

Я.В. Евсева, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович

## ОСОБЕННОСТИ ВАЗОДИЛАТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

ИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*У больных сахарным диабетом II типа, осложненным ИБС и гипертензией, исследовался характер вазодилаторных реакций, индуцированных потоком и нитроглицерином. С помощью многомерного статистического анализа были определены значимые параметры кровотока, которые различали реакцию сосудистой стенки плечевой артерии у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом. При этом у больных с разным уровнем компенсации нарушенного углеводного обмена установлены различные предикторы кровотока, влияющие на степень дилатации артерии. Показано, что субкомпенсированный сахарный диабет сопровождается относительным нарушением механизмов метаболической вазодилатации в то время как декомпенсированный диабет — абсолютным. В связи с этим делается заключение о различных патогенетических принципах коррекции нарушенных механизмов вазодилатации.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ИБС, гипертония

## PECULIARITIES OF VASODILATION REACTIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS II ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Ya.V. Evseyeva, Yu.I. Pivovarov, T.E. Kurilskaya, A.A. Runovich

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

*We studied the character of vasodilatation reactions, induced by the flow and nitroglycerine in patients with diabetes mellitus II complicated with coronary heart disease and arterial hypertension. With the help of multivariate statistic analysis significant parameters of the blood flow were defined. These parameters distinguish reaction of vascular wall of brachial artery in patients with subcompensated and decompensated diabetes mellitus. At that in patients with different level of compensation of disturbed carbohydrate metabolism we established different predictors of the blood flow influencing on the degree of artery dilatation. It is shown that subcompensated diabetes mellitus is accompanied by relative disturbance of mechanisms of metabolic vasodilatation, while decompensated diabetes mellitus is accompanied by absolute disturbance. In this connection the conclusion is made that there are different pathogenetic principles of correction of disturbed mechanisms of vasodilatation.*

**Key words:** diabetes mellitus, coronary heart disease, arterial hypertension

Общеизвестно, что при сахарном диабете II типа сердечно-сосудистые заболевания являются одной из главных причин смерти больных (75 %) [1, 12]. Причем выраженность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы во многом зависит от степени тяжести метаболических нарушений, которые сопровождают сахарный диабет (СД). В связи с этим представляется важным выяснить, как уровень компенсации этих нарушений отражается на характере сосудистых реакций.

В настоящее время с помощью ультразвука высокого разрешения возможна дифференцированная оценка состояния дилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса с учетом того, что вазодилатация периферических сосудов обусловлена неоднородным составом этих механизмов [8, 11]. Одни из них связаны с функцией эндотелия, а другие — с эндотелийнезависимыми факторами. Механизмы нарушения этих видов сосудистой дилатации до сих пор продолжают оставаться в сфере научных интересов, особенно в условиях возникающей патологии сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете.

**Целью работы** было выявить закономерности развития нарушений сосудистой дилатации у больных СД II типа, ассоциированным с ИБС и артериальной гипертензией с различной степенью компенсации нарушенного углеводного обмена.

### ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки был отобран 61 пациент с ИБС (стенокардия II ФК) и артериальной гипертензией 1 — 2 степени, ассоциированной с СД II типа, в возрасте от 44 до 60 лет, из них 39 женщин в постменопаузе и 22 мужчины.

Диагноз сахарного диабета II типа устанавливали по общепринятым клинико-лабораторным критериям в соответствии с современной классификацией сахарного диабета, предложенной комитетом экспертов ВОЗ. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине тощаковой и постпрондиальной (через 2 часа после еды) гликемии, уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

По уровню компенсации углеводного обмена больных разделили на две группы:

1-я группа — субкомпенсированный СД (ССД) — 36 больных (15 мужчин, 21 женщина) с уровнем НВА1с < 7,0 %.

2-я группа — декомпенсированный СД (ДСД) — 25 больных (7 мужчин, 18 женщин) с уровнем НВА1с > 7,0 %.

Диагноз артериальной гипертонии устанавливали после тщательного клинико-инструментального обследования. У всех больных была исключена вторичная АГ на основе двухэтапной схемы, рекомендованной РКНПК РАМН. Степень АГ оценивали общепринятым способом, по методу Н.С. Короткова, ориентируясь на данные многократных «случайных» измерений.

Для верификации коронарной болезни сердца использовали опросник Роуза, ЭКГ в покое и ЭхоКГ. Кроме того, у всех пациентов исследовались основные показатели липидного обмена, ультразвуковое исследование сонных артерий.

В группу контроля входили 27 практически здоровых добровольцев (10 мужчин и 17 женщин в возрасте от 41 до 60 лет), с нормальным АД, без сосудистых заболеваний в анамнезе, не страдающих сахарным диабетом.

С целью выявления скрытой патологии эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и получения информации о механизмах нарушения гетерогенной регуляции регионарного кровообращения был использован комплекс неинвазивных методов исследования в условиях стресс-тестов.

Исследование ЭЗВД проводили с помощью окклюзионной пробы, предложенной D. Selermajer и соавт. [9, 11], и ультразвуковых систем «cuson 128 XP 10», «SIGMA 44 HVCD» («KONTRON», Франция), применяя линейный и анулярный датчики (7 МГц) с фазированной решеткой. Плечевую артерию лоцировали на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ.

Измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в двух точках: одна — на границе «адвентиция-медия» передней стенки артерии, другая — на границе «медия-адвентиция» задней стенки. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров. В режиме двухмерного сканирования диаметр плечевой артерии оценивали в исходном состоянии и на пике пробы с гиперемией. Основные количественные и линейные параметры кровотока изучали в спектральном доплеровском режиме.

В день исследования ЭЗВД у пациентов исключалось курение, прием лекарственных препаратов и тонизирующих напитков. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении, в покое не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Затем для получения увеличенного кровотока на предплечье накладывали манжету сфигмомано-

метра дистальнее сканируемой плечевой артерии и доводили давление до 300 мм рт. ст. на 5 минут. Редуцированный кровоток контролировали с помощью цветного доплеровского картирования. За 30 сек. до выпуска воздуха из манжеты, сразу после этого и через каждые 15 сек. измеряли диаметр плечевой артерии и основные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120-й секунде от начала гиперемии. Через 15 мин. отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение плечевой артерии в покое. Каждый параметр кровотока анализировался за 3 сердечных цикла.

Для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии использовали пробу с нитроглицерином [11], для чего пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина. Изображение и показатели кровотока записывали в течение 5 минут. Каждую минуту измеряли диаметр артерии, регистрировали основные количественные линейные параметры кровотока и сравнивали их с исходным состоянием.

Учитывая сложность оценки результатов функции эндотелия в разных группах (у одних больных возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило изменения диаметра артерии, а у других диаметр артерии менялся при сравнимых скоростях кровотока), проводили расчет чувствительности плечевой артерии на изменение механического стимула — напряжение сдвига на эндотелий [4]. Известно, что напряжение сдвига пропорционально произведению скорости кровотока на ее вязкость и обратно пропорционально просвету сосуда. Следовательно, повышение скорости кровотока должно увеличивать это напряжение, вызывая тем самым расширение артерии [5]. Зная изменение напряжения сдвига и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии, вычисляли коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, то есть ее способность к вазодилатации [4]:  $KЧ = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$ , где  $KЧ$  — коэффициент чувствительности,  $D$  — диаметр сосуда,  $\tau$  — напряжение сдвига.

Для статистической обработки данных использовали дескриптивный, корреляционный, многофакторные дискриминантный и регрессионный виды анализа с помощью пакета программ «Statistica 5.5 for Windows».

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов приведены в табл. 1.

Как видно из данной таблицы, большинство показателей метаболизма и ЭхоКГ у больных сахарным диабетом отличаются от пациентов контрольной группы. Различаются эти показатели и между больными с субкомпенсированным и декомпенсированным СД. Для выявления значимых параметров метаболизма, а также ЭхоКГ и АД, определяющих наиболее существенное различие

Таблица 1

Сравнительные данные метаболических, эхокардиографических и ультразвуковых показателей кровотока в плечевой артерии у лиц контрольной группы и больных сахарным диабетом, ассоциированным с ИБС и ГБ в исходном состоянии

Показатели	контроль	ССД	ДСД	P2-3
	1	2	3	
Инсулин базальный, мкЕд/мл	6,52	14,2	17,2	> 0,05
Инсулин нагрузочн., мкЕд/мл	16,89	25,8	28,0	> 0,05
НвА1с, %	6,02	6,93	7,53	< 0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,56	7,28	8,17	> 0,05
Общий холестерол, ммоль/л	4,52	6,49	7,53	< 0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,58	0,89	0,76	< 0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,78	5,07	6,14	< 0,01
Тг, ммоль/л	1,64	3,58	4,62	< 0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	129	140	142	> 0,05
КДО, мл	108	128	145,9	< 0,01
КСО, мл	30,9	63,4	89,9	< 0,01
УО, мл	74,4	60,9	52,4	< 0,01
ФВ, %	66,1	52,9	44,2	< 0,01
Vps, см/с	80,5	65,3*	47,2	< 0,01
Ved, см/с	7,41	5,46	4,80	> 0,05
S/D, усл.ед.	24,6	15,7	13,1	> 0,05
PI, усл.ед.	4,94	4,51	4,11	< 0,01
RI, усл.ед.	0,83	0,89	0,95	< 0,01
D, см	0,43	0,46	0,56	< 0,01
Vm, см/с	67,6	54,4*	40,0	< 0,01
Vvol, мл/мин	87,2	97,2	153,4	< 0,01
τ, дин/см <sup>2</sup>	316,6	236,5	142,9	< 0,01

**Примечание:** ССД – субкомпенсированный сахарный диабет; ДСД – декомпенсированный сахарный диабет; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; Vps – пиковая систолическая скорость; Ved – конечная диастолическая скорость; S/D – систолическо-диастолическое отношение; PI – пульсовой индекс; RI – индекс сопротивления; D – диаметр сосуда; Vm – средняя скорость кровотока; Vvol – объемная скорость кровотока; τ – напряжение сдвига; \* – P<sub>1-2</sub> > 0,05, остальные P<sub>1-2</sub> и P<sub>1-3</sub> < 0,01.

этих групп между собой, был проведен многомерный дискриминантный анализ, на основе которого строилось уравнение канонических величин. Этот анализ показал, что такими параметрами явились: НвА1с, базальный инсулин, глюкоза, АД, конечный систолический объем, ЛПВП и фракция выброса. Уравнение канонических величин в этом случае выглядит следующим образом:

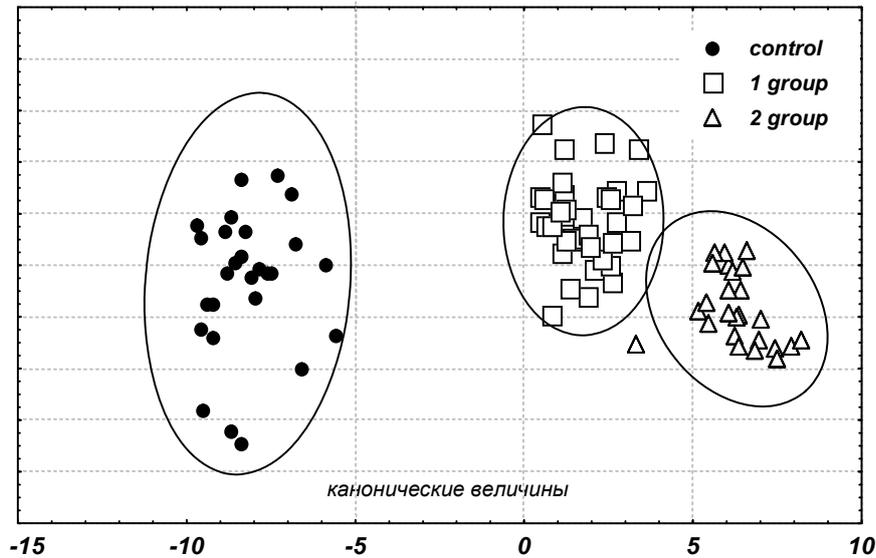
$$K = 34,3 + 0,98 \times \text{НвА1с} - 1,6 \times \text{ИНСбаз} + 1,15 \times \text{Глюкоза} + 0,55 \times \text{АД} + 0,21 \times \text{КСО} - 0,14 \times \text{ЛПВП} - 0,28 \times \text{ФВ}$$

Расстояние Махаланобиса ( $D^2$ ), с помощью которого оценивается сумма квадратов рассеивания между значениями канонических величин, было наибольшим между лицами контрольной группы и больными с декомпенсированным сахарным диабетом ( $D^2 = 217, p < 0,00001$ ), а наименьшим – между больными с ССД и ДСД ( $D^2 = 24,3, p < 0,00001$ ). Характер распределения больных и лиц контрольной группы по данным вычисленных

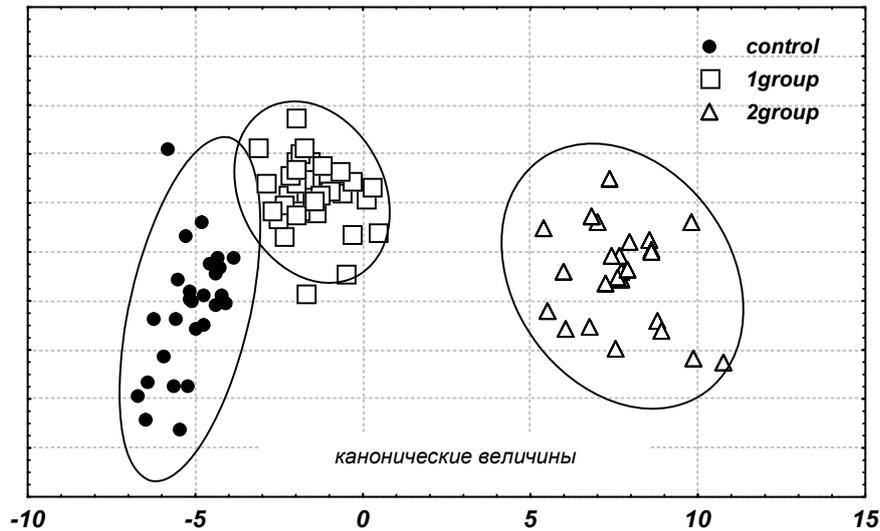
канонических величин представлен на рисунке 1. Здесь видно, что центры распределения канонических величин у лиц контрольной группы и больных с ССД и ДСД также значительно отдалены друг от друга. Суммарный показатель правильности классификации был очень высоким для дифференциации групп и составил 98,8 %.

Таким образом, дискриминантный анализ подтвердил обоснованность принципа распределения пациентов по степени нарушения углеводного обмена, прежде всего по уровню гликозилированного НвА. Он также обозначил те параметры липидного обмена и сердечно-сосудистой системы, которые в первую очередь различают группы исследуемых пациентов между собой (соответственно ЛПВП и АД, КСО, ФВ).

Исследование кровотока в плечевой артерии в исходном состоянии показало, что большинство его параметров у больных СД также существенно отличаются от полученных результатов контрольной



**Рис. 1.** Характер распределения пациентов на основе канонических величин наиболее значимых метаболических показателей, ЭхоКГ и АД у больных сахарным диабетом и лиц контрольной группы. 1 group – ССД; 2 group – ДСД; К – средние канонические величины. Далее обозначения те же.



**Рис. 2.** Характер распределения пациентов на основе канонических величин наиболее значимых показателей кровотока в плечевой артерии у больных сахарным диабетом и лиц контрольной группы в исходном состоянии.

группы. Основными факторами кровотока, которые выполняли наилучшую дискриминантную функцию и разделяли пациентов на группы в исходном состоянии, явились: объемная скорость кровотока ( $Vvol$ ), индекс сопротивления ( $RI$ ), диаметр сосуда ( $D$ ), средняя скорость кровотока ( $Vm$ ), пульсовый индекс ( $PI$ ) и показатель эластичности сосуда ( $S/D$ ). Таким образом, уравнение канонических величин, состоит из шести переменных:

$$K = 26,3 + 0,89 \times Vvol + 0,4 \times RI + 0,54 \times D - 0,56 \times Vm - 0,31 \times PI + 0,08 \times S/D$$

При этом наибольшее расстояние Махаланобиса было между контрольной группой и группой с ДСД ( $D^2 = 167,5$ ,  $p < 0,00001$ ), а наименьшее – между контрольной группой и с ССД ( $D^2 = 17,6$ ,  $p < 0,00001$ ). Суммарный показатель правильности классификации составил 100 %. Характер рас-

пределения больных и лиц контрольной группы по значениям канонических величин представлен на рис. 2. На этом графике видно, что центры распределения канонических величин значимых показателей кровотока также более всего сближены в группах здоровых и больных ССД.

Таким образом, при сравнительном и дискриминантном анализе показателей состояния кровотока в плечевой артерии удалось выявить существенные функциональные отклонения со стороны периферической сосудистой системы у больных СД-2, которые по мере нарастания метаболических нарушений, главным образом, со стороны углеводного обмена, становились более выраженными.

Для выяснения связей между отдельными показателями кровотока и параметрами метаболизма, ЭхоКГ и АД внутри каждой группы был проведен

**Таблица 2**

**Корреляционные связи показателей кровотока в плечевой артерии с метаболическими и эхокардиографическими данными у лиц контрольной группы и больных с сахарным диабетом в исходном состоянии**

УЗП	Контроль	ССД	ДСД
PI	-HbA1c		ИНСбаз ИНСнаг глюкоза ОХ ЛПНП
Ved		-КСО УО ФВ	-КДО
RI			ТГ
S/D		-ФВ	
Vvol			-КСО -ФВ

**Примечание:** УЗП – ультразвуковые показатели плечевой артерии. Диапазон коэффициентов корреляции Пирсона:  $r = (-0,32) - (-0,48); (0,32) - (0,45), p < 0,05$ . Обозначения те же, что в таблице 1.

**Таблица 3**

**Канонические корреляции между множеством переменных показателей кровотока в плечевой артерии и множеством эхокардиографических и метаболических данных у больных сахарным диабетом и лиц контрольной группы в исходном состоянии**

[Vps, Ved, PI, RI, S/D, D, Vvol] ↔ [КСО, КДО, УО, ФВ, АД]				
группы	R	R <sup>2</sup>	χ <sup>2</sup>	p
Контроль	<b>0,98</b>	<b>0,82</b>	<b>52,2605</b>	<b>0,030</b>
ССД	0,75	0,57	44,7759	0,124
ДСД	0,86	0,74	41,6835	0,202
[Vps, Ved, PI, RI, S/D, D, Vvol] ↔ [ИНСбаз, ИНСнаг, HbA1c, Глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ]				
Контроль	0,85	0,73	41,1615	0,419
ССД	0,57	0,33	26,1323	0,955
ДСД	<b>0,87</b>	<b>0,76</b>	<b>55,5892</b>	<b>0,050</b>

**Примечание:** обозначения те же, что в таблице 1.

корреляционный анализ, основанный на исследовании меры зависимости этих переменных. На приведенных в таблице 2 результатах отражены все значимые корреляционные связи. Они показывают, что в группе с декомпенсированным сахарным диабетом выявлено 9 корреляционных связей, с субкомпенсированным – 4, в то время как в контрольной группе только одна связь. Наличие наибольшего количества связей у больных СД свидетельствует о прогрессивном разрушении нормальных межсистемных отношений и распаде функциональной системы, обеспечивающей согласованность метаболических процессов, деятельности сердца и кровотока в сосудистой системе.

Данное положение нашло свое подтверждение при анализе канонической корреляции, который позволяет исследовать зависимость между двумя множествами переменных (в данном случае изу-

чалась зависимость совокупности показателей кровотока в плечевой артерии от совокупности эхокардиографических данных и АД или метаболических параметров). Как видно из результатов, приведенных в таблице 3, параметры кровотока у лиц контрольной группы тесно согласовывались с параметрами ЭхоКГ и АД ( $R^2 = 0,82, p = 0,03$ ), в то время как эта согласованность кровотока с функцией сердца и АД была нарушена в обеих группах больных ( $p > 0,05$ ).

Вместе с тем, корреляционная связь всей совокупности переменных кровотока и показателей метаболического характера определялась только в группе больных с декомпенсированным течением сахарного диабета ( $R^2 = 0,76, p = 0,05$ ), что указывает на избыточную зависимость кровотока от состояния обменных процессов у больных с прогрессирующим сахарным диабетом. Интересно,

Таблица 4

Характер изменений показателей кровотока в плечевой артерии при нагрузочных пробах у лиц контрольной группы и больных с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом

УЗП	Проба D. Celermajer				Проба с нитроглицерином			
	контр.	ССД	ДСД	P 2-3	контр.	ССД	ДСД	P 2-3
	1	2	3		1	2	3	
Vps см/с	140,9	123,3*	96,4	< 0,01	87,6 #	72,0*#	54,8 #	< 0,01
Ved см/с	12,9	7,07	5,58	< 0,01	2,98	4,12	4,01	> 0,05
S/D усл.ед.	31,0	24,3*	10,8	< 0,01	30,5	21,5 #	18,2	> 0,05
PI усл.ед.	4,24	4,20*	4,12* #	> 0,05	5,25	4,71	4,22 #	< 0,01
RI усл.ед.	0,86	0,90	0,97	< 0,01	0,86	0,92	0,98	< 0,01
D см	0,48	0,49*	0,59	< 0,01	0,50	0,52	0,62	< 0,01
Vm см/с	118,3	100,3*	78,5	< 0,01	69,7 #	58,6*#	45,2 #	< 0,01
Vvol мл/мин	522,6	537,8*	807,7	< 0,01	140,4	138,6*	212,6	< 0,01
τ дин/см <sup>2</sup>	489,7	407,9*	264,7	< 0,01	278,9	223,3*	144,2#	< 0,01

Примечание: \* – P1-2 и P1-3 > 0,05, остальные P1-2 и P1-3 < 0,01; # – P > 0,05 в сравнении с исходным состоянием, остальные P < 0,01. Обозначения те же, что в таблице 1.

что больные с субкомпенсированным сахарным диабетом занимают некоторое промежуточное положение. У этих больных внутрисосудистый кровоток в плечевой артерии уже не столь явно зависел от сократительной функции сердца, но еще не стал жестко детерминированным метаболическими нарушениями, как это отмечалось у больных с ДСД.

Дальнейшее проведение пробы D. Celermajer показало существенное межгрупповое отличие результатов отклонения всех параметров кровотока от исходных данных. Исключение составил лишь индекс сопротивления у больных с ДСД, величина прироста которого мало, чем отличалась от этого показателя больных с ССД (табл. 4).

Из приведенных в таблице данных видно также, что при поток-индуцированной пробе у больных СД был менее выраженным прирост объемной скорости кровотока, диаметра плечевой артерии, индекса сопротивления и конечной систолической скорости кровотока, чем у лиц контрольной группы. Одновременно с этим определялись большее нарастание пиковой систолической скорости и худшее состояние эластических свойств сосудистой стенки.

С помощью дискриминантного анализа были определены ультразвуковые параметры кровотока, которые наиболее существенно различали исследуемые группы между собой в условиях индуцирования потоком. Так, у лиц контрольной группы и больных с ССД этими параметрами явились – диаметр сосуда и объемная скорость кровотока. Значимое различие групп контроля и больных с ДСД было обусловлено характером отклонения диаметра сосуда, объемной скорости, эластических свойств и пульсового индекса, а больных с ССД и ДСД – эластических свойств, пульсового индекса, диаметра сосуда, пиковой систолической и средней скорости кровотока. При этом уравнения

канонических величин и их производные имели следующий вид:

$$K_{кон} - CСД = 45,5 - 1,36 \times D + 0,88 \times Vvol,$$

средние канонические величины:

$$K_{кон} = -7,6, KCCD = 5,7; D^2 = 185, p < 0,00001$$

$$K_{кон} - ДСД = 49,2 + 1,05 \times D - 0,57 \times Vvol + 0,49 \times S/D - 0,32 \times PI,$$

средние канонические величины:

$$K_{кон} = 6,6, KДСД = -7,1; D^2 = 197, p < 0,00001$$

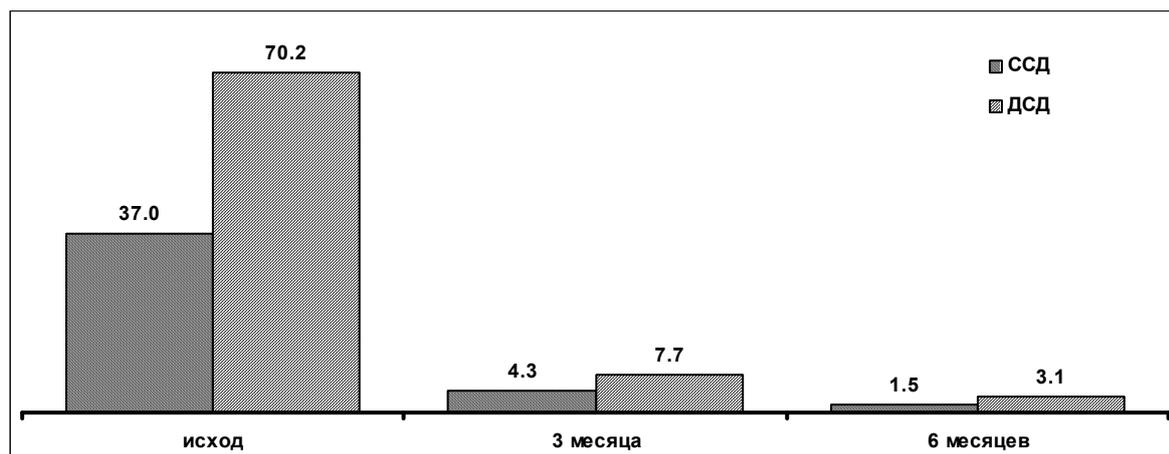
$$KCCD - ДСД = 17,6 - 0,96 \times S/D + 0,52 \times PI - 0,49 \times D + 1,1 \times Vps - 0,85 \times Vm,$$

средние канонические величины:

$$KCCD = -3,4, KДСД = 4,9; D^2 = 72, p < 0,00001$$

Как видно из полученных результатов, все обследованные группы больных хорошо дифференцируются не только с контрольной группой, но и между собой. Об этом свидетельствуют очень высокие показатели расстояния Махаланобиса ( $D^2$ ), значения центров распределения канонических величин и суммарной классификации – во всех случаях она составляла 100 %. Диаграммы распределения пациентов в группах на основе канонических величин представлены на рис. 3.

Для выяснения механизмов, составляющих основу нарушения эндотелийзависимой сосудистой дилатации, был проведен многофакторный регрессионный анализ. Он, как известно, позволяет выявить взаимосвязи изменения одного показателя в зависимости от изменения других наиболее значимых, независимых показателей и, тем самым, более полно представить сущность развития патологического процесса. В качестве зависимости величины уравнения во всех трех группах был выбран показатель изменения диаметра сосуда, поскольку он является одним из основных параметров, определяющих степень вазодилатации. В



**Рис. 3.** Влияние комплексной терапии на динамику расстояний Махаланобиса ( $D^2$ , усл.ед.) между группами больных СД и здоровыми лицами по данным дискриминантного анализа 4-х наиболее информативных показателей кровотока в плечевой артерии при пробе с нитроглицерином. Во всех случаях в сравнении со здоровыми лицами  $p < 0,00001$ .

результате проведенного анализа были получены следующие уравнения множественной регрессии:

$$D_{кон} = 9,97 + 0,002 \times Vvol + 0,036 \times Ved - 0,16 \times \tau + 0,106 \times Vps; R^2 = 0,82, p < 0,00001$$

$$D_{ссг} = 3,97 + 0,002 \times Vvol + 0,02 \times \tau - 0,01 \times PI; R^2 = 0,53, p < 0,0001$$

$$D_{сдг} = 5,69 - 0,014 \times S/D; R^2 = 0,07, p < 0,2$$

Здесь обращают на себя внимание различные коэффициенты множественной детерминации ( $R^2$ ), которые определяют общую согласованность изменений показателей и суммарную информативность тех переменных, которые вошли в уравнения регрессии. Как показали расчеты, эта общая согласованность изменения диаметра сосуда у лиц контрольной группы (82 %) была обусловлена 51 % объемной скоростью кровотока ( $p = 0,00002$ ), 15,7 % конечной диастолической скоростью ( $p = 0,002$ ), 10 % напряжением сдвига ( $p = 0,004$ ) и 5,3 % пиковой систолической скоростью ( $p = 0,01$ ). У больных с ССД коэффициент детерминации был уже на одну треть ниже, чем у лиц контрольной группы (53 %), а характер вазодилатации определялся только степенью прироста объемной скорости кровотока (36 %,  $p = 0,0001$ ) и напряжения сдвига (14,6 %,  $p = 0,003$ ), пульсовой индекс здесь не имел самостоятельного значения. У больных с декомпенсированным сахарным диабетом предикторы, влияющие на индуцированную потоком дилатацию, не определялись.

Таким образом, у больных с ССД, наряду с уменьшением количества независимых переменных, изменения диаметра сосуда уже в меньшей степени, чем в контрольной группе, были связаны с суммарным воздействием объемной скорости кровотока и величиной напряжения сдвига. Тем не менее, эти результаты свидетельствуют о сохранившейся способности сосудистой эндотелия данной категории больных при существенных изменениях кровотока реагировать на афферентные сигналы такой модальности чего нельзя сказать о больных с ДСД.

Для выявления характера чувствительности эндотелия к индуцированному потоку у пациентов трех групп были вычислены ее коэффициенты. В контрольной группе отмечается снижение этого показателя, что можно объяснить возрастом обследованных лиц и соответственно начальными изменениями в эндотелии сосудов. Как и следовало ожидать, коэффициент чувствительности оказался наиболее низким у больных с ДСД.

При определении параметров кровотока, которые наиболее значимо влияют на этот коэффициент в разных группах, выявились следующие виды множественной регрессии:

$$K_{Чкон} = 0,494 - 0,004 \times Vps + 0,0001 \times Vvol + 0,0017 \times RI; R^2 = 0,89, p < 0,00001$$

$$K_{Чсг} = 0,151 - 0,0009 \times Vps + 0,00006 \times Vvol - 0,0001 \times Ved; R^2 = 0,43, p < 0,003$$

У лиц контрольной группы коэффициент чувствительности оказался наиболее согласован с пиковой систолической (84,7 %,  $p < 0,00001$ ) и объемной скоростью кровотока (4,2 %,  $p = 0,005$ ). Та же закономерность, но только с меньшим процентом зависимости, отмечалась и у больных с ССД: на 31,8 % ( $p = 0,0003$ ) чувствительность эндотелия определялась характером пиковой систолической скорости и на 9,5 % ( $p = 0,025$ ) — объемной скорости кровотока. У больных с ДСД ни один из изучаемых параметров кровотока не был согласован с коэффициентом чувствительности, что подтверждает абсолютную, утраченную способность сосудистой стенки больных этой группы к эндотелийзависимой вазодилатации.

Проба с нитроглицерином, которая позволила определить характер потокнезависимой дилатации, также выявила существенное межгрупповое различие в результатах отклонений большинства параметров кровотока (табл. 5). На этом фоне степень прироста пиковой систолической скорости и индекса сопротивления у больных с ССД и лиц контрольной группы не отличались между собой, как и изменения эластичности сосудистой стенки у больных с ССД и ДСД.

Таблица 5

Влияние комплексного лечения на характер кровотока в плечевой артерии (D %) у больных с декомпенсированным сахарным диабетом при пробах D. Celermajer и с нитроглицерином

Параметры	До лечения (n = 25)		После лечения			
			через 3 месяца (n = 22)		через 6 месяцев (n = 22)	
	Celermajer	нитроглицерин	Celermajer	нитроглицерин	Celermajer	нитроглицерин
D	5,9 ± 0,1	12,2 ± 0,2	6,75 ± 0,5	13,9 ± 0,95	9,06 ± 0,55*	14,0 ± 0,91*
Vps	104,2 ± 1,8	16,2 ± 0,93	92,6 ± 5,1*	14,3 ± 3,9	84,5 ± 4,36*	12,7 ± 3,6
Ved	16,2 ± 1,53	-16,4 ± 1,17	29,4 ± 6,1*	-28,5 ± 3,9*	43,5 ± 3,74*	-39,9 ± 4,7*
Vvol	426 ± 10,8	38,5 ± 1,34	431 ± 41	44,5 ± 9,4	458 ± 35	51,9 ± 7,8
S/D	-17 ± 2,12	38,8 ± 2,14	6,73 ± 3,57*	34,7 ± 7,2	32,6 ± 5,4*	26,3 ± 8,9
PI	0,14 ± 0,17	2,63 ± 0,12	-2,73 ± 1,68	3,16 ± 0,8	-5,96 ± 1,3*	4,93 ± 0,75*
RI	2,16 ± 0,18	3,72 ± 0,21	2,19 ± 1,53	3,93 ± 0,57	2,67 ± 1,87	4,16 ± 0,99

Примечание: \* – p < 0,05 в сравнении с исходным состоянием.

При дискриминантном анализе были выявлены основные классификационные показатели, которые явились наиболее информативными для разделения групп. Для лиц контрольной группы и больных с ССД ими стали: конечная систолическая скорость, эластические свойства сосудистой стенки, диаметр сосуда, объемная скорость кровотока и индекс сопротивления. Для контрольной группы и больных с ДСД – те же параметры кровотока, кроме объемной скорости кровотока. Здесь этот показатель сменился на пульсовый индекс. Различие групп больных с ССД и ДСД обуславливалось параметрами пульсового индекса, конечной систолической скорости, индекса сопротивления, диаметра сосуда и эластических свойств плечевой артерии.

Таким образом, общими для всех групп показателями кровотока, которые наиболее существенно влияли на их дифференциацию, были: конечная систолическая скорость, эластические свойства сосуда, диаметр плечевой артерии и индекс сопротивления, т.е. параметры, которые преимущественно отражают функциональное состояние гладкой мускулатуры сосудистой стенки.

При расчете канонических величин, характеризующих отличие исследуемых групп, получены следующие уравнения и их производные:

$$K_{кон} - ССД = 21,6 + 0,86 \times Ved + 0,95 \times S/D - 1,39 \times D - 0,37 \times Vvol - 0,57 \times RI,$$

средние канонические величины:

$$K_{кон} = -5,2, K_{ССД} = 3,9; D^2 = 88, p < 0,00001$$

$$K_{кон} - ДСД = 25,3 - 0,66 \times Ved + 0,72 \times PI - 0,66 \times S/D + 0,6 \times D + 0,42 \times RI,$$

средние канонические величины:

$$K_{кон} = 4,7, K_{ДСД} = -5,1; D^2 = 101, p < 0,00001$$

$$K_{ССД} - ДСД = 3,39 - 0,61 \times PI + 0,47 \times Ved - 0,59 \times RI - 0,76 \times D + 0,46 \times S/D,$$

средние канонические величины:

$$K_{ССД} = -1,5, K_{ДСД} = 2,1; D^2 = 14, p < 0,00001$$

Расчетные данные свидетельствуют, что наибольшее расстояние Махаланобиса вновь выявлено между контрольной группой и группой с декомпенсированным диабетом, а наименьшее – между группами больных с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом. Здесь суммарный показатель правильной классификации составил 95 %, в то время как в остальных случаях – 100 %. Они наглядно демонстрируют, что у больных с декомпенсированным сахарным диабетом имеются более выраженные нарушения эндотелийнезависимой сосудистой реакции, чем у больных с субкомпенсированным сахарным диабетом.

Множественная регрессионная зависимость вазодилатации в данном случае выглядела следующим образом:

$$D_{кон} = 16,56 + 0,12 \times S/D - 0,75 \times RI + 0,07 \times Vps; R^2 = 0,69, p < 0,00001$$

$$D_{ccg} = 16,41 - 0,82 \times RI + 0,036 \times S/D + 0,023 \times Ved + 0,068 \times PI; R^2 = 0,83, p < 0,00001$$

$$D_{gcg} = 10,98 + 0,052 \times S/D - 0,56 \times PI + 0,041 \times Vps; R^2 = 0,30, p < 0,05$$

Из полученных уравнений видно, что наиболее низкий коэффициент множественной детерминации определялся у больных с ДСД, что подчеркивает незначительную связь исследованных параметров кровотока с изменением диаметра сосуда. Степень согласованности последнего с эластическими свойствами плечевой артерии составляла всего 17,4 % (p = 0,03), в то время как у лиц контрольной группы – 53,8 % (p = 0,00001). Важно также, что если у лиц контрольной группы дилатация сосуда зависела еще и от состояния резистивных свойств плечевой артерии (14 %, p = 0,03), то у больных с ДСД остальные предикторы не имели существенного самостоятельного значения и влияли только на суммарный коэффициент детерминации. Совершенно иной была регрессионная зависимость у больных с ССД. Здесь характер вазодилатации уже в большей степени определялся резистивными свойствами сосудистой стенки (78,4 %, p < 0,00001),

в то время как степень согласования дилатации сосуда с его эластическими свойствами составляла 3,5 % ( $p = 0,015$ ). Вышеизложенное подчеркивает различный характер реактивности гладкой мускулатуры сосудистой стенки у больных СД, имеющих разный уровень компенсации нарушенного углеводного обмена. Эта неоднородная реактивность может быть обусловлена с одной стороны состоянием сосудистого тонуса, как это наблюдается у больных с ССД, с другой — нарастающей утратой механизмов метаболической регуляции процессов расслабления гладкой мускулатуры периферических артерий, на что указывают результаты регрессионного анализа у больных с ДСД.

Таким образом, вся совокупность данных и результатов статистического анализа свидетельствует о наличии выраженного нарушения метаболической регуляции дилатационных процессов в артериальной сосудистой стенке больных СД ассоциированным с ИБС и гипертонией. Это нарушение в полной мере касается больных как с субкомпенсированным, так и декомпенсированным, сахарным диабетом. Однако степень и характер расстройства указанных механизмов вазодилатации у этих больных были неравнозначными.

Несомненно, снижение поток-индуцированной дилатации плечевой артерии у больных СД связано, прежде всего, с нарушением углеводного и липидного обмена [3, 4, 10]. В этой ситуации эндотелиальные клетки теряют свое сосудистопротективное действие (осуществляемое при помощи NO) [6], что приводит к ускорению развития атеросклероза при СД. Важно здесь отметить, что в качестве рецепторов эндотелия, воспринимающих изменение напряжения сдвига, могут выступать кавеолы (в которых находятся главные структурные белки — кавеолыны), интегрины эндотелиоцитов, G-протеины и механо-чувствительные ионные каналы [2]. Известно также, что гипергликемия обуславливает неферментативное ковалентное гликозилирование не только белков подобных гемоглобину или альбумину, но и долгоживущих, структурных белков, в том числе и белков клеточной мембраны эндотелия сосудов [7]. Выявленное нами у больных СД с разным уровнем НвА1с четкое разделение относительной и абсолютной эндотелиальной дисфункции, по-видимому, обусловлено в первую очередь степенью гликозилирования этих указанных рецепторов и только во-вторую — присоединившимся атерогенным процессом. Это подчеркивают данные канонической корреляции, дискриминантного анализа и множественной регрессии. В этих условиях постепенно возрастающее нарушение метаболической регуляции дилататорных процессов со стороны эндотелия и в последующем в гладкой мускулатуре, приводит к потере баланса между этими и нейрогенными механизмами контроля сосудистого тонуса, избыточной ригидности гладкой мускулатуры и артериальной гипертонии. При этом важно, что у больных с сахарным диабетом, ассоциированным с ИБС и гипертонией, выявляются наиболее информативные признаки, характерные для относительной метаболической дис-

функции не только сосудистого эндотелия, но и гладкой мускулатуры. Своевременная диагностика этой дисфункции дает возможность применить адекватную терапию, направленную, прежде всего, на снижение уровня гликемии и степени гликозилирования белков и уменьшение риска дальнейших сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета. В то время как выявление у больных сахарным диабетом абсолютной недостаточности метаболических механизмов вазодилатации и связанной с ней патологии сердца и сосудов требует не только коррекции гипергликемии, но и дополнительных мер, предусматривающих нормализацию липидного обмена и сосудистого тонуса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 342 с.
3. Микрососудистая реактивность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертонией / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.Ю. Тарбокова и др. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 64 — 67.
4. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова и др. // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37 — 41.
5. Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы / Ред. В.И. Ткаченко. — Л.: Наука, 1984. — 652 с.
6. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine / E. Anggard // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1199 — 1206.
7. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications / M. Brownlee, H. Vlassara, A. Cerami // Ann. Intern. Med. — 1984. — N 101. — P. 527.
8. Celermajer D.S. Endothelial function — does it matter? Does it reversible? / D.S. Celermajer // J. Am Coll Cardiol. — 1997. — Vol. 30. — P. 325 — 333.
9. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subject relates to coronary risk factors and their interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull et al. // J. Am Coll Cardiol. — 1994. — Vol. 24. — P. 1468 — 1474.
10. Lusher T.F. Endothelium in the control of vascular tone and growth role of local mediators and mechanical forces / T.F. Lusher // Blood Press. — 1994. — Vol. 1. — P. 18 — 22.
11. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Cooh et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111 — 1115.
12. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. S4 — S19.