

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Тадтаева Нелли Ефремовна.

аспирант кафедры внутренних болезней 2 Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии, РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ
E-mail: nel.tadtaeva@yandex.ru

Басиева Ольга Олеговна.

д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней 2 Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии, РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ

Шавлохова Эмма Акимовна.

канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2 Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии, РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ

Кехоева Алена Юрьевна.

канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2 Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии, РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ

Басиева Зарина Константиновна.

аспирант кафедры внутренних болезней 2 Северо-Осетинской Государственной Медицинской Академии, РФ, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ
E-mail: zari.basiewa@yandex.ru

SOME INDICES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Tadtaeva Nelly Efremovna

PhD student Department of Internal Medicine 2 North Ossetian State Medical Academy, Russia, North Ossetia-Alania Vladikavkaz

Basieva Olga Olegovna

prof., Head. Univ. Internal Medicine 2, North Ossetian State Medical Academy, Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Shavlokhova Emma Akimovna

candidate of Medical Science, associate professor of internal medicine 2 North Ossetian State Medical Academy, Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz.

Keheeva Alena Yrevna

candidate of Medical Science Department of Internal Medicine 2 North Ossetian State Medical Academy, Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Basieva Zarina Konstantinova.

PhD student Department of Internal Medicine 2 North Ossetian State Medical Academy, Russia, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

АННОТАЦИЯ

Для определения эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных параметров миокарда обследовано 34 больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) с сопутствующей артериальной (АГ) и 15 больных с изолированной АГ.

Всем больным проводилось определение в сыворотке крови оксида азота и циркулирующих эндотелиальных клеток, а также ЭхоКГ исследование.

В ходе проведенного исследования у больных СД 2 типа с сопутствующей АГ были выявлены более выраженные изменения функции эндотелия.

ABSTRACT

To determine the endothelial dysfunction and structural and functional parameters of the myocardium were examined 34 patients with type 2 diabetes (T2DM) and arterial (AH) and 15 patients with isolated hypertension. All patients underwent determination of serum nitric oxide and circulating endothelial cells and echocardiographic study.

In the course of the study in patients with type 2 diabetes associated with hypertension were identified more pronounced changes in endothelial function.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; артериальная гипертензия; дисфункция эндотелия; оксид азота; циркулирующие эндотелиальные клетки.

Keywords: type 2 diabetes; arterial hypertension; endothelial dysfunction; nitric oxide; circulating endothelial cells.

В промышленно-развитых странах сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) страдает 3—5 % взрослого населения. При этом наблюдается тенденция к «омоложению» контингента больных. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. Манифестация СД типа 2 значительно более «скрытая» по клинической картине в сравнении с СД типа 1. Именно этим можно объяснить факт выявления макро- и микрососудистых осложнений диабета одновременно с постановкой диагноза СД типа 2. Кроме того, у

больных СД типа 2 имеется ряд факторов риска развития атеросклероза, таких как висцеральное ожирение, нарушение свертывающей системы крови [2, с. 39].

Артериальная гипертензия (АГ), часто сопутствующая СД типа 2, в значительной степени усугубляет имеющуюся неблагоприятную ситуацию, приводя к ранней инвалидизации и смерти больных. Повышенное артериальное давление (АД) в значительной степени ассоциируется с увеличенным риском сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, причем как в отношении развития ИБС, так и церебрального инсульта [6, с. 412].

В последние десятилетия в центре внимания клиницистов оказались исследования нарушения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, что привело к пониманию многогранной роли эндотелия в патофизиологии различных заболеваний и формированию концепции «сосудистого здоровья».

У больных СД типа 2 наблюдается дисфункция эндотелия, обусловленная гликированием различных клеточных белков [2, с. 49].

Основным проявлением дисфункции эндотелия является снижение биологической активности оксида азота (NO) — основного медиатора, высвобождаемого эндотелиальными клетками. NO является ключевым эндотелиальным фактором релаксации, играющим центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности, и высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ и механическом стрессе стенки сосудов. В дополнение к тому, что он является главным фактором, определяющим базальный тонус гладких мышц сосудов, NO оппонирует мощным сосудосуживающим факторам, синтезируемым в эндотелии, таким как ангиотензин II и эндотелин-1. NO является важнейшим медиатором взаимодействия клеток и играет существенную роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [4, с. 57, 7, с. 241]. Хроническое ингибирование NO-синтазы быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органы

поражения [9, с. 85]. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15—20 мм рт. ст. [8, с. 487].

В настоящее время повышение в крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток рассматривается как индикатор эндотелиальной дисфункции и отражает степень повреждения эндотелия. В исследованиях выявлено повышение десквамации эндотелиальных клеток у больных сахарным диабетом, с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда [1, с. 27].

Кардиоваскулярная патология является основным фактором, вызывающим высокую летальность больных СД. Поражение сердца при заболевании может быть обусловлено диабетической микроангиопатией, миокардиодистрофией, вегетативной диабетической кардиальной нейропатией, а также коронарным атеросклерозом. Кроме того, у больных СД в сочетании с АГ значительно чаще развивается внезапная сердечная смерть, обусловленная электрической нестабильностью и дисфункцией миокарда, гипертрофией левого желудочка.

В мировой литературе имеются много работ по изучению дисфункции эндотелия у больных СД и АГ, однако вопросы взаимосвязи ее с уровнем артериального давления освящены недостаточно. В связи с чем, **целью нашей работы было** изучение выраженности нарушений функциональной активности эндотелия у больных СД 2 типа сочетанного с АГ, а также выявление изменений структурно-функциональных параметров миокарда у данной категории больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 больных, из которых 34 (первая группа) составили больные СД 2 типа с АГ, средний возраст $49,29 \pm 1,06$ лет. Длительность СД составила $5,2 \pm 0,3$ года, длительность АГ — $4,9 \pm 0,2$ года соответственно.

Во вторую группу вошли 15 больных с изолированной АГ, средний возраст составил $47,53 \pm 1,75$ лет. Длительность АГ $4,7 \pm 0,3$ года.

В зависимости от степени АГ (Российские рекомендации ВНОК, 2004 г.) все больные были поделены на подгруппы. В первой группе из 34 больных 1

степень АГ была у 9 человек (26 %), 2 степень — у 20 (59 %) и 3 степень — у 5 (15 %) больных. Во второй группе соответственно из 15 больных 1 степень АГ была у 3 человек (20 %), 2 степень — у 10 (67 %) и 3 — у 2 (13 %).

Группу контроля составили 20 клинически здоровых людей, средний возраст $45,55 \pm 1,64$ года.

Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, некомпенсированная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, больные, перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, тяжелое течение сахарного диабета.

Было проведено клинико-лабораторное обследование с определением циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), оксида азота (NO) и эхокардиографического исследования сердца (ЭХОКГ).

Число циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в крови (ЦЭК) подсчитывали по методике J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001) с применением фазово-контрастной микроскопии [5, с. 51].

Уровень метаболитов NO (т. е. суммарную концентрацию нитритов и нитратов NO_x) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете, при длине волны 540 нм. Для измерения концентрации нитрита плазму инкубировали с реактивом Грисса без добавления VCl_3 , а концентрацию нитратов рассчитывали, вычитая из уровня суммарных метаболитов содержание нитритов.

Для увеличения достоверности полученных результатов за 4 дня до проведения анализа больным предписывался определенный образ жизни, т. е. исключались продукты, содержащие нитриты или нитраты, интенсивные физические нагрузки, эпизоды инсоляции.

Для исследования структурно-функциональных параметров миокарда использовали ультразвуковую систему Aloka SSD-40000 (Япония), оснащенную линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel, 2007.

Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента (t-критерий). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка средней арифметической.

Результаты исследования и обсуждение.

В обеих группах отмечались признаки дисфункции эндотелия, однако у обследованных больных первой группы наблюдались более выраженные нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, по сравнению со второй группой. Уровень NO в первой группе составил $18,44 \pm 0,23$ мкмоль/л, а во второй — $24,57 \pm 0,52$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Как показало проведенное исследование, отмечалось достоверное уменьшение уровня NO по мере увеличения степени АГ как в первой группе, так у больных второй группы (таблица 1.). Так наименьший уровень NO определялся при 3 степени АГ, наибольший у больных с 1 степенью АГ. Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении уровня АД по мере уменьшения содержания NO вследствие снижения высвобождения его эндотелием сосудистой стенки, либо повышенной его деградацией. Значительное повышение количества ЦЭК в сыворотке крови обнаружено у больных первой группы по сравнению с КГ и со второй группой ($M \pm m = 25,1 \pm 2,31 * 10^4$ /л; $M \pm m = 17,3 \pm 2,79 * 10^4$ /л; соответственно КГ $4,5 \pm 0,14 * 10^4$ /л, $p < 0,001$). Как видно из таблицы 1, достоверное повышение содержания ЦЭК в периферической крови наблюдается уже при 1 степени АГ в обеих группах ($7,33 \pm 0,91 * 10^4$ /л и $6,33 \pm 1,45 * 10^4$ /л соответственно, $p < 0,01$). Значительное его повышение обнаружено у больных при 2 и 3 степени АГ.

Таблица 1.

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток и уровень оксида азота у обследованных больных

Показатель	СД 2 типа +АГ, (n=34)			АГ, (n=15)			КГ, (n=20)
	1 степень АГ (n=9)	2 степень АГ (n=20)	3 степень АГ (n=5)	1 степень АГ (n=3)	2 степень АГ (n=10)	3 степень АГ (n=2)	
NO, мкмоль/л	20,14±0,11	18,27±0,07	16,01±0,37##	26,43±0,18	24,93±0,16	19,95±0,15##	36,1±0,2
ЦЭК (*10 ⁴ /л)	7,33±0,91	28,7±1,86#	42,4±0,93	6,33±1,45	17,2±2,73#	34,5±0,5	4,5±0,14

Примечание: *p* — степень достоверности показателей по сравнению с исходными данными; #*p*<0,01, ##*p*<0,001 различия между группами.

При анализе структурно-функциональных параметров миокарда были получены следующие результаты (таблица 2).

При проведении ЭХОКГ исследования в покое у пациентов контрольной группы гемодинамические показатели укладывались в границы нормы. Признаков объемных и структурных изменений выявлено не было.

Фракция выброса (ФВ) у больных первой группы оказалась значительно ниже по сравнению со второй группой ($p < 0,001$) и с группой контроля, что ассоциируется неблагоприятным прогнозом у этих пациентов.

ФВ у здоровых лиц колеблется от 58—64 %. Отклонение от этих величин в ту или иную сторону может указывать на изменение насосной функции сердца.

Конечный диастолический объем (КДО) отражает как структурное ремоделирование, так и диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолическую длину миокардиофибрилл). Отмечалось значительное увеличение КДО в первой группе по сравнению со второй группой ($M \pm m = 156,59 \pm 11,41$ против $M \pm m = 132,33 \pm 5,16$), что, вероятно, является проявлением миокардиопатии, возникающее у больных СД.

По данным Ю.В. Белова и соавт., «пороговое» значение компенсаторного увеличения КДО ЛЖ находится в пределах $182,7 \pm 3,28$ мл. После прохождения этой «границы» дальнейшая дилатация ЛЖ становится дезадаптивной [3, с. 54].

Показатели конечного систолического объема (КСО) в первой группе были в пределах $77,53 \pm 8,45$ мл, при норме до 75 мл, что является проявлением дилатации ЛЖ. В результате дилатации растет конечный систолический объем левого желудочка. Рост конечного систолического объема демпфирует рост конечного систолического давления левого желудочка, обусловленный падением его фракции изгнания и ударного объема. КСО во второй группе составил $49,73 \pm 2,13$ мл.

Отмечалось некоторое утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) в первой группе ($1,19 \pm 0,26$ см) по сравнению со второй группой ($0,98 \pm 0,26$ см).

Изменений показателей относительной толщины задней стенки (ОТС) ЛЖ в обеих группах по сравнению с нормой выявлено не было.

Таблица 2.

Структурно-функциональные параметры миокарда

Показатель	Больные СД 2 типа +АГ (n=34)	Больные АГ (n=15)	p
Фракция выброса (%)	51,97±1,81	62,53±0,77	0,001
Задняя стенка ЛЖ (см)	1,09±0,25	0,98±0,28	нд
МЖП (см)	1,19±0,26	0,98±0,26	нд
КДО (мл)	156,59±11,41	132,33±5,16	0,1
КСО (мл)	77,53±8,45	49,73±2,13	0,01
УО (мл)	79,4±3,9	82,6±3,4	нд
ОТС	0,16±0,01	0,15±0,01	нд

Примечание: p — степень достоверности показателей

Ударный объем (УО) у больных первой группы оказался в пределах 79,4±3,9 мл, у больных второй группы- 82,6±3,4 мл. Поддержание УО в обеих группах осуществлялся путем возрастания силы сокращения ЛЖ в ответ на уменьшение размеров его полостей и объемов, возникающее при гипертрофии ЛЖ.

В ходе исследования у пациентов первой группы концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) встречалась у 4 больных (11,8 %), в то время как во второй группе аналогичный показатель составил 6,7 %. При этом была выявлена связь типа ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от длительности АГ, что свидетельствует об изменении характера АГ с течением времени.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о влиянии выраженности ЭД на уровень АД, которая остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых осложнений и в то же время наименее исследованных разделов клинической медицины.

Выводы:

1. У больных СД 2 типа и АГ определяются более выраженные нарушения функции эндотелия в виде достоверного снижения базальной секреции NO и повышения в крови уровня ЦЭК по сравнению у лиц с изолированной АГ.

2. Установлены достоверные различия содержания NO и ЦЭК у обследованных больных в зависимости от степени АГ.

3. Выявлены более выраженные изменения структурно-функциональных параметров миокарда у больных СД 2 типа в сочетании с АГ по сравнению с больными с изолированной АГ.

Список литературы:

1. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 26—29.
2. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 496 с.
3. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению. М.: Издательство «ДеНово», 2002. — 194 с.
4. Затейщиков Д.А. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 56—59.
5. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения циркулирующих эндотелиальных клеток в крови /Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов// Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
6. Adler A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study /A.Adler, IM Stratton, H.Neil // BMJ. — 2000. — № 321. — P. 412—419.

7. Berkels R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen // Hypertension. — 2001, Feb. — Vol. 37(2). — P. 240—245.
8. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide /SM. Gardiner [et al.] // Hypertension. — 1990. — № 15. — P. 486—492.
9. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension /PM. Vanhoutte//J Hypertens. — 1996, Dec. — 14(5). — P. 83—93.