

УДК 616.379-008.64 : 616.13

Маркери ендотеліальної дисфункції, функціонально-структурні зміни міокарда і тромбоцитів при кардіо-васкулярній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу

**В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
Самір Ажмі,
О.О. Сергієнко**

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Резюме. Вивчено особливості агрегаційної здатності тромбоцитів та їх ультраструктурної організації, концентрації 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ ($6k-PGF_{1\alpha}$) і тромбоксану B_2 (TXB_2) в крові та сечі, вміст ендотеліну-1 (ET-1) і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові, а також функціонально-структурних змін міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) із кардіоваскулярною автономною нейропатією (ДКВН). Встановлено, що субклінічна і, особливо, клінічні стадії ДКВН характеризуються значним зростанням швидкості агрегації тромбоцитів, змінами їх ультраструктурної організації та супроводжуються збільшенням концентрації TXB_2 і зменшенням вмісту $6k-PGF_{1\alpha}$ в крові та сечі. У хворих на ЦД2 з субклінічною стадією ДКВН виявлено значне підвищення концентрації ET-1 в крові, що можна вважати раннім чутливим маркером приєднання ДКВН. Виявлене збільшення вмісту NT-proBNP може свідчити про наявність субклінічної ДКВН, корелює з приєднанням та/або прогресуванням ДКВН, а також достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, простациклін I_2 , тромбоксан A_2 , ендотелін-1, N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, структурно-функціональний стан міокарда.

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
e-mail: serhiyenko@inbox.ru

«Німа» ішемія міокарда є маркером несприятливого прогнозу перебігу ІХС і частіше спостерігається в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Вона діагностується більш ніж в одного з п'яти клінічно безсимптомних хворих [1,2]. Одним з основних клінічних маркерів прогнозування «німої» ішемії міокарда можуть бути характерні зміни ЕКГ, захворювання периферичних судин, кардіоваскулярна автономна нейропатія (ДКВН) та низка інших, а їх верифікація в клінічно безсимптомних пацієнтів із ЦД2 потребує проведення ретельного скринінгу [2,3]. ДКВН при ЦД2, у патогенезі якої чільне місце посідає ураження нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи, вважається однією з провідних причин серцевих аритмій, незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), серцево-судинної смертності [3,4]. До основних чинників ризику мікро- та макро-судинних порушень у хворих на ЦД2, зокрема ДКВН, відносяться хронічна гіперглікемія, ожиріння, дисліппротеїнемія, порушення гемореологічних властивостей крові, підвищення артеріального тиску та ряд інших [5,6]. Встановлено, що при ЦД2 існує взаємозв'язок між ступенем гіпоксії, рівнем холестерину й порушенням мікроциркуляції, зокрема підвищеною агрегацією тромбоцитів. Показники першої фази агрегації тромбоцитів у хворих на ЦД2, як правило, незмінні, а їх агрегація при приєднанні та прогресуванні діабетичних мікро- та макроангіопатій значно посилена в другій, незворотній фазі, яка залежить від перетворення арахідонової кислоти (АК) на лабільні простагландини і тромбоксани [7,8]. На сьогодні нейрогуморальна активація розглядається як один із найважливіших чинників формування і прогресування ССЗ. Проте залишається дискусійним питання про значення ендотелінової системи в маніфестації ССЗ, особливо в пацієнтів, що не перенесли інфаркт міокарда, або у хворих із некоронарогенною патологією міокарда, зокрема ДКВН. Порушення функціонального стану ендотелію розглядають в якості маркера багатьох ССЗ, зокрема ІХС, атеросклеротичного пошкодження судин, ЦД2 [9-11]. Разом із тим, незважаючи на численні роботи, присвячені дослідженню дисфункції ендотелію при ССЗ, багато аспектів далекі від свого з'ясування. Повідомляється, що гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і/або серцева недостатність (СН) супроводжується значним збільшенням концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) і/або неактивного N-термінального фрагменту BNP (NT-proBNP) в

крові, що дозволило інтерпретувати зміни вмісту цих пептидів як біохімічні маркери ранніх порушень функціонального стану міокарда [11]. Дійсно, збільшення концентрації NT-proBNP в крові зареєстровано у хворих на ЦД2 з «німою» ішемією міокарда порівняно з пацієнтами із фізіологічним глюкозотолерантним тестом [12], однак залишається нез'ясованим питання, чи існує взаємозв'язок між рівнем секреції BNP у хворих на ЦД2 та розвитком макро- і/або мікросудинних ускладнень, зокрема ДКВН.

Метою роботи було вивчити особливості функціонально-структурних змін міокарда і тромбоцитів, концентрації стабільних метаболітів системи простагландинів I_2 (PGI₂)-тромбоксан А₂ (TXA₂) в крові та сечі, вмісту ендотеліну-1 (ET-1) та NT-proBNP в крові у хворих на ЦД2 з ДКВН.

Матеріали та методи

Обстежено 65 хворих на ЦД2 [середній вік $54,7 \pm 3,8$ років, індекс маси тіла (ІМТ) $28,5 \pm 0,9$ кг/м², тривалість ЦД2 $7,1 \pm 1,7$ року, рівень препрандіальної глікемії $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л, HbA_{1c} $7,4 \pm 0,6\%$, M \pm SD], з них 12 пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ і ДКВН, 14 хворих із субклінічною, 18 – з функціональною, 21 – з функціонально-органічною стадією ДКВН. Групи хворих не відрізнялись за віком, ІМТ, ступенем компенсації ЦД2 ($p > 0,05$). Контрольна група складалася з 12 практично здорових осіб, порівнянних з хворими за віком і показниками ІМТ ($p > 0,05$).

ДКВН верифікували за змінами, виявленими при проведенні 5 стандартних автономних тестів серцево-судинних рефлексів; ЕКГ [«Юкард-200» («Utas», Україна)] у 12 загальноприйнятих відведеннях; векторкардіографії; добового моніторингу ЕКГ (Холтер-ЕКГ) за допомогою ЕС-3Н («Labtech», Угорщина); АТ (АВРМ-04, «Labtech», Угорщина). Оцінку параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили, застосовуючи метод ехокардіографії (апарат Siemens Sonoline Versa Plus, Німеччина) відповідно до рекомендацій Комітету по номенклатурі і стандартизації ASE. Автоматичний аналіз та інтерпретація результатів проводилися на обладнанні фірми «Нейрософт» (програма «Полі-Спектр-Ритм»). ІХС діагностували за допомогою проби з фізичним навантаженням (тредміл) і Холтер-ЕКГ в амбулаторних умовах із субмаксимальним навантаженням. Виділяли субклінічну, функціональну і функціонально-органічну стадії ДКВН [2,13,14].

Рівень HbA_{1c} в крові визначали методом високочутливої іонообмінної хроматографії. Виділення тромбоцитів проводили шляхом диференціального центрифугування. Стимуляція агрегації здійснювалась за допомогою тромбіну ($0,7$ од/мл), а агрегаційна здатність тромбоцитів досліджувалась на автоматичному аналізаторі (НПФ «Биола», Росія). Концентрацію стабільних форм PC_{12} і TxA_2 [(6-кето-простагландину $\text{F}_{1\alpha}$ (^{125}I -6к-PGF $_{1\alpha}$), ^{125}I -тромбоксану B_2 (^{125}I -TXB $_2$))] в крові хворих на ЦД2 визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів виробництва Інституту ізотопів (Угорщина); вміст 6к-PGF $_{1\alpha}$ і TXB $_2$ в сечі – методом конкурентного імуоферментного аналізу (набори Assay Designs Correlate-EIATM Urinary Prostacyclin і Assay Designs Correlate-EIATM Urinary Thromboxane B_2 фірми «Enzo[®]Life Sciences», США); ET-1 і NT-proBNP – методом твердофазного ензим-зв'язаного аналізу (ELISA) за допомогою наборів фірм «DRG» (США) і «Biomedica» (Австрія). Матеріал для ультраструктурного дослідження отримували шляхом дослідження біоптатів скелетної мускулатури м'язів (операційний матеріал). Зрізи завтовшки $400\text{-}500 \text{ \AA}$ контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю, фотореєстрацію здійснювали за допомогою електронного мікроскопа УЭМБ-100 К.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації (2004). Статистичний аналіз [15] здійснено варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона згідно з ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0).

Результати та їх обговорення

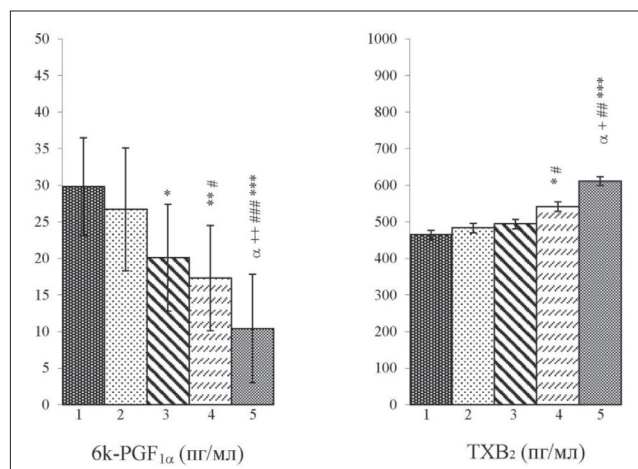
Встановлено, що приєднання і прогресування ДКВН супроводжувалось збільшенням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів, що може свідчити про більш виражені реологічні порушення у хворих на ЦД2. Зокрема субклінічна, функціональна і функціонально-органічна стадії ДКВН характеризувались зростанням швидкості агрегації кров'яних пластинок [відповідно $0,75 \pm 0,03$ відн. од/хв ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$); $0,78 \pm 0,02$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$) і $0,83 \pm 0,03$ відн. од/хв ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)], а отже їх значно підвищеною здатністю до агрегації, що сприяє погіршенню реологічних властивостей крові. Патологіологічні порушення агрегації тромбоцитів супроводжувались ультраструктурними змінами кров'яних пластинок: у кровеносному руслі при

ЦД2 і ДКВН з'являлись мегатромбоцити, дегрануляція яких, як відомо, супроводжується звільненням значної кількості TxA_2 з гіперкоагулюючим ефектом. Прогресування ДКВН сприяло появі великої кількості «спустошених» кров'яних пластинок із повністю втраченими тромбоцитарними гранулами. Дегрануляція кров'яних пластинок сприяє пенетрації біологічно-активних речовин у просвіт капілярів, серед яких особливе значення належить АДФ, фібриногену, β -тромбоглобуліну і серотоніну, які активно беруть участь у процесах внутрішньосудинного мікротромбоутворення [16, 17]. Посилення адгезивно-агрегаційних властивостей кров'яних пластинок не тільки зумовлює внутрішньосудинне тромбоутворення, але й відіграє роль у розвитку латентного (хронічного) внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому) і прогресуванні діабетичних судинних порушень [10,18].

Нами проведений аналіз вмісту стабільних форм системи PC_{12} - TxA_2 в крові хворих на ЦД2 і ДКВН (табл.).

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ спостерігалось зменшення вмісту 6к-PGF $_{1\alpha}$ (відповідно на 16,7%, $p < 0,05$). Приєднання і прогресування ДКВН супроводжувалось подальшими негативними змінами стану системи PC_{12} - TxA_2 , зокрема показники співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ були збільшені у хворих всіх обстежених груп, проте найвищий його рівень виявлено в пацієнтів із ЦД2 та функціонально-органічною стадією ДКВН. Водночас спостерігалось зменшення вмісту 6к-PGF $_{1\alpha}$ і

Рисунок. Вміст стабільних форм PC_{12} і TxA_2 в сечі у хворих на ЦД2 з ДКВН



1 – контрольна група; 2 – хворі без верифікованих ССЗ; 3 – субклінічна стадія ДКВН; 4 – функціональна стадія ДКВН; 5 – функціонально-органічна стадія ДКВН. Різниця вірогідна: *, **, *** ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) з показниками контрольної групи; #, ##, ### – з показниками 2-ї групи; +, ++, +++ – з показниками 3-ї групи; α, αα, ααα – з показниками 4-ї групи.

Таблиця. Показники вмісту HbA_{1c}, стабільних форм PCI₂-ТХА₂, ET-1 і NT-проBNP в крові у хворих на ЦД2 з ДКВН (M±m)

Показники	Контрольна група (n=12)	Пацієнти з ЦД2 без верифікованих ССЗ (n=12)	Хворі на ЦД2 (n=65)		
			Хворі на ЦД2 з ДКВН (n=53)		
			Субклінічна стадія ДКВН (n=14)	Функціональна стадія ДКВН (n=18)	Функціонально-органічна стадія ДКВН (n=21)
1	2	3	4	5	
HbA _{1c} , %	5,5±0,16	5,6±0,09 p>0,05	6,9±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	7,0±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	7,2±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
6k-PGF _{1a}	124,3±7,14	103,5±6,1 p<0,05	101,2±5,73 p<0,05 p ₁ >0,05	88,2±4,03 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	76,5±3,79 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
ТХВ ₂ , пг/мл	159,4±12,51	168,1±7,57 p>0,05	187,5±11,39 p>0,05 p ₁ >0,05	192,0±7,89 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	225,5±12,56 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ТХВ ₂ /6k-PGF _{1a}	1,28±0,05	1,65±0,07 p<0,001	1,87±0,08 p<0,001 p ₁ <0,05	2,24±0,13 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	2,9±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ET-1, нг/мл	0,41±0,03	0,46±0,02 p>0,05	0,53±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05	0,62±0,05 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	0,79±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
NT-проBNP, фмоль/мл	211,6±16,22	246,9±19,12 p>0,05	330,4±15,89 p<0,001 p ₁ <0,01	404,8±24,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	545,1±43,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01

Примітка: вірогідність відмінностей в таблиці і тексті позначена: p – при порівнянні з контрольною (1-ю) групою, p₁ – з показниками 2-ї групи, p₂ – з показниками 3-ї групи, p₃ – з показниками 4-ї групи.

збільшення концентрації ТХВ₂ в сечі (рис.).

Відомо, що збереження балансу між PCI₂ і ТХА₂ є одним із визначальних чинників підтримання оптимального кровоплину в будь-якому органі, а динамічна рівновага між станом судинної стінки й активністю тромбоцитів багато в чому контролюється функціонуванням системи PCI₂-ТХА₂. PCI₂ володіє вираженим вазодилататорним ефектом, гальмує процеси агрегації кров'яних пластинок, відіграє цитопротекторну роль. Пригнічення синтезу PCI₂ супроводжується зменшенням його ефектів в *locus minorum* ендотелію і, як наслідок, інтенсивною акумуляцією мікротромбів, що в поєднанні з впливом біологічно-активних субстанцій кров'яних пластинок сприяє вазоконстрикції і створює патофізіологічне підґрунтя для розвитку ССЗ [19,20]. Гіперактивний стан тромбоцитів при ЦД2, ймовірно, опосередкований порушенням метаболізму АК у кров'яних пластинках, а чинниками гіперпро-

дукції ТХА₂ у хворих на ЦД2, можливо, є хронічна гіперглікемія, збільшення вмісту АК у фосфоліпідах мембран кров'яних пластинок, зростання активності фосфоліпази A₂ і тромбоксансинтетази, зниження рівня сАМФ у тромбоцитах, пригнічення чутливості аденілатциклази, збільшення концентрації неестерифікованих жирних кислот та циркулюючих імунних комплексів, зниження рівня глутатіону, активності глутатіонпероксидази в тромбоцитах, а також дефіцит вітаміну Е тощо [19,20]. Провідними чинниками, які сприяють пригніченню синтезу PCI₂ при ЦД2, є зниження активності фосфоліпази A₂, вивільнення АК з фосфоліпідів мембран ендотеліоцитів, збільшення рівнів тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності [21,22]. Зсув балансу в системі PCI₂-ТХА₂ в бік утворення ТХА₂, збільшення показників співвідношення ТХВ₂/6k-PGF_{1a} можуть сприяти виразнішому проагрегаційному

і судинозвужувальним ефектам, порушенню реологічних властивостей крові, посиленню адгезії формених елементів до ендотелію. Взаємодія тромбоцитів з ушкодженою та/або неушкодженою судинною стінкою в ділянці зниженого кровоплину не потребує активації згортувальної системи крові та відбувається без її участі. У результаті утворюються рихлі тромбоцитарно-еритроцитарні тромби, що пояснює неефективність антикоагулянтів у ряді випадків [23,24]. Значне збільшення співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$, ймовірно, свідчить про ступінь порушення структури й функції біологічних речовин за умов гіперглікування і дає підставу трактувати зміни співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ як прогностично несприятливу ознаку, яка вказує на приєднання ДКВН у хворих на ЦД2.

Ендотелій є не тільки найбільш важливою судинною структурою в силу анатомічно-стратегічної позиції між циркулюючою кров'ю і гладенько-м'язовими клітинами (ГМК) судин, але й джерелом ряду медіаторів, які регулюють тонус судин, чинники росту, функцію тромбоцитів і процеси зсідання [25]. Нами встановлено, що у хворих на ЦД2 з ДКВН спостерігається підвищення рівня ET-1 в крові (таблиця), що можна вважати раннім, чутливим маркером приєднання ДКВН. Основний механізм дії ET полягає у вивільненні Ca^{2+} , що викликає стимуляцію всіх фаз гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і завершуючи утворенням червоного тромбу та скорочення і диференціювання ГМК судин, що супроводжується вазоконстрикцією [16]. Доведено, що ET-1 в низьких концентраціях притаманні вазодилітаторні, а у високих – вазоконстрикторні властивості, а також він проявляє мітогенний ефект відносно ГМК і фібробластів. Експериментально встановлено, що підвищення пулу ET-1 в міокарді сприяє формуванню дисфункції ЛШ із залученням Ca^{2+} -залежних механізмів [20]. Існує декілька досить аргументованих точок зору щодо причин підвищення рівня ET-1 в крові і тканинах хворих із СН. Зокрема збільшення концентрації циркулюючого ET-1 пов'язують зі змінами його кінетичних характеристик і порушенням деградації. На цій підставі вважається, що хоча підвищення рівня ET-1 при дисфункції ЛШ корелює зі ступенем важкості захворювання, однак механізм цієї еволюції і його реальне значення до кінця не зрозумілі. Незважаючи на те, що роль ET-1 у патофізіологічних механізмах ССЗ залишається остаточно нез'ясованою, вважається, що ET-1 має здатність активувати локальні автопаракринні системи значно швидше, ніж інші циркулюючі

гормони (катехоламіни, ангіотензин II, альдостерон і вазопресин) [9].

У хворих на ЦД2 без верифікованих ССЗ вміст NT-проBNP становив +16,7% щодо контрольної групи ($p>0,05$); за субклінічної стадії ДКВН – +56,1% відносно контрольної групи ($p<0,001$), +33,8% – показників, отриманих у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p_1<0,01$); за функціональної – +91,3% – контрольної групи ($p<0,001$), +64,0% – хворих на ЦД2 без ССЗ ($p_1<0,001$) та +22,5% відносно субклінічної стадії ДКВН ($p_2<0,05$); за функціонально-органічної – +65,0% [порівняно з субклінічною ($p_2<0,001$)], +34,7% [порівняно з функціональною ($p_3<0,001$)] (таблиця). Збільшення концентрації NT-проBNP у крові зареєстровано у хворих на ЦД2 з безсимптомною ішемією міокарда порівняно з пацієнтами з порушеним ГТТ [9]. Підвищений рівень VNP у крові може бути маркером початкових мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії і ретинопатії, достовірним предиктором виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД2 [5].

У хворих на ЦД2 без верифікованих ССЗ показники маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ) становили $176,1\pm 7,1$ г, що було на 13,4% більше, ніж в осіб контрольної групи ($p<0,05$); за субклінічної стадії ДКВН – на 17,0% більше, ніж у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,05$); за функціональної – на 52,4% більше, ніж у хворих на ЦД2 без ССЗ ($p<0,001$), та на 30,2% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$); за функціонально-органічної – на 69,3% більше, у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,001$), на 44,7% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$), та на 11,1% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН функціональної стадії ($p<0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією NT-проBNP та ММ ЛШ ($r=0,6$; $p<0,01$). Показник індексу ММ ЛШ (ІММ ЛШ) у пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ був у межах фізіологічної норми ($89,7\pm 3,5$ г/м²), проте достовірно перевищував показники контрольної групи (більше 14,1%, $p<0,05$). Приєднання та прогресування ДКВН супроводжувалося збільшенням ІММ ЛШ. Зокрема за субклінічної стадії цей показник становив $103,5\pm 3,9$ г/м² (більше на 15,4% порівняно з таким у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,05$); за функціональної стадії – $135,4\pm 5,1$ г/м² (більше 30,8% порівняно з хворими з ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$); за функціонально-органічної стадії – $150,4\pm 5,2$ г/м² (більше на 11,1% порівняно з таким у пацієнтів із ДКВН функціональної стадії ($p<0,05$)). Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією NT-проBNP та показниками ІММ ЛШ ($r=0,51$; $p<0,05$).

Висновки

Субклінічна та клінічні стадії ДКВН у хворих на ЦД2 характеризуються значним зростанням швидкості агрегації тромбоцитів, що свідчить про їх значно підвищену агрегаційну здатність і що вони, поряд з ультраструктурними змінами, можуть сприяти погіршенню реологічних властивостей крові. ДКВН у хворих на ЦД2 супроводжується збільшенням концентрації TXB_2 і співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ та зменшенням вмісту $6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ в крові та сечі, що особливо характерно для хворих із клінічними стадіями захворювання. У хворих на ЦД2 з субклінічною стадією ДКВН виявлено значне підвищення концентрації ET-1 в крові, що можна вважати раннім чутливим маркером приєднання ДКВН. Збільшення концентрації NT-proBNP у крові пацієнтів з ЦД2 може свідчити про наявність субклінічної ДКВН і корелює з приєднанням та/або прогресуванням ДКВН, а також достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням ММ ЛШ та ІММ ЛШ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД2 з ДКВН.

Список використаної літератури

1. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях // К.: Библиотека практикующего врача, 2006. 200 с. (Zubkova S.T., Tronko N.D. Heart by endocrine diseases // Kyiv: Library of practitioner, 2006. 200 p.).
2. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diab. Care*. 2010, 33, N 10, 2285-2293.
3. Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? // *Diab. Care*. 2010, 33, N 7, 1688-1690.
4. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж., Коткина Т.И., Терновой С.К., Салтыкова М.М., Сергиенко И.В. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (ч. 1) // *Атеросклероз и дислипидемия*. 2010, № 1, 8-14. (Boytsov S.A., Karпов Y.A., Kuharchuk V.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Urozalina S.J., Kotkina T.I., Ternovoy S.K., Saltikova M.M., Sergienko I.V. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. (Part I) // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2010, N 1, 8-14).
5. Laasko M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms // *Diab. Care*. 2010, 33, N 2, 442-449.
6. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective // *Diab. Care*. 2010, 33, N 2, 434-441.
7. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // *Therapia*. 2011, № 3(56), 26-30. (Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods for its correction // *Therapia*. 2011, N 3(56), 26-30).
8. Saboor M., Piyas M.S. Platelets structural, functional and metabolic alterations in diabetes mellitus // *Pak. J. Physiol*. 2012, N 8(2), 40-43.
9. Визир В.А., Березин А.Б. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // *Укр. мед. час.* 2003, V/VI, № 3(35),

- 5-16. (Vizir V.A., Berezin A.B. Role of endothelin-1 in the progression of heart failure // *Ukr. med. chasopys*. 2003, V/VI, N 3(35), 5-16).
10. Сергиенко В.О. Значения эндотелиальной дисфункции та порушень ліпідного обміну у патогенезі кардіоміопатії за цукрового діабету 2-го типу // *Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія*. 2010, № 1 (30), 28-36. (Serhiyenko V.O. Significance of endothelial dysfunction and lipid metabolism in the pathogenesis of cardiomyopathy in type 2 diabetes mellitus // *Clin. endocrinol. and endocrine surgery*. 2010, N 1(30), 28-36).
11. Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease // *Cardiovasc. Research*. 2007, 76, N 1, 8-18.
12. Pernow J., Shemyakin A., Bohm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus // *Life Sci*. 2012, 91, N 2, 507-516.
13. Сергиенко В.О., Сергиенко О.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика (Методичні рекомендації). Київ: Укрпатентінформ, 2011. 22 с. (Serhiyenko V.O., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: classification, clinical signs, diagnosis (Guidelines). Kyiv: Ukrpatentinform, 2011. 22 p.).
14. Сергиенко В.О., Сергиенко О.О., Єфімов А.С. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних досліджень) // *Журн. АМН України*. 2010, 16, N 4, 630-650. (Serhiyenko V.O., Serhiyenko A.A., Yefimov A.S. Early diagnosis of functional and structural disorders of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus (review of the literature and own research) // *J. of the National Acad. Med. Sci. Ukraine*. 2010, 16, N 4, 630-650).
15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. // Киев: Морнион, 2000. 320 с. (Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research with Excel application. // Kyiv: Morion, 2000. 320 p.).
16. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // *Вестник КРСУ*. 2003, № 7, 11-21. (Lupinskaya Z.A. Vascular endothelium – the main regulator of local blood flow // *Herald KRSU*. 2003, N 7, 11-21).
17. Perneby C. Studies of platelet function, and effects of aspirin and clopidogrel treatment // *Stockholm: Karolinska Institutet*, 2011. 62 p.
18. Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладылин Г.П., Каменских Т.Г., Козарезова О.В. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии // *Фундаментальные исследования*. 2011, № 9 (часть 3), 456-461. (Nikitina V.V., Zakharova N.B., Gladilin G.P., Kamenskikh T.G., Kozarezova O.V. The value of molecular markers in the diagnosis of vascular disease // *Fundamental Research*. 2011, N 9 (Part 3), 456-461).
19. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия*. 2008, 14, № 4, 315-319. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension // *Hypertension*. 2008, 14, N 4, 315-319).
20. Dhaun N., Melville V., Blackwell S., Talwar D.K., Johnston, N.R., Goddard J., Webb D.J. Endothelin-A receptor antagonism modifies cardiovascular risk factors in CKD // *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2013, 24, N 1, 31-36.
21. Milatovic D., Montine T.J., Aschner M. Prostanoid signaling: dual role for prostaglandin E2 in neurotoxicity // *Neurotoxicol*. 2011, N 32(3), 312-319.
22. Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases // *J. Pharmacol. Sci*. 2012, 119, N 4, 302-313.
23. Barton M. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists for chronic proteinuric renal disease in humans // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, 1802, N 5, 1203-1213.
24. Salam I., Tetruashvily M., Frey A.J., Wilson S.J., Stitham J., Hwa J., Smyth E.M. Dominant negative actions of human prostacyclin receptor variant through dimerization: implications for cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010, N 30(9), 1802-1809.
25. Ziegler D. Can diabetic polyneuropathy be successfully treated? // *MMV Fortschr. Med*. 2010, 152, N 9, 64-68.

(Надійшла до редакції 14.04.2014)

Маркеры эндотелиальной дисфункции, функционально-структурные изменения миокарда и тромбоцитов при кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

В.А. Сергиенко, В.Б. Сегин, С. Ажми, А.А. Сергиенко

Национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов

Резюме. Изучены особенности агрегационной способности тромбоцитов и их ультраструктурной организации, концентрации 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6k-PGF $_{1\alpha}$) и тромбоксана B_2 (TXB $_2$) в крови и моче, содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, а также функционально-структурных изменений миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с кардиоваскулярной автономной нейропатией (ДКВН). Установлено, что субклиническая и, особенно, клинические стадии ДКВН характеризуются значительным ростом скорости агрегации тромбоцитов, изменениями их ультраструктурной организации; сопровождаются увеличением концентрации TXB $_2$ и уменьшением содержания 6-kPGF $_{1\alpha}$ в крови и моче. У больных СД2 с субклинической стадией ДКВН обнаружено значительное повышение концентрации ЭТ-1 в крови, что можно считать ранним, чувствительным маркером присоединения ДКВН. Обнаруженное увеличение содержания NT-proBNP может свидетельствовать о наличии субклинической ДКВН, коррелирует с присоединением и/или прогрессированием ДКВН, а также достоверно и независимо связано с ростом массы и индекса массы миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, простагландин I_2 , тромбоксан A_2 , эндотелин-1, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, структурно- функциональное состояние миокарда.

Endothelial dysfunction markers, functional and structural changes in the myocardium and platelets of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

V.A. Sergiyenko, V.B. Segin, S. Ajmi, A.A. Sergiyenko

Danylo Galytsky National Medical University, Lviv

Summary. The aim of this study was to investigate the platelet aggregation and their ultrastructural organization, concentration of 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6k-PGF $_{1\alpha}$) and thromboxane B_2 (TXB $_2$) in blood and urine, the content of endothelin-1 (ET-1) and N-terminal brain natriuretic peptide fragment (NT-proBNP) in blood as well as functional and structural changes in the myocardium of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). It has been established that subclinical - and especially clinical CAN stages - are characterized by a significant increase in platelet aggregation velocity, pathophysiological changes in their ultrastructure, are accompanied by an increase in TXB $_2$ concentration and a decrease in 6k-PGF $_{1\alpha}$ in blood and urine. In patients with T2DM and subclinical CAN a significant increase in ET-1 concentration was found, which can be considered as an early sensitive marker of CAN development. The observed increase in NT-proBNP may indicate the presence of subclinical CAN; it correlates with the development and/or CAN progression, and is significantly and independently associated with an increased left ventricular myocardial mass and index.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane A_2 , endothelin-1, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, structural and functional state of the myocardium.