

С.В. Воробьев, Е.В. Мишина

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ

В работе обобщены данные о вазомоторной реактивности плечевых артерий, толщины интимомедиального комплекса сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны вдоль артериальной стенки у больных сахарным диабетом II типа на фоне и при отсутствии артериальной гипертензии (n=48). У больных сахарным диабетом II типа присоединение артериальной гипертензии было ассоциировано с ограничением вазодилатации в ответ на окклюзию, действие оксида азота, утолщением интимомедиального комплекса в сонных артериях. Истощение вазодилатационного резерва у пациентов с сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией находилось в корреляционной зависимости от таких параметров суточного мониторирования АД, как нагрузка давлением в ночное время, величина и скорость утреннего подъема АД.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийнезависимая вазодилатация.

Сахарный диабет (СД) II типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В настоящее время 146,8 млн (2,1%) жителей планеты страдает СД II типа, и, по прогнозам Международного института СД, к 2010 г. их количество может превысить 200 млн, или 3% [3]. По данным И.И. Дедова, в России 8 млн человек, или 5% всего населения, страдает СД, из них 90% — СД II типа [1]. СД II типа отличается от других хронических заболеваний самой ранней инвалидизацией больных ввиду быстрого развития осложнений, связанных с поражением микро- и макрососудистого русла. Однако сведения о состоянии сосудистой реактивности у больных СД II типа ограничиваются единичными публикациями и не содержат данных о связи функциональных сосудистых поражений с конкретными осложнениями и заболеваниями, например, с артериальной гипертензией (АГ). Между тем, одним из возможных механизмов осложнений СД и прогрессирования АГ является дисфункция сосудистого эндотелия, проявляющаяся в нарушении способности артерий к вазодилатации.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевых артерий у больных СД II типа с АГ и без нее; определение клинических факторов, ассоциированных с нарушениями макрососудистой реактивности.

Методика

Исследования проводили на 48 больных СД II типа, находившихся на стационарном лечении в

эндокринологическом отделении клинического городка Ростовского государственного медицинского университета. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были разделены на две основные группы:

- 1-я основная: больные СД II типа (n=24);
- 2-я основная: больные СД II типа и АГ (n=24).

Контрольную группу пациентов составляли пациенты, соответствующие по возрасту, полу, но без СД II типа и АГ (n=24).

В 1-й основной группе количество женщин составило 18 человек (75%), мужчин — 6 человек (25%). Во 2-й основной группе количество женщин 16 человек (66,7%), мужчин — 8 человек (33,3%). В контрольной группе женщин было 18 человек (75%), мужчин — 6 человек (25%). Все включенные в исследование женщины находились в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных 1-й основной группы — $58,5 \pm 2,71$ лет, 2-й основной группы — $60,3 \pm 2,37$ лет. В контрольной группе средний возраст больных $57,1 \pm 2,07$ года.

В 1-й основной группе длительность СД II типа составила в среднем $8,1 \pm 2,2$ года и варьировала от 1 до 20 лет. Во 2-й контрольной группе длительность СД II типа колебалась от 2 до 20 лет, в среднем составив $9,0 \pm 1,94$ года.

В 1-й основной группе у 6 человек (25%) была легкая, у 18 больных (75%) — среднетяжелая форма СД II типа. Во 2-й основной группе у 4 человек (16,7%) была легкая, у 20 больных (83,3%)

— среднетяжелая форма СД II типа. Всем пациентам при госпитализации, помимо общеклинического обследования, проводили оценку состояния углеводного обмена. Для этого определяли содержание тощаковой и постпрандиальной глюкозы, а также гликированного гемоглобина в венозной крови. Все больные СД II типа находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. Пациенты с СД получали пероральные сахароснижающие препараты: производные сульфонилмочевины (манинил, диабетон МВ, амарил и др.), сочетанную терапию метформином (сиофор) и производными сульфонилмочевины. 5 больных с легкой формой диабета находились только на диетотерапии.

Деление пациентов с АГ на подгруппы в зависимости от стадии АГ производили согласно критериям, отраженным в классификации ВОЗ-МОАГ от 2003 г. [6]. Во 2-й основной группе количество больных с I стадией АГ составило 10 человек (41,7%), со II стадией АГ — 14 человек (58,3%).

Из настоящего исследования были исключены пациенты, перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, с нестабильной стенокардией, тяжелым течением диабета и выраженной сопутствующей патологией.

Уровни холестерина и фракции липопротеидов в плазме крови определяли унифицированным электрофоретическим методом. Учитывали содержание общего холестерина сыворотки (ОХ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов (ТГ), вычисляли индекс атерогенности (ИА).

Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «SpaceLabs 90207» (США). Необходимым условием использования монитора, отвечающим за высокий уровень точности измерения АД, являлось соответствие международным стандартам: Американскому национальному стандарту для электронных или автоматических сфигмоманометров, разработанному Association for the Advancement of Medical Instrumentation, и протоколу, разработанному British Hypertensive Society (Великобритания). При анализе данных СМАД оценивали средние, максимальные и минимальные значения АД, нагрузку давлением, показатели вариабельности АД, суточный индекс систолического (САД) и диастолического (ДАД), утренний подъем АД.

При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии оценивали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией, приемом нитроглицерина [4].

Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования [5]. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы.

В условиях выполнения пробы с реактивной гиперемией на первом этапе определяли уровень базального кровотока. После стабилизации кровотока в течение 5 минут накачивали манжету до уровня давления выше систолического на 40 мм рт.ст. Артериальную окклюзию поддерживали в течение 3 минут. На 80-й секунде после декомпрессии измеряли диаметр и линейную скорость кровотока в плечевой артерии. Изменение диаметра артерии (величину потоковой вазодилатации) вычисляли как процентное соотношение диаметра, полученного после компрессии, и исходного. Процентное соотношение линейной скорости кровотока после манжеточной пробы по отношению к исходному уровню определяло величину реактивной гиперемии (РГ).

О сохранной функции эндотелия сосуда свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10% и более, о дисфункции эндотелия — менее 10% [5].

При проведении нитроглицериновой пробы изучали изменение диаметра и линейной скорости кровотока в плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина. Результаты пробы оценивали через 1, 2, 3, 4, 5 минут после приема нитроглицерина. Нитроглицеринзависимую (эндотелийнезависимую) вазодилатацию и величину гиперемии вычисляли аналогично окклюзионной пробе. Норма эндотелийнезависимой вазодилатации — 20% и более [5].

При выполнении окклюзионной и нитроглицериновой проб проводили перекрестное исследование двух конечностей.

Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в сонной артерии. Для этого сосуд сканировали в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потока. При этом ультразвуковой курсор помещали на границу раздела адвентия-медиа и интима-просвет сосуда артериальной стенки [11]. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Величину ТИМ рассчитывали как среднюю по трем сердечным циклам.

За норму принимали ТИМ <1 мм. Варьирование величины ТИМ в пределах 1-1,3 мм включи-

тельно оценивали как утолщение интимы, и критерием бляшки было превышение значения ТИМ 1,3 мм.

Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на каротидно-радиальном сегменте (КР) и каротидно-фemorальном сегменте (КФ) по стандартной методике [2].

В работе исследованные величины были представлены в виде: выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни в зависимости от типа распределения показателей. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 5.0».

Результаты

Показатели углеводного и липидного обмена у больных двух основных и контрольной групп отражены в *таблице 1*.

Как следует из результатов *таблицы 1*, у больных двух основных групп средние величины углеводного обмена находились в пределах, характерных для его субкомпенсации, параметры липидного спектра крови свидетельствовали о наличии атерогенного типа дислипидемии.

Показатели, отражающие сосудистую реактивность и морфологические особенности артерий у больных изучаемых групп, представлены в *таблице 2*. Проценты изменения параметров ЭЗВД, ЭНВД, СПВ и ТИМ у больных с СД II типа по сравнению с контрольной группой и у пациентов с СД II типа при присоединении АГ отражены на *рисунке 1*.

Анализ результатов *таблицы 2* и *рисунка 1* показал, что у больных СД II типа по сравне-

Таблица 1.

Показатели углеводного и липидного обмена у больных основных и контрольной групп

Показатель	Группа		
	1-я основная (n=24)	2-я основная (n=24)	Контрольная (n=24)
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,2 \pm 0,45	6,4 \pm 0,39	4,9 \pm 0,33
Постприанальная гликемия, ммоль/л	8,7 \pm 0,32	8,4 \pm 0,37	6,4 \pm 0,46
Hb A _{1c} , %	6,7 \pm 0,48	6,8 \pm 0,53	5,7 \pm 0,42
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	5,4 \pm 0,33	5,9 \pm 0,36	4,8 \pm 0,29
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ммоль/л	0,91 \pm 0,29	0,87 \pm 0,25	1,12 \pm 0,08
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ммоль/л	3,9 \pm 0,1	3,2 \pm 0,2	2,0 \pm 0,06
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	2,1 \pm 0,35	2,0 \pm 0,39	1,7 \pm 0,09
Индекс атерогенности (ИА)	4,2 \pm 0,58	3,6 \pm 0,63	1,8 \pm 0,05

Таблица 2

Параметры эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии, скорость пульсовой волны (СПВ) и толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонной артерии у больных основных и контрольной групп

Показатель	Группа		
	1-я основная (n=12)	2-я основная (n=12)	Контрольная (n=12)
Исходный диаметр артерии, см	0,35 \pm 0,05	0,34 \pm 0,07	0,38 \pm 0,04
Потокзависимая дилатация, %	8,8 \pm 0,39***	6,4 \pm 0,54**	18,5 \pm 1,26
Нитроглицерининдуцированная дилатация, %	13,2 \pm 1,04**	9,7 \pm 0,85*	22,2 \pm 3,58
Реактивная гиперемия, %	31,3 \pm 1,44•	25,1 \pm 1,68*	41,6 \pm 1,57
Скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (КР СПВ)	11,4 \pm 0,48•	11,6 \pm 0,51	9,4 \pm 0,39
Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (КФ СПВ)	12,8 \pm 1,9•	12,2 \pm 1,03	9,2 \pm 0,69
Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), мм	0,67 \pm 0,03**	0,76 \pm 0,02**	0,54 \pm 0,02

Примечание: • — достоверность различий показателей между 1-й основной и контрольной группой при $p < 0,05$, •• — при $p < 0,01$, ••• — при $p < 0,001$. * — достоверность различий показателей между 2-й и 1-й основными группами при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$, *** — при $p < 0,001$.

нию с контрольной группой величины ЭЗВД и ЭНВД, амплитуда РГ были ниже. Данное обстоятельство свидетельствовало об ухудшении способности сосудов к вазодилатации у пациентов в ответ на механическую деформацию эндотелия и действие NO на гладкомышечные сосудистые клетки. У пациентов 1-й основной группы значения СПВ на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах, ТИМ достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе, что указывало на неблагоприятное влияние нарушений углеводного обмена при СД II типа на упругоэластичные свойства и толщину сосудистой стенки. У пациентов 2-й контрольной группы присоединение к СД II типа АГ сопровождалось дальнейшим снижением величин ЭЗВД, ЭНВД и амплитуды РГ плечевой артерии, а также повышением ТИМ сонной артерии. При этом наличие АГ у больных 2-й основной группы не оказало влияния на параметры СПВ вдоль стенки артерий.

При индивидуальном анализе состояния эндотелийзависимой вазодилатации у больных двух основной групп были выделены 2 типа ответной реакции: нормальная и патологическая. Последняя включала как недостаточную степень вазодилатации, так и вазоконстрикцию в ответ на окклю-

зию. Патологическую вазодилатацию, вызванную потоком, в 1-й основной группе наблюдали у 18 больных (75%), а во 2-й основной группе — у всех 24 пациентов.

Дальнейшим этапом исследования явилось изучение взаимосвязи между параметрами реактивности плечевой артерии при функциональных пробах и показателями СМАД. У всех больных степень вазодилатации при окклюзионной и нитроглицериновой пробах не зависела от средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время. В двух основных группах имела место обратная корреляционная зависимость между величиной ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время, величиной и скоростью утреннего подъема САД и ДАД. Так, у больных 1-й основной группы коэффициент корреляции между ЭЗВД, с одной стороны, и с другой стороны, нагрузкой давлением в ночное время составил $-0,48$ ($p < 0,05$), величиной утреннего подъема АД $-0,53$ ($p < 0,05$), скоростью утреннего подъема АД $-0,58$ ($p < 0,05$). Также в 1-й основной группе коэффициент корреляции между ЭНВД и нагрузкой давлением в ночное время был $-0,37$ ($p > 0,05$), а величиной и скоростью утреннего подъема АД соответственно $-0,42$ ($p < 0,05$) и $-0,46$ ($p < 0,05$).

У больных 2-й основной группы коэффициент корреляции между ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время составил $-0,55$ ($p < 0,05$), величиной утреннего подъема АД $-0,62$ ($p < 0,05$), скоростью утреннего подъема АД $-0,69$ ($p < 0,05$). Наряду с этим, у больных 2-й основной группы коэффициент корреляции между ЭНВД и нагрузкой давлением в ночное время был $-0,40$ ($p > 0,05$), а величиной и скоростью утреннего подъема АД соответственно $-0,41$ ($p < 0,05$) и $-0,42$ ($p < 0,05$). Итак, наличие у больных СД II типа АГ привело к усилению вышеуказанных взаимосвязей между сосудистой реактивностью и параметрами СМАД. Причем величина ЭЗВД находилась в более тесной взаимосвязи с выделенными параметрами СМАД, чем ЭНВД.

Нарушения углеводного обмена у больных СД II типа, дисфункция эндотелия сосудов и ограничение вазодилатационного резерва являются ассоциированными между собой состояниями. Так, инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулинобусловленной вазодилатации. Инсулин также содействует повреждающим сосудистым эффектам через митогенактивированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что

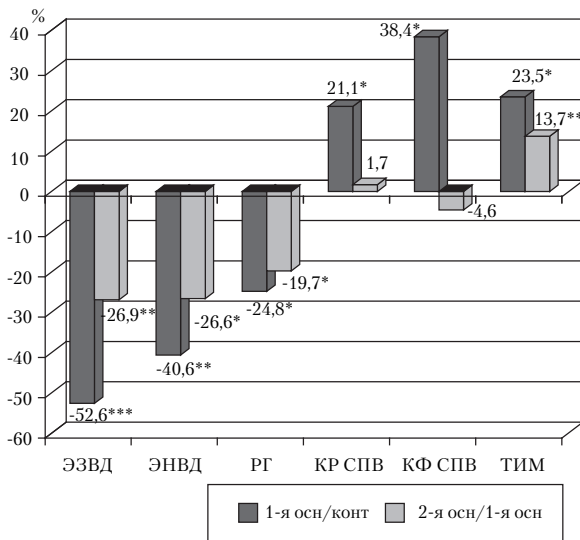


Рис.1. Изменение параметров сосудистой реактивности, скорости пульсовой волны (СПВ) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) у больных сахарным диабетом (СД) II типа по сравнению с контрольной группой (1-я осн/конт) и у пациентов с СД II типа при присоединении артериальной гипертензии (2-я осн/1-я осн).

ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация, РГ — реактивная гиперемия, КР СПВ — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, КФ СПВ — скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте, * — достоверность различий показателей между сравниваемыми группами при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$ и *** — при $p < 0,001$.

ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [8]. Установлено, что у больных СД II типа происходит уменьшение инсулинопосредованной и поражение эндотелий-зависимой вазодилатации [7]. Представленные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция является интегральным аспектом инсулинорезистентности и способствует ее усугублению, изменению реактивности сосудов, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям.

Одним из возможных механизмов ухудшения вазодилатирующей способности плечевых артерий у больных СД II типа при присоединении АГ видится прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия под влиянием ряда факторов. К ним можно отнести «гипергликемическую псевдогипоксию» с нарушением внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и активацией протеинкиназы С, экспрессию ряда ростовых факторов, неэнзиматическое гликозилирование, окислительный стресс, активацию коагуляционного каскада, воздействие фактора опухлевого некроза и инсулина [10, 11].

Заключение

У больных СД II типа присоединение АГ было ассоциировано с ограничением вазодилатации в ответ на окклюзию, действие оксида азота. Кроме того, у больных СД II типа и АГ в сонной артерии происходило утолщение интимо-медиального комплекса. Истощение вазодилатационного резерва у пациентов 2-й основной группы в большей мере было связано с такими параметрами СМАД, как нагрузка давлением в ночное время, величиной и скоростью утреннего подъема АД. Последнее обстоятельство может служить основой представлений о необходимости фармакологической коррекции у больных СД II типа повышения нагрузки давлением в ночное время, величины и скорости подъема АД утром для профилактики вазомоторных нарушений.

Vasomotor endothelium function at diabetes mellitus and hypertension

S.V. Vorobjev, E.V. Mishina

There are vasomotor reactivity of aa. humeri, intimomedial complex thickness of aa. carotis and pulse wave distribution rapidity in patients with diabetes

mellitus II associated with hypertension and lack of it (n=48) data summarized in the study. In patients with diabetes mellitus II hypertension addition associated with dilatation limitation after occlusion, nitrogenii oxydum (NO) action, intimomedial complex thickness increase in aa. carotis. Dilatation reserve exhaustion in patients with diabetes mellitus II and hypertension correlated with such BP monitoring parameters as night BP load, morning BP raise value and rapidity.

Литература

1. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Щестакова, Т.В. Кочемасова и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87. — № 8. — С. 1073-1084.
2. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. — М., 2002. — С. 641-657.
3. Изменения скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии / С.В. Недогода, Ю.М. Лопатин, Т.А. Чаляби и соавт. // Южно-Российский мед. журн. — 2002. — № 3. — С. 39-42.
4. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью и гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова и др. // Тер. арх. — 1998. — № 4. — С. 15-19.
5. Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных (гиполипидемических, донорами оксида азота) воздействий / О.А. Погорелова // Визуализация в клинике. — 2000. — Т. 16. — С. 11-16.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
7. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse, A. Tanabe, S. Takagi et al. // Nippon Rinsho. — 2000 (Feb.). — Vol. 58. — № 2. — P. 3447.
8. Lippincott W. Insulin, nitric oxide and sympathetic nervous system: at the crossroad of metabolic and cardiovascular regulation / W. Lippincott // Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 1517-1525.
9. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility / K.E. Sorensen, D.S. Celermajer, D.J. Spiegelhalter et al. // Br. Heart J. — 1995. — Vol. 74. — P. 247-253.
10. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin / K. Kuboki., Jiang ZY., Takahara N., Ha SW. et al. // Circulation. — 2000 (Feb. 15). — Vol. 101. — № 6. — P. 676-681.
11. Simon A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness / A. Simon, A. Castro, J.C. Kaski. // Rev. Esp. Cardiol. — 2001 (Feb.). — Vol. 54. — № 2. — P. 2117.