

## ОСОБЕННОСТИ ВАЗОДИЛЯТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*К.Ф. Наерузов* – научный сотрудник,

*Ж.И. Кан* – научный сотрудник

Национальный центр кардиологии и терапии при МЗ

To study endothelial function in 26 normotensive patients with diabetes mellitus (DM) type 2, 35 hypertensive patients with DM as well as 25 nondiabetic patients with essential hypertension (EH) and 25 age- and sex- matched healthy persons. It was shown, that the presence of diabetes in EH patients led to progressive deterioration of endothelial function with reduction not only endothelial – dependent vasodilatation, but also endothelial – nondependent vasodilatation compared with the group of patients with uncomplicated current of EH. Thus atherosclerosis of carotid arteries was more expressed in diabetic patients with EH.

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом являются поздние сосудистые осложнения, тяжесть, выраженность и скорость прогрессирования которых во многом зависят не только от нарушений углеводного обмена, но и от артериальной гипертензии [1]. Естественно, сочетание СД и АГ может способствовать возрастанию риска развития микро- и макрососудистых осложнений и предопределять высокую частоту ранней инвалидизации и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая, что сердечно-сосудистые осложнения при СД 2-го типа определяются главным образом атеросклеротическим поражением сосудистой стенки и артериальной гипертензией, в механизме развития и прогрессирования которых важная роль может принадлежать дисфункции сосудистого эндотелия, представляется важным изучение последней при сочетании СД 2-го типа и АГ.

В ходе исследования показано, что механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции при СД и АГ, могут иметь свои особенности. В частности, при сахарном диабете в развитии ЭД важное место отводится таким факторам, как “гипергликемическая псевдогипоксия” с нарушением внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и активацией протеинкиназы С; экспрессия ряда ростовых факторов; неэнзиматическое гликозилирование и окислительный стресс. В то же время при АГ развитие ЭД связывают преимущественно с образованием пероксинитрита, инактивирующего NO [2, 3]. Вопрос о взаимосвязи между макрососудистыми поражениями, в частности, распространенностью и выраженностью атеросклероза и состоянием эндотелиальной функции у больных с изолированным СД 2-го типа и при его сочетании с АГ исследован недостаточно [3].

Таким образом, **целью настоящего исследования** явилось изучение состояния эндо-

телиальной функции у больных СД 2-го типа, сочетающегося с АГ.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи мы обследовали 61 больного СД 2-го типа в возрасте 33–63 лет (средний возраст  $49,34 \pm 8,33$  лет), среди которых 26 человек страдали СД (1-я группа) и 35 человек имели АГ (2-я группа). В группы сравнения вошли 25 больных ГБ с нормальной толерантностью к глюкозе и столько же здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Проведены общеклинические и лабораторные методы обследования (общий анализ крови и мочи, уровень тощачковой глюкозы и гликемический профиль крови с использованием перорального нагрузочного теста с глюкозой; концентрация холестерина, фракции липопротеидов холестерина, показатель сыровоточного креатинина; суточная протеинурия и микроальбуминурия). Больных консультировали окулист и невропатолог.

Диагноз СД устанавливали, базируясь на критериях Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998) и комитета экспертов ВОЗ (1999) [4]. Степень тяжести СД оценивалась по М.И. Балаболкину (2000), а состояние компенсации СД – по критериям Европейского бюро Международной федерации диабетологов и Европейского бюро ВОЗ (1998).

Осложнения СД диагностировались различными методами. В частности, диабетическая ретинопатия диагностировалась по результатам оценки состояния глазного дна офтальмологом; диабетическая нефропатия – на основании выявления микроальбуминурии более  $30 \text{ мг/дл/сут}$ ; наличие периферической полинейропатии устанавливалось невропатологом по снижению рефлексов и нарушению тактильной, вибрационной и болевой чувствительности.

Критериями ГБ служили результаты клинико-функциональных исследований, рекомендованных Объединенным национальным комитетом по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления (2003).

Больные СД и ГБ обследовались и находились на лечении в отделении эндокринологии Национального центра кардиологии и терапии после 10-дневного подготовительного

периода, в течение которого решался вопрос о возможности включения пациента в исследование. У пациентов, получавших антигипертензивную лекарственную терапию не менее чем за 10 дней до включения в исследование, лечение (без ущерба для больного) отменялось. В исследование не включали больных, у которых обнаруживали КБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, а также хроническую сердечную, дыхательную, почечную и печеночную недостаточность.

Состояние функции эндотелия плечевой артерии проводилось ультразвуковым методом с применением пробы с реактивной гиперемией и приема нитроглицерина (НТГ). Диаметр плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы “Sequoia 512, Acuson, Siemens” (Германия). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на уровне 2–3 см выше локтевого сгиба, при этом изображение синхронизировалось с зубцом “R” на ЭКГ.

В период фонового обследования у пациента, находящегося в горизонтальном положении не менее 10 мин., измеряли диаметр плечевой артерии и линейную скорость кровотока. Затем на область плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локализации плечевой артерии), нагнетали в нее воздух до значения артериального давления, превышающего на  $50 \text{ мм.рт.ст}$  систолическое, и удерживали на этом уровне в течение 5 мин. После разгерметизации манжеты (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока и диаметр артерии, повторяя измерение спустя 1 мин. Когда исходный диаметр плечевой артерии восстанавливался, пациенту давали сублингвально  $0,5 \text{ мг}$  НТГ (1 табл.) и спустя 2 мин. повторно регистрировали изображение артерии.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию вычисляли по разнице диаметра сосуда до и на фоне реактивной гиперемии, а ответ на НТГ (эндотелий-независимую вазодилатацию) – по разнице диаметра артерии в исходном состоянии и на 2-й мин. после приема НТГ. Если реактивная гиперемия проявлялась расширением исследуемой артерии на 10 % и более, реакция

считалась нормальной, меньшую степень сдвига считали патологической, обусловленной эндотелиальной дисфункцией. Необходимо отметить, что увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на нитроглицерин в пределах 20–25% считали нормальным.

Диаметр, толщину комплекса “интимамедиа”, а также наличие атеросклеротических бляшек в регионе бифуркации общей сонной артерии (ОСА) оценивали с помощью линейного датчика с частотой 7 МГц. Для определения выраженности стенозирования сосуда использовали пять градаций: малый (0–29%), умеренный (30–50%), выраженный (50–69%), критический (70–99%) стенозы и полную окклюзию (100%) [5].

Статистические расчеты выполняли с помощью программы “Microsoft Excel”. Результаты исследования представлены в зависимости от типа распределения: при симметричном характере их распределения в виде средней величины  $\pm$  стандартное отклонение; при асимметричном – в виде медианы и 25, 75 процентилей – med (Lq; Uq). Значимость различий вычисляли с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для

оценки связи признаков применяли коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты исследования.** Обследованные группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. Больные с изолированным СД 2-го типа и на фоне артериальной гипертензии характеризовались избыточной массой тела. У больных СД в сравниваемых группах не обнаружено значимых различий ни по длительности заболевания ( $3,89 \pm 0,89$  и  $4,18 \pm 0,85$  лет,  $p > 0,05$ ); ни по виду применявшейся сахароснижающей терапии; ни по степени компенсации углеводного обмена.

Уровень липидных показателей сыворотки крови оказался примерно одинаковым у больных СД с нормальным и повышенным АД. Выявилась лишь тенденция к возрастанию уровня общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и умеренное снижение ХС ЛПВП у пациентов СД, сочетавшейся с АГ. Значения АД при наличии сопутствующей ГБ соответствовали I-II ст. повышения.

Что касается исследования плечевой артерии (ПА), то ее фоновые диаметр и линейная скорость кровотока оказались примерно одинаковыми ( $p > 0,05$ ) у анализируемых групп больных (см. таблицу).

Результаты ультразвукового исследования  
сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных больных

Показатели	КГ (n=25)	1-я группа СД (n=26)	2-я группа СД+ГБ (n=35)	3-я группа ГБ (n=25)	КГ-1	КГ-2	КГ-3	1-2	1-3	2-3
D (исх), см	0,357 (0,32; 0,37)	0,35 (0,32; 0,38)	0,35 (0,32; 0,38)	0,35 (0,31; 0,39)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
ЭЗВД, %	13,3 (12,5; 15,6)	8,4 (6,6; 10)	6,2 (3,1; 7,8)	9,8 (6,3; 12,5)	0,0006	0,00008	0,001	0,01	нд	0,01
ЭНВД, %	21,8 (20,0; 23,0)	16 (12,0; 18,7)	12,1 (10,0; 14,2)	17,3 (11,7; 19,4)	0,001	0,0005	0,007	0,03	нд	0,04
V (исх), м/с	0,68 (0,55; 0,89)	0,64 (0,51; 0,7)	0,64 (0,45; 0,74)	0,6 (0,53; 0,7)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
V (РГ), %	150,0 (113,0; 178,0)	110,0 (99,0; 123,0)	112,0 (87,0; 144,0)	145,0 (130,0; 158,0)	0,01	0,03	нд	нд	нд	0,01

*Примечание:* КГ – контрольная группа, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, D (исх.) – исходный диаметр плечевой артерии (ПА); ЭЗВД % – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД % – эндотелий-независимая вазодилатация, V (исх.) – исходная линейная скорость кровотока;

V (РГ), % – прирост скорости кровотока на фоне пробы с реактивной гиперемией; p – критерий достоверности между группами: \*p < 0,01, \*\* p < 0,005; нд – различия между группами недостоверны.

При проверке у здоровых лиц эндотелиальной функции было выявлено увеличение диаметра плечевой артерии от 0,357 (0,32; 0,37) см до 0,4 (0,36; 0,42) см, (p < 0,01), причем прирост составил 13,3 % (12,5; 15,6), что свидетельствует о сохранной функции сосудистого эндотелия. Наряду с этим наблюдалось значимое увеличение линейной скорости кровотока на 150,0% (113, 178; p < 0,05). При сублингвальном приеме НТГ степень вазодилатации достигла 21,8 % (20; 23), что укладывается в рамки нормальной ответной реакции.

Во время реактивной гиперемии (РГ), вызванной у больных СД, диаметр плечевой артерии несущественно увеличился после снятия манжеты от 0,35 (0,32; 0,38) см до 0,38 (0,35; 0,4) см, (p > 0,05). Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) составила 8,4% (6,6; 10), подтвердив наличие достоверно выраженной (p < 0,0006) эндотелиальной дисфункции. Одновременно зафиксировано снижение скорости кровотока (p < 0,01). Выраженность же дилатации плечевой артерии на НТГ (ЭНВД) соответствовала 16,0% (12; 18,7), существенно отличаясь (p < 0,001) от контрольных значений. Приведенные данные указывают на наличие значимых морфологических изменений со стороны магистральных сосудов у больных СД.

При СД, сочетающемся с АГ, нарушения сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии оказались наиболее выраженными. Так, поперечные размеры ПА во время РГ у этих больных несущественно увеличились (p > 0,05), тогда как снижение поток-зависимой дилатации оказалось значимым при сравнении с результатами, полученными как у здоровых (p < 0,00008), так и у больных СД (p < 0,01). Одновременно выявлено достоверное снижение скорости кровотока (p < 0,03). Под влиянием НТГ плечевая артерия реагировала существенно меньшей дилатацией, чем у пациентов контрольной группы (p < 0,0005), так же, как и у больных СД (p < 0,03), что подтверждало наличие более выраженных морфологических изменений со стороны артериального русла у больных СД в сочетании с АГ.

Эндотелиальная функция с определением поток-зависимой вазодилатации у больных ГБ изменялась в меньшей степени, чем при сочетании СД с АГ (p < 0,01). Сходная закономерность проявилась и при сравнительной оценке ЭНВД (p < 0,04), а также при оценке скорости кровотока во время пробы с РГ (p < 0,01).

Таким образом, накопленные нами данные позволяют утверждать, что у больных с сочетанной патологией, в частности СД и АГ, нарушение эндотелиальной функции, оцененное с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом НТГ, наиболее выражено, что определяется, по-видимому, существенной морфологической перестройкой сосудистого русла.

Для подтверждения предположения о морфологической перестройке сосудистой стенки выполнено дуплексное сканирование сонных артерий у обследуемых больных. Оказалось, что толщина “интимы-медиа” (ТИМ) общей сонной артерии у больных СД, составив  $0,056 \pm 0,009$  см, существенно превосходила аналогичный показатель у здоровых лиц  $0,050 \pm 0,005$  см (p < 0,001).

У больных СД с сопутствующей АГ величина толщины комплекса “интима-медиа” оказалась наибольшей ( $0,064 \pm 0,009$  см), что существенно превосходило значения, определенные у лиц КГ ( $0,050 \pm 0,005$  см, p < 0,001) и у больных с изолированным СД ( $0,056 \pm 0,009$  см, p < 0,001).

Однако по частоте встречаемости атеросклеротического поражения сонных артерий у больных СД с сопутствующей АГ в сравнении с группой больных СД с нормальным АД и с ГБ отмечалось увеличение количества бляшек (70% против 46% и 40%, p < 0,05; p < 0,01).

Проведенный нами корреляционный анализ выявил наличие негативной взаимосвязи между состоянием эндотелий-зависимой вазодилатации с уровнем **тощаковой** ( $r = -0,39$ , p < 0,01) и **постпрандиальной гликемии** ( $r = -0,29$ , p < 0,05), уровнем систолического АД ( $r = -0,28$ , p < 0,05), а также длительностью СД ( $r = -0,32$ , p < 0,05) и АГ ( $r = -0,25$ , p < 0,05). Негативная корреляционная взаимосвязь проявилась также при сопоставлении НТГ-зависимой вазодилатации с уровнем **тощаковой** ( $r = -0,29$ ,

$p < 0,05$ ) и **постпрандиальной гликемии** ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** Многочисленные экспериментальные и клинические исследования (6), выполненные к настоящему времени, позволяют признать, что наиболее ранним функциональным изменением при СД и АГ, а также при их сочетании является эндотелиальная дисфункция. Последнюю связывают с высоким плазменным уровнем холестерина, сахарным диабетом, гипертонией, курением, пожилым возрастом (7), т.е., с факторами риска развития атеросклероза.

Результаты наших исследований, выявившие дисфункцию эндотелия артериальных сосудов при СД, находят подтверждение в данных Clarkson P. и соавт. (8), обнаруживших у таких пациентов снижение эндотелий-зависимой дилатации ПА. Величина потокозависимой дилатации у них позитивно коррелировала с длительностью СД и уровнем глюкозы крови. Так же, как и в нашем исследовании, авторы обнаружили снижение НТГ-зависимой вазодилатации, что классифицировали как результат развития структурных изменений со стороны артериального русла

Нарушения сосудодвигательной функции эндотелия оказались наиболее выраженными у наших больных, страдающих СД в сочетании с АГ, что связано с дополнительным эффектом гипергликемии, повышенной продукцией супероксидных радикалов и усилением активности протеинкиназы С.

Значимо редуцированная реакция артериальных сосудов на прием НТГ у этой группы больных обуславливается более выраженными морфологическими изменениями со стороны магистральных сосудов. Такое представление нашло подтверждение в результатах ультразвукового сканирования сонных артерий, показавшего большую частоту встречаемости атеросклеротических бляшек в ОСА у больных СД с сопутствующей АГ по сравнению с пациентами с СД (70% против 46%,  $p < 0,05$ ) и АГ (40%,  $p < 0,01$ ).

#### **Выводы**

1. У больных СД 2-го типа обнаруживаются утолщение комплекса “интима-медиа” сонных артерий и большая частота атеросклеротического поражения последних, причем

выраженность таких изменений существенно возрастает при присоединении АГ.

2. При СД 2-го типа выявляется эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в угнетении вазодилатационной реакции не только на РГ, но и на эффекты эндотелий-независимых стимулов (прием НТГ), что отражает повышенную ригидность артериального русла, причем выраженность нарушения функции эндотелия возрастает при сочетании СД и АГ.

3. Состояние эндотелиальной функции у больных СД находится в обратной зависимости от уровня тощаковой и постпрандиальной гликемии, систолического и диастолического АД, а также длительности СД и ГБ.

#### **Литература**

1. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients // *J. Hypertension*. – 1993. – V. 11. – P. 319–325.
2. *Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А.* Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью по данным ультразвука высокого разрешения // *Кардиология*. – 1997. – № 37(7). – С. 41–45.
3. *Погорелова О.А., Балахонова Т.В.* Методы определения диаметра плечевой артерии с помощью ультразвукового сканирования // *Визуализация в клинике*. – 1997. – № 10. – С. 47–54.
4. The Diabetes Epidemiology: (Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria // *Lancet*. – 1999. – V. 354. – P. 617–621.
5. *Adams M.R., Nakagomi A., Ketch A., et al.* Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease // *Circulation*. – 1995. – V. 92 (8). – P. 2127–2134.
6. *Adams M.R., Robinson J., Mc Credie R., et al.* Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1998. – V. 32 (1). – P. 123–127.
7. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegel halter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and

- 
- adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.
8. *Clarkson P., Adams M.R., Power A.J., et al.* Oral L-arginin improves endothelium-dependent dilatation in hypercholesterolemia young adults // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 97(8). – P. 1989–1994.