

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Якутина Н.В.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Резюме

Обследовано 145 больных гипертонической болезнью (ГБ) 3 стадии, среди них 55 больных без сахарного диабета, 90 больных ГБ в сочетании с СД 2 типа тяжелой формы, 34-м из которых выполнена ампутация стопы или ее части по поводу синдрома диабетической стопы. Выявлено достоверное снижение микроциркуляторного кровотока в нижних конечностях у больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, наличие только патологических типов МЦР и значительные нарушения функции эндотелия по параметрам ЛДФ (Атах α /3 σ) и плазменным маркерам, наиболее ярко выраженным в группе больных с ампутацией. Назначение симвастатина (Зокор — “MSD”, США) в комплексной терапии позволяет улучшить микроциркуляторный кровоток нижних конечностей и корригировать эндотелиальную дисфункцию у больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормостазическим и застойноспастическими типами МЦ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, симвастатин.

Гипертоническая болезнь сердца и сахарный диабет рассматриваются как серьезная медико-социальная проблема современности, что обусловлено высокой распространенностью, прогрессирующим увеличением числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер обоих заболеваний и высокой инвалидизацией больных. Несмотря на достаточный объем данных по патогенезу, диагностике, методам лечения и профилактике поздних осложнений сахарного диабета, статистика частоты и исхода поражений нижних конечностей остается неутешительной [4, 10].

Цель — разработка индивидуальных критериев эффективной коррекции микроциркуляторных нарушений, включая дисфункцию эндотелия, у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при включении в комплексную терапию симвастатина.

Материал и методы

В исследование включены больные с верифицированным диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии, риск 4, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, тяжелой формы, ранее не получавшие гиполипидемической терапии. В исследование не включались пациенты с окклюзией магистральных сосудов верхних и нижних конечностей, а также с недостаточностью кровообращения выше 2 ФК, острыми формами ИБС (ИМ, ОКС), некорректируемой и симптоматической АГ, тяжёлыми нарушениями сердечного ритма, хроническими заболеваниями в стадии обострения. Обследовано 145 больных ГБ 3 стадии, среди них 55 больных без сахарного диабета, 90 больных ГБ в сочетании с СД 2 типа тяжелой формы, 34-м из которых выполнена ампутация стопы или ее

части по поводу синдрома диабетической стопы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

На первом этапе всем больным проводилось полное обследование с оценкой состояния системы микроциркуляции верхних и нижних конечностей с выполнением функциональных проб (дыхательной, постуральной, окклюзионной). Все больные в течение не менее 6 месяцев получали комплексную терапию, предшествующую включению в исследование (иАПФ, АК), и к моменту исследования пациенты достигли целевых уровней артериального давления. На втором этапе каждая группа методом конвертов был разделена на А и Б подгруппы; пациентам подгрупп А, наряду с комплексной терапией, назначался симвастатин (Зокор — “MSD”, США) в дозе 20 мг/сут.

В дальнейшем все исследуемые параметры оценивались через 12 недель.

По возрастным критериям, соотношению мужчин и женщин, наследственной отягощенности в отношении сахарного диабета, ГБ, длительности заболеваний, пациенты обследуемых групп существенно не отличались. Состояние микроциркуляторного русла изучали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Датчик располагался на наружной поверхности средней трети голени [2]. Анализировали показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО), коэффициент вариации (Kv), показатели вазомоторной (ВА), сосудистого тонуса, α -ритма, характеризующего состояние эндотелиальной функции, амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, внутрисосудистое сопротивление, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) [7]. Оценку эндоте-

лиальной функции производили с учетом морфометрических показателей по данным ЛДФ (α -ритм ЛДФ-граммы) и плазменных факторов, вырабатываемых эндотелием, фактор Виллебранда (ФВ), трансформирующий фактор роста (ТФР $\beta 1$) и тканевой активатор плазминогена (ТАП) [6,9].

Результаты и обсуждение

При изучении параметров базального кровотока в микроциркуляторном русле отмечено значительное снижение показателя микроциркуляции (ПМ) на нижних конечностях в группе больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом. ПМ у больных ГБ, не страдающих СД, на нижней конечности в среднем составил — 5,76 перф.ед., что соответствует нормальным значениям (4,5–6,0 перф.ед.). В группе больных, страдающих сахарным диабетом, выявлено достоверное снижение ПМ на 28,8%, средний результирующий показатель которого был равен 3,7 перф.ед. В группе больных с ампутацией стопы или ее части по поводу синдрома диабетической стопы ПМ был особенно низким, а именно — 2,9 перф.ед., то есть на 44,2% ниже значений, имеющих место в группе больных изолированной ИБС и ГБ. Уменьшение ПМ у больных сахарным диабетом 2 типа связано с перераспределением кровотока через артериовенозные шунты, обеспечивая развитие феномена «обкрадывания», который заключается в том, что при хорошо развитых артериовенозных шунтах на нижней конечности при развитии автономной нейропатии происходит паралитическое расширение шунтов, способствующее сбросу артериализированной крови в венозную систему, минуя капиллярную сеть [5]. Наиболее информативными оказались результаты окклюзионной пробы, в ходе которой было выявлено снижение резервных возможностей кровотока во всех группах с наибольшим проявлением в группе больных с ампутацией стопы или ее части. Также во всех группах определено увеличение времени полувосстановления кровотока, свидетельствующее о повышении тонуса симпатической нервной системы, что подтверждалось увеличением показателя β -АРМ с наибольшим его значением у больных с ампутацией — 41,5 ед (при значениях такового у здоровых 18,1 ед.), что свидетельствует о хронической гиперсимпатикотонии и более значимом вкладе симпато-адреналовой системы в развитие микроциркуляторных нарушений у больных сахарным диабетом с ампутацией. У обследованных нами больных ГБ без сахарного диабета на нижних конечностях определено наличие нормоциркуляторного и патологических спастического и стазического типов МЦР с частотой 45,4%, 32,7% и 21,8% соответственно. В то же время у группы больных ГБ с сахарным диабетом выявлены только патологические, смешанные типы микроциркуляции: нормостазичес-

кий, застойноспастический и застойностазический в 37,5%, 32,1% и 30,3% случаев соответственно, а у всех пациентов с ампутацией стопы или ее части определялся только патологический застойностазический тип. Детальное изучение параметров МЦ и соотношения показателей нейрогенного и миогенного тонуса у больных с СД 2 типа позволило среди пациентов ГБ в сочетании с сахарным диабетом с нормостазическим и застойностазическим типами выделить подгруппы с сохранной и нарушенной ауторегуляцией. В группе с ампутацией у всех пациентов определены признаки нарушения ауторегуляции на фоне застойностазического типа МЦР.

Нейрогенный тонус во всех группах снизился по сравнению со значениями в группе здоровых на 65–75%. Показатель $A_{max}\alpha/3\sigma$, характеризующий эндотелиальную дисфункцию, был повышен во всех группах с наиболее высоким значением в группе ГБ с сахарным диабетом с ампутацией. В группе больных ГБ $A_{max}\alpha/3\sigma$ был равен 72,8 ед, в группе ГБ с сахарным диабетом — 76,2 ед (табл. 2), а в группе с ампутацией — 88,7 ед, что было достоверно ниже нормального значения, равного 57,6 ед. ($p < 0,05$). Также отмечено достоверное повышение показателя $A_{max}\alpha/3\sigma$ в группе с ампутацией, по сравнению с группой ГБ ($p < 0,05$). Результаты полученных исследований свидетельствуют о значительном ухудшении функции эндотелия. Значительное ухудшение эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих сахарным диабетом, подтверждалось достоверным увеличением показателя фактора Виллебранда (ФВ), трансформирующего фактора роста (ТФР $\beta 1$), со значительным снижением среднего результирующего показателя тканевого активатора плазминогена (ТАП) (табл. 2), что говорит о преобладании гиперкоагуляции, наиболее выраженной в группе с ампутацией ($p < 0,05$). На фоне длительной терапии симвастатином отмечен достоверный прирост ПМ на 13,05% в подгруппе больных ГБ и ГБ с сахарным диабетом ($p < 0,05$) (табл. 1 и 2), а в подгруппе пациентов с ампутацией стопы или ее части ПМ имел тенденцию к увеличению. В отношении эндотелиальной функции, по данным ЛДФ, достоверные положительные изменения были выявлены в подгруппах больных ГБ с нормоциркуляторным и спастическим типами МЦ и ГБ с сахарным диабетом с нормостазическим и застойноспастическим типами, получавших симвастатин, в виде снижения нейрогенного тонуса, восстановления показателей миогенного тонуса и снижения активности альфа-ритма ($A_{max}\alpha/3\sigma$), показателя эндотелиальной дисфункции, по данным ЛДФ. В подгруппах с застойностазическим типом МЦР у больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа как с ампутацией, так и без ампутации стопы или ее части, эти показатели значительно не улучшились.

Таблица 1

Показатели плазменных маркеров, вырабатываемые эндотелием в группе больных ГБ III стадии

Тип МЦ Нед. лечения	Нормоциркуляторный		Спастический		Стазический	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
ПМ перф.ед.	4,0±0,04	4,7±0,04*	3,6±0,05	4,3±0,05*	3,34±0,03	3,5±0,5
Атах α /с	76,7±5,3	62,1±4,2*	74,8±9,5	63,4±9,4*	82,6±3,5	79,9±3,9
β -АРМ	33,7±1,5	20,4±4,1*	45,6±2,2	33,6±4,1*	49,5±4,7	42,8±4,5
ТФР β 1 пг/мл	108,6±15,9	78,5±12,8*	126,7±11,4	89,7±15,7*	136±38,1	92,5±35,7*
ФВ Мг/л	11,4±0,2	3,7±1,1*	19,1±0,8	5,2±1,5*	29,6±0,9	10,4±1,5*
ТАП пг/мл	1365±39,1	2398±49,7*	1268±121	2146±82,4*	1012±106,3	1652±93,8*

Таблица 2

Показатели плазменных маркеров, вырабатываемые эндотелием в группе больных ГБ III стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормостазическим и застойноспастическим типом МЦ

Тип МЦ Нед. лечения	Нормостазический		Застойноспастический			
	Сохранная регуляция		Нарушена регуляция		Сохранная регуляция	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
ПМ перф. Ед.	4,3±0,2	4,6±0,04*	4,9±0,9	4,8±0,4	4,37±0,9	4,7±0,07*
Атах α /3с	92,9±6,7	70,3±4,5*	96,7±8,7	65,4±6,4*	76,3±9,2	61,6±4,6*
ТФР β 1	120,6±9,8	84,3±7,5*	122,7±7,9	89,3±8,2*	107,6±8,1	75,3±7,6*
ФВ	18,5±2,8	5,6±4,2*	19,8±4,2	6,9±5,5*	20,6±6,2	9,8±4,9*
ТАП	1342±95,3	2189±87,1*	1360±99,1	2254±74,6*	1344±85,4	2406±106,2*
β -АРМ	49,4±5,1	29,6±8,5*	53,6±3,8	35,3±4,8*	60,1±4,3	38,7±5,5*

Обозначения: ТФР β 1- трансформирующий фактор роста; ФВ- фактор Виллебранда, ТАП- тканевой активатор плазминогена; β -АРМ- бета-адренореактивность мембран эритроцитов; * - значения показателей достоверны по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

В то же время концентрации ФВ, ТФР β 1 и ТАП восстанавливали свое значение. Уменьшению концентрации ФВ и ТФР β 1 соответствовало достоверное увеличение показателя ТАП, что свидетельствует о положительном влиянии симвастина на реологические свойства крови с уменьшением тромбообразования во всех группах ($p < 0,05$) (табл. 1 и 2).

Установлена положительная корреляционная связь для ФВ и ТФР β 1 ($r = 0,86$, $r = 0,57$) и отрицательная — для ТАП ($r = - 0,38$) с показателями сверхмедленного альфа-ритма (Атах α /3с) по данным ЛДФ, как до, так и после лечения, у больных ГБ с нормоциркуляторным и спастическим типами МЦ и в группе ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормостазическим и застойноспастическим типами МЦ, что свидетельствует о том, что с целью определения эндотелиальной дисфункции у данной когорты больных может использоваться альфа-ритм ЛДФграммы, а в группе больных с застойноспастическим типом как с сохранной конечностью, так и с ампутацией стопы или ее части, необходимо дополнительное определение ФВ, ТФР β 1 и ТАП.

Анализ ответа системы микроциркуляции на окклюзию после 12-недельной комплексной терапии с включением симвастина выявил достоверное увеличение резерва капиллярного кровотока и уменьшение его временных значений во всех подгруппах, получавших симвастин, наиболее ярко эти изменения выражены в подгруппе больных ГБ с сахарным диабе-

том без ампутации. Полученные результаты подтверждались снижением показателя бета-адренореактивности клеточных мембран в подгруппах больных ГБ с сахарным диабетом как с ампутацией стопы, так и без, со значительным снижением данного показателя в подгруппе больных ГБ, сочетанной с сахарным диабетом, что свидетельствует о снижении подверженности сосудистого русла влияниям симпатической системы.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 2 типа имеются более выраженные нарушения в системе микроциркуляции на уровне нижних конечностей.

2. Включение симвастина (Зокор — “MSD”, США) в комплексную терапию больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом позволяет улучшить состояние эндотелия и микроциркуляторного русла в нижних конечностях с улучшением реологических свойств крови, снижением подверженности периферических сосудов воздействию симпатической нервной системы и уменьшением явлений диабетической нейропатии за счет восстановления интраневрального кровотока.

3. Показатель эндотелиальной функции Атах α /3с в группах ГБ с нормоциркуляторным и спастическим типами МЦ и ГБ, сочетанной с сахарным диабетом с нормостазическим и застойноспастическим типами МЦ, можно использовать для определения эндотелиальной дисфункции и оценки ее коррекции.

Литература

1. Аронов Д.М. Симвастатин- М.- 2002.
2. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Трошина Е.А. Использование лазерного расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий. Методология флоуметрии. 1997, с.29-34.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.Я. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете //Кардиология, 2000 -№ 10. - С.74-87.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Руководство для врачей. «Сахарный диабет» ЭНЦ РАМН Москва, 2003. 455с.
5. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М.- 2005.-175с.
6. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией. Учебное пособие для врачей. 2006.
7. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. М. 1999; 48 с.
8. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М. — Медицина. 2003. — С. 160-170.
9. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? // Сахарный диабет. - 2002. - Т.4. - №10. - С. 527-530.
10. Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry // Med Klin.- 2001.- Feb 15.-96(2)P. 71-7.
11. Quattrini C., Harris N.D., Malik R.A. et al. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy // Diabetes Care.-2007.- Mar.-30(3).-P.655-9.

Abstract

In total, 145 patients with Stage 3 essential arterial hypertension (AH) were examined, including 55 individuals without diabetes mellitus (DM), 90 subjects with AH and severe Type 2 DM (in 34, total or partial plantar amputation was performed, due to diabetic foot syndrome). In patients with AH and Type 2 DM, lower extremity microcirculatory blood flow was significantly reduced; pathological microcirculation types and severe endothelial dysfunction (laser Doppler flowmetry and plasma markers) were maximally manifested in individuals after amputation. Simvastatin therapy, as a part of complex treatment, improved lower extremity microcirculation and endothelial function in patients with AH, Type 2 DM, and normostatic or congestive-spastic microcirculation types.

Keywords: Essential arterial hypertension, diabetes mellitus, microcirculation, endothelial dysfunction, simvastatin.

Поступила 11/09-2007