

УДК 616.379 - 008.64: 616.1: 611- 018.74

Ю.Б. БЕЛЬЧИНА<sup>1</sup>, Л.К. СОКОЛОВА<sup>2</sup>, к. мед. н.<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев;<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев/

## Состояние эндотелия у больных сахарным диабетом 1-го типа и метаболической кардиомиопатией

### Резюме

#### Стан ендотелію у хворих на цукровий діабет 1-го типу та метаболічну кардіоміопатію

Ю.Б. Бельчіна, Л.К. Соколова

У статті представлено сучасні дані про роль ендотеліальної дисфункції в розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу. Основними факторами, що призводять до розвитку даних змін, є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується підвищеним рівнем вазоконстрикторних пептидів у плазмі крові (ендотеліну-1 і Big-ендотеліну).

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу, діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, ендотеліальна дисфункція, ендотелін

### Summary

#### State of the Endothelium in Patients with type 1 Diabetes and Metabolic Cardiomyopathy

Y.B. Belchina, L.K. Sokolova

The article presents the current data on the role of endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. The main factors leading to the development of these changes is endothelial dysfunction, which is accompanied by increased levels of vasoconstrictor peptides in plasma (endothelin-1 and Big-endothelin).

**Key words:** diabetes mellitus type 1, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, endothelin

Известно, что эндотелий выполняет ключевую функцию в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, в процессах адгезии лейкоцитов и балансе профибринолитической и протромбогенной активности. Участие эндотелия в регуляции системного и коронарного сосудистого тонуса осуществляется путем образования и высвобождения вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, в частности, эндотелина-1 и эндотелин-зависимого расслабляющего фактора – оксида азота (NO). NO синтезируется эндотелием и обуславливает релаксацию гладкомышечных клеток путем стимуляции образования циклического гуанинмонофосфата в цитоплазме клеток [1–4]. Эндотелин-1 – представитель семейства эндотелинов – обладает противоположным действием. В физиологической концентрации он способствует констрикции сосудистой системы, в частности, почечных и коронарных сосудов путем связывания со специфическими эндотелиновыми рецепторами их гладкомышечных клеток. Эндотелин-1 оказывает также митогенное влияние, что свидетельствует о действии его как росткового фактора при заболеваниях, характеризующихся вазоспастическими реакциями и повышением митогенной активности отдельных клеточных популяций, таких как гладкомышечные клетки и моноциты, что происходит в процессе развития атеросклероза [5].

Фармакологические эффекты эндотелина-1, характеризуются локальным эффектом на расположенные рядом эндотелиальные клетки. Вместе с тем, эндотелин-1 содержится в плазме крови здоровых лиц, а его уровень повышен при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с дисфункцией эндотелия и спазмом коронарных артерий. Интенсивность образования и поступления эндотелина-1 в кровь свидетельствует не только о значении его как местного гормона, но и об интегральном влиянии уровня циркулирующего эндотелина-1 на функциональное состояние эндотелия в целом [6–9].

Дисфункция эндотелия кровеносных сосудов является одной из основных причин инициации развития поражения сердечно-сосудистой системы и дальнейшего его прогрессирования. В связи с этим очень важным является изучение функции эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) и диабетической кардиомиопатией. Усиление вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования эндотелин-зависимого расслабляющего фактора, с другой – повышением высвобождения эндотелина-1 эндотелием сосудов. Для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что и обуславливает ишемию миокарда.

**Цель исследования:** оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях в клинической практике.

Провести оценку сосудодвигательной функции эндотелия позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [10–13]. С целью изучения функции эндотелия больным проводилась проба с реактивной гиперемией (проба с манжеткой или тест Целермаера–Соренсена). После снятия манжеты о сохраненной функции эндотелия свидетельствует расширение плечевой артерии с локальным приростом кровотока на 10% и более (эндотелий-зависимая вазодилатация). Прирост эндотелий-зависимой вазодилатации менее 5% рассматривался как показатель выраженной дисфункции эндотелия, прирост от 5 до 10% – как умеренные нарушения сосудодвигательной функции [14].

## Материалы и методы исследования

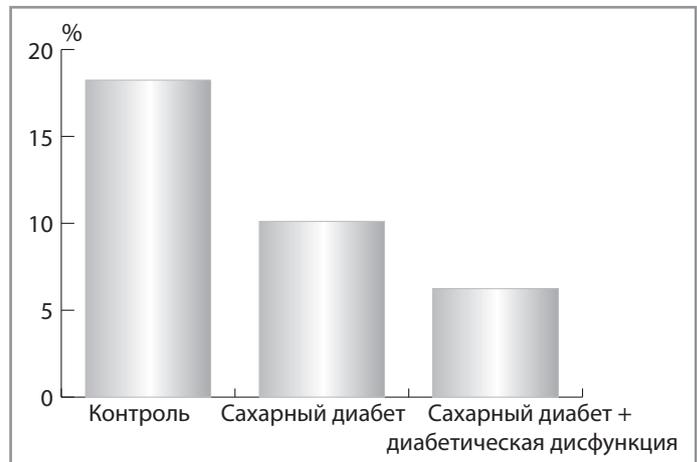
Обследовано 70 больных СД 1-го типа – 27 мужчин и 43 женщины в возрасте от 19 до 39 лет (средний возраст –  $28,84 \pm 0,73$  года), с длительностью СД от 1 года до 36 лет (в среднем –  $13,46 \pm 1,06$ ). В момент обследования СД был в состоянии субкомпенсации – уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в среднем составлял  $7,57 \pm 0,19\%$ .

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 39 лет (средний возраст –  $29,47 \pm 1,46$  года).

## Результаты и их обсуждение

Проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии. Исходный диаметр плечевой артерии в покое составил у лиц контрольной группы  $0,410 \pm 0,011$  см, после ишемии – увеличился на  $0,080 \pm 0,003$  см. В общей группе больных СД этот показатель составил  $0,430 \pm 0,083$  см, после ишемии – увеличился на  $0,032 \pm 0,007$  см. Таким образом, у пациентов с СД процент прироста диаметра артерии на эндотелий-зависимый стимул был снижен и составлял  $7,55 \pm 0,38\%$ , что в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе, где вазодилатация составила  $18,24 \pm 0,46\%$  ( $p < 0,05$ ). Более того, у 56 (80% всех обследуемых) больных диаметр во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, но более 5%, т.е. выявлена сосудодвигательная дисфункция, зависимая от эндотелия.

Для более детального анализа нарушения сосудистой функции эндотелия все больные СД были разделены на две группы: первую группу составили больные СД с признаками диабетической кардиомиопатии, во вторую вошли пациенты без нарушений диастолической функции. При сравнении сосудодвигательной функции установлено наличие достоверного ухудшения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных, не имеющих признаков кардиомиопатии, –  $6,24 \pm 0,24\%$  и  $10,11 \pm 0,38\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Необходимо отметить, что у 12 (50%) из 24 пациентов без признаков диастолической дисфункции диаметр во время проведения манжеточной пробы увеличивался менее чем на 10%, т.е. выявлена сосудодвигатель-

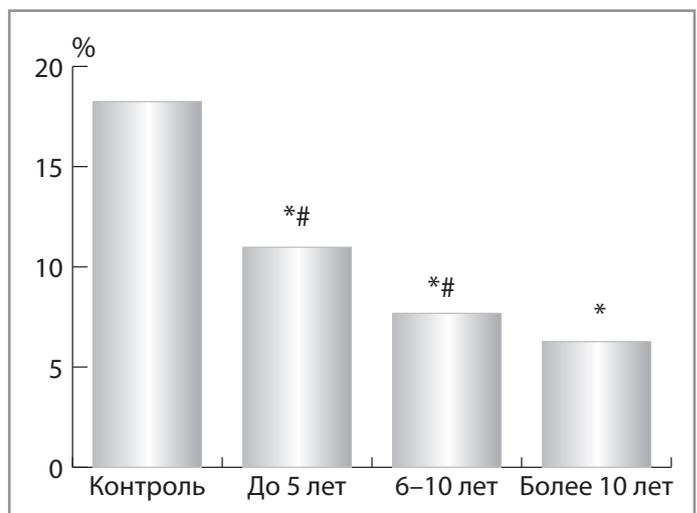


**Рис. 1.** Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации

Примечание: \* – достоверность различий с показателями в контрольной группе  $p < 0,05$ .

ная дисфункция, тогда как у пациентов с признаками диабетической кардиомиопатии только у 2 больных сохранялась сосудодвигательная функция, т.е. диаметр во время проведения манжеточной пробы увеличивался более чем на 10%. Таким образом, несмотря на отсутствие признаков диастолической дисфункции у 50% больных выявлены нарушения сосудодвигательной функции.

С целью изучения сосудодвигательной функции в зависимости от длительности заболевания больные были разделены на три основные группы: в первой группе с длительностью заболевания до 5 лет показатель эндотелий-зависимой вазодилатации достигал  $10,98 \pm 1,15\%$  и был выше по сравнению со второй группой с длительностью заболевания 6–10 лет, у которой он составил  $7,68 \pm 0,61\%$  ( $p < 0,05$ ). Показатель эндотелий-зависимой вазодила-



**Рис. 2.** Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации в зависимости от длительности заболевания

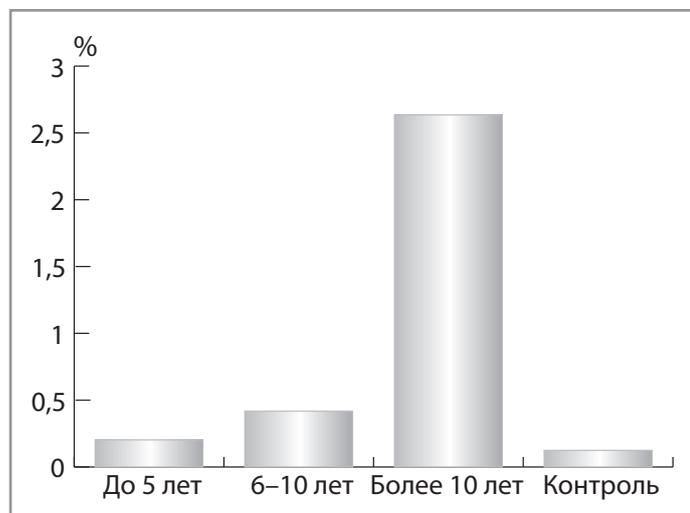
Примечание: \* – достоверность различий с показателями в контрольной группе  $p < 0,05$ ; # – достоверность различий с показателями в зависимости от длительности заболевания  $p < 0,05$ .

тації в групі з довільністю захворювання більше 10 років ще більше знижується ( $6,27 \pm 0,35$ ) по порівнянню з попередніми групами. У 10 з 70 досліджуваних хворих виявлені ознаки вираженої ендотеліальної дисфункції – у них показателю прироста склав менше 5%, серед яких 8 (20%) з 10 пацієнтів входили в групу з довільністю захворювання більше 10 років, 2 пацієнта – в групу з продовільністю захворювання 6–10 років. Из этого следует, что длительность заболевания влияет на выраженность эндотелиальной дисфункции (рис. 2).

Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (повышенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией.

Эндотелин рассматривается как маркер и предиктор тяжести поражения сосудистой стенки, чем в значительной мере может быть объяснен практический интерес к определению содержания пептида в крови у больных СД [7, 8, 15].

Установлено, что уровень эндотелина-1 в периферической венозной 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 отличающийся 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 почти в 22 раза, что, безусловно, свидетельствует о глубоких нарушениях эндотелия у больных СД с длительностью заболевания более 10 лет (рис. 3).

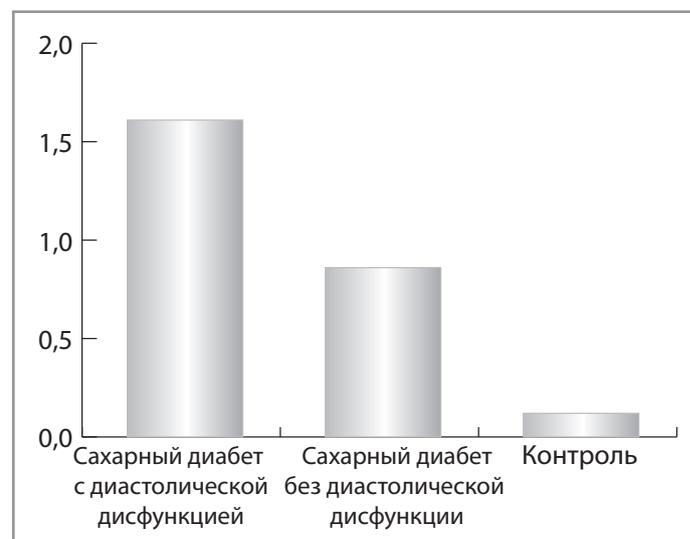


**Рис. 3.** Уровень эндотелина-1 у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 1-го типа

Примечание: \* – достоверность различий с показателями в контрольной группе  $p < 0,05$ .

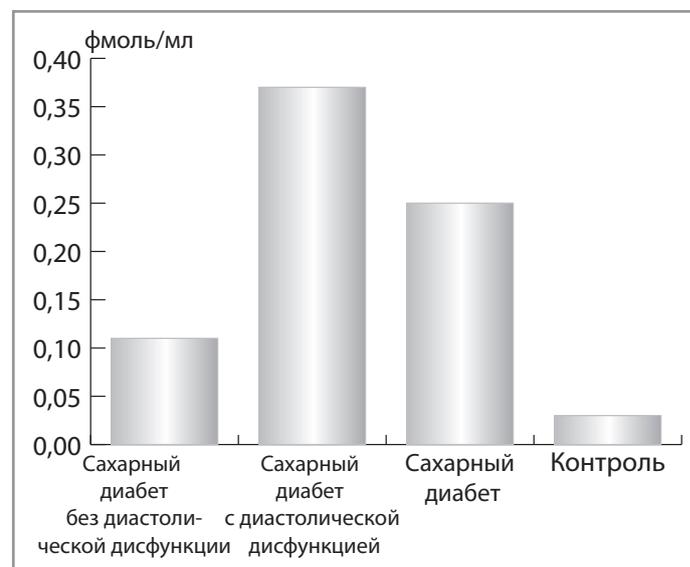
Установлено, что при сравнительной характеристике показателей уровень эндотелина-1 в периферической венозной крови был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции  $1,61 \pm 0,32$  фмоль/мл, что превышало аналогичный показатель в группе больных без признаков диастолической дисфункции в 2 раза ( $0,86 \pm 0,25$  фмоль/мл) ( $P < 0,05$ ), и в 13,4 раза выше, чем в контрольной группе ( $0,12 \pm 0,02$  фмоль/мл). Следовательно, уровень эндотелина-1 был повышен и у лиц без диастолической дисфункции в 7 раз (рис. 4).

Известно, что эндотелин-1 образуется в результате ограниченного протеолиза из «большого эндотелина» («Bigendothelin»)



**Рис. 4.** Уровень эндотелина-1 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных сахарным диабетом без признаков диастолической дисфункции

Примечание: \* – достоверность различий с показателями в контрольной группе  $p < 0,05$ .



**Рис. 5.** Уровень Big-эндотелина у больных с признаками диастолической дисфункции левого желудочка и с сохраненной диастолической функцией

Примечание: \* – достоверность различий с показателями в контрольной группе  $p < 0,05$ .

под влиянием эндотелин-превращающего фермента (endothelin-converting enzyme). Предпринята попытка установить взаимосвязь между уровнем Big-эндотелина и ET-1. При анализе уровень Big-эндотелина в периферической венозной крови у больных СД был повышен ( $0,25 \pm 0,03$  фмоль/мл) по сравнению с контрольной группой ( $0,03 \pm 0,01$  фмоль/мл). Уровень Big-эндотелина так же, как и уровень ET-1, был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции ( $0,37 \pm 0,04$  фмоль/мл) по сравнению с показателем в группе больных с сохраненной диастолической функцией левого желудочка ( $0,11 \pm 0,01$  фмоль/мл) ( $P < 0,05$ ). На основании полученных данных можно предполагать наличие прямой зависимости между уровнем Big-эндотелина и ET-1. Согласно литературным данным оба пептида обладают вазоконстрикторными свойствами, что способствует усилению вазоконстрикции и изменению функции эндотелия (рис. 5).

## Выводы

1. Таким образом, на основании проведенного теста с реактивной гиперемией установлено, что у 80% больных СД 1-го типа с признаками диастолической дисфункции левого желудочка отмечаются признаки нарушения сосудодвигательной функции эндотелия. С повышением длительности сахарного диабета возрастают признаки нарушения сосудодвигательной функции, наиболее выражены они в группе с длительностью заболевания более 10 лет.
2. Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных СД с признаками кардиомиопатии, и нельзя исключить влияние повышенного уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина на развитие диастолической дисфункции левого желудочка. Таким образом, можно предположить, что в патогенезе метаболической кардиомиопатии одна из основных ролей принадлежит нарушению функции эндотелия, проявляющейся как в нарушении эндотелий-зависимой релаксации при проведении пробы с реактивной гиперемией, так в повышении уровня вазоконстрикторных пептидов, в частности – эндотелина-1 и Big-эндотелина.

## Список использованной литературы

1. Lerman A., Holmes D.R., Bell M.R. et al. Endothelin in coronary endothelium dysfunction and early atherosclerosis in humans // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2426–2431.
2. Levin E.R. Endothelins // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, №6. – P. 356–363.
3. Li Z., Soloski M.J., Diehl A.M. Dietary factors alter hepatic innate immune system in mice with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 880–885.
4. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiology*. – 1997. – Vol. 10 (Suppl. II). – P. 3–10.
5. Алексеев О.В. Микроциркуляторный гомеостаз // *Гомеостаз* / Под ред. П.Д. Горизонтов. – М., 1981. – С. 419–460.
6. Filep J.G., Bodolay E., Sipka S. et al. Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92 (10). – P. 2969–2974.
7. Mangiafico R.A., Malatino L.S., Spada R.S., Santonocito M. Circulating endothelin-1 levels in patients with «a frigore» vascular acro-syndromes // *Panminerva Med.* – 1996. – Vol. 38 (4). – P. 229–233.
8. Mangiafico R.A., Malatino L., Santonocito M. et al. Plasma endothelin-1 concentrations during cold exposure in essential acrocyanosis // *Angiology*. – 1996. – Vol. 47 (11). – P. 1033–1038.
9. Miller L.M., Morgan R.F. Vasospastic disorders. Etiology, recognition and treatment // *Hand. Clin.* – 1993. – Vol. 9 (1). – P. 171–187.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
11. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*. – 1998. – №9. – С. 68–80.
12. Кунцевич Г.И., Барабашкина А.В. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветного доплеровского картирования и импульсной доплерографии. – М., 1998.
13. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 1999.
14. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Card.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
15. Ferri C., Pittoni V., Piccoli A. et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels *in vivo* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80 (3). – P. 829–835.