

Член-корреспондент НАН Украины **Н. Д. Тронько, Ю. Б. Бельчина, Л. К. Соколова**

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Представлены современные данные о роли эндотелиальной дисфункции в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Нами установлено, что у 2/3 молодых больных, страдающих СД 1 типа, отмечается субклиническая диастолическая дисфункция. Основным фактором, ведущим к развитию данных изменений, является эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается повышенным уровнем вазоконстрикторных пептидов в плазме крови (эндотелина-1).

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития кардиальной патологии. Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных сахарным диабетом, а по некоторым данным ее распространенность достигает 90–100%. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной нетрудоспособности и преждевременной смерти [1, 2]. Количество осложнений напрямую зависит от длительности анамнеза СД. Так, каждые 10 лет риск развития ИБС у больного СД увеличивается в 1,38 раза, а риск смерти от ССЗ — в 1,86 раза [3, 4]. К причинам, влияющим на развитие, течение и прогноз кардиальной патологии при сахарном диабете (СД), следует отнести нарушения метаболизма миокарда, свойственные сахарному диабету. Функциональные и морфофункциональные изменения в миокарде при СД вызваны развитием диабетической микро- и макроангиопатии, автономной нейропатии и метаболическими нарушениями. Функциональное состояние миокарда в значительной мере предопределяет течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка функции сердечной мышцы позволяет определить характер нарушений в миокарде, а значит и тактику дальнейшего ведения больных и прогноз заболевания [5–7]. Основные механизмы, определяющие развитие микро- и макроангиопатий, — это эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и нарушение реологических свойств крови [8–11]. В настоящее время растет интерес к роли функции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что эндотелий выполняет ключевую функцию в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, в процессах адгезии лейкоцитов и в 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 эндотелийзависимого расслабляющего фактора — оксида азота (NO) и эндотелина-1.

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 диабетической кардиомиопатией. Увеличение вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования эндотелинзависимого расслабляющего фактора, с другой — увеличением высвобождения эндотелина-1

эндотелием сосудов. Для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что и обуславливает ишемию миокарда.

В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [12–14]. Для 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 (эндотелийзависимая вазодилатация). Прирост эндотелийзависимой вазодилатации менее 5 рассматривался как показатель выраженной дисфункции эндотелия, при приросте от 5 до 10% — как умеренные нарушения сосудодвигательной функции [15].

Материалы и методы. Оценка диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) была проведена у 70 больных СД 1 типа и у 30 лиц контрольной группы аналогичного возраста. Общее количество обследованных позволило выделить достаточное число групп, различающихся в зависимости от характера течения сахарного диабета и его сосудистых осложнений, что необходимо для выявления основных закономерностей поражения миокарда при диабете.

С учетом значения возраста в развитии атеросклероза и поражения миокарда в исследование включены пациенты возрастной группы до 40 лет без признаков атеросклеротического поражения сосудов. Средний возраст обследованных больных СД 1 типа составил $28,8 \pm 0,7$ лет. Длительность заболевания — от впервые выявленного до 28 лет (средняя продолжительность заболевания СД $13,4 \pm 1,7$ года), все пациенты находились в состоянии субкомпенсации СД, средний показатель HbA1c составлял $7,57 \pm 0,18\%$.

В зависимости от длительности СД больные были распределены следующим образом: 1) от впервые выявленного до 5 лет — 12 больных (17,1%); 2) от 6 до 10 лет — 20 больных (28,6%); 3) более 10 лет — 38 больных (54,3%).

Исследование внутрисердечной гемодинамики проводилось в дуплексном режиме (сочетание 2-мерной ЭХОКГ и ДЭХОКГ), что дает возможность изучать последовательно митральный и трикуспидальный потоки крови и характеризовать наполнение обоих желудочков.

Для выявления дисфункции левого желудочка раньше предлагалось множество параметров диастолического трансмитрального спектра, однако в настоящее время в основном используются следующие информативные показатели: максимальная скорость раннего пика E (early), максимальная скорость предсердной систолы A (atrial), соотношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ — DT (deceleration time), время изоволюмического расслабления ЛЖ — IVRT. При изменении одного из вышеперечисленных показателей диагностировалось диастолическая дисфункция.

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 клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [12, 15]. Для изучения функции эндотелия больным проводилась проба с реактивной гиперемией (проба с манжеткой или тест

Целермайра–Соренсена). После снятия манжеты о сохраненной функции эндотелия свидетельствует расширение плечевой артерии с локальным приростом кровотока на 10% и более (эндотелийзависимая вазодилатация). Отсутствие прироста кровотока или прирост эндотелийзависимой вазодилатации менее 5% рассматривают как показатель дисфункции эндотелия [8]. Для определения уровня эндотелина применялся иммуноферментный метод, набор Endotelin (1–21) EIA kit, кат.№: 103–0052, 96 проб, производитель: Biomedika (Австралия).

Результаты и обсуждение. При анализе отношения пиковых показателей Е/А, где Е — ранний диастолический пик, А — второй пик, образующийся в поздней диастоле во время сокращения предсердий, изменений его величин у больных СД по сравнению с контрольной группой не выявлено. Так, в группе больных СД отношение Е/А составляло $1,55 \pm 0,14$, в контрольной группе — $1,49 \pm 0,03$ ($p > 0,05$). Сравнивая показатели величины пика Е ($1,73 \pm 0,17$ м/с) с таковыми контрольной группы ($1,35 \pm 0,08$ м/с) и пика А ($1,46 \pm 0,19$ м/с) с контрольной группой ($0,9 \pm 0,08$ м/с) также достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализируя показатели длительности периода изоволюмической релаксации (IVRT), который был равен у больных СД $102,29 \pm 2,18$ мс, в сравнении с таковым в контрольной группе $82,33 \pm 1,32$ мс ($p < 0,05$), и время замедления (deceleration time DT) ЛЖ ($225,87 \pm 6,21$ мс) с таковым у лиц контрольной группы ($195,17 \pm 3,66$ мс) ($p < 0,05$), отмечалось их увеличение в группе больных с СД.

В настоящее время выделяют два варианта нарушения диастолической функции левого желудочка. Первый характеризуется увеличением пика А, что свидетельствует о нарушении релаксации левого желудочка. Другой тип графики потока — рестриктивный, который встречается у больных с более выраженным снижением податливости левого желудочка и характеризуется высоким пиком Е. Согласно данным рекомендациям выделения типов диастолической дисфункции, нами были сформированы три группы больных. Первая группа — пациенты с нормальными показателями — пиковые соотношения Е/А от 1,07 до 1,5 (24 человека), вторая — пациенты с нарушениями релаксации — показатель Е/А ниже 1 (20 человек) и третья — с нарушениями по рестриктивному типу, когда пиковые соотношения Е/А превышают 1,5 (26 человек).

Изменения диастолической функции по рестриктивному типу, который относится к более выраженным изменениям внутрисердечной гемодинамики, наблюдались у больных с наибольшей продолжительностью заболевания ($17,6 \pm 1,95$ лет) (табл. 1).

Таблица 1. Изменение пиков Е, А и Е/А у лиц с разной длительностью СД, $M \pm m$

Период исследования	Нормальные показатели (группа 1), $n = 24$	Нарушения релаксации (группа 2), $n = 20$	Нарушения по рестриктивному типу (группа 3), $n = 26$	Контроль
Длительность заболевания, годы	$9,83 \pm 1,46$	$17,6 \pm 1,95$	$14,1 \pm 1,72$	
Пик А, м/с	$1,36 \pm 0,09$ $p < 0,05$	$2,34 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$0,88 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$0,92 \pm 0,07$
Пик Е, м/с	$1,64 \pm 0,11$ $p > 0,05$	$1,28 \pm 0,13$ $p > 0,05$	$2,16 \pm 0,11$ $p < 0,05$	$1,35 \pm 0,08$
Е/А	$1,24 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,55 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$2,85 \pm 0,23$ $p < 0,05$	$1,49 \pm 0,03$

Примечание. $p < 0,05$ — достоверность различий с показателями в контрольной группе.

Таким образом, согласно нашим данным, у 46 (65,7%) из 70 больных СД 1 типа выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ, которая в настоящее время является маркером диабетической (метаболической) кардиомиопатии.

При анализе показателей диастолической функции в зависимости от длительности заболевания (табл. 2) мы установили, что при сравнительной характеристике показателей DT и IVRT достоверная разница с показателями контрольной группы выявлена в группе больных с длительностью заболевания СД от 6 до 10 лет и более 10 лет. Наиболее ранние достоверные изменения показателя DT выявлены у больных, страдающих СД более пяти лет. Интервал DT, который отражает скорость снижения градиента давления ЛП-ЛЖ, удлиняется при повышении давления в аорте и замедлении миокардиальной релаксации [12, 14]. Таким образом, мы можем предположить, что данные изменения присутствуют уже в начале заболевания СД, хотя клинически не проявляются. IVRT левого желудочка определяется скоростью релаксации миокарда и зависит от нагрузочных условий. Достоверное изменение IVRT отмечается у пациентов с длительностью заболевания СД более 5 лет.

Необходимо отметить, что нами выявлена достоверная разница всех показателей оценки диастолической функции: пиков E, A и их соотношения E/A, IVRT, а также DT, по сравнению с контрольной группой, только у больных с длительностью заболевания более 10 лет. Мы предполагаем, что это происходит за счет псевдонормализации пиковых величин в связи с изменением пика E за счет усугубления диастолической дисфункции и развития нарушений по рестриктивному типу.

Анализ сосудистой реактивности плечевой артерии подтверждает, что при исходном диаметре плечевой артерии у лиц контрольной группы $0,41 \pm 0,011$ см он увеличился после проведения пробы с манжеткой на $0,08 \pm 0,003$ см, что составило прирост диаметра на 18,2%. У пациентов с СД 1 типа исходный диаметр плечевой артерии составил $0,43 \pm 0,08$ см, после проведения пробы увеличился на $0,03 \pm 0,007$ см, что соответствовало увеличению диаметра артерии на 7,55%, ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение диаметра плечевой артерии на вызванную манжеткой ишемию было в 2,4 раза снижено у больных СД 1 типа по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о нарушении ответа эндотелия на ишемические стимулы, т. е. является отражением эндотелиальной дисфункции у больных СД. Более того, у 56 (80% от всех обследуемых) больных диаметр плечевой артерии во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, т. е. выявлена умеренная сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия.

Таблица 2. Величины показателей диастолической функции ЛЖ у лиц с разной длительностью СД, $M \pm m$

Показатели Эхо-КГ	Длительность заболевания			Контрольная группа (n = 30)
	до 5 лет (n = 12)	6–10 лет (n = 20)	более 10 лет (n = 38)	
E, м/с	$1,5 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$1,7 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$1,8 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$1,4 \pm 0,1$
A, м/с	$1,0 \pm 0,1$ $p > 0,05$	$1,3 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$1,7 \pm 0,1$ $p < 0,05$	$0,9 \pm 0,1$
E/A	$1,54 \pm 0,32$ $p > 0,05$	$1,32 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$1,08 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$1,50 \pm 0,03$
DT, мс	$196,9 \pm 15,4$ $p > 0,05$	$226,9 \pm 11,2$ $p < 0,05$	$234,4 \pm 9,4$ $p < 0,05$	$195,2 \pm 3,7$
IVRT, мс	$87,5 \pm 5,7$ $p > 0,05$	$99,3 \pm 4,6$ $p < 0,05$	$107,9 \pm 2,4$ $p < 0,05$	$82,3 \pm 1,3$

Примечание. $p < 0,05$ — достоверность различий с показателями в контрольной группе.

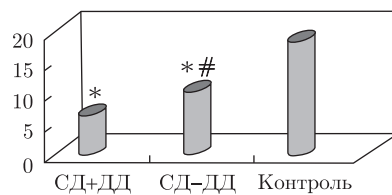


Рис. 1. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации (манжеточной пробы) (* $p < 0,05$ — достоверность различий СД + ДД по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ — достоверность различий СД-ДД по сравнению с контрольной группой)

С целью выяснения возможной роли эндотелиальной дисфункции в генезе диабетической кардиомиопатии у больных СД 1 типа пациенты, страдающие СД, были разделены на две группы: первую группу составили больные СД 1 типа с признаками диабетической кардиомиопатии, вторую — больные СД 1 типа с нарушениями диастолической функции. При сравнении сосудодвигательной функции нами установлено наличие достоверного ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации у больных с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных, не имеющих признаков диабетической кардиомиопатии — $6,24 \pm 0,24\%$ и $10,11 \pm 0,38\%$, соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1). Необходимо отметить, что во время проведения манжеточной пробы у 12 из 24 пациентов с СД 1 типа без признаков диастолической дисфункции диаметр увеличивался более чем на 10%, тогда как у пациентов с признаками диабетической кардиомиопатии только у двух больных из 46 пациентов (4,3%) сохранялась сосудодвигательная функция, т. е. диаметр во время проведения манжеточной пробы увеличивался более чем на 10%.

Таким образом, на основании приведенных данных мы можем говорить о том, что по сравнению 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 диабетической 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 исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [8]. 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 [8].

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.

Необходимо отметить, 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

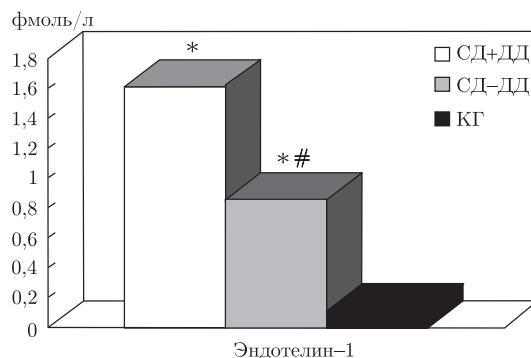


Рис. 2. Уровень эндотелина-1 у пациентов СД с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных СД без признаков диастолической дисфункции (* $p < 0,05$ — достоверность различий СД+ДД по сравнению с контрольной группой; $p^{\#} < 0,05$ — достоверность различий СД-ДД по сравнению с контрольной группой)

аналогичный показатель в группе больных СД без признаков диастолической дисфункции в два раза ($0,86 \pm 0,25$ фмоль/мл) ($p < 0,05$) и было в 13,4 раза выше, чем в контрольной группе, где уровень эндотелина-1 составил $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл (рис. 2).

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

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что у двух третей молодых больных, страдающих СД 1 типа, имеются признаки субклинической диастолической дисфункции ЛЖ, которая, по данным различных исследований, является маркером развития метаболической кардиомиопатии.

Полученные нами результаты свидетельствуют: нарушение диастолической функции миокарда появляется при длительности СД более пяти лет и прогрессирует с увеличением его длительности более 10 лет. Тяжесть изменений диастолической функции зависит от продолжительности заболевания. Выявленная связь выраженности диастолической дисфункции с длительностью заболевания сахарным диабетом 1 типа указывает на необходимость изучения внутрисердечной гемодинамики у больных с длительностью заболевания более пяти лет. Нами установлено, что у 66% молодых больных, страдающих СД 1 типа, отмечается субклиническая диастолическая дисфункция, являющаяся маркером диабетической кардиомиопатии. Основным фактором, ведущим 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).

1. Аронов Д. М. Кардиологическая реабилитация на рубеже веков // Сердце. — 2002. — № 3. — С. 123–125.
2. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. — Киев: Здоровье, 1998. — 320 с.
3. Кравченко В. И. Эпидемиология сахарного диабета, прогноз заболеваемости в Украине и вопросы профилактики // Эндокринология. — 1991. — Вып. 21. — С. 46–52.
4. Тронько М. Д., Ефимов А. С., Кравченко В. И., Паньків В. І. Епідеміологія цукрового діабету. — Київ: Вид. Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996. — 152 с.

5. Бондар П. Н. Сердце при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 1987. – **33**, № 4. – С. 77–81.
6. Литвиненко А. Ф., Зелинский Б. А. Диагностика и лечение патологии сердца при сахарном диабете. (Метод. рекоменд.). – Киев: Б. и., 1985 (1986). – 18 с.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач. – 1997. – № 9. – С. 5–14.
8. Brunner H., Cockcroft J. R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens. – 2005. – **23**. – P. 233–246.
9. Folsom A. R., Eckfeldt J. H., Weitzman S. et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity // Stroke. – 1994. – **25**. – P. 66–73.
10. Kannel C. W. et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study // JAMA. – 1997. – **258**. – P. 1183–1186.
11. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – Москва: Реальное время, 1999.
12. Кунцевич Г. И., Барабашкина А. В. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветного доплеровского картирования и импульсной доплерографии. – Москва: Медицина, 1998.
13. Затеищикова А. А., Затеищиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – **9**. – С. 68–80.
14. Кунцевич Г. И., Барабашкина А. В. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветного доплеровского картирования и импульсной доплерографии. – Москва: Медицина, 1998.
15. 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. – **39**. – P. 257–265.

НМАПО ім. П. Л. Шупика, Київ
 ГУ "Інститут ендокринології та обміну речовин"
 ім. В. П. Комиссаренко АМН України", Київ

Поступило в редакцію 16.07.2013

Член-кореспондент НАН України М. Д. Тронько, Ю. Б. Бельчина,
 Л. К. Соколова

Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих цукровим діабетом 1 типу

Наведено сучасні дані про роль ендотеліальної дисфункції в розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Нами встановлено, що у 2/3 молодих хворих, що страждають на ЦД 1 типу, відзначається субклінічна діастолічна дисфункція. Основним чинником, що веде до розвитку даних змін, є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується підвищеним рівнем вазоконстрикторних пептидів у плазмі крові (ендотеліну-1).

Corresponding Member of the NAS of Ukraine N. D. Tron'ko, Yu. B. Bel'china,
 L. K. Sokolova

The role of endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes

The article presents the current data on the role of endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. We found that 2/3 of young patients with type 1 diabetes have the subclinical diastolic dysfunction. The main factor leading to the development of these changes is endothelial dysfunction, which is accompanied by increased levels of vasoconstrictor peptides in plasma (endothelin-1).