

Дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа как возможная причина развития метаболической кардиомиопатии



**Ю.Б. Бельчина¹,
Л.К. Соколова²,
Н.Д. Тронько²**

Цель работы — изучить сосудодвигательную функцию эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа молодого возраста, выявить особенности метаболических и иммунологических нарушений и установить ранние диагностические критерии метаболической кардиомиопатии.

Материалы и методы. В исследование сосудодвигательной функции эндотелия включено 70 больных СД 1 типа с длительностью диабета от года до 36 лет (в среднем $13,46 \pm 1,06$). В момент обследования СД был в состоянии субкомпенсации. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у 66 % молодых больных, страдающих СД 1 типа, отмечается субклиническая диастолическая дисфункция, являющаяся маркером метаболической кардиомиопатии.

Выводы. Основными факторами, ведущими к развитию данных изменений, является эндотелиальная дисфункция в виде нарушенной эндотелийзависимой релаксации плечевой артерии в ответ на вызванную ишемию, что сопровождается повышенным уровнем вазоконстрикторных пептидов в плазме крови (эндотелина-1 и Big-эндотелина) и напряжением системного воспаления со значительной секрецией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова:

сахарный диабет 1 типа, метаболическая кардиомиопатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, цитокины.

Сахарный диабет (СД) занимает основное место в структуре эндокринных заболеваний и представляет собой медико-социальную проблему современного общества, что обусловлено значительным ростом распространенности этого заболевания. СД как 1, так и 2 типа является независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, периферического заболевания артерий, а его распространенность обуславливает рост числа сердечно-сосудистых заболеваний в популяции в целом. По данным большинства авторов, патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных СД [1].

Согласно современным представлениям, диастолическая дисфункция, развивающаяся у молодых пациентов, страдающих СД 1 типа, является отражением метаболической кардиомиопатии и проявляется нарушениями как гемодинамики, так и нейроэндокринной регуляции [2, 5, 6, 13].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, СД и др.

¹ Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

² ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бельчина Юлія Богуславівна
асист. кафедри ендокринології

03067, м. Київ, вул. Машинобудівна, 21,
кв. 43
Тел. (044) 401-05-75
E-mail: belchina_@ ukr.net.

Стаття надійшла до редакції
18 липня 2013 р.

Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интимае и субэндотелиальном слое артерий запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т. д. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов [6, 12].

Установлено, что у пациентов с поражением миокарда недиабетического генеза одним из факторов, приводящих к развитию сердечной недостаточности (СН), является активация иммунных механизмов. Была предложена цитокиновая модель развития СН, согласно которой гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся важными звеньями патогенеза развития СН, индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) [3, 4]. В 1990 г. Levine показал, что ФНО- α является, с одной стороны, одним из маркеров, а с другой — одной из причин развития СН. Было установлено, что повышенный уровень ФНО- α активирует РААС, ассоциируется с IV функциональным классом СН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [7].

Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет образование миокардиальных цитокинов с позиций гемодинамической перестройки в виде повышенного уровня конечного диастолического давления в полости левого желудочка, что приводит к состоянию диастолического стресса. Согласно гипотезе экстрамиокардиальной продукции цитокинов, выработку цитокинов объясняют с позиций возникновения эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелийзависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса [2, 3, 8, 11].

Роль провоспалительных цитокинов в развитии СН сложна и может быть объяснена несколькими механизмами. К ним относятся отрицательное инотропное действие, развитие ремоделирования сердца в виде разрушения коллагенового матрикса, возникновения дилатации желудочков, гипертрофии кардиомиоцитов, усиления явлений апоптоза, нарушения эндотелийзависимой релаксации артерий [8].

Цитокиновая модель развития СН тесно связана с теорией эндотелиальной дисфункции [11].

В настоящее время развитие СН объясняют не только повреждением миокарда, но и повреждением эндотелия сосудистой стенки. Важной функцией эндотелия является локальный (независимый) механизм регуляции сосудистого тонуса. Причинами развития эндотелиальной дисфункции являются гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, гиперактивация РААС и САС, нарушение рецепторного аппарата эндотелия, нарушение образования или блокада действия систем брадикинина, оксида азота и эндотелиального фактора релаксации. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции выступают снижение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение десквамированных эндотелиоцитов, повышение уровня эндотелина-1, повышение эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, ослабление влияния брадикинина, подавление экспрессии/инактивации NO синтетазы [8, 9].

Как указывалось выше, одной из причин развития кардиомиопатии у пациентов с СД 1 типа может быть нарушение функции эндотелия. Дисфункция эндотелия кровеносных сосудов является одной из главных причин инициации развития поражения сердечно-сосудистой системы и дальнейшего его прогрессирования. В связи с этим интересным и важным представлялось изучение функции эндотелия у больных СД и метаболической кардиомиопатией. Увеличение вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования эндотелийзависимого расслабляющего фактора, с другой — увеличением высвобождения эндотелина-1 эндотелием сосудов. Для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что и обуславливает ишемию миокарда [8, 10].

Цель работы — изучить сосудодвигательную функцию эндотелия у больных СД 1 типа молодого возраста, выявить особенности метаболических и иммунологических нарушений и установить ранние диагностические критерии метаболической кардиомиопатии.

Материалы и методы

В исследование сосудодвигательной функции эндотелия включено 70 больных СД 1 типа — 27 мужчин и 43 женщины в возрасте от 19 до 39 лет (средний возраст $28,84 \pm 0,73$) с длительностью диабета от 1 года до 36 лет (в среднем $13,46 \pm 1,06$). В момент обследования СД был в состоянии субкомпенсации — гликозилированный гемоглобин в среднем составлял ($7,57 \pm$

$\pm 0,19$) %. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб в віці від 19 до 39 років (в середньому $29,47 \pm 1,46$).

В клінічній практиці оцінити судодвигальну функцію ендотелію при різних станах дозволяють неінвазивні методи, засновані на вимірюванні діаметра суду за допомогою ультразвукових апаратів високої роздільності в доплерографічному режимі [3, 7–9]. З метою вивчення функції ендотелію хворим проводилась проба з реактивною гіперемією (проба з манжеткою або тест Целермайера–Соренсена). Після зняття манжетки о збереженій функції ендотелію свідчить розширення плечової артерії з локальним приростом кровотоку на 10 % і більше (ендотелію-залежна вазодилатація). Відсутність приросту кровотоку або прирост ендотелію-залежної вазодилатації менше 5 % розглядають як показник дисфункції ендотелію [8].

Судодвигальну функцію ендотелію оцінювали з допомогою ультразвукового апарату «АЛОКА 5000» (Японія) з допомогою лінійного датчика частотою 7,5 МГц за методикою Celermajer і соавт. [8]. Плечову артерію візуалізували в продольному сеченні на 2–5 см проксимальніше локтевого суга. Діаметр оцінювали в спокої після 15 хв відпочинку. Стимулом, викликаючим залежну від ендотелію дилатацію периферических артерій, являлась реактивна гіперемія, створювана манжеткою, наложеною проксимальніше місця вимірювання. На 5-й хвилині створювалось тиск в 200 мм рт. ст. Діаметр оцінювали після зняття манжетки через 60 с.

Для визначення рівня ендотелію-1 і Big-ендотелію використовувався імуноферментний метод, набір Endotelin і Endothelin big (виробник Biomedika, Австрія). Для визначення рівня інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), ІЛ-6 і ФНО- α використовувались набори ELISA (виробник Diaseone, Франція).

Статистична обробка отриманих даних проводилась з допомогою методів варіаційної статистики. В роботі приведені статистичні показники середніх величин (обозначаються як M), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин в різних досліджуваних групах застосовувався параметричний критерій (t) Стюдента. Статистичну обробку даних виробляли методами варіаційної і описальної статистики з допомогою стандартного пакета статистического розрахунку на персональному комп'ютері. Різниця в отриманих результатах вважалась статистично достовірною при величині пока-

зачея $p < 0,05$, що свідчило про 95 % ймовірності достовірності різниць. Величина $0,05 < p < 0,1$ свідчило про наявність тенденції до достовірності різниць величин порівнюваних показників.

Результати і обговорення

При аналізі судодвигальної реактивності плечової артерії встановлено, що при початковому діаметрі плечової артерії у осіб контрольної групи ($0,41 \pm 0,011$) см він збільшився після проведення проби з манжеткою на ($0,08 \pm 0,003$) см, що склало прирост діаметра на 18,2 %. У пацієнтів з СД 1 типу початковий діаметр плечової артерії склав ($0,43 \pm 0,08$) см, після проведення проби збільшився на ($0,03 \pm 0,007$) см, що відповідає збільшенню діаметра артерії на 7,55 %, $p < 0,05$. Таким чином, збільшення діаметра плечової артерії на викликану манжеткою ішемію було в 2,4 рази зменшено у хворих СД 1 типу порівняно з групою контролю, що може свідчило про порушенні відповіді ендотелію на ішемічні стимули, т. є. являється відображенням ендотелію-залежної дисфункції у хворих СД. Більше того, у 56 (80 % від всіх досліджуваних) хворих діаметр плечової артерії в час реактивної гіперемії збільшився менше ніж на 10 %, т. є. виявлена помірна судодвигальна дисфункція, залежна від ендотелію.

З метою в'яснення можливої ролі ендотелію-залежної дисфункції в генезі діабетическої кардіоміопатії у хворих СД 1 типу пацієнти, страждаючі СД, були розділені на 2 групи: першу групу (46 пацієнтів) склали хворі СД 1 типу з ознаками діабетическої кардіоміопатії, друга група – 24 пацієнта без порушень діастоліческої функції. При порівнянні судодвигальної функції нами встановлено наявність достовірного погіршення ендотелію-залежної вазодилатації у хворих з ознаками діастоліческої дисфункції порівняно з групою хворих, не маючих ознак кардіоміопатії, – ($6,24 \pm 0,24$) і ($10,11 \pm 0,38$) % відповідно, $p < 0,05$ (рис. 1). Необхідно відзначити, що в час проведення манжеточної проби у 12 з 24 пацієнтів з СД 1 типу без ознак діастоліческої дисфункції діаметр збільшився більше ніж на 10 %, тоді як у пацієнтів з ознаками метаболіческої кардіоміопатії тільки у 2-х хворих з 46 пацієнтів (4,3 %) зберігалась судодвигальна функція, т. є. діаметр в час проведення манжеточної проби збільшився більше ніж на 10 %.

Таким чином, на основі наведених даних ми можемо говорити про те, що порівняно

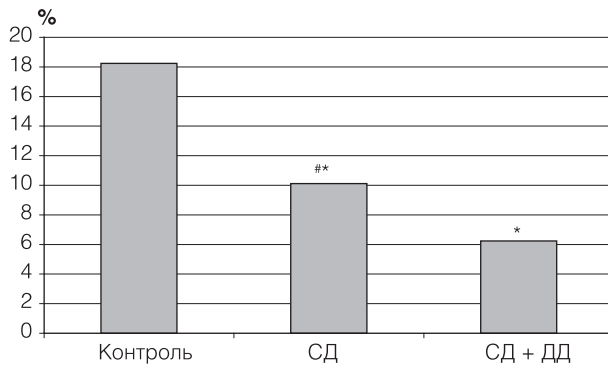


Рис. 1. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации (манжеточной пробы)

* $p < 0,05$ — достоверность различий СД + ДД по сравнению с контрольной группой; ^{##} $p < 0,05$ — достоверность различий СД – ДД по сравнению с контрольной группой.

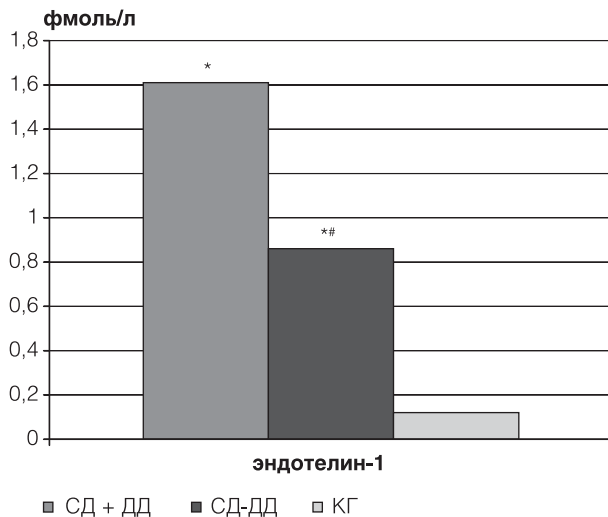


Рис. 2. Уровень эндотелина-1 у больных СД с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных СД без признаков диастолической дисфункции

** $p < 0,05$ — достоверность различий СД + ДД по сравнению с контрольной группой; * $p < 0,05$ — достоверность различий СД – ДД по сравнению с контрольной группой.

нению с группой контроля у пациентов с СД 1 типа нарушен нормальный физиологический ответ эндотелия на ишемическое повреждение, наиболее значимые нарушения отмечены у пациентов, страдающих СД 1 типа в сочетании с метаболической кардиомиопатией.

Известно, что эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследо-

вание содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [9].

Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести поражения сосудистой стенки, чем в значительной мере может быть объяснен практический интерес определения содержания этого пептида в крови [7, 10].

В исследование уровня эндотелина-1 вошли пациенты с СД 1 типа в количестве 61 человека, 18 пациентов составили контрольную группу. Пациенты были сравнимы по возрасту и основным антропометрическим характеристикам.

Нами установлено, что уровень эндотелина-1 в плазме крови был повышен у больных СД и составил $(1,33 \pm 0,23)$ фмоль/мл по сравнению со здоровыми лицами, у которых аналогичный показатель был равен $(0,12 \pm 0,02)$ фмоль/мл, $p < 0,05$. Наиболее высокий уровень эндотелина-1 обнаружен у больных с длительностью заболевания СД более 10 лет. У больных этой группы он составил $(2,67 \pm 0,38)$ фмоль/мл, достоверно отличаясь как от аналогичного показателя в контрольной группе — $(0,12 \pm 0,02)$ фмоль/мл, так и у больных с длительностью заболевания СД до 5 лет — $(0,24 \pm 0,09)$ фмоль/мл, $p < 0,05$. Таким образом, по сравнению с контрольной группой уровень эндотелина-1 у больных СД был повышен в 11 раз, что, безусловно, свидетельствует о глубоких нарушениях функции эндотелия у больных СД 1 типа.

Также нами установлено, что уровень эндотелина-1 был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции и составил $(1,61 \pm 0,32)$ фмоль/мл, что превышало аналогичный показатель в группе больных СД без признаков диастолической дисфункции в 2 раза — $(0,86 \pm 0,25)$ фмоль/мл, $p < 0,05$, и был в 13,4 раза выше, чем в контрольной группе, где уровень эндотелина-1 составил $(0,12 \pm 0,02)$ фмоль/мл (рис. 2).

Известно, что эндотелин-1 образуется в результате ограниченного протеолиза из «большого эндотелина» (Big-эндотелин) под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Нами предпринята попытка установить взаимосвязь между уровнем Big-эндотелина и эндотелина-1. При анализе уровень Big-эндотелина в плазме венозной крови был повышен у больных СД и составил $(0,25 \pm 0,03)$ фмоль/мл по сравнению с контрольной группой, где его уровень составлял $(0,03 \pm 0,01)$ фмоль/мл. Уровень Big-эндотелина, также как и уровень эндотелина-1, был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции и составил $(0,37 \pm 0,04)$ фмоль/мл по сравнению с показателем в

группе больных с сохраненной диастолической функцией левого желудочка, где этот показатель составил $(0,11 \pm 0,01)$ фмоль/мл, $p < 0,05$. На основании полученных данных можно предполагать наличие прямой зависимости между уровнем V α 1-эндотелина и эндотелина-1. Согласно литературным данным, оба пептида обладают вазоконстрикторными свойствами, что способствует усилению вазоконстрикции и изменению функции эндотелия.

Следовательно, на основании полученных данных мы можем говорить, что у молодых больных СД 1 типа в генезе метаболической кардиомиопатии эндотелиальная дисфункция является одним из факторов, определяющим развитие поражений миокарда. При этом нарушение функции эндотелия проявляется как в нарушении эндотелийзависимой релаксации при проведении пробы с реактивной гиперемией, так и в повышении уровня вазоконстрикторных пептидов, в частности эндотелина-1 и V α 1-эндотелина.

Таким образом, процесс нарушения сосудодвигательной функции начинается с повреждения эндотелия. Причиной нарушения функции эндотелия могут быть различные аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными ЛПНП) и т. д. Как указывалось выше, одним из механизмов, ответственным за нарушение функции эндотелия, является активация иммунных комплексов и гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов [11].

В последние годы нарушения сосудодвигательной функции все чаще связывают с иммунологическими процессами. В прогрессировании сердечно-сосудистой патологии отводится важная роль таким цитокинам, как ФНО- α , ИЛ-6. Эти цитокины вызывают нарушения тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. Как результат, активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины усугубляют повреждение сердца, возникает эндотелиальная сосудистая дисфункция, что еще больше способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов [11, 13].

Для выяснения роли цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции и метаболической кардиомиопатии нами проведено обследование 49 больных СД 1 типа — 18 мужчин и 31 женщины, средний возраст которых составил $(28,84 \pm 0,73)$ года. Определяли уровень провоспалительных

цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов с СД 1 типа и у лиц контрольной группы.

Согласно нашим данным, уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов с СД 1 типа по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Так, уровень ФНО- α составил у больных СД 1 типа $(1,47 \pm 0,16)$ пг/мл, у лиц группы контроля — $(0,31 \pm 0,09)$ пг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-6 — $(1,82 \pm 0,19)$ и $(0,58 \pm 0,12)$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). При анализе индивидуальных величин этих показателей повышение содержания ФНО- α отмечено у 32 из 49 больных (64 %), ИЛ-6 — у 29 из 49 больных (59 %).

При этом наибольшее повышение провоспалительных цитокинов наблюдалось у пациентов, страдающих СД 1 типа с явлениями метаболической кардиомиопатии, где уровень ФНО- α составил $(1,94 \pm 0,22)$ пг/мл, что в 2,2 раза превышало аналогичный показатель в подгруппе больных СД 1 типа без признаков кардиомиопатии — $(0,86 \pm 0,16)$ пг/мл и было в 6,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Сходная тенденция наблюдалась и при изучении уровня ИЛ-6. Так, уровень этого цитокина был в 1,5 раза выше, чем аналогичный показатель в подгруппе больных СД 1 типа без признаков диастолической дисфункции ($(2,22 \pm 0,28)$ и $(1,32 \pm 0,23)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$), и 3,8 раза выше, чем у лиц, не болеющих СД.

Таким образом, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6 и ФНО- α , можно считать наиболее важными факторами риска развития метаболической кардиомиопатии [8, 11, 12].

Интересные и несколько неожиданные данные были получены при изучении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных СД 1 типа. Известно, что ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [11]. Более того, многие исследователи полагают, что ИЛ-10 должен быть включен в оценочные критерии статуса больных с сосудистыми катастрофами и что низкий исходный уровень ИЛ-10 является показанием для проведения любой экспериментальной цитопротективной терапии [12].

Нами установлено, что у больных СД 1 типа уровень ИЛ-10 был в 7 раз выше, чем у здоровых лиц, и составил $(2,02 \pm 0,13)$ пг/мл по сравнению с аналогичным показателем у лиц, не болеющих СД, где этот показатель был $(0,29 \pm 0,05)$ пг/мл ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение уровня

ИЛ-10 в групі больних СД 1 типу с явленнями диастолічної дисфункції по порівнянню с больними СД без ознак метаболічної кардіоміопатії, де аналізовані показателі склали $(3,42 \pm 0,26)$ і $(1,05 \pm 0,09)$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Таким образом, у пацієнтів, страждаючих СД 1 типу, с ознаками метаболічної кардіоміопатії рівень ИЛ-10 був більше ніж в 3,2 рази вище, ніж у больних СД без ураження міокарда, і в 11 раз вище, ніж у здорових осіб.

Згідно даним літератури, рівень ИЛ-10 косвенно характеризує вираженість імунного запалення. Слідовательно, можемо передположити, що у молодих больних СД 1 типу відзначається гіперактивація іммунокомпетентних кліток і значительна секреція провоспалительних і противоспалительних цитокинів, що супроводжується активацією системного імунного запалення, в отличие от пацієнтів старших вікових груп, де напруженість

системи імунітета менше виражена і супроводжується зниженням рівня противоспалительних цитокинів с одночасним збільшенням рівня провоспалительних агентів.

Выводы

Таким образом, нами встановлено, що у 66 % молодих больних, страждаючих СД 1 типу, відзначається субклінічна диастолічна дисфункція, являючись маркером метаболічної кардіоміопатії. Основними факторами, ведущими к розвитку даних змін, являються ендотеліальна дисфункція в формі порушеної ендотеліальної релаксації плечової артерії в відповідь на викликану ішемію, що супроводжується підвищеним рівнем вазоконстрикторних пептидів в плазмі крові (ендотеліна-1 і Big-ендотеліна) і напруженням системного запалення с значительною секрецією провоспалительних і противоспалительних цитокинів.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремінська В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений.— М., 2005.— С. 274.
2. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий — универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 4.— С. 79—83.
3. Мироджов Г.К. Цитокины в патогенезе и патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С // Клинические очерки по гепатологии и гастроэнтерологии.— Душанбе, 2006.— С. 74—84.
4. Остроумов Е.Н., Наумов В.Г., Саидова М.А. Сравнительный анализ параметрических изображений у больных дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца по данным радионуклидной вентрикулографии // Терапевт. арх.— 1990.— Т. 62, № 12 (0040—3660).— С. 24—28.
5. Урбанович А. М., Сергієнко О. О. Діабетична автономна нейропатія серця: патогенез, діагностика і лікування // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія.— 1999.— № 5.— С. 116—125.
6. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Глебова Л.І., Гончар І.В. Визначення показників метаболізму в окремих зонах міокарда в дослідженнях з екстракорпоральною перфузією вінцевих артерій // Укр. кардіол. журн.— 1998.— № 5.— С. 52—56.

7. Anguera I., Magrina J., Setoain F.J., Esmatges E., Pare C. Anatomopathological bases of latent ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetes // Rev. Esp. Cardiol.— 2008.— N 51 (1).— P. 43—50.
8. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles // J. Clin. Invest.— 2007.— Vol. 99.— P. 2118—2127.
9. Chan N.N., Vallance P., Colhoun M. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes // Diabetologia.— 2000.— Vol. 43, N 2.— P. 137—148.
10. Cooper M.E., Gilbert R.E., Jerums G. Diabetic vascular complications // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.— 2001.— Vol. 24 (9—10).— P. 770—775.
11. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al. Gene expression of tumour necrosis factor and a TNF-receptors, p55 and p75, in onalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology.— 2001.— N 34.— P. 1158—1163.
12. Dhalla N.S., Liu X., Panagia V., Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes // Cardiovasc. Res.— 2008.— Vol. 40 (2).— P. 239—247.
13. Di Bonito, Cuomo S. Diastolic dysfunction in-patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration // Diab. Med.— 2006.— N 13.— P. 321—324.

Ю.Б. Бельчина¹, Л.К. Соколова², М.Д. Тронько²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Дисфункція ендотелію у хворих на цукровий діабет 1 типу як можлива причина розвитку метаболічної кардіоміопатії

Мета роботи — вивчити судинорухову функцію ендотелію у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу молодого віку, виявити особливості метаболічних та імунологічних порушень і встановити ранні діагностичні критерії метаболічної кардіоміопатії.

Матеріали та методи. У дослідження судинорухової функції ендотелію включено 70 хворих на ЦД 1 типу з тривалістю діабету від року до 36 років (у середньому $13,46 \pm 1,06$). У момент обстеження ЦД був у стані субкомпенсації. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Результати та обговорення. Встановлено, що у 66 % молодих хворих, які страждають на ЦД 1 типу, відзначається субклінічна діастолічна дисфункція, що є маркером метаболічної кардіоміопатії.

Висновки. Основними факторами, що ведуть до розвитку даних змін, є ендотеліальна дисфункція у вигляді порушеної ендотеліальної релаксації плечової артерії у відповідь на викликану ішемію, що супроводжується

підвищеним рівнем вазоконстрикторних пептидів у плазмі крові (ендотеліну-1 і Big-ендотеліну) і напруженою системою запалення з значною секрецією прозапальних та протизапальних цитокінів.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, метаболічна кардіоміопатія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін, цитокіни.

Ju.B. Belchina¹, L.K. Sokolova², N.D. Tronko²

¹ P.L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

² SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

Endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus as a possible cause of metabolic cardiomyopathy

Objective. To study the vascular-motor function endothelial function in young patients with type 1 DM, to define the peculiarities of the metabolic and immunological disturbances and to establish the early diagnostic criteria for metabolic cardiomyopathy.

Materials and methods. The investigation of vascular-motor function endothelial function involved 70 patients with type 1 diabetes mellitus of duration of 1 to 36 years (mean 13.46 ± 1.06). At the moment of investigation, the DM was in the sub-compensation state. The control group included 30 practically healthy subjects.

Results and discussions. In 66 % of young patients, suffering from 1 type DM, the subclinical diastolic dysfunction has been established, which is a marker of metabolic cardiomyopathy.

Conclusions. The basic factors, resulting in the development of the above mentioned alterations, include endothelial dysfunction as an impaired endothelium-dependent relaxation of the brachial artery in response to the caused ischemia, accompanied by the decrease of the level of vasoconstrictor peptides in blood plasma (endothelin-1 and Big-endothelin) and tension of the systemic inflammation with considerable secretion of the pro- and anti-inflammatory cytokines.

Key words: type 1 diabetes mellitus, metabolic cardiomyopathy, endothelial dysfunction, endothelin, cytokines.