.Б. Покотило, М.В. Логаш // Судово-медична експертиза. — 2014. — № 1. — С. 23—25.
22. Согуйко Ю.Р. Основні молекулярні механізми розвитку діабетичних ускладнень / Ю.Р. Согуйко, М.В. Логаш, Р.Р. Согуйко // Світ медицини та біології. — 2015. — № 2 (49). — С. 214—217.
23. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. / В.І. Ткаченко // Ліки України. — 2014. — № 4 (21). — С. 55—59.
24. Уоткінс Дж. П. Сахарный диабет / Дж. П. Уоткінс; пер. с англ. М.И. Балаболкина. — [2-е изд.] — М.: БИНОМ, 2006. — 134 с.
25. Шудин В.В. Новые аспекты этиологии и эпидемиологии аутоиммунного сахарного диабета / В.В. Шудин // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 56—63.
26. Щербина Д.А. Схема удосконаленої системи тривалого моніторингу рівня глюкози в крові людини / Д.А. Щербина, Є.Б. Яворська // Вісник Національного технічного університету України Київський політехнічний інститут. Серія: Радіотехніка. Радіоапаратобудування. — 2015. — № 61. — С. 122—130.
27. Юшков П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П.В. Юшков, К.В. Опаленов // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 53—56.
28. Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / The Advance Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 2008, № 358. — P. 2560—2572.
29. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes / M. Cusick, A. D. Meleth, E. Agrón [et al.] // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, № 3. — P. 617—625.
30. Bell D.S.H. Dead in bed syndrome – a hypothesis / D.S.H. Bell // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2006. — Vol. 8, № 3. — P. 261—263.
31. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity / C. Cabou, P.D. Cani, G. Campistron [et al.] // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, № 10. — P. 2577—2587.
32. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial / M. Woodward, A. Patel, S. Zoungas [et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, № 12. — P. 2491—2495.
33. Drzewoski J. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus / J. Drzewoski, M. Zurawska-Klis // Current medical research and opinion. — 2006. — Vol. 22, № 10. — P. 1921—1926.
34. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk / A. Juutilainen, S. Kortelainen, S. Lehto [et al.] // Diabetes care. — 2004. — Vol. 27, № 12. — P. 2898—2904.
35. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients / N. Papanas, D. Tziakas, G. Chalikias [et al.] // Diabetes & metabolism. — 2006. — Vol. 32, № 4. — P. 344—349.
36. ICES Atlas Primary care in Ontario. Chapter 12. Indicators of Primary care based on administrative data. — Ontario (Canada): Common Quality Agenda, 2011. — 210 p.
37. IDF Diabetes Atlas: 1st ed. — Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2000. — 306 p.
38. IDF Diabetes Atlas: 2nd ed. — Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2003. — 297 p.
39. IDF Diabetes Atlas: 3rd ed. — Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2006. — 387 p.
40. IDF Diabetes Atlas: 4th ed. — Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2009. — 104 p.
41. IDF Diabetes Atlas: 6th ed. — Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2014. — 162 p.
42. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // Diabetes research and clinical practice. — 2011. — Vol. 94, № 3. — P. 311—321.
43. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients / J.S. Krinsley // Critical care medicine. — 2008. — Vol. 36, № 11. — P. 3008—3013.
44. Mazzone T. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies / T. Mazzone, A. Chait, J. Plutzky // The Lancet. — 2008. — Vol. 371, № 9626. — P. 1800—1809.
45. Meier M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies / M. Meier, M. Hummel // Vasc Health Risk Manag. — 2009. — Vol. 5. — P. 859—871.

46. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus / E. Selvin, S. Marinopoulos, G. Berkenblit [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2004. — Vol. 141, № 6. — P. 421—431.
47. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes / N.J. Morrish, S.L. Wang, L.K. Stevens [et al.] // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. S14—S21.
48. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / B. Hemmingsen, S. Lund, J. Wetterslev, A. Vaag // *European Journal of Endocrinology*. — 2009. — Vol. 161, № 1. — P. 1—9.
49. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello, K. Esposito, L. Piconi [et al.] // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57, № 5. — P. 1349—1354.
50. Palatini P. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease / P. Palatini, S. Julius // *Current hypertension reports*. — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 199—205.
51. Type 1 diabetes in the BB rat: a polygenic disease / R. H. Wallis, K. Wang, L. Marandi [et al.] // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58, № 4. — P. 1007—1017.
52. Unger J. Diabetes management in primary care / J. Unger. — Philadelphia (USA): Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2007. — 706 p.

M.N. TSYTOVSKYI

Danylo Halytskyi Lviv National University, Department of Normal Anatomy, Lviv

STATISTICAL, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF IMPACT OF DIABETES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

The article represents analysis of work of numerous researchers who studied statistical, clinical and morphological aspects of the impact of diabetes on cardiovascular system. Performed analysis of prevalence and incidence of diabetes and its consequences for health of the world and in Ukraine for the period 2003–2016 years. Main morphogenetic, morphological and clinical aspects of complications of diabetes, pathologies of microcirculation of patients with diabetes were dedicated, what makes possible to predict and detect on the early stages vascular complications in diabetes and to perform effective prevention and treatment.

Key words: diabetes, cardiovascular complications, diabetic macroangiopathy, diabetic microangiopathy

Стаття надійшла до редакції: 20.12.2016 р.