

В.О. Сергієнко

ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Останніми роками з'явилися повідомлення про важливу роль біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм судин, у регуляції кровообігу, судинного тону, місцевих процесів гемостазу, проліферації та міграції клітин крові. Ендотелію судин належить значна роль у регуляції вазодилатації/вазоконстрикції, адгезії тромбоцитів, рості гладеньком'язових клітин (ГМК) судин [6, 9, 27]. Судинорозширювальна функція ендотелію забезпечується шляхом продукції ендотеліальних чинників релаксації (NO), ендотеліального гіперполяризуючого чинника, простагліцину I_2 , який пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, окислення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), блокує міграцію моноцитів, стимулює активатор плазміногену тканин, проявляє судинорозширювальну та антиоксидантну активність [21]. Порухення ендотеліальної функції спостерігаються за цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів [6, 12, 26], а ступінь дисфункції ендотелію корелює з тривалістю ЦД, рівнем ХСЛПНЩ і триацилгліцеринів (ТГ). У хворих на ЦД-2, ускладнений синдромом діабетичної стопи, виявлено підвищення вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) і прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), рівень яких зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Встановлено вірогідний прямий зв'язок між концентраціями ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ЕТ-1 [8]. У зниженні ендотелій-залежної вазодилатації певна роль належить активації утворення супероксидних радикалів і надмірній активності протеїнкінази-С, опосередкованій, ймовірно, гіперглікемією [8].

Наразі нейрогуморальна активація розглядається як один із найважливіших чинників формування та прогресування серцевої недостатності (СН). Разом із тим, внесок цілої низки чинників нейрогуморальної системи у віддалений прогноз у хворих із СН остаточно не доведено [6, 15]. Залишається дискусійним питання про значення ендотелінової системи у маніфестації СН, надто у пацієнтів, які не переносили інфаркту міокарда (ІМ), або у хворих із некоронарогенною патологією міокарда (МК), зокрема, діабетичною кардіоміопатією (ДКМП).

Гіперінсулінемія (ГІ) разом із периферичною резистентністю до інсуліну (ІР) є важливими чинниками виникнення метаболічного синдрому та ЦД-2 і, ймовірно, спри-

яють погіршенню чутливості до гормону, що виявляється у хворих із підвищеною концентрацією інсуліну у сироватці крові [6, 7, 9, 33]. Вважалося, що С-пептид є біологічно інертною сполукою, побічним продуктом біосинтезу інсуліну, але зараз встановлено, що він проявляє гормональну активність [28]. С-пептид може стимулювати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема, Na^+, K^+ -АТРазу в ізольованих нефроцитах [32]; MAP-кіназу у фібробластах та ендотеліоцитах (ЕТЦ) легень аналогічно активації протеїнкінази-С і PI3-кінази; ефекти NO в ендотеліоцитах *in vitro*, опосередковані індукцією надходження до клітини Ca^{2+} [28].

Важливу роль у розвитку хронічних проявів/ускладнень ЦД відіграє дисліпідемія, що характеризується помітним зростанням рівнів ТГ, ХСЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) і зниженням вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) [7]. За результатами низки досліджень, порушення ліпідного обміну виникають внаслідок наявності у таких хворих, поряд із гіперглікемією, ГІ, а її ступінь корелює зі ступенем дисліпідемії. Згідно з літературними даними, саме ГІ дає поштовх активації патофізіологічних процесів приєднання та розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7, 31].

Важлива роль у патогенезі ССЗ належить активації маркерів запального процесу. Зокрема, ГМК судин набувають здатності продукувати прозапальні медіатори, а також секретувати протеази та проліферувати [2]. Одним з основних напрямків досліджень патогенезу ДКМП за ЦД-2 є дослідження ролі імунокомпетентних клітин, чинників росту та хемоадгезійних молекул, медіаторів запального процесу і, надто, прозапальних цитокінів [3, 8, 16]. Зокрема, вважається, що прозапальні цитокіни, визначаючи стан структурних білків міофібрил і цитоскелета кардіоміоцита (КМЦ), впливають на процеси формування та/або прогресування СН [4]. До біохімічних маркерів пошкодження МК серед інших кардіоспецифічних білків відносять показники концентрації тропоніну 1 і міоглобіну (МГ) [10]. Міоглобін надходить у кров за будь-якого пошкодження, лізису ГМК міокарда, а за ІМ ступінь гіперміоглобінемії має пряму залежність від розмірів осередку некрозу [22].

Порушення функціонального стану ендотелію розглядають як маркер багатьох ССЗ: ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклеротичного пошкодження судин, а також ЦД [6, 8, 9]. Попри значну кількість праць, присвячених дослідженню показників дисфункції ендотелію (ДЕ) за ССЗ, багато аспектів даної проблеми далекі від свого розв'язання [15]. Зокрема, зв'язок між ІР, порушеннями ліпідного обміну та ДЕ у хворих на ЦД-2 із ДКМП вимагає подальшого дослідження.

Мета роботи — вивчити особливості та провести кореляційний аналіз між параметрами ІР, ліпідного обміну, показниками концентрації циркулюючого інсуліну, С-пептиду, лептину, високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP), ІЛ-8, чинника некрозу пухлин α (ЧНП- α), розчинної форми адгезійної молекули CD31/PECAM-1, ET-1 і МГ у сироватці крові хворих на ЦД-2 із діабетичною кардіоміопатією.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 48 хворих на ЦД-2 з ДКМП без артеріальної гіпертензії (АГ); 39 пацієнтів із ЦД-2 та АГ; 20 осіб із ЦД-2 без АГ і ДКМП; 19 хворих із діагнозом «гіпертонічна хвороба І стадія, І ступінь АГ» і фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту (ГТТ). З метою контролю отримано відомості про стан досліджуваних показників у 15 практично здорових людей аналогічного віку та ІМТ. Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД-2 проводили відповідно до рекомендацій Європейського бюро ВООЗ і IDF [19].

Верифікацію діагнозу ДКМП здійснювали на підставі наявності змін параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК за допомогою ехо-доплерокардіографії та ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ, визначення АТ (ДМАТ) та особливостей функціонального стану серцево-судинної системи і системи вегетативної регуляції [5, 6, 9, 18].

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК оцінювали ехокардіографічно за допомогою апарата «Siemens Sonoline Versa Plus» (ФРН). ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 (UTAS, Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях; Холтер-ЕКГ — за допомогою системи ЕКГ «ЕС-3Н» (Labtech, Угорщина). Тривалість запису складала 24 год. [18]. ДМАТ проводили за допомогою монітору АТ «ABPM-04» (Meditech, Угорщина).

Матеріалом дослідження була периферична венозна кров, отримана натще. Визначення HbA1c проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США); концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ) і С-пептиду у сироватці крові — за допомогою тест-наборів Immunotech Insulin IRMA, Immunotech

C-peptide, Immunotech Leptin (Чехія). У роботі використано метод ELISA. Визначення вмісту ET-1 і МГ проводили за допомогою комерційних наборів фірми DRG (США). Визначали індекс ІР (НОМА-ІР), QUICKI-індекс та індекс функції β -клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК). Розрахунок індексу НОМА-ІР проводили за формулою: $\text{НОМА-ІР} = G_0 \times \text{Ін}_0 / 22,5$, де G_0 — рівень глюкози плазми крові натще (ммоль/л); Ін_0 — вміст ІРІ у сироватці крові натще (мкМО/мл). Розрахунок індексу чутливості до інсуліну — Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) — $1 / (\log \text{Ін}_0 + \log G_0)$; НОМА-ФБК — $\text{Ін}_0 \times 20 / (G_0 - 3,5)$. Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками концентрації загального холестерину (ЗХС) і фракцій ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ і ХСЛПДНЩ, ТГ і коефіцієнта атерогенності (КА). Вміст ліпідів у сироватці крові визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі HUMANLAYER 2000. Визначення вмісту ХСЛПНЩ проводили розрахунковим методом за формулою W. Friedewald: $\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ХСЛПДНЩ})$ (ммоль/л), $\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ} \times 0,458$ (ммоль/л) або за формулою $\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ} : 2,18$ (ммоль/л). Інтегральний показник наявності атерогенної дисліпідемії (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова (1984): $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ}) / \text{ХСЛПВЩ}$.

Статистичний аналіз проводили варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стюдента і непараметричного критерію Wilcoxon. Для порівняльного аналізу відносних величин між різними групами обстежених використовували t-критерій Фішера згідно з аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0). Статистичне опрацювання матеріалу проведено методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартних пакетів Statistika, Foxbase, Exel [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у хворих на ЦД-2 із ДКМП і без верифікованої АГ гіперінсулінемія має найвищий ступінь. Зміни концентрації ІРІ супроводжувались аналогічною динамікою параметрів НОМА-ІР (табл. 1). Визначення індексу ІР за допомогою НОМА-алгоритмів дозволило підтвердити суттєве зниження чутливості до інсуліну у хворих на ЦД-2 порівняно з особами без ЦД, причому найбільш помітну ІР зареєстровано у хворих на ЦД-2 з ДКМП без верифікованої АГ. Підвищення рівня ІРІ супроводжувалося вірогідним зниженням індексу QUICKI (табл. 1).

Гіперінсулінемія та/або ІР, ожиріння, гіпертриацилгліцеринемія можуть впливати на показники інтервалу QTc і дисперсії QTc, результати автономних тестів, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTc шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігалось у практично здорових людей під час проведення ГТТ. Можливими

Рівні HbA1c, циркулюючого інсуліну, індексів інсулінової резистентності, концентрації ендотеліну-1 і міоглобіну в досліджуваних групах (M±m)

Показники	Контрольна група (n=15)	Хворі з ГХ і фізіологічним ГТТ (n=19)	Хворі на ЦД-2		
			без ДКМП та АГ (n=20)	із ДКМП без АГ (n=48)	із АГ (n=39)
	група 1	група 2	група 3	група 4	група 5
HbA1c (%)	5,5±0,16	5,6±0,09 p>0,05	6,9±0,12 p ₁ <0,001 p ₄ <0,001	7,0±0,09 p ₂ <0,001 p ₅ <0,001 p ₇ >0,05	7,2±0,1 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05
Інсулін (мкМО/мл)	11,23±0,67	16,31±0,55 p<0,001	18,04±0,56 p ₁ <0,001 p ₄ <0,05	31,23±0,47 p ₂ <0,001 p ₅ <0,001 p ₇ <0,001	23,9±0,36 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
НОМА-ФБК	140,03±10,34	174,93±9,72 p<0,05	132,86±13,52 p ₁ >0,05 p ₄ <0,05	190,0±6,33 p ₂ <0,001 p ₅ >0,05 p ₇ <0,001	158,71±11,07 p ₃ >0,05 p ₆ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ >0,05
НОМА-ІР	2,56±0,15	3,91±0,12 p<0,001	5,18±0,24 p ₁ <0,001 p ₄ <0,001	9,59±0,20 p ₂ <0,001 p ₅ <0,001 p ₇ <0,001	7,27±0,26 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
QUICKI	0,58±0,011	0,52±0,004 p<0,001	0,49±0,005 p ₁ <0,001 p ₄ <0,001	0,43±0,002 p ₂ <0,001 p ₅ <0,001 p ₇ <0,001	0,45±0,003 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
С-пептид (пмоль/л)	658,7±33,35	837,9±27,85 p<0,001	971,2±30,96 p ₁ <0,001 p ₄ <0,01	1573,9±33,24 p ₂ <0,001 p ₅ <0,001 p ₇ <0,001	1189,9±25,91 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
ЕТ-1 (нг/мл)	0,41±0,03	0,68±0,04 p<0,001	0,51±0,03 p ₁ <0,01 p ₄ <0,01	0,62±0,04 p ₂ <0,001 p ₅ >0,05 p ₇ <0,05	0,84±0,06 p ₃ <0,001 p ₆ <0,05 p ₈ <0,001 p ₉ <0,01
Міоглобін (нг/мл)	21,5±1,56	38,2±3,22 p<0,001	25,8±1,43 p ₁ >0,05 p ₄ <0,01	48,4±2,59 p ₂ <0,001 p ₅ <0,05 p ₇ <0,001	58,7±4,35 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,05

Примітка до табл. 1-3: вірогідність відмінностей: p — між групами 1 і 2; p₁ — між групами 1 і 3; p₂ — між групами 1 і 4; p₃ — між групами 1 і 5; p₄ — між групами 2 і 3; p₅ — між групами 2 і 4; p₆ — між групами 2 і 5; p₇ — між групами 3 і 4; p₈ — між групами 3 і 5; p₉ — між групами 4 і 5.

молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na⁺,K⁺-АТРази, утворення NO, пригнічення Ca²⁺-АТРази й активація Na⁺/H⁺ антипорту. Зменшення доступності NO *in vivo*, що спостерігається під час моде-

лювання гострої гіперглікемії у людей, ймовірно, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺ [7]. Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймо-

вірно, стимулює електричну нестабільність шлуночків, що призводить до високого ступеня ризику порушень чіткого біологічного ритму та виникнення синдрому «раптової» смерті [6].

Встановлено, що у хворих на ЦД-2 з ДКМП спостерігається найбільш значне збільшення вмісту С-пептиду (табл. 1). На ранніх стадіях атеросклерозу у тканині інтими судин, отриманих у хворих на ЦД, С-пептид, ГМК, моноцити/макрофаги та лімфоцити CD4⁺ топографічно розташовані поруч [23, 28]. Депозити С-пептиду виявлено у 100% випадків, інфільтрацію моноцитами — у 77%, лімфоцитами CD4⁺ — лише у 57%. Отримані результати свідчать, що депонування С-пептиду, можливо, передуює міграції у судинну стінку моноцитів і Т-клітин. На підставі цих результатів можна висунути гіпотезу, що на ранніх етапах атерогенезу С-пептид першим депонується у стінці судин, а потім, внаслідок процесів хемотаксису, акумулюються моноцити та лімфоцити CD4⁺ [28].

Відомо, що ендотелій є не лише найважливішою судинною структурою через анатомічно-стратегічну позицію між циркулюючою кров'ю і ГМК судин, але й джерелом низки медіаторів, регулюючих тонус судин, чинники росту, функцію тромбоцитів і процеси зсідання. Одним із найбільш важливих похідних ендотелію є ET-1, що виконує безліч різноманітних функцій, зокрема — регулює діяльність серцево-судинної системи [17].

Нами встановлено, що у хворих на ЦД-2 з ДКМП без верифікованої АГ спостерігається підвищення рівня ET-1 (табл. 1, рис. 1), що можна вважати раннім, чутливим маркером приєднання ДКМП і класифікувати як субклінічну стадію діабетичної кардіоміопатії. Це дозволило нам модифікувати та доповнити існуючу класифікацію ДКМП [24] таким чином.

1. *Субклінічна стадія діабетичної кардіоміопатії.* Ініціюється гіперглікемією та характеризується метаболічними порушеннями, зокрема, зменшенням вмісту GLUT-4, зростанням рівня вільних жирних кислот (ВЖК), дефіцитом карнітину, змінами гомеостазу Ca²⁺, ІР. Патологічні зміни структури МК на цій стадії незначні (зберігаються фізіологічні параметри товщини стінок і маси лівого шлуночка (ЛШ) або виявляються субструктурні зміни КМЦ). Ця стадія характеризується приєднанням дисфункції ендотелію.

2. *Стадія функціональних змін.* Порушення транспорту Ca²⁺ і метаболізму ВЖК можуть зумовлювати розвиток апоптозу та некрозу КМЦ, підвищення рівня ангіотензину II, TGF-β1, і, ймовірно, помірну діабетичну автономну нейропатію серця, що спричиняє пошкодження КМЦ, їх загибель, фіброз і призводить до порушення трансмітральних потоків, зниження фракції викиду. Характеризується зростанням гіперінсулінемії, ІР, лептинорезистентності, наявністю дисліпидопрофілемії. Одна з провідних

ролей у патогенезі належить активації запального процесу, що виявляється збільшенням концентрації hsCRP, ЧНП-α, розчинної форми адгезивної молекули CD31/PECAM-1. Гістологічно ця стадія ДКМП характеризується переважно міжклітинною гіпертрофією та фіброзом МК. Шляхом доплер-ехо-КГ діагностують помірні зміни структури (розміри камер, товщина стінки, маса міокарда ЛШ помірно збільшені або залишаються в межах норми). Приєднується початкова стадія діастолічної дисфункції ЛШ. Судинні пошкодження МК зазвичай не суттєві.

3. *Стадія функціонально-органічних змін.* Прогресування порушень метаболізму, розвиток фіброзу МК проявляються мікросудинними змінами. Ця стадія ДКМП характеризується структурно-функціональними змінами, що, ймовірно, супроводжуються періодичним спазмом. Структуру і функції МК значно порушено (розвивається гіпертрофія стінок, у подальшому — дилатація камер, збільшується маса ЛШ, прогресує діастолічна дисфункція ЛШ). Характеризується «виснаженням» підшлункової залози з пригніченням продукції ендогенного інсуліну. Розвиток деструктивних змін супроводжується руйнуванням КМЦ зі збільшенням концентрації міоглобіну у сироватці крові. Прогресує ендотеліальна дисфункція. Діабетична кардіоміопатія на цій стадії часто супроводжується артеріальною гіпертензією та раннім розвитком ішемічної хвороби серця.

Ендотеліни — це група поліпептидів, що складається з трьох ізомерів (ET-1, ET-2 і ET-3), які мають певні відмінності в амінокислотній послідовності. Основний механізм дії ET полягає у вивільненні Ca²⁺, що викликає: а) стимуляцію всіх фаз гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і завершуючи утворенням червоного тромбу; б) скорочення та диференціювання ГМК судин, що супроводжується вазоконстрикцією [17].

Синтез ET посилюють тромбін і тромбоцити. ET, у свою чергу, викликають адгезію й агрегацію тромбоцитів. Найактивніший ізомер — ET-1 — утворюється не лише в ЕТЦ, але і в ГМК, нейронах, глії, мезенгіальних клітинах нирок, печінці та інших органах. ET-1 причетний до низки патологічних процесів (ІМ, порушення ритму серця, АГ, атеросклероз тощо) Ефекти ET визначаються і властивостями рецепторів, з якими з'єднується ET. Приєднання ET до рецепторів А супроводжується пригніченням синтезу NO у судинах і вазоконстрикцією; до рецепторів В-1 — вазодилатацією (гальмується утворення цАМФ і посилюється синтез NO) [4].

Доведено, що в низьких концентраціях ET-1 справляє вазодилаторну, а у високих — вазоконстрикторну дію, а також проявляє мітогенний ефект відносно ГМК і фібробластів. Вазоконстрикторний і метаболічний (зокрема, хроно- та інотропні) ефекти ET-1, а також потенціювання диференціації тканин реалізуються за допомогою

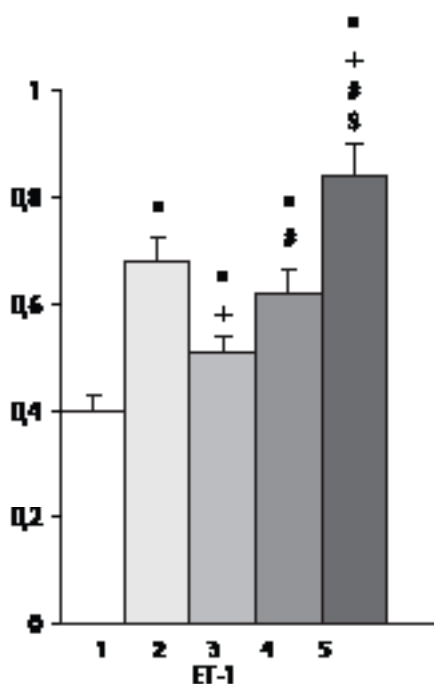


Рис. 1. Показники концентрації ендотеліну-1 в обстежених хворих.

Примітка до рис. 1-2: 1 — контрольна група; 2 — хворі з ГХ і незмінним ГТТ; 3 — пацієнти з субклінічною стадією ДКМП; 4 — хворі на ЦД-2 з функціональною стадією ДКМП; 5 — хворі на ЦД-2 з функціонально-органічною стадією ДКМП. Різниця є вірогідною відносно: * — контрольної групи; + — групи 2; # — групи 3; \$ — групи 4.

активації двох типів рецепторів (ETA і ETB). Останні є практично в усіх відділах кровоносного русла. ETA-рецептори розташовані на мембрані ГМК, а ETB-рецептори — на поверхні ЕТЦ. Обидва типи рецепторів експресуються в КМЦ. У фізіологічних умовах в артеріях дрібного та середнього калібру домінує експресія ET-рецепторів. В експериментальних і клінічних дослідженнях виявлено підвищення рівня ET-1 у плазмі крові за хронічної СН. Встановлено, що за СН, яка розвинулася внаслідок КМП або ІМ, продукція ET-1 у МК значно перевищувала фізіологічні показники, а ступінь продукції ET-1 і спорідненість ET-рецепторів асоціювалась зі ступенем тяжкості СН. Експериментально встановлено, що підвищення пулу ET-1 у МК сприяє формуванню дисфункції ЛШ із залученням Ca^{2+} -залежних механізмів. Існує негативний зв'язок між вмістом ET-1 у тканинах і ступенем ретенції Ca^{2+} у саркоплазматичному ретикулумі КМЦ [1].

Більшість спостережень підтверджують факт значного підвищення концентрації ET-1 у сироватці крові хворих із маніфестною СН, що перенесли ІМ. Абсолютне значення вмісту гормону у сироватці крові є валідним прогностичним чинником виживання пацієнтів із ІМ і СН. Існує декілька досить аргументованих міркувань щодо причин підвищення рівня ET-1 у крові й тканинах хворих із СН.

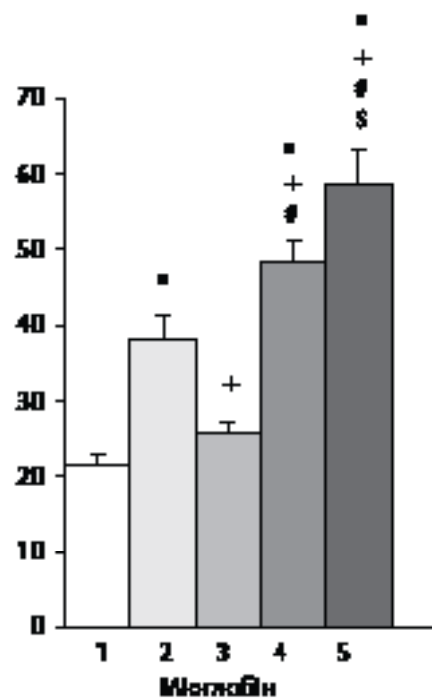


Рис. 2. Показники концентрації міоглобіну в обстежених хворих.

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 за дисфункції ЛШ корелює зі ступенем тяжкості захворювання, механізм цієї еволюції та його реальне значення остаточно не з'ясовано. У цілому, існуючі сьогодні дані не дозволяють дійти однозначного висновку щодо значення надмірної продукції ET-1 у патогенезі СН. Разом із тим, результати численних досліджень свідчать, що концентрація ET-1 у сироватці крові пацієнтів із СН, незалежно від її етіології може перевищувати фізіологічні значення у 2-3 рази. Надмірний рівень ET-1, аналогічно показникам концентрації норадреналіну у сироватці крові, є найважливішим маркером негативного віддаленого прогнозу СН, що асоціюється з високим ризиком смерті, погіршенням клінічного стану хворих і необхідністю частих госпіталізацій [1, 10, 15].

Виявлено кореляційну залежність сироваткового рівня ET-1 від показників тиску у правому і лівому шлуночках. Можливим поясненням може бути гіпотеза, що збільшення тиску наповнення МК, розширення його порожнин, а також судин легень є стимулами утворення та секреції пептиду. Підтвердженням цієї концепції є наявність чіткої кореляції між циркулюючим ET-1 і легеневою гіпертензією. Крім того, припускають, що підвищений венозний тиск є важливим гемодинамічним стимулом вивільнення ET-1. Висловлюється думка, що у пізній період ІМ підвищена концентрація ET-1 віддзеркалює площу та глибину ураження МК і, очевидно, ступінь при-

гнічення діяльності МК, а також розвитку ускладнень. Визначення концентрації циркулюючого ET-1 у хворих із неускладненим перебігом ІМ показало, що вміст пептиду підвищувався у першу добу захворювання, зберігався на цьому рівні у гострий період із подальшим зниженням у підгострий. Результати проведеного дослідження дозволили дійти висновку, що ET-1 належить важлива роль у виникненні, розвитку і наслідках ІМ [15]. Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо ролі ET-1 у патофізіологічних механізмах СН, більшість дослідників погоджуються з тим, що ET-1 має здатність активувати локальні автопаракринні системи значно швидше, ніж інші циркулюючі сполуки (катехоламіни, ангіотензин II, альдостерон і вазопресин) [15].

У хворих на ЦД-2 з функціонально-органічною стадією ДКМП рівень міоглобіну виявився найвищим (табл. 1, рис. 2).

Вивчення концентрації тропоніну I і МГ у сироватці крові дітей із ХСН продемонструвало певні зміни вмісту

кардіоспецифічних білків, обумовлені експресією ЧНП- α , ІЛ-2 і ІЛ-6. Виявлено суттєве збільшення рівня тропоніну I у дітей із недостатністю кровообігу (НК) II Б-III ст. За зниження рівня білків МК, що може бути наслідком посилення катаболізму структурних і транспортних білків у результаті гіперпродукції ІЛ-2 і ІЛ-6, у хворих із ранніми стадіями НК рідко розвивається гострий коронарний синдром і пов'язаний із ним ІМ. Ці результати є підтвердженням концепції про механізми розвитку СН, яка ґрунтується на уявленні про імунну активацію та загибель КМЦ як маркери несприятливого прогнозу і формування дисфункції ЛШ [10]. Значне підвищення концентрації тропоніну I і МГ може свідчити про загибель КМЦ і вихід кардіоспецифічних білків у циркуляцію. Не виключено, що цитокіни відіграють важливу роль у прогресуванні СН, визначаючи інтенсивність процесів ремоделювання МК за допомогою регулювання активності апоптозу та наступного замісного фіброзу в МК, що є причиною пору-

Таблиця 2

Показники ліпідогам в обстежених групах хворих (M $\pm$ m)

Показники	Контрольна група (n=15)	Хворі з ГХ і фізіологічним ГТТ (n=19)	Хворі на ЦД-2		
			Субклінічна стадія ДКМП (n=20)	Функціональна стадія ДКМП (n=48)	Функціонально- органічна стадія ДКМП
	група 1	група 2	(n=39)	група 4	група 5
ЗХС (ммоль/л)	4,34 $\pm$ 0,22	4,97 $\pm$ 0,48 p>0,05	4,66 $\pm$ 0,17 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	5,02 $\pm$ 0,15 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₇ >0,05	6,44 $\pm$ 0,28 p ₃ <0,001 p ₆ <0,05 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
ТГ (ммоль/л)	1,21 $\pm$ 0,15	1,37 $\pm$ 0,09 p>0,05	1,48 $\pm$ 0,11 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	2,48 $\pm$ 0,13 p ₂ <0,001 p ₃ >0,001 p ₇ >0,001	2,53 $\pm$ 0,13 p ₃ <0,001 p ₆ <0,05 p ₈ <0,01 p ₉ >0,05
ХСЛПНЩ (ммоль/л)	2,54 $\pm$ 0,19	3,18 $\pm$ 0,08 p<0,01	2,89 $\pm$ 0,14 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	2,91 $\pm$ 0,12 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₇ >0,05	4,23 $\pm$ 0,25 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001
ХСЛПВЩ (ммоль/л)	1,24 $\pm$ 0,08	1,16 $\pm$ 0,07 p>0,05	1,08 $\pm$ 0,08 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	0,98 $\pm$ 0,03 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05 p ₇ <0,05	0,95 $\pm$ 0,04 p ₃ <0,01 p ₆ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ >0,05
ХСЛПДНЩ (ммоль/л)	0,56 $\pm$ 0,07	0,63 $\pm$ 0,04 p>0,05	0,68 $\pm$ 0,05 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	1,14 $\pm$ 0,06 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₇ <0,001	1,16 $\pm$ 0,06 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ >0,05
КА	2,71 $\pm$ 0,32	3,48 $\pm$ 0,22 p>0,05	3,39 $\pm$ 0,19 p ₁ >0,05 p ₄ >0,05	4,19 $\pm$ 0,16 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05 p ₇ <0,01	6,22 $\pm$ 0,41 p ₃ <0,001 p ₆ <0,001 p ₈ <0,001 p ₉ <0,001

шення структури і неспроможності скоротливого апарату МК в умовах прогресування хронічної СН [10]. Показано, що концентрація тропоніну I і МГ у сироватці крові корелює зі ступенем дисфункції МК. Визначено залежність вмісту тропоніну I і МГ від рівня ЧНП- α , ІЛ-2 і ІЛ-6, а аналіз вмісту ЧНП- α , ІЛ-2 і ІЛ-6, тропоніну I і МГ у сироватці крові виявив тісну кореляційну залежність їх концентрацій від ступеня ехокардіографічних змін міокарда [10].

У таблиці 2 наведено показники ліпідного обміну в обстежених хворих.

Відповідно до отриманих нами результатів, у хворих на ЦД-2 з функціонально-органічною стадією ДКМП діагностовано ІІ В тип гіперліпопротеїнемії (підвищення рівня ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, зниження рівня ХСЛПВЩ). Встановлено зростання показників КА, що разом із вищевказаними змінами свідчить про значний ризик розвитку атеросклерозу, надто коронарних артерій. У хворих на ЦД-2 з функціональною стадією ДКМП діагностовано ІV тип гіперліпопротеїнемії, відзначено зростання КА (табл. 2).

Отримані результати дозволяють стверджувати, що ризик розвитку ССЗ вищий серед пацієнтів із ЦД-2 з функціональною та функціонально-органічною стадіями ДКМП порівняно з хворими на ЦД-2 із субклінічною стадією ДКМП. Розвиток дисліпідемії за ЦД-2 пов'язано з гіперглікемією і ІІ, що обумовлює формування характерної «ліпідної тріади» [6, 20, 29, 30]. Отже, для запобігання розвитку і прогресуванню макро- та мікроангіопатій пацієнти із ЦД-2 потребують більш ранньої та агресивної ліпідокорегуючої терапії.

У таблиці 3 наведено показники концентрації деяких чинників системного запалення у досліджуваних групах.

Відомо, що С-реактивний білок — ключовий медіатор

запального процесу, який справляє пряму пошкоджуючу дію на ендотелій, активує фагоцитоз, бере участь в активації білків системи комплементу, реакціях імунного контролю, появі змінених антигенів, ушкоджених клітин і/або клітин, які зазнали апоптозу. СРП стимулює виділення низки прозапальних цитокінів, молекул адгезії, які залучають моноцити у ділянку запального процесу. Отримано переконливі дані, що навіть незначне збільшення концентрації СРП віддзеркалює субклінічне запалення стінки судин [28]. Головна властивість ІЛ-8 полягає у стимуляції скерованої міграції нейтрофілів. Крім того, ІЛ-8 викликає збільшення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} , полімеризацію актину, зміну форми нейтрофілів та їх дегрануляцію з викидом лактоферину, мієлопероксидази. ІЛ-8 може належати провідна роль у механізмах розвитку пошкодження тканин за гіпоксії з наступною реперфузією [32]. Зміни концентрації PECAM-1 є важливим імуногістохімічним маркером стану ангиогенезу. Відомо, що процес міграції лейкоцитів в осередок запалення проходить у три стадії, одна з яких — транспорт лейкоцитів під впливом PECAM-1 [30]. Посилення продукції ІЛ-2 і ІЛ-6 є однією з причин збільшення синтезу ЧНП- α [10]. У цьому випадку ЧНП- α може розглядатися як автокринний учасник дисфункції МК за гіпоксії. ЧНП- α , ІЛ-2 і ІЛ-6 належить важлива роль у процесах гіперкоагуляції, порушенні регулювання судинного тону, формуванні ендотеліальної дисфункції [10, 13]. Причиною збільшення вмісту цих цитокінів можуть бути системна гіпоксія та запальний синдром, що виявляються за значного дефекту мікроциркуляції [10, 11].

Отримані нами результати зумовлюють необхідність подальшого вивчення особливостей взаємозв'язків між гіперінсулінемією, параметрами ІР, гіперлептинемією,

Таблиця 3

Рівні деяких чинників системного запалення у досліджуваних групах ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=15)	Хворі з ГХ і фізіологічним ГТТ (n=19)	Хворі на ЦД-2		
			Субклінічна стадія ДКМП (n=20)	Функціональна стадія ДКМП (n=48)	Функціонально- органічна стадія ДКМП (n=39)
	група 1	група 2	група 3	група 4	група 5
hsCRP (мг/л)	0,51 $\pm$ 0,07	0,72 $\pm$ 0,32 p>0,05	1,65 $\pm$ 0,26 p<0,01 p ₁ <0,05	4,73 $\pm$ 0,34 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,49 $\pm$ 0,32 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
ІЛ-8 (пг/мл)	3,85 $\pm$ 0,27	4,37 $\pm$ 0,23 p>0,05	6,09 $\pm$ 0,57 p<0,01 p ₁ <0,01	11,77 $\pm$ 0,66 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,97 $\pm$ 1,37 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
CD31/PECAM-1 (нг/мл)	9,69 $\pm$ 0,78	16,97 $\pm$ 0,82 p<0,001	17,95 $\pm$ 0,87 p<0,001 p ₁ >0,05	29,82 $\pm$ 1,16 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	22,6 $\pm$ 1,05 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

чинниками запального процесу, порушеннями ліпідного обміну, функцією ендотелію, ультраструктурними та функціональними змінами за ДКМП, що дасть можливість поліпшити ранню діагностику та оптимізувати шляхи корекції метаболічних і структурних порушень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2-го типу з функціональною стадією ДКМП спостерігається значніше підвищення концентрації імунореактивного інсуліну, С-пептиду у сироватці крові, збільшення НОМА-індексу та зменшення QUICKI-індексу. Виявлено кореляційний взаємозв'язок між концентрацією ТГ і параметрами інсулінової резистентності.

2. У хворих із субклінічною стадією ДКМП відбувається значне підвищення концентрації ET-1, що можна вважати раннім, чутливим маркером приєднання ДКМП.

3. У хворих на ЦД-2 з функціональною стадією ДКМП діагностовано IV тип гіперліпопротеїнемії (збільшення концентрації ТГ, ХСЛПДНЩ, КА за нормального та/або підвищеного рівня ЗХС і фізіологічних показників ХСЛПНЩ), а у пацієнтів із ЦД-2 і функціонально-органічною стадією ДКМП — II B тип гіперліпопротеїнемії, що свідчить про суттєвий ризик розвитку атеросклерозу, надто коронарних артерій.

4. Функціональна стадія ДКМП у хворих на ЦД-2 поєднується з більшим підвищенням концентрації hsCRP, ЧНП-α, розчинної форми адгезійної молекули CD31/PECAM-1 у сироватці крові, а приєднання АГ, функціонально-органічної стадії ДКМП супроводжується значнішим збільшенням вмісту ІЛ-8, ендотеліну та міоглобіну.

5. У хворих на ЦД-2 з ДКМП наявний тісний взаємозв'язок між гіперінсулінемією, ІР, С-пептидом, гіперлептинемією, порушеннями ліпідного обміну, чинниками запального процесу, концентрацією ET-1 і міоглобіну, тобто складовими метаболічного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визир В.А. Роль ендотеліна-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Б. Березин // Укр. мед. час. — 2003. — Т. VI/V, N 3 (35). — С. 5-16.
2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. — К.: Наукова думка, 1998. — 319 с.
3. Гитель Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза [Текст] / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клин. мед. — 2006, Вып. 6. — N 1. — С. 10-16.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. — 2001. — N 2. — С. 50-58.
5. Горихова С.Г. Суточное мониторирование артериального давления. Особенности у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / С.Г. Горихова, Е.Г. Старостина, А.А. Аракелянц. — М.: НЬЮДИАМЕД, 2006. — 51 с.
6. *Діабетична кардіоміопатія: патогенез, діагностика, лікування, профілактика: методичні рекомендації* / укл.: О.О. Сергієнко, А.М. Урбанович, В.О. Сергієнко. — К., 2007. — 24 с.
7. *Діабетична кардіоміопатія* / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов, Д.А. Єфімов, В.О. Сергієнко. — Львів. — Київ: «Кварт», 2007. — 341 с.
8. Заремба В.С. Уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы, и их коррекция / В.С. Заремба // Хірургія України. — 2008. — N 3 (27). — С. 27-32.
9. Зубкова С.Т. Сердце при эндокринных заболеваниях / С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. — К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. — 200 с.
10. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Шматкова, Т.В. Бершова, Е.Н. Басаргива [и др.] // Педиатрия. — 2008. — T. 87, N2. — С. 6-10.
11. Князева Л.А. Провоспалительные цитокины и эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета типа 2 / Л.А. Князева // Иммунология. — 2005. — N 3. — С. 175-177.
12. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией / Н.В. Аминев, М.Т. Сальцева, О.В. Занозина [и др.] // Пробл. эндокринол. — 2002. — T. 48, N 4. — С. 27-31.
13. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг і гемостаз. — 2003. — N2. — С. 4-15.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
15. Пивовар С.Н. Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда / С.Н. Пивовар // Укр. мед. часопис. — 2000. — T. VII/VIII, N 4 (18). — С. 140-143.
16. Ломаковский А.Н. Противовоспалительное и антиоксидантное действие симвастатина у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца / А. Н. Ломаковский // Новости медицины и фармации. — 2008. — №15 (252). — С. 6 — 8.
17. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. — 2003. — N 7. — С. 11-21.
18. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. — 2-е изд. — М.: Медпрактика — М, 2003. — 340 с.
19. Международная диабетическая федерация. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа // Therapia. — 2006. — T. 3, N1. — С. 5-10.
20. Сергієнко В. О. Кардіоміопатія при цукровому діабеті 2 типу: значення гіперінсулінемії, гіперС-пептидемії, гіперлептинемії та факторів запального процесу. І. Кардіоміопатія при цукровому діабеті 2 типу: значення гіперінсулінемії, гіперС-пептидемії та гіперлептинемії / В.О. Сергієнко // Клін. ендокринол. та ендокрин. хірургія. — 2009. — N 3 (28). — С. 17-22.
21. Сергієнко О.О. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власні спостереження) / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. АМН України. — 2002. — T. 8, N 3. — С. 487-506.

22. *Современные методы диагностики функций миокарда в детском возрасте* / А.И. Смиян, Ю.А. Мозговая, Е.А. Смиян, А.С. Хилько // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2009, Т. 2, N 2. — С. 152–158.
23. *C-Peptide and Atherogenesis: C-Peptide as a Mediator of Lesion Development in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus?* / N. Marx, D. Walter // *Experimental Diabetes Research*. — 2008. — Vol. 10, N 10. — P. 1115–1120.
24. *Fang Zhi You. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications* / Zhi You Fang, Johannes B. Prins, Thomas H. Marwick // *Endocrine Reviews*. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 543–567.
25. *HOMA insulin sensitivity index and the risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in the general population: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AusDiab) study* / E.L.M. Barr, A.J. Cameron, B. Balkau [et al.] // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, N 1. — P. 78–88.
26. *Kinley S. Endothelial function and coronary artery disease* / S. Kinley, P. Libby, P. Cam // *Cur. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12, N 1. — P. 383–389.
27. *Luscher T.F. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs* / T.F. Luscher, M. Barton // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, N 4. — P. 2434–2440.
28. *Marx N. C-Peptide and Atherogenesis: C-Peptide as a Mediator of Lesion Development in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus?* / N. Marx, D. Walter // *Experimental Diabetes Research*. — 2008. — Vol. 2008, N 10. — P. 1115–1120.
29. *Savage D.B. Disorders lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance* / D.B. Savage, K.F. Peterson, G.I. Shulman // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87, N 1. — P. 507–520.
30. *Sowers J.R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis* / J. R. Sowers, P.S. Sowers, J.D. Peuler // *J. Lab. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 123, N 2. — P. 647–652.
31. *Standl E. A new look at the heart in diabetes mellitus* / E. Standl, O. Schnell // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43, N12. — P. 1455–1469.
32. *Wahren J. C-peptide is a bioactive peptide* / J. Wahren, K. Ekberg, H. Jörnvall // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50, N 3. — P. 503–509.
33. *Wendelhag I. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation, insulin resistance and the metabolic syndrome in 60-year old men* / I. Wendelhag, B. Fagerberg, J. Hulthe // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 252, N 1. — P. 305–313.

РЕЗЮМЕ

Значение эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена в патогенезе кардиомиопатии при сахарном диабете 2-го типа

В.А. Сергиенко

Целью работы было изучение инсулинорезистентности, липидного обмена, концентрации циркулирующего инсулина, С-пептида, лептина, высокочувствительного С-реактивного протеина, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α , растворимой адгезивной молекулы CD31/PECAM-1 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической кардиомиопатией. Установлено, что у больных СД-2 с функциональной стадией ДКМП наблюдается более выраженное увеличение концентрации ИР и С-пептида в сыворотке крови, НОМА-

индекса, уменьшение QUICKI-индекса. Обнаружена корреляционная взаимосвязь между концентрацией ТГ и параметрами инсулинорезистентности. У больных СД-2 с субклинической стадией ДКМП выявлено значительное увеличение концентрации эндотелина-1, что можно рассматривать как ранний, чувствительный маркер присоединения ДКМП. Для пациентов с функциональной стадией ДКМП характерен IV тип гиперлипидопроteinемии, а для больных СД-2 с функционально-органической стадией ДКМП — II B тип гиперлипидопроteinемии, что свидетельствует о выраженном риске развития атеросклероза, особенно коронарных артерий. Функциональная стадия ДКМП у больных СД-2 сочетается с более выраженным увеличением концентрации hsCRP, ФНО- α , растворимой формы адгезивной молекулы CD31/PECAM-1 в сыворотке крови, а присоединение АГ и функционально-органической стадии ДКМП сопровождается более значительным увеличением содержания ИЛ-8, эндотелина-1 и миоглобина. У больных СД-2 с ДКМП существует тесная взаимосвязь между гиперинсулинемией, ИР, С-пептидом, гиперлептинемией, нарушениями липидного обмена, факторами воспаления, концентрацией ЭТ-1 и миоглобина, т.е. компонентами метаболического синдрома.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, инсулин, С-пептид, инсулиновая резистентность, эндотелин-1, миоглобин, С-реактивный протеин, провоспалительные цитокины, липиды.

SUMMARY

The value of endothelial dysfunction and lipid disorders for cardiomyopathy pathogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus

V. Serhiyenko

The aim of this study was to investigate the features of circulation insulin, C-peptide, leptin, lipids, hs-CRP, TNF- α , IL-8, soluble adhesion molecule CD31/PECAM-1 concentrations, parameters of insulin resistance and correlation between them in type 2 diabetes mellitus patients (DM) with cardiomyopathy. It was established a considerable increase of circulation insulin, C-peptide, concentrations in blood plasma, HOMA — insulin resistance and decrease of QUICKI-indexes in patients with type 2 DM and functional stage of diabetic cardiomyopathy. Correlation between triglycerides concentrations and parameters of insulin resistance was found. Concentration of endothelin-1 was increased in patients with type 2 DM and subclinical diabetic cardiomyopathy that could be estimate as early marker of diabetic cardiomyopathy. In patients with Type 2 DM and functional stage of diabetic cardiomyopathy type IV of dyslipoproteinemia, in patients with Type 2 DM and functional-organic stage of diabetic cardiomyopathy IIB type of dyslipoproteinemia, that could be evidence of high risk of atherosclerosis, especially of coronary vessels, was found. It was established a considerable increase of hs-CRP, TNF- α , soluble adhesion molecule CD31/PECAM-1 in patients with type 2 DM and functional stage of diabetic cardiomyopathy, IL-8, endothelin-1 and myoglobin in patients with type 2 DM and functional-organic stage of diabetic cardiomyopathy. Correlation between hyperinsulinemia, parameters of insulin resistance, C-peptide, hyperleptinemia, dyslipoproteinemia, inflammation factors, endothelin-1 and myoglobin (metabolic syndrome factors) was found.

Key words: diabetic cardiomyopathy, insulin, C-peptide, insulin resistance, endothelin-1, myoglobin, inflammation factors, lipids.

Дата надходження до редакції 20.02.2010 р.