

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ТА ТИПУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Н.В. Пашковська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Для визначення ступеня прояву ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію порівняно з пацієнтами, що страждають на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу, вивчалися показники кількості циркулюючих у крові десквамованих ендотеліоцитів та ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії. Встановлено, що при дисциркуляторній енцефалопатії недіабетичного генезу відбувається посилення процесів десквамації судинного ендотелію із зниженням ендотеліозалежної вазодилатації пропорційно стадії розвитку енцефалопатії. У пацієнтів з діабетичною енцефалопатією десквамація судинного ендотелію здійснюється більш інтенсивно, ніж при дисциркуляторній енцефалопатії недіабетичного генезу, що супроводжується більш вірогідним зниженням показників ендотеліозалежної вазодилатації і поглиблюється зі стадією розвитку енцефалопатії. Прояви ендотеліальної дисфункції більш суттєві при цукровому діабеті типу 2.

ВСТУП

На сьогоднішній день надзвичайно актуальним є питання своєчасної діагностики та лікування доінсультної патології головного мозку, ранніх і навіть початкових форм цереброваскулярних захворювань, коли патологічні процеси ще зворотні, що дозволить надовго зберегти людині активну життєдіяльність і можливість віддалити ризик виникнення мозкового інсульту [1].

Загальновідомо, що однією з провідних причин цереброваскулярної патології є цукровий діабет (ЦД), оскільки хронічна гіперглікемія сприяє виникненню комплексу метаболічних та судинних змін головного мозку, що прийнято називати діабетичною енцефалопатією [3]. Під останньою розуміють стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються неврозоподібними й психоподібними дефектами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою [2, 3].

Більшість авторів зазначають, що однією з найважливіших ланок патогенезу хронічних ускладнень ЦД є пошкодження судинного ендотелію, вивченню окремих механізмів якого присвячено багато праць [4, 8, 9, 12]. Водночас питання залежності ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію від стадії та типу основного захворювання залишається поза увагою дослідників. Крім того, не здійснювалася порівняльна оцінка ендотеліальних порушень при енцефалопатіях діабетичного та недіабетичного генезів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати особливості ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання порівняно з пацієнтами, що страждають на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 37 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу (1-ша група), 66 пацієнтів з діабетичною

енцефалопатією (2-га група), що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні та 16 практично здорових осіб (контрольна група).

ДЕ було встановлено у 32 хворих на ЦД типу 1 (1-ша група) та у 34 пацієнтів з ЦД типу 2 (2-га група). Серед хворих на ЦД типу 1 у 11 було діагностовано діабетичну енцефалопатію I стадії, у 12 – II, у 9 – III. Пацієнти з ЦД типу 2 були представлені 12 хворими з I стадією захворювання, 13 - з II, 9 – з III.

Діагноз енцефалопатії встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магніторезонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

Для визначення ступеня прояву ендотеліальної дисфункції вивчалися показники кількості циркулюючих у крові десквамованих ендотеліоцитів та ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії.

Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом J. Hladovec [10] у модифікації Н.Н. Петрищева та співавт. [5]. Забір крові проводився вранці між 8-ю і 9-ю годинами ранку. Кров брали натще, з ліктьової вени, самоплином.

ЕЗВД оцінювали за даними тесту Целермаєра - Соренсена із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії (система "EnVisor HD" (Philips, USA) плечової артерії у стані спокою та при реактивній гіперемії [6, 11].

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що десквамація ендотеліоцитів відбувалася як у групі практично здорових осіб, так і в групі пацієнтів, що страждають на енцефалопатії різного генезу (табл.1).

У практично здорових осіб процес десквамації ендотелію був виражений помірно і розцінювався нами як нормальний фізіологічний процес очищення інтими судинної стінки від пошкоджених клітин.

У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу (табл. 1) відбувалося зростання кількості злущених ендотеліоцитів у крові у 2,7 рази порівняно із контролем з високим ступенем вірогідності ($P < 0,001$). Слід зауважити, що посилення процесів злущування ендотелію зареєстровано вже на I стадії захворювання ($P < 0,001$).

У хворих на енцефалопатію II стадії десквамація ендотеліальних клітин була вірогідно більш помітною порівняно із пацієнтами з I стадією ($P < 0,01$). Найбільша кількість злущених ендотеліоцитів у крові відмічалася при III стадії дисциркуляторної енцефалопатії, що більше, ніж утричі вірогідно перевищувала контрольний показник ($P < 0,001$). Слід зауважити, що активація клітин судинного ендотелію відбувалася пропорційно стадії розвитку захворювання.

Як показали результати дослідження, у хворих на діабетичну енцефалопатію (табл. 2) десквамація судинного ендотелію здійснюється більш інтенсивно, ніж у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією недіабетичного генезу.

Кількість десквамованих клітин у крові хворих цієї групи більше, ніж у 5 разів перевищувала відповідний показник у контролі і у 1,8 рази – у групі хворих без ЦД ($P < 0,001$).

Таблиця 1 - Вміст ендотеліальних клітин у крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ($\times 10^4/\text{л}$)

Показник	Усі хворі на енцефалопатію (M \pm m)	Хворі на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу (M \pm m)	Контроль (M \pm m)
Усі хворі на енцефалопатію	n=103, 13,3 \pm 0,47, P ₁ <0,001	n=37, 8,6 \pm 0,35, P ₁ <0,001	n=16, 3,2 \pm 0,36
I стадія	n=36, 10,9 \pm 0,57, P ₁ <0,001	n=13, 7,5 \pm 0,42, P ₁ <0,001	
II стадія	n=39, 13,5 \pm 0,77, P ₁ <0,001, P ₂ <0,01	n=14, 8,0 \pm 0,42, P ₁ <0,001, P ₂ >0,05	
III стадія	n=28, 16,3 \pm 0,89, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ <0,05	n=10, 11,1 \pm 0,48, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ <0,001	
<i>Примітки:</i>			
1 P ₁ – вірогідність змін щодо контролю.			
2 P ₂ – вірогідність змін щодо групи хворих на енцефалопатію I стадії.			
3 P ₃ – вірогідність змін щодо групи хворих на енцефалопатію II стадії			

У практично здорових осіб процес десквамації ендотелію був виражений помірно і розцінювався нами як нормальний фізіологічний процес очищення інтими судинної стінки від пошкоджених клітин.

У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу (табл. 1) відбувалося зростання кількості злущених ендотеліоцитів у крові у 2,7 рази порівняно із контролем з високим ступенем вірогідності (P<0,001). Слід зауважити, що посилення процесів злущування ендотелію зареєстровано вже на I стадії захворювання (P<0,001).

У хворих на енцефалопатію II стадії десквамація ендотеліальних клітин була вірогідно більш помітною порівняно із пацієнтами з I стадією (P<0,01). Найбільша кількість злущених ендотеліоцитів у крові відмічалася при III стадії дисциркуляторної енцефалопатії, що більше, ніж утричі вірогідно перевищувала контрольний показник (P<0,001). Слід зауважити, що активація клітин судинного ендотелію відбувалася пропорційно стадії розвитку захворювання.

Як показали результати дослідження, у хворих на діабетичну енцефалопатію (табл. 2) десквамація судинного ендотелію здійснюється більш інтенсивно, ніж у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією недіабетичного генезу.

Кількість десквамованих клітин у крові хворих цієї групи більше ніж у 5 разів, перевищувала відповідний показник у контролі і у 1,8 рази – у групі хворих без ЦД (P<0,001).

Аналізуючи показник кількості ендотеліоцитів у крові хворих впродовж стадій розвитку діабетичної енцефалопатії, ми дійшли висновку, що процес злущування цих клітин відбувається проградієнтно

тяжкості захворювання. Крім того, на всіх стадіях розвитку енцефалопатії досліджуваний показник був вірогідно вищий не тільки за контрольний, а й за показники відповідної групи хворих на недіабетичну енцефалопатію.

Таблиця 2 - Вміст ендотеліальних клітин у крові хворих на діабетичну енцефалопатію ($\times 10^4/\text{л}$)

Показник	Діабетична енцефалопатія (M \pm m)	Діабетична енцефалопатія на тлі ЦД типу 1 (M \pm m)	Діабетична енцефалопатія на тлі ЦД типу 2 (M \pm m)	Контроль (M \pm m)
Діабетична енцефалопатія	n=66, 15,9 \pm 0,47, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	n=32, 14,8 \pm 0,64, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	n=34, 17,0 \pm 0,63, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ <0,05	n=16, 3,2 \pm 0,36
I стадія	n=23, 12,8 \pm 0,64, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	n=11, 11,6 \pm 0,66, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	n=12, 13,8 \pm 0,74, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ <0,05	
II стадія	n=25, 16,5 \pm 0,58, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₄ <0,001	n=12, 15,3 \pm 0,79, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₄ <0,01	n=13, 17,6 \pm 0,76, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ <0,05, P ₄ <0,01	
III стадія	n=18, 19,2 \pm 0,71, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₄ <0,01, P ₅ <0,01	n=9, 18,0 \pm 0,10, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₄ <0,001, P ₅ <0,01	n=9, 20,3 \pm 0,90, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001, P ₃ >0,05, P ₄ <0,001, P ₅ <0,05	
<p><i>Примітки:</i></p> <p>1 P₁ – вірогідність змін щодо контролю.</p> <p>2 P₂ – вірогідність змін щодо групи хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу.</p> <p>3 P₃ – вірогідність змін щодо групи хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі цукрового діабету типу I.</p> <p>4 P₄ – вірогідність змін щодо групи хворих на енцефалопатію I стадії.</p> <p>5 P₅ – вірогідність змін щодо групи хворих на енцефалопатію II стадії</p>				

Як відомо, патогенез діабетичних енцефалопатій є надзвичайно складним і являє собою комплекс метаболічних й судинних змін. Серед патогенетичних агентів розвитку діабетичних нейропатій і, зокрема, енцефалопатії виділяють гіперглікемію, гіперінсулінемію (ендо-, екзогенну), інсулінову резистентність, які призводять до порушення метаболізму міоїнозитола, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів зростання на фоні порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обмінів, гемодинамічних

змін тощо [4, 7, 8]. Часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також призводять до помітного і постійного порушення діяльності мозку [2]. Численні дослідження показали, що в патогенезі судинних ускладнень при ЦД типу 1 відмічається переважання метаболічних змін, а типу 2 - домінування судинного компонента [7-9].

Оскільки метаболічні порушення, поряд із судинними, призводять до ушкодження судинного ендотелію, ми вирішили проаналізувати ступінь злущування ендотеліальних клітин залежно від типу ЦД.

Проведені дослідження показали, що показник ендотеліоцитемії був вірогідно вищим за ЦД типу 2 ($P < 0,05$).

Показник ЕЗВД у здорових осіб був у межах норми. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію відмічалось вірогідне зниження ЕЗВД порівняно із контрольною групою з високим ($P < 0,001$) ступенем вірогідності (табл. 3).

Таблиця 3 - Показники ендотеліозалежної вазодилатації у хворих на дисциркуляторну та діабетичну енцефалопатії (%)

Показник	n	M±m	Вірогідність змін
Контроль	12	10,8±0,51	
Усі хворі на енцефалопатію	45	5,6±0,21	$P_1 < 0,001$
Дисциркуляторна енцефалопатія	20	6,4±0,29	$P_1 < 0,001$
Діабетична енцефалопатія	25	4,9±0,23	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Діабетична енцефалопатія на тлі ЦД типу 1	11	5,5±0,31	$P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$
Діабетична енцефалопатія на тлі ЦД типу 2	14	4,5±0,29	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
<p><i>Примітки:</i></p> <p>1 P_1 – вірогідність змін щодо контролю.</p> <p>2 P_2 – вірогідність змін щодо групи хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу.</p> <p>3 P_3 – вірогідність змін щодо групи хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі цукрового діабету типу 1</p>			

При діабетичній енцефалопатії значення показника ЕЗВД зменшувалося вдвічі порівняно з контролем ($P < 0,001$).

Слід зауважити, що порушення процесу ЕЗВД у цієї групи хворих відбувалося вірогідно більш помітно порівняно з пацієнтами, що страждали на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу ($P < 0,001$).

Аналізуючи особливості ендотеліальної дисфункції при діабетичній енцефалопатії залежно від типу ЦД, ми дійшли висновку, що ЕЗВД більше порушується при ЦД типу 2 ($P < 0,05$).

Проведення кореляційного аналізу виявило зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між кількістю ендотеліальних клітин у крові та показником ЕЗВД у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ($r = 0,53$,

$P < 0,05$) та сильний - при діабетичній енцефалопатії ($r=0,71$, $P < 0,01$). Отже, зниження інтенсифікації процесу злущування ендотеліоцитів взаємозв'язано зі зниженням ЕЗВД.

Таким чином, як дисциркуляторна, так і діабетична енцефалопатії супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, яка має більший ступінь прояву при енцефалопатії, що виникла на тлі ЦД. Це пояснюється тим, що у підвищених концентраціях глюкоза проявляє безпосередню токсичну дію на ендотеліальні клітини судин. Цей токсичний ефект може призвести до зменшення ендотелійзалежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, стимуляції гіперплазії клітин гладеньких м'язів, ремоделювання судин і розвитку атеросклерозу [8].

Численні дослідження показали, що гіперглікемія активує в ендотеліальних клітинах протеїназу С, що може збільшити вироблення судинозвужувальних простагландинів, ендотеліну-1 і ангіотензинперетворювального ферменту, які безпосередньо або опосередковано негативно діють на судинорухову реактивність [12]. Також важливим фактором ураження ендотелію при ЦД є сорбітоловий шлях метаболізму глюкози. Активація альдозоредуктази з подальшим накопиченням сорбітолу приводить до осмотичного набряку й руйнування аж до розвитку гіперосмолярних "вибухів" ендотеліальних клітин [4, 7]. Крім того, ендотеліальна дисфункція при ЦД поглиблюється через порушення відновлення ушкодженого ендотелію, що одні автори пов'язують із зниженням синтезу факторів росту і їх рецепторів (особливо ендотеліального ростового фактора) [9], інші – із впливом на ендотелій біомеханічних факторів, а також патологічними змінами базальної мембрани [12].

Процес посилення десквамації судинного ендотелію при цьому призводить до погіршення ЕЗВД, яке, у свою чергу, активізує злущування ендотеліальних клітин, замикаючи при цьому зачароване коло.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані результати свідчать про необхідність створення комплексного диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики ендотеліальної дисфункції при дисциркуляторній та діабетичній енцефалопатіях.

ВИСНОВКИ

При дисциркуляторній енцефалопатії недіабетичного генезу відбувається посилення процесів десквамації судинного ендотелію зі зниженням ендотелійзалежної вазодилатації пропорційно стадії розвитку енцефалопатії.

У пацієнтів з діабетичною енцефалопатією десквамація судинного ендотелію здійснюється більш інтенсивно, ніж при дисциркуляторній енцефалопатії недіабетичного генезу, що супроводжується більш вірогідним зниженням показників ендотелійзалежної вазодилатації і поглиблюється зі стадією розвитку енцефалопатії. Прояви ендотеліальної дисфункції більш суттєві при цукровому діабеті типу 2.

SUMMARY

PACULIARITIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY IN DEPENDENCE ON THE TYPE AND STAGE OF BASIC DISEASE

Pashkovska N.

The indices of circulating desquamated endotheliocytes and endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery were studied to detect the degree of endothelial dysfunction in patients with diabetic encephalopathy in comparison with patients that suffer from discirculatory encephalopathy of non-diabetic genesis. It was established, that in case of

discirculatory encephalopathy of non-diabetic genesis the processes of endothelial desquamation were amplified and the decrease of endothelium-dependent vasodilatation was proportional to the stage of encephalopathy. In patients with diabetic encephalopathy endothelial desquamation was more intensive than in case of discirculatory encephalopathy of non-diabetic genesis and followed by more reliable decrease of the indices of endothelium-dependent vasodilatation and progressed with the stage of encephalopathy. The manifestation of endothelial dysfunction was more significant in case of diabetes mellitus type 2.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Лескомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на первові хвороби в Україні // Міжн.неврол.журн. – 2006. – №3 (7). – С. 9 – 13.
2. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение // Журн. практик врача. – 2003. – №1. – С.27-32.
3. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжн.неврол.журн. – 2005. – № 4. – С.29-34.
4. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринол. журн. – 2006. – № 1. – С.55-60.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови// Клин. лаб. диагностика. - 2001. - №1. - С.50–52.
6. 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.
7. Ceriello A., Kumar S., Piconi L. et al. Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30, № 3. - P. 649 - 654.
8. Christ M., Bauersachs J., Liebetrau C. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin // Diabetes. – 2003. - №51. – P.2648–2652.
9. Eyries M., Collins T., Khachigian L.M. Modulation of growth factor gene expression in vascular cells by oxidative stress // Endothelium. – 2004. - №11. – P.133-139.
10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. - 1978. -Vol. 27, № 2. - P. 140-144.
11. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility // Brit. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 247-253.
12. Venugopal S.K., Devaraj S., Yang T. α -Tocopherol decreases superoxide anion release in human monocytes under hyperglycemic conditions via inhibition of protein kinase C- α // Diabetes. – 2002. - №51. – P.3049–3054.

Пашковська Н.В., канд. мед. наук, доцент,
Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Надійшла до редакції 21 грудня 2007 р.