

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА II**

Юлия Валерьевна БАШКИРОВА<sup>1</sup>, Татьяна Александровна РУДНИЦКАЯ<sup>2</sup>, Рустам Сагитович ХАПАЕВ<sup>1</sup>, Петр Михайлович КОЖИН<sup>1</sup>, Михаил Аркадьевич КОЛПАКОВ<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 4

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет  
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

У больных сахарным диабетом типа II со стенозирующим (окклюзирующим) поражением магистральных артерий нижних конечностей выявлены значительные нарушения агрегации тромбоцитов и состояния микроциркуляторного русла с развитием дисфункции эндотелия по сравнению с больными сахарным диабетом без ультразвуковых признаков макроангиопатии. Применение клопидогреля (плавикса) — 75 мг/сутки в течение 20 дней — улучшает показатели агрегации тромбоцитов, перфузии периферических тканей и состояние эндотелия.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция.

Характерными проявлениями сахарного диабета типа II являются раннее и быстро-прогрессирующее развитие ангиопатий и атеросклероза, которые осложняются ишемиями, гангренами и трофическими нарушениями, а также частое сочетание с ишемической болезнью сердца и нарушениями мозгового кровообращения. Диабетические ангиопатии служат причиной ранней инвалидизации и смертности больных с сахарным диабетом типа II [1].

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального функционирования сосудов посредством синтеза вазоактивных субстанций, в первую очередь, оксида азота (NO) и эндотелина, регулирующих тонус сосудов, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных элементов сосудистой стенки [2, 3]. Оксид азота имеет многостороннее действие на эндотелий, вазодилататорное и ангиопротективное (антиатерогенное, антипролиферативное, антитромбоцитарное). Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что при модуляции активности эндотелиальной (конститутивной) NO-синтазы фармакологическими препаратами и повышении синтеза эндотелиального NO можно ожидать не только улучшения переносимости физических нагрузок и повышения качества жизни, но и дополнительного вклада в снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом типа II [4, 5]. Однако роль дисфункции эндотелия в прогрессировании диабетических ангиопатий

недостаточно изучена, не определены подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ангиопатией на фоне сахарного диабета типа II. Исходя из современных представлений о патогенезе эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете и ее патологических последствиях, возможны различные подходы к лечению.

Клиническая эффективность некоторых фармакологических групп препаратов доказана многоцентровыми исследованиями, в качестве примера можно привести ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов; некоторые средства находятся в стадии экспериментальной обработки [3, 6]. В настоящее время дезагреганты широко применяются для лечения и профилактики тромботических осложнений у больных с сахарным диабетом типа II [7, 8], однако их влияние на нарушенную функциональную активность эндотелия до настоящего времени окончательно не определено.

Все вышеперечисленное предопределило цель исследования — изучение состояния микроциркуляторного русла нижних конечностей во взаимосвязи с функциональной активностью эндотелия у больных диабетической ангиопатией при сахарном диабете типа II при применении клопидогреля.

**Методы исследования**

Обследовано 78 больных сахарным диабетом типа II, среди них 32 мужчины и 56 женщин. Средний возраст пациентов составил 60,5 лет,

*Башкирова Ю.В.* — н.с. лаб. лимфотропной терапии и лимфодиагностики, канд.м.н.

*Рудницкая Т.А.* — старш. преподаватель кафедры внутренних болезней медицинского факультета, канд.м.н.

*Хапаев Р.С.* — старш.н.с. лаб. лимфотропной терапии и лимфодиагностики, канд.м.н.

*Кожин П.М.* — лаборант-исследователь лаб. лимфотропной терапии и лимфодиагностики

*Колпаков М.А.* — зав. лаб. лимфотропной терапии, д.м.н., профессор, e-mail kolpakov@gorodok.net

давность заболевания — 9,3 года (от 5 до 12 лет). Пациенты получали лечение в рамках Федеральной программы «Лечение больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы». В исследование включены больные сахарным диабетом, имеющие начальные проявления синдрома диабетической стопы. Не включали в исследование больных с хронической почечной недостаточностью, с кетоацидозом, с язвенными и гнойно-некротическими осложнениями диабета, перенесших острый инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, с повышенными значениями функциональных проб печени, получающих дезагреганты на момент поступления в стационар.

Проводили определение агрегации тромбоцитов с универсальным индуктором агрегации (коагулометр «Behnk Elektronik CL-4», Германия), лазерную доплеровскую флоуметрию (прибор «ЛАКК-01, Россия) с окклюзионной и тепловой функциональными пробами (данные пробы являются эффективным методом диагностики состояния эндотелия, позволяя обнаруживать и количественно оценивать степень эндотелиальной дисфункции [9]), триплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей (аппарат «Imagic Sigma 5000 Series», линейный датчик 5-12 МГц, «Kontron Medical», Франция), а также реолимфовазографию нижних конечностей по оригинальной методике [10] на аппарате «Рео-спектр-3», Россия. У пациентов этой группы не было выявлено признаков окклюзии (стенозов) магистральных артерий нижних конечностей (группа без макроангиопатии).

Оценивали динамику показателей на фоне приема клопидогреля («Плавикс», Sanofi-Aventis) — 75 мг/сутки в течение 20 дней.

Отдельно сформирована группа больных сахарным диабетом типа II (23 человека), у которых при ультразвуковом сканировании были выявлены признаки стеноза (окклюзии) подколенной или большеберцовых артерий (группа с макроангиопатией).

Контрольную группу составили 34 условно здоровых человека.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, входящего в состав ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической

практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Sigmastat 3.1. Определяли среднее арифметическое (М), ошибку среднего (m); различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали значимыми при  $P < 0,05$ .

#### Результаты исследования

У обследованных пациентов сахарным диабетом типа II наблюдалась закономерная тенденция к гиперагрегации и снижению перфузии периферических отделов нижних конечностей. Однако в сравнении с контрольной группой не выявлено статистически значимых различий в агрегации тромбоцитов, а также по показателям лазерной флоуметрии — параметру микроциркуляции, амплитуде колебания кровотока, резерву капиллярного кровотока при проведении окклюзионной и тепловой проб.

При анализе данных реолимфовазографии установлено, что при начальной стадии синдрома диабетической стопы наблюдается выраженное повышение кинетического сопротивления артериальному притоку (табл.). Большее возрастание сопротивления инерциальному притоку, в отличие от сопротивления активному притоку, свидетельствовало о высоком периферическом сосудистом сопротивлении у больных сахарным диабетом, вероятно, обусловленном как изменением вязкости крови, так застойными явлениями в микроциркуляторном русле и, как следствие этого, — сосудистой гипертензией [1]. Значительное возрастание сопротивления активному притоку приводит к закономерному снижению его скорости. При этом на голени и стопе снижение скорости притока носит сходный характер. Существенной разницы между снижением начальной и конечной скорости артериального притока выявлено не было. Таким образом, наблюдалось несоответствие между степенью изменения сопротивления притоку и его скорости, что может быть объяснено артериовенозным шунтированием, играющим значительную роль в патогенезе синдрома диабетической стопы [11, 12].

При анализе реолимфовазографических показателей венозного оттока была выявлена тенденция к повышению сопротивления венозному оттоку на голени и на стопе. При этом скоростные параметры венозного оттока практически не менялись. Повышение объема венозного оттока носило характер, сходный

Таблица

Показатели реолимфовазографии у больных сахарным диабетом типа II в сравнении с относительно здоровыми людьми ( $M \pm m$ )

Параметр	Здоровые (n = 34)	Больные диабетом без макро- ангиопатии (n = 78)	Больные диабетом с макро- ангиопатией (n = 23)
Голень			
Объем артериального притока, Ом	$0,57 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,10$ *	$0,41 \pm 0,04$ *, **
Кинетическое сопротивление артериальному притоку, с/Ом	$0,76 \pm 0,06$	$1,36 \pm 0,12$ *	$2,05 \pm 0,18$ *, **
Скорость венозного оттока, Ом/с	$0,78 \pm 0,09$	$0,74 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,07$
Объем венозного оттока, Ом	$0,36 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,04$ *	$0,40 \pm 0,05$ **
Кинетическое сопротивление венозному оттоку, с/Ом	$1,40 \pm 0,11$	$1,62 \pm 0,13$	$1,82 \pm 0,17$ *
Скорость лимфатического оттока, Ом/с	$0,96 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,05$ *	$0,34 \pm 0,03$ *, **
Объем лимфатического оттока, Ом	$0,28 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,01$ *, **
Кинетическое сопротивление лимфатическому оттоку, с/Ом	$3,74 \pm 0,32$	$4,95 \pm 0,39$ *	$5,20 \pm 0,32$ *
Стопа			
Объем артериального притока, Ом	$0,53 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,11$ *	$0,60 \pm 0,05$ **
Кинетическое сопротивление артериальному притоку, с/Ом	$0,84 \pm 0,08$	$1,19 \pm 0,12$ *	$2,32 \pm 0,21$ *, **
Скорость венозного оттока, Ом/с	$0,79 \pm 0,09$	$0,83 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,07$
Объем венозного оттока, Ом	$0,36 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,06$ *	$0,42 \pm 0,05$ **
Кинетическое сопротивление венозному оттоку, с/Ом	$1,37 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,15$	$1,72 \pm 0,16$
Скорость лимфатического оттока, Ом/с	$1,03 \pm 0,09$	$0,57 \pm 0,04$ *	$0,31 \pm 0,04$ *, **
Объем лимфатического оттока, Ом	$0,28 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$ *, **
Кинетическое сопротивление лимфатическому оттоку, с/Ом	$6,09 \pm 0,55$	$4,51 \pm 0,29$ *	$3,87 \pm 0,35$ *, **

Примечание: \* — достоверность различий с группой относительно здоровых людей; \*\* — достоверность различий между больными без макроангиопатии и больными с макроангиопатией,  $p < 0,05$ .

с изменением объема артериального притока.

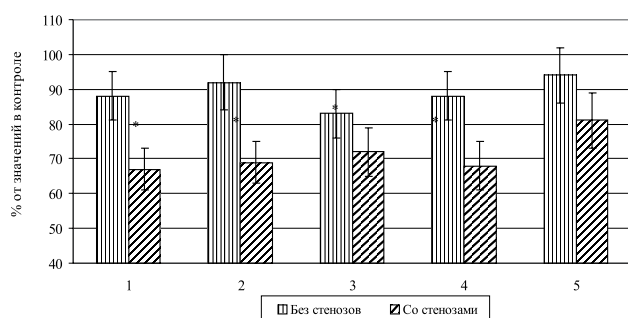
Анализ показателей лимфатического оттока выявил, что для пациентов с начальными проявлениями синдрома диабетической стопы характерно резко выраженное возрастание сопротивления лимфатическому оттоку на голени. При этом на стопе отмечается умеренное снижение этого показателя. С учетом топографических особенностей лимфатического русла нижних конечностей и изменений, развивающихся при сахарном диабете в кровеносном русле, вероятно, что в лимфатическом коллекторе происходят нарушения, затрагивающие на уровне магистральных сосудов преимущественно их мышечный слой. Так как на стопе преобладают лимфатические капилляры, лишенные мышечного слоя [13], наблюдается снижение сопротивления лимфооттоку, что, возможно, обусловлено повышением внутритканевого давления, вызванного наличием отека вследствие нарушений кровеносного дренажа. На фоне изменения резистивных характеристик отмечалось достоверное снижение скоро-

сти лимфатического оттока на голени и стопе.

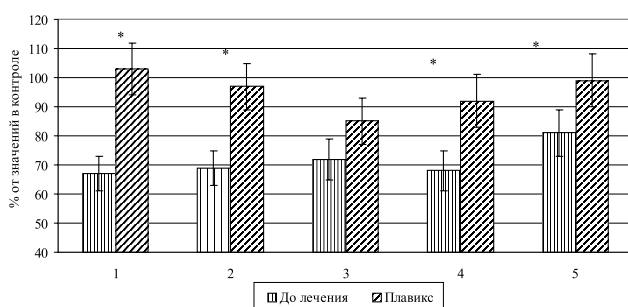
Применение клопидогреля позволило достоверно увеличить время агрегации тромбоцитов в 1,3 раза, наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению изучаемых параметров микроциркуляторного русла, но различия были недостоверны. Не выявлено достоверного позитивного влияния клопидогреля и на показатели реолимфовазографии.

В группе больных со стенозами и окклюзией магистральных артерий нижних конечностей исходно наблюдались гиперагрегация тромбоцитов и достоверно более низкие параметры перфузии тканей, чем у лиц контрольной группы. Резерв капиллярного кровотока в окклюзионной пробе был снижен на 32% ( $P < 0,05$  с контрольной группой) и на 20% — по результатам тепловой пробы, что свидетельствовало о нарушении сосудорасширяющей функции эндотелия (эндотелиальной дисфункции) в группе больных диабетом со стенозами и окклюзией магистральных артерий (рис. 1).

При реолимфовазографическом обследо-



**Рис. 1.** Агрегация тромбоцитов и параметры микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа II и стенозом/окклюзией артерий нижних конечностей. Здесь и на рис. 2: 1 – агрегация тромбоцитов, 2 – показатель микроциркуляции, 3 – амплитуда колебания кровотока, 4 – резерв капиллярного кровотока (окклюзионная проба), 5 – резерв капиллярного кровотока (тепловая проба); \* – достоверность различий с контролем,  $P < 0,05$ .



**Рис. 2.** Агрегация тромбоцитов и параметры микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа II со стенозом/окклюзией артерий в динамике лечения.

вании пациентов со стенозами и окклюзией артерий установлено закономерное уменьшение объема артериального притока на обоих сегментах конечностей на фоне увеличения сопротивления кровотоку в сочетании с уменьшением объемных и скоростных показателей венозного и лимфатического оттока.

Применение клопидогреля в этой группе больных позволило увеличить время агрегации тромбоцитов на 54%, значения параметра микроциркуляции возросли на 40%. Показатели резерва капиллярного кровотока в окклюзионной и тепловой пробах увеличились на 35 и 22% соответственно (рис. 2), что отражает позитивное влияние проводимой терапии на состояние эндотелия кровеносных сосудов нижних конечностей. По данным реолимфографии отмечалось снижение сопротивления артериальному притоку на голени и стопе на 27 и 19% соответственно, что приводило к увеличению объема артериального притока на голени на 17%, на стопе – на 15%. В венозном и лимфатическом руслах обнаруживались позитив-

ные изменения в виде увеличения скоростных показателей на обоих сегментах конечностей и тенденции к восстановлению резистивных свойств сосудистой стенки.

Механизм положительного влияния клопидогреля на показатели микроциркуляции обусловлен его способностью улучшать реологические свойства крови и вызывать вторичные позитивные изменения в лимфатическом русле. Кроме этого, снижение агрегационной способности тромбоцитов приводит к проявлению противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и восстановлению регионарной гемо- и лимфоциркуляции [14, 15].

Выводы. В группе больных сахарным диабетом типа II со стенозирующим (окклюдизирующим) поражением магистральных артерий нижних конечностей наблюдаются выраженные нарушения агрегации тромбоцитов и микроциркуляторного русла с развитием дисфункции эндотелия по сравнению с больными сахарным диабетом без ультразвуковых признаков макроангиопатии. Применение клопидогреля (плавикса) в дозе 75 мг/сутки в течение 20 дней значительно улучшает показатели агрегации тромбоцитов, перфузии периферических тканей и состояние эндотелия. Позитивный эффект в виде улучшения объемных, резистивных и скоростных показателей микроциркуляции, а также агрегации тромбоцитов и сосудодвигательной функции эндотелия наиболее выражен у больных стенозирующим (окклюдизирующим) поражением магистральных артерий нижних конечностей.

Исследование поддержано Грантом Президента Российской Федерации МД-2674.2008.7.

### Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000. 672. Balabolkin M.I. Diabetology. M., 2000. 672.
2. Демидова Т.Ю., Аметов А.С. Рациональная терапия кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа: пособие для врачей. М., 2005. 52. Demidova T.Ju., Ametov A.S. Rational therapy of cardiac pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. M., 2005. 52.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003. 184. Endothelial dysfunction. Reasons, mechanisms, pharmacological correction / Ed. N.N. Petrishev. SPb., 2003. 184.
4. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. 2000. 87 (10): 840-844.
5. Collaborative meta-analysis of randomised trials of

antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. 2002. 324: 71-86.

6. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // *РМЖ*. 2001. 9 (2): 88.

*Shestakova M.V.* Endothelial dysfunction – reason or consequence of metabolic syndrome? // *RMJ*. 2001. 9 (2): 88.

7. Котовщикова Е.Ф., Баркаган З.С. Тиенопиридиновые антиагреганты в комплексной терапии и профилактике тромбозов и тромбофилий // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2001. (1): 89-93.

*Kotovshikova E.F., Barkagan Z.S.* Tienopiridine antiagregants in complex therapy of thrombosis and thrombophilia // *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2001. № 1. 89-93.

8. Brown L.C., Johnson J.A., Majumdar S.R. Evidence of suboptimal management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis // *CMAJ*. 2004. 171 (10): 1189-1192.

9. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005. 256.

*Krupatkin A.I., Sidorov A.I.* Laser Doppler flowmetry of blood circulation. М., 2005. 256.

10. Любарский М.С., Летягин А.Ю., Шевела А.И. Способ реолимфовазографии (электроимпедансометрический способ определения параметров регионарного лимфотока). А.с. № 2126226 (РФ). 1994.

*Lubarskiy M.S., Letiagin A.Ju., Shevela A.I.* Method of reolymphovasography (electroimpedance method of measurement of parameters of regional lymph flow).

Patent of Russian Federation № 2126226. 1994.

11. Хапаев Р.С., Колпаков М.А., Авдонина О.Г. и др. Нарушения гемолимфоциркуляции в нижних конечностях у больных с начальными проявлениями синдрома диабетической стопы и их коррекция // *Бюлл. СО РАМН*. 2005. (1): 111-116.

*Khapaev R.S., Kolpakov M.A., Avdonina O.G. et al.* Disorders of haemolymphocirculation in the low extremities of patients with initial features of diabetic foot syndrome and their correction // *Bul. SB RAMS*. 2005. (1). 111-116.

12. Boulton A.J.M. Нейропатия: основная причина диабетических язв стопы // *Метаболизм*. 2000. Т.2. 53.

*Boulton A.J.M.* Neuropathia: main reason of diabetic foot ulcerations. /A.J.M.Boulton // *Metabolism*. 2000. Vol. 2. 53.

13. Бородин Ю.И. Некоторые дискуссионные вопросы теоретической лимфологии // *Актуальные вопросы патофизиологии лимфатической системы*. Новосибирск, 1995. 3-9.

*Borodin Ju.I.* Some disputable problems of theoretical lymphology // *Actual problems of pathophysiology of lymphatic system*. Novosibirsk. 1995. 3-9.

14. Heitzer T., Rudolph V., Schwedhelm E. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. Evidence for antioxidant and antiinflammatory effects // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006. 26: 1648-1652.

15. Zhao L., Gray L., Leonardi-Bee J. Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke // *Platelets*. 2006. 17 (2). 100-104.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MICROCIRCULATION DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Julia Valerievna BASHKIROVA<sup>1</sup>, Tatiana Aleksandrovna RUDNICKAYA<sup>2</sup>, Rustam Sagitovich KHAPAEV<sup>1</sup>, Petr Mikhailovich KOZHIN<sup>1</sup>, Mikhail Arkadievich KOLPAKOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical and Experimental Lymphology

2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

<sup>2</sup> Novosibirsk State University

2, Pirogov str., Novosibirsk, 630090

Significant alterations of platelet aggregation and state of haemolymphocirculation have been revealed in patients with type 2 diabetes mellitus with peripheral arterial disease. Antiplatelet therapy (clopidogrel 75 mg per day – 20 days) has resulted in improvement of platelet aggregation, perfusion of peripheral tissues and endothelial function.

**Key words:** diabetic foot syndrome, endothelial dysfunction, microcirculation

*Bashkirova J.V.* – MD, PhD, researcher of laboratory of lymphotropic therapy

*Rudnickaya T.A.* – MD, PhD, senior teacher of department of internal medicine of

*Khapaev R.S.* – MD, PhD, senior researcher of laboratory of lymphotropic therapy of Institute of Clinical and Experimental Lymphology

*Kozhin P.M.* – technician of laboratory of lymphotropic therapy of Institute of Clinical and Experimental Lymphology

*Kolpakov M.A.* – MD, PhD, professor, head of laboratory of lymphotropic therapy of Institute of Clinical and Experimental Lymphology, professor of department of basic medicine of Novosibirsk State University,

e-mail: kolpakov@gorodok.net