

УДК 616-036.1

А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова

## МИОКАРДИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЗНАЧИМОСТЬ ВАЗОМОТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ АРТЕРИЙ

### Аннотация.

*Актуальность и цели:* изучение значимости нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокзависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов ишемии миокарда у больных сахарным диабетом типа 2.

*Материал и методы.* Наблюдали группу из 120 больных (72 мужчины и 48 женщин), средний возраст –  $59,3 \pm 4,7$  года. Проведено комплексное обследование пациентов: клинический осмотр, электрокардиография в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии.

*Результаты.* У больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция (ЭЗВД =  $3,7 \pm 1,1$  %), в 93,3 % наблюдениях регистрировалась безболевая ишемия миокарда. Отмечена корреляционная связь ЭЗВД с количеством ( $R = -0,68, p < 0,05$ ) и продолжительностью эпизодов безболевой ишемии миокарда ( $R = -0,53, p < 0,01$ ).

*Выводы.* При сахарном диабете типа 2 необходима оценка вазомоторной функции эндотелия артерии для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ишемия миокарда, эндотелиальная дисфункция артерий.

А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова

## MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: SIGNIFICANCE OF VASOMOTOR ARTERIES DYSFUNCTION

### Abstract.

*Background.* The study of significance of vasomotor function disorders with the loss of the flow-dependent vasodilation ability as a risk factor increasing a chance of myocardial ischemia in patients with diabetes of the 2nd type.

*Materials and methods.* The authors observed a group of 120 patients (48 women and 72 men). The average age of patients was  $59,3 \pm 4,7$  years. The comprehensive examination of the patients included clinical examination, electrocardiography in 12 derivations, echocardiography, Holter monitoring, exercise testing, echocardiography, ultrasound assessment of vessels with estimation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery.

*Results.* In patients with CHD and diabetes the endothelium-dependent vasodilatory response is reduced (EDVD =  $3,7 \pm 1,1$  %), in 93.3 % of the observations there were registered the painless myocardial ischemia. The authors marked a correlation of EDVD with a number ( $R = -0,68, p < 0,05$ ) and duration of episodes of painless myocardial ischemia ( $R = -0,53, p < 0,01$ ).

*Conclusions.* At diabetes mellitus type 2 it is necessary to assess the vasomotor endothelial function of arteries to predict cardiovascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus, myocardial ischemia, endothelial dysfunction of arteries.

### **Введение**

Кардиоваскулярные нарушения у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности. Сочетанное влияние специфических факторов: гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность – ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые занимают ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах. Однако атипичное течение ишемической болезни сердца (ИБС) затрудняет диагностику коронарной недостаточности у больных СД2, приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровообращения [1]. Бессимптомная ишемия миокарда встречается в два-четыре раза чаще при сахарном диабете [2], при этом наличие безболевой ишемии миокарда (БИМ) повышает риск развития таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия [3].

В поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки ключевую роль [4] играет эндотелий сосудов. Дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов, – это состояние, которое определяется как эндотелиальная дисфункция (ЭД). Обсуждается значимость вазомоторной дисфункции эндотелия артерий при формировании сосудистых осложнений [5].

Нарушение функции эндотелия коронарных артерий проявляется снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, что играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. По утверждению V. Schachinger и др. [6], ЭД сосудов свойственна больным с риском коронарного атеросклероза, но при диагностированной ИБС она приобретает роль маркера сердечно-сосудистых событий. Однако данное предположение поддерживается не всеми авторами, как и достоверное различие в распространенности БИМ при наличии сахарного диабета.

В ходе собственной работы исследовали взаимосвязь между выраженностью ишемии миокарда и функциональным состоянием эндотелия артерий изучали значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокзависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных СД типа 2. Полагаем, что полученные данные позволят уточнить патофизиологические механизмы возникновения безболевой ишемии и обоснованно выбрать лечебную тактику.

### **Материал и методы исследования**

В исследование включали пациентов со стабильным течением коронарной болезни сердца на протяжении предшествующего месяца с устойчивым синусовым ритмом, страдающие СД2, при условии, что эти больные находят-

ся на лечении пероральными сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: АГ третьей степени (АД выше 180/110 мм рт. ст.); наличие клапанных пороков сердца и хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК); наличие хронической печеночной, почечной недостаточности; хронических заболеваний легких с дыхательной недостаточностью, наличие в анамнезе мозгового инсульта.

Под наблюдением находились 120 больных (72 мужчины и 48 женщины), средний возраст –  $59,3 \pm 4,7$  года. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета (табл. 1).

Таблица 1

## Клиническая характеристика больны

Показатель	Группа I (n = 60)	Группа II (n = 60)
Мужчины/женщины (n)	30 / 30	42 / 18
Возраст (годы)	$59,8 \pm 4,3$	$58,7 \pm 4,8$
Курение (мужчины/женщины, n)	24 / 5	32 / 4
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$33,1 \pm 3,6$	$28,7 \pm 3,1$
Артериальная гипертензия степень (n/%)		
I	35 / 58,3	30 / 50
II	21 / 35	16 / 26,7
Стабильная стенокардия напряжения (n):		
I ФК	14	15
II ФК	24	22
III ФК	22	23
Отягощенный наследственный анамнез		
по СД (n/%)	48 / 80	9 / 15
по ССЗ (n/%)	52 / 86,7	54 / 90
Длительность заболеваний (годы)		
ИБС	$6,4 \pm 1,5$	$5,9 \pm 3,2$
АГ	$12,3 \pm 3,5$	$13,4 \pm 3,5$
СД	$8,7 \pm 2,2$	–
Гипердислипидемия (n/%)	54 / 90	53 / 88,3
Признаки ХСН, %	42 / 60	40 / 66,7

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; гипердислипидемия – общий холестерин более 5,0 ммоль/л и (или) холестерин липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л; n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

В I группу (n = 60) включены больные ИБС при наличии СД2. Длительность сахарного диабета  $6,4 \pm 1,5$  года. Уровень гликемии натощак составлял  $7,7 \pm 1,5$  ммоль/л. II группу (n = 60) составили пациенты с ИБС без нарушения углеводного обмена.

Комплекс обследования, кроме проведения клинико-лабораторных исследований, включал электрокардиографию в 12 отведениях, холтеровское

мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), нагрузочное тестирование (по протоколу R. Bruce), эхокардиографию, ультразвуковое исследование сосудов с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Ультразвуковую доплерографию сосудов проводили в положении больного лежа на спине после 10-минутного отдыха до 10 ч утра натощак. При сканировании общей сонной артерии, плечевой артерии, общей бедренной артерии и большеберцовых артерий использовали линейный датчик с возможностью визуализации в диапазоне частот 5–12 Гц.

При исследовании в В-режиме изучали следующие параметры: проходимость сосуда, его геометрию (соответствие хода сосуда анатомической траектории); диаметр сосуда (внутрипросветный), состояние сосудистой стенки (целость, толщину комплекса интима-медиа, эхогенность, степень дифференцировки на слои, форму поверхности); состояние просвета сосуда (наличие, локализацию, протяженность, эхогенность внутрипросветных образований, степень нарушения проходимости); состояние периваскулярных тканей (наличие, форму, степень, причину экстравазального воздействия). При исследовании в спектральном доплеровском режиме анализировали количественные показатели кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока ( $V_{ps}$ , см/с); максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{ed}$ , см/с); диастолическую скорость кровотока ( $V_d$ , см/с) (оценивали в артериях с высоким периферическим сопротивлением); усредненную по времени максимальную скорость кровотока ( $TAMX$ , см/с); индекс периферического сопротивления ( $RI$ ).

Для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией – определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии по методу D. S. Celermajer, K. E. Sorensen [7]. Датчик располагали в продольном сечении на 3–4 см выше локтевого сгиба. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии (ПА) и скорость кровотока по ней. Реактивная гиперемия создавалась путем наложения манжеты сфигмоманометра на область верхней трети плеча. В течение 3–4 мин поддерживали давление в манжете, превышающее систолическое давление у данного пациента на 40 мм рт. ст. После декомпрессии последующие измерения проводили через 60 с ЭЗВД рассчитывали по формуле

$$\text{ЭЗВД} = ((\text{диаметр плечевой артерии после пробы} - \text{диаметр плечевой артерии исходно}) / \text{диаметр плечевой артерии исходно}) \times 100 \%$$

Степень прироста диаметра плечевой артерии более 10 % расценивали как сохраненную ЭЗВД, при нарушении вазомоторной функции эндотелия – прирост диаметра ПА менее 10 %. Дополнительную информацию о состоянии вазомоторной функции сосудистого эндотелия получали с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования с выполнением нагрузочного теста, активирующего метаболические механизмы влияния на эндотелий, – пробы с задержкой дыхания. Характер реакции на функциональный нагрузочный тест анализировали с учетом индекса реактивности [8]:

- 1) положительная – индекс реактивности (ИР) от 1,1 до 1,4;
- 2) отрицательная – ИР от 0,9 до 1,1;
- 3) парадоксальная – ИР менее 0,9.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили при обычном повседневном режиме больного. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения. Анализ результатов исследования включал, кроме компьютерной расшифровки, визуальный просмотр отдельных фрагментов записи ЭКГ, что повышало достоверность заключений. Ишемические изменения анализировали с учетом поправки на исходное положение сегмента *ST* – подъема сегмента *ST* или его снижения. При оценке каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи); рассчитывали общую продолжительность суточной депрессии сегмента *ST* (суточная ишемия миокарда (СИМ)), максимальную глубину снижения сегмента *ST* ( $\downarrow ST_{\max}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале болевых и безболевых эпизодов смещения *ST*.

При анализе желудочковых нарушений ритма изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проведены в системе статистического анализа STATISTICA (пакет прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc., версия 6.0.). При оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $R$ ). За статистическую достоверность различий принималось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

В табл. 2 представлены данные сравнительной оценки эпизодов ишемии миокарда по результатам суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного тестирования в группах I и II.

В группе I периоды БИМ отмечены у 93,3 % больных, болевые эпизоды ишемии миокарда (БЭИМ) выявлены у 66,7 % пациентов в виде загрудинной сжимающей боли, чувства дискомфорта в области грудной клетки, сопровождающегося появлением одышки. При анализе суточного тренда сегмента *ST* и дневниковой записи пациентов в 60 % наблюдениях зарегистрировано сочетание БЭИМ и БИМ. Лишь у 6,7 % больных СД2 выделены только БЭИМ, тогда как в 33,3 % случаях ишемические эпизоды депрессии *ST* сегмента в течение суток не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями, различие достоверно в сравнении с аналогичными показателями группы II,  $\chi^2 = 5,4$  ( $p < 0,05$ ).

Во группе II только безболевая ишемия миокарда в течение суток регистрировалась в восьми (13,3 %) случаях, частота выявления БЭИМ составила 52 (86,7 %) наблюдения, причем у 28 (46,7 %) больных выделены лишь болевые эпизоды ишемии. Исходя из дневниковых записей, у 40 % больных ИБС отмечали сочетание болевых и безболевых эпизодов ишемии.

Достоверное различие получено при оценке продолжительности всех эпизодов ишемии миокарда за сутки (СИМ) в группах I и II соответственно  $45,3 \pm 3,2$  мин и  $33,6 \pm 2,4$  мин,  $p < 0,03$ .

Средняя глубина депрессии *ST* сегмента существенно не отличалась у пациентов обеих групп, однако максимальная глубина снижения *ST* в группе I

превышала аналогичный показатель в группе II, соответственно  $2,4 \pm 0,2$  мм и  $1,6 \pm 0,3$  мм,  $p < 0,05$ . Величины ЧСС в начале болевых и безболевых эпизодов по группам достоверно не различались.

Таблица 2  
Сравнительный анализ показателей функциональных методик

Показатель	Группа I (n = 60)	Группа II (n = 60)
Наличие БИМ (n)	56 / 93,3 %*	40 / 58,8 %
Количество БЭИМ	$2,1 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,43$
Количество БИМ	$2,8 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 0,3$
СИМ (мин)	$45,3 \pm 3,2^*$	$33,6 \pm 2,4$
БЭИМ (мин)	$14,7 \pm 2,5$	$15,2 \pm 1,7$
БИМ (мин)	$31,1 \pm 2,1^*$	$18,6 \pm 2,2$
Глубина депрессии сегмента ST (мм)		
средняя	$1,53 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$
максимальная	$2,5 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,3$
Средняя ЧСС (уд/мин)		
в начале БЭИМ	$116 \pm 2,3$	$122 \pm 1,8$
в начале БИМ	$97 \pm 1,9^*$	$108 \pm 3,1$
ЖНР во время эпизодов ишемии (n/%)	12 / 20*	6 / 10
Объем выполненной работы (Вт)	$400 \pm 20^*$	$580 \pm 20$
Пороговая мощность нагрузки (Вт)	$66,5 \pm 2,3^*$	$83,3 \pm 2,8$
Время появления депрессии ST сегмента (мин)	$6,7 \pm 0,3^*$	$8,6 \pm 0,4$
Время появления болевого синдрома (мин)	$7,3 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,7$
Число отведений с депрессией ST	$6,3 \pm 0,4^*$	$4,4 \pm 0,2$

**Примечание:** СИМ (суточная ишемия миокарда) – продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки; БИМ – безболевая ишемия миокарда; БЭИМ – болевой эпизод ишемии миокарда; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; \* –  $p < 0,05$  – различие достоверно.

У пациентов группы I объем выполненной работы, пороговая мощность оказались достоверно ниже, чем у пациентов группы II. При нагрузочном тестировании у 85 % больных группы I ишемическое смещение ST сегмента отмечалось более чем по шести отведениям ЭКГ.

Оценка способности воспринимать болевые ощущения, связанные с преходящей ишемией миокарда, имеет прогностическое значение при стабильной стенокардии. Для больных приступ стенокардии / эквивалент стенокардии представляется сигналом, позволяющим регулировать их повседневную физическую активность. Отметим, что во время нагрузочного тестирования у пациентов группы I получено в 27 (45 %) наблюдениях позднее появление приступа боли с запаздыванием по отношению к ишемическому смещению ST сегмента, в 31 (51,7 %) случае возникновение болевого синдрома совпала с появлением ишемических проявлений на электрокардиограмме, но в двух случаях болевой синдром предшествовал появлению депрессии ST сегмента. В группе II проведенный анализ показал иные данные: число больных с преждевременным/одновременным появлением стенокардии / ее эквивален-

тов составило 85 % и превысило число больных с поздним появлением приступа боли (15 %),  $p < 0,02$ . Мы предполагаем, что полученные в группе I в сравнении со группой II данные по частоте выявления при нагрузочном тестировании пациентов с более поздним возникновением приступа/эквивалента стенокардии по отношению к ишемическому смещению ST сегмента (соответственно 45 и 15 %,  $p < 0,03$ ) можно объяснить повышением порога болевой чувствительности у больных инсулинорезистентным СД, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде.

Полученные данные согласуются с результатами анализа суточного мониторинга ЭКГ. Вероятность возникновения бессимптомных эпизодов депрессии ST при сахарном диабете у больных ИБС значительно выше, чем у больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Соотношение БИМ/БЭИМ в группе I составило 1,29 и превысило аналогичный показатель у пациентов группы II – 0,52 ( $\chi^2 = 3,84$ ,  $p < 0,05$ ).

Однако, на наш взгляд, патогенез возникновения безболевой ишемии миокарда при нарушении углеводного обмена сложен, по-видимому, связан не только с автономной кардиальной нейропатией, но и с развитием ангиопатии, нарушением микроциркуляции. Столь масштабного поражения сосудистого русла не происходит ни при каком другом заболевании, как при сахарном диабете, что обусловлено воздействием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов [9].

При изучении функциональных особенностей сосудистого эндотелия в анализируемых группах собственного исследования заслуживают внимания результаты по определению эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (табл. 3).

Таблица 3

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных

Показатели	Группа I		Группа II	
	Исходно	После пробы	Исходно	После пробы
Диаметр ПА (мм)	3,8 ± 0,19	3,94 ± 0,11**	4,07 ± 0,18	4,57 ± 0,12*
<i>Vps</i> (м/с)	0,62 ± 0,04	0,84 ± 0,06	0,64 ± 0,05	0,92 ± 0,04*
<i>Ved</i> (м/с)	0,10 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,06	0,16 ± 0,03*
<i>TAMX</i> (м/с)	0,12 ± 0,03	0,29 ± 0,06**	0,13 ± 0,02	0,43 ± 0,04*
ЭЗВД ПА (%)	3,7 ± 1,1**		12,3 ± 2,1 %	

**Примечание:** *Vps* – пиковая систолическая скорость кровотока; *Ved* – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; *TAMX* – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; ЭЗВД ПА – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии; \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; \*\* –  $p < 0,05$  – различие достоверно между показателями группы I и группы II.

Исходный диаметр плечевой артерии (ПА) в анализируемых группах достоверно не отличался – 3,8 ± 0,19 мм и 4,07 ± 0,18 мм соответственно. При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у пациентов группы I при наличии сахарного диабета во всех случаях диагности-

рована вазомоторная дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига. Диаметр плечевой артерии после снятия манжеты по группе увеличился лишь на  $3,7 \pm 1,1$  % от исходного значения. При этом у 53,3 % (32) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. менее 10 % от исходного, у 26,7 % (16) – в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и у 20 % (12) больных – в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен и тот факт, что у больных СД2 с наличием эпизодов ишемии миокарда при отсутствии субъективных проявлений (33,3 % от общего числа больных группы I) отмечена дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига, в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и в виде патологической вазоконстрикции, соответственно 15 и 18,3 % наблюдений.

Корреляционный анализ показал достоверную отрицательную взаимосвязь в группе I между ЭЗВД плечевой артерии и количеством эпизодов БИМ ( $R = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), продолжительностью эпизодов БИМ ( $R = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ), временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению *ST* ( $R = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ).

Мы получили достоверную связь ЭЗВД с функциональным классом (ФК) стенокардии ( $R = -0,4215$ ,  $p < 0,04$ ): ЭЗВД при стабильной стенокардии напряжения III ФК составила  $2,4 \pm 0,3$  %, что достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем у больных стенокардией напряжения I ФК и II ФК, соответственно  $5,2 \pm 0,2$  и  $4,05 \pm 0,15$  % ( $p < 0,03$ ).

В группе II показатель ЭЗВД ПА составил  $12,3 \pm 2,1$  %. У 43,3 % (26) пациентов данной группы не выявлено нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия (ЭЗВД – более 10 %). Дисфункция эндотелия зарегистрирована в 38 (40 %) случаях: у 25 (41,7 %) больных в виде недостаточного прироста диаметра плечевой артерии (ЭЗВД менее 10 %), у семи (11,7 %) пациентов в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии, только у двух (3,3 %) пациентов в виде патологической вазоконстрикции.

При доплеровском исследовании линейных скоростных показателей кровотока плечевой артерии пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_{ps}$ ), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_{ed}$ ), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ( $TAMX$ ) в группах существенно не различались, однако степень прироста данных скоростных характеристик на фоне пробы с реактивной гиперемией (РГ) достоверно выше в группе II, что также свидетельствует о снижении вазодилатирующего резерва в группе I.

В табл. 4 представлены результаты анализа комплекса интима-медиа (КИМ) артерий нижних конечностей, общей сонной артерии (ОСА) с анализом цереброваскулярной реактивности по данным пробы с задержкой дыхания.

Толщина КИМ у больных группы I в ОСА составила  $1,24 \pm 0,06$  мм, в общей бедренной артерии (ОБА) –  $1,32 \pm 0,07$  мм, числовые значения данных показателей выше аналогичных показателей у больных группы II,  $p < 0,05$ . При качественном анализе состояния КИМ у пациентов СД2 выявлены различные виды изменений: от диффузного утолщения КИМ с наличием локальных зон повышенной эхогенности до визуализации атеросклеротических бляшек.



Таблица 4

Анализ комплекса интима-медиа артерий  
в сравниваемых группах с оценкой цереброваскулярной реактивности

Показатели	Группа I (n = 60)	Группа II (n = 60)
Толщина КИМ ОБА (мм)	1,32 ± 0,07	1,18 ± 0,09
Наличие атеросклеротических бляшек в артериях нижних конечностей (n/%)	57 / 95	39 / 65*
Толщина КИМ ОСА (мм)	1,24 ± 0,06	1,12 ± 0,08
Наличие атеросклеротических бляшек в ОСА (n/%)	53 / 88,3	37 / 61,7
<i>Исходные показатели кровотока по СМА</i>		
<i>V<sub>ps</sub></i> (см/с)	75,3 ± 11,4**	79,2 ± 9,2
<i>TAMX</i> (см/с)	37,7 ± 8,5**	39,6 ± 7,63
<i>RI</i>	0,52 ± 0,06**	0,6 ± 0,05
<i>Показатели кровотока по СМА после пробы с задержкой дыхания</i>		
<i>V<sub>ps</sub></i> (см/с)	76,2 ± 12,2**	96,2 ± 10,61*
<i>TAMX</i> (см/с)	38,2 ± 4,9**	57,02 ± 11,2*
<i>RI</i>	0,51 ± 0,10**	0,55 ± 0,09*

**Примечание:** ОБА – общая бедренная артерия; ОСА – общая сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; *V<sub>ps</sub>* – пиковая систолическая скорость кровотока; *TAMX* – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; *RI* – индекс периферического сопротивления; \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; \*\* –  $p < 0,05$  – различие достоверно между показателями в группе I и группе II.

Анализ церебральной реактивности в группе I показал, что на метаболическую стимуляцию ответная реакция у 52 (86,7 %) больных оказалась отрицательной, у шести (10 %) пациентов получена парадоксальная реакция со снижением скоростных показателей по средней мозговой артерии. В группе II исходные значения не отличались от аналогичных показателей группы I, однако после пробы с задержкой дыхания мы получили достоверный прирост по *V<sub>ps</sub>* на 16 %, по *TAMX* на 30 % ( $p < 0,05$ ). Лишь в пяти (8,3 %) случаях на метаболический вазодилататорный тест реакция по СМА была отрицательной.

Полученные данные позволяют утверждать, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при нарушении углеводного обмена в периферических сосудах выявляются изменения, имеющие двусторонний и диффузный характер, тогда как у больных без сахарного диабета обычно изменения в периферических артериях встречались с одной стороны и (или) включали поражение единичного сегмента артериального дерева. Установлена отрицательная корреляционная зависимость толщины КИМ и ЭЗВД,  $R = -0,8743$ ,  $p < 0,01$ .

И хотя причины отсутствия болевого синдрома во время преходящей ишемии миокарда до сих пор не совсем ясны, считаем, что при сахарном диабете свое патогенное влияние оказывают специфические факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность). Снижение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, дисбаланс между релаксирующими и

сосудосуживающими факторами способствуют формированию эндотелиальной дисфункции, проявлениями которой следует рассматривать и нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов, и повышенную адгезивность эндотелиальной выстилки.

По мнению J. Tooke [10], инсулин, связываясь со своими рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать по двум путям. Первый – это активация секреции оксида азота через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1, IRS-2) и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K), что обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина. Но есть и второй путь в реализации митогенных свойств инсулина – через каскад посредников (*ras, raf, MEK*), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (*MAPK*), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением артериального давления [11]. Однако в условиях инсулинорезистентности первый механизм не работает – именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность, поэтому гиперинсулинемия оказывает атерогенное действие.

Изменения сосудистой реактивности оказывают непосредственное влияние на течение процессов атерогенеза, гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента атером. Нарушение функционального состояния эндотелия считают важным независимым фактором риска развития ИБС, в связи с чем коррекцию эндотелиальной дисфункции (ЭД) наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

### **Заключение**

Несомненно, следует помнить, что при коронарной болезни сердца возможно развитие эпизодов ишемии миокарда в отсутствие болевого синдрома или эквивалентов стенокардии: отдышки, аритмии, других неприятных ощущений. Атипичное течение затрудняет диагностику коронарной недостаточности при нарушении углеводного обмена. В собственном исследовании у больных сахарным диабетом при анализе суточного тренда сегмента *ST* и дневниковой записи в 93,3 % наблюдениях регистрировалась безболевого ишемия миокарда, в том числе в 60 % отмечено сочетание болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, в 33,3 % случаях ишемические эпизоды депрессии *ST* сегмента не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями. У больных ИБС при наличии сопутствующего сахарного диабета типа 2 преобладали суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда и максимальная глубина снижения сегмента *ST* в сравнении с аналогичными показателями в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена. У больных ИБС и сахарным диабетом снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция ( $\text{ЭЗВД} = 3,7 \pm 1,1 \%$ ), отмечена корреляционная связь ЭЗВД с количеством ( $R = -0,68, p < 0,05$ ) и продолжительностью эпизодов безболевой ишемии миокарда ( $R = -0,53, p < 0,01$ ). Нарушения функции эн-

дотелия коронарных артерий, проявляющиеся неспособностью сосудов к адекватному расширению в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, вносят определенный вклад в возникновение и прогрессирование ишемии.

Полученные результаты исследования доказывают, что метаболические факторы играют значимую роль в развитии эндотелиальной дисфункции. У больных сахарным диабетом второго типа необходима оценка вазомоторной функции эндотелия артерии для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений.

### Список литературы

1. **Jarek-Martynov, I. R.** Cardiovascular disease in diabetic patients / I. R. Jarek-Martynov, M. V. Shestakova // *CardioSomatic*. – 2010. – № 1. – P. 46–50.
2. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose / S. Martin, H. Kolb, B. Schneider et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 234–241.
3. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II) / A. W. Schoenenberger, P. Jamshidi, R. Kobza et al. // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 289–295.
4. **Zaccardi, F.** Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability / F. Zaccardi, D. Pitocco, G. Ghirlanda // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 199–207.
5. Механизмы сосудистого ремоделирования при гипертонии и метаболическом синдроме / И. Б. Матросова, И. И. Елисеева, Н. А. Борисова и др. // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2008. – № 1. – С. 45–54.
6. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial / V. Schachinger, B. Assmus, M. B. Britten et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 106. – P. 3009–3017.
7. **Celermajer, D. S.** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
8. **Leljuk, V. G.** Ultrasonic angiology / V. G. Leljuk, S. Je. Leljuk. – М. : Real time, 2007. – P. 120–124.
9. **Taubert, D.** Acute effects of of glucose and insulin on vascular endothelium / D. Taubert // *Diabetologia*. – 2004. – Т. 47, № 12. – P. 2059–2072.
10. **Tooke, J. E.** The association between insulin resistance and endotheliopathy Diab / J. E. Tooke // *Obes. Metab.* – 1999. – № 1. – P. 23–31.
11. **Mazzone, T.** Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies / T. Mazzone, A. Chait, J. Plutzky // *Lancet*. – 2008. – Vol. 24, № 371 (9626). – P. 1800–1809.

### References

1. Jarek-Martynov I. R., Shestakova M. V. *CardioSomatic*. 2010, no. 1, pp. 46–50.
2. Martin S., Kolb H., Schneider B. et al. *Diabetes Technol. Ther.* 2009, vol. 11, no. 4, pp. 234–241.
3. Schoenenberger A. W., Jamshidi P., Kobza R. et al. *Clin. Cardiol.* 2010, vol. 33, no. 5, pp. 289–295.
4. Zaccardi F., Pitocco D., Ghirlanda G. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009, vol. 25, no. 3, pp. 199–207.
5. Matrosova I. B., Eliseeva I. I., Borisova N. A. et al. *Izvestiya vysshikh uchebnykh*

- zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2008, no. 1, pp. 45–54.
6. Schachinger V., Assmus V., Britten M. B. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, vol. 106, pp. 3009–3017.
7. Celermajer D. S., Sorensen K. E. *Lancet.* 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
8. Leljuk V. G., Leljuk S. Je. *Ultrasonic angiology.* Moscow: Real time, 2007, pp. 120–124.
9. Taubert D. *Diabetologia.* 2004, vol. 47, no. 12, pp. 2059–2072.
10. Tooke J. E. *Obes. Metab.* 1999, no. 1, pp. 23–31.
11. Mazzone T., Chait A., Plutzky J. *Lancet.* 2008, vol. 24, no. 371 (9626), pp. 1800–1809.
- 

***Денисова Алла Геннадьевна***

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики, декан  
терапевтического факультета,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей (Россия,  
г. Пенза, ул. Стасова, 8а);  
врач-эндокринолог, Медико-санитарная  
часть № 59 Федерального медико-  
биологического агенства (Россия,  
Пензенская область, г. Заречный,  
ул. Спортивная, 8)

E-mail: giuv@sura.ru

***Denisova Alla Gennad'evna***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of therapeutics,  
cardiology and functional diagnostics,  
dean of the Faculty of therapeutic,  
Penza Institute of Advanced Medical  
Studies (8a Stasova street, Penza, Russia);  
endocrinologist, Medical unit № 59  
of the Federal biomedical agency  
(8 Sportivnaya street, Zarechny,  
Penza region, Russia)

***Татарченко Иван Порфирьевич***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой терапии,  
кардиологии и функциональной  
диагностики, Пензенский институт  
усовершенствования врачей (Россия,  
г. Пенза, ул. Стасова, 8а)

E-mail: giuv@sura.ru

***Tatarchenko Ivan Porfir'evich***

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of therapeutics,  
cardiology and functional diagnostics,  
Penza Institute of Advanced Medical  
Studies (8a Stasova street, Penza, Russia)

***Позднякова Надежда Викторовна***

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей  
(Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а);  
главный терапевт, Медико-санитарная  
часть № 59 Федерального медико-  
биологического агенства (Россия,  
Пензенская область, г. Заречный,  
ул. Спортивная, 8)

E-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

***Pozdnyakova Nadezhda Viktorovna***

Doctor of medical sciences, professor,  
sub-department of therapeutics, cardiology  
and functional diagnostics, Penza Institute  
of Advanced Medical Studies (8a Stasova  
street, Penza, Russia); chief therapist,  
Medical unit № 59 of the Federal  
biomedical agency (8 Sportivnaya street,  
Zarechny, Penza region, Russia)

**Морозова Ольга Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей  
(Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а)

E-mail: giuv@sura.ru

**Morozova Olga Ivanovna**

Doctor of medical sciences, professor,  
sub-department of therapeutics, cardiology  
and functional diagnostics, Penza Institute  
of Advanced Medical Studies (8a Stasova  
street, Penza, Russia)

---

УДК 616-036.1

**Денисова, А. Г.**

**Миокардиальная ишемия у больных сахарным диабетом: значимость вазомоторной дисфункции артерий / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 1 (33). – С. 65–77.**