

# Резервные возможности сосудистого русла у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Карпенко А.А.

ФГБУ Новосибирский НИИ патологии крови им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск  
(директор – академик РАН А.М. Караськов)

**Цель.** Изучение резервных возможностей сосудистого русла у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**Материалы и методы.** В исследование включены 143 пациента с системным атеросклерозом, среди которых 40 – с СД2. Изучали резервные возможности периферического микрососудистого русла методом лазер-доплеровской флоуметрии и кислородный статус головного мозга методом транскраниальной спектроскопии.

**Результаты.** Показано, что у 60% пациентов с системным атеросклерозом и СД2 при проведении функциональной пробы уровень микроциркуляторного кровотока снижается ниже критической величины, что свидетельствует о декомпенсации коллатерального кровотока. В данной группе отмечена также более низкая эффективность кислородного обеспечения головного мозга и более выраженная вазоконстрикторная реакция на нагрузку по сравнению с пациентами без диабета.

**Заключение.** В группе пациентов с системным атеросклерозом и СД2 отмечена более низкая эффективность периферического микроциркуляторного кровотока и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока по сравнению с пациентами без диабета.

**Ключевые слова:** системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, микроциркуляторный кровоток

## Vascular channel reserves in patients with systemic atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Karpenko A.A.

Novosibirsk Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

**Aims.** To determine vascular channel reserves in patients with systemic atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods.** Study included 143 patients with systemic atherosclerosis, 40 of them also suffered from T2DM. We applied laser Doppler flowmetry (LDF) to evaluate vascular channel reserves and transcranial spectrometry to assess cerebral oxygenation status.

**Results.** We found that 60% of patients with systemic atherosclerosis and T2DM show microcirculation parameters below critical level, which indicates failure of collateral circulation. This group also showed lower efficiency of cerebral perfusion and more pronounced vascular constriction in response to functional load as compared to diabetes-negative controls.

**Conclusion.** Patients with T2DM, accompanied with systemic atherosclerosis showed lower circulation efficiency and more pronounced autonomous dysregulation of cerebral circulation against patients without diabetes mellitus.

**Keywords:** systemic atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, microcirculation

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения, так как при СД наблюдается снижение качества жизни, ранняя инвалидизация и высокая летальность [1]. СД патогенетически тесно связан с развитием атеросклероза, в том числе с поражением сосудистого русла [2, 3]. Отмечается, что наличие СД способствует более высокой скорости прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [4], повышает риск развития цереброваскулярной болезни в 4 раза [5].

Известно, что атеросклероз в сочетании с СД2 часто осложняется трофическими нарушениями дистальных отделов конечностей [6]. Поэтому особое внимание уделяется определению выраженности нарушений в системе

периферического микроциркуляторного кровотока при сочетании данных нозологий [7, 8].

Так как микрососудистые нарушения являются важным патогенетическим звеном обеих нозологий, детерминируют тяжесть клинических проявлений и сложность подбора эффективной терапии, целью данного исследования явилось изучение резервных возможностей сосудистого русла у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД2.

## Материалы и методы

Обследовано 143 пациента с системным атеросклерозом, гемодинамически значимым поражением брахиоцефальных артерий (БЦА). Из них 43 женщины и 100 мужчин в возрасте  $62 \pm 1,1$  года. Пациенты были

разделены на две группы: 1 группа – пациенты с системным атеросклерозом без нарушений углеводного обмена ( $n=103$ ), 2 группа – пациенты с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 ( $n=40$ ).

Всем пациентам была выполнена реконструктивная сосудистая операция на артериях брахиоцефального бассейна в объеме каротидной эндартерэктомии в условиях нормотермии. При выборе показаний к операции учитывали гемодинамическую значимость стеноза артерии (более 60%) и степень эмбологенности бляшки (наличие изъязвлений, транзиторных ишемических атак).

До хирургического вмешательства проводили эхокардиографию, дуплексное сканирование БЦА, биохимический анализ крови с определением липидного спектра.

Оценку церебральной оксигенации (ЦО, %) как интегральной характеристики мозгового кровотока проводили до и во время хирургического вмешательства с помощью двухканальной транскраниальной спектроскопии (INVOS 5100, США). На основе полученных данных рассчитывали индекс гемодинамического соответствия как отношение ЦО к артериальному давлению. По данным реакции ЦО на пробу с задержкой дыхания рассчитывали индекс вазомоторной реактивности, коэффициенты реактивности на вазодилататорную и вазоконстрикторную нагрузку (индексы вазоконстрикции и вазодилатации) [9, 10].

Регистрация периферического микроциркуляторного кровотока (МЦК, мл/мин/100 г ткани) верхних конечностей производилась до хирургического лечения с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием поверхностного датчика. Запись МЦК производилась при температуре окружающей среды 24–25°C на ладонной поверхности дистальной фаланги большого пальца правой и левой кисти. Для оценки резервных возможностей коллатерального кровотока использовалась разработанная в нашем Институте методика (патент №2209585 от 10.08.03). Перед началом теста регистрировали фоновый МЦК, затем выполняли одновременную окклюзию лучевой и локтевой артерий в области запястья в течение одной минуты, после чего открывали кровоток на локтевой артерии при окклюзированной лучевой. Через две минуты снимали окклюзию и контролировали восстановление МЦК. В качестве критерия адекватного коллатерального кровотока был принят уровень МЦК на второй минуте окклюзии лучевой артерии, который должен составлять не менее 70% от уровня фонового кровотока.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (США). Данные приведены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность отличий количественных признаков оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни, для качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ липидного и углеводного обмена по клиничко-биохимическим данным показал более выраженные нарушения у пациентов 2 группы (атеросклероз в сочетании с СД2). По сравнению с пациентами без диабета в данной группе отмечено повышение содержания триглицеридов на 20% ( $p < 0,05$ ) и уровень липопротеидов очень низкой плотности на 25% ( $p < 0,05$ ). Содержание глюкозы в плазме крови натощак у обследованных пациентов без диабета (1 группа) составило  $5,2 \pm 0,04$  ммоль/л, у пациентов с СД2 (2 группа) –  $7,3 \pm 0,36$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Нарушения углеводного и липидного обмена приводят к поражению артериальных сосудов различного калибра. Однако среди обследованных пациентов различий по степени поражения магистральных БЦА не выявлено (табл. 1).

Изучение состояния микрососудистого русла по данным ЛДФ показало, что в покое уровень объемной скорости периферического МЦК между исследуемыми группами не имел отличий и составил  $16,9 \pm 0,5$  мл/100 г/мин у пациентов 1 группы и  $17,0 \pm 1,0$  мл/100 г/мин у пациентов 2 группы ( $p > 0,05$ ). Однако по резервным возможностям МЦК эти группы пациентов существенно отличались.

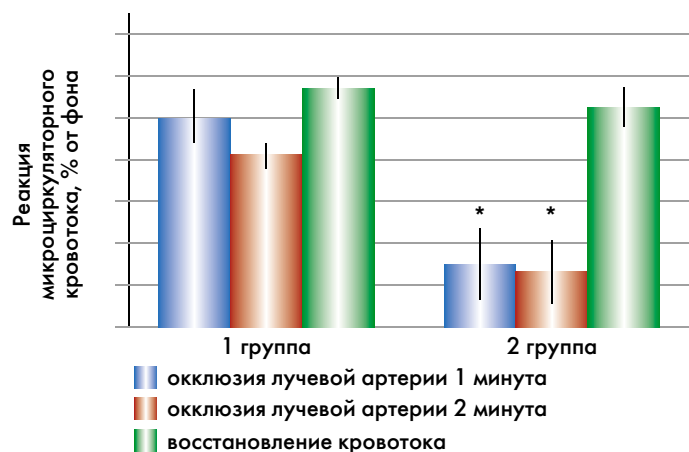
Более агрессивное течение атеросклеротического процесса при присоединении СД2, несомненно, влияет на эффективность коллатерального кровотока. После проведения окклюзионной пробы в первый момент времени в норме должна наблюдаться гиперемическая реакция, когда МЦК превышает уровень фонового кровотока. У исследуемых больных гиперемическая реакция МЦК наблюдалась лишь у 16% пациентов 1 группы и 12% пациентов 2 группы. У остальных пациентов уровень МЦК снижался, что характеризует снижение вазо-

Таблица 1

### Ангиологическая характеристика пациентов

Степень поражения БЦА	Количество пациентов, %	
	Группа с системным атеросклерозом (1 группа)	Группа с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 (2 группа)
Односторонний стеноз	38	39
Двусторонний стеноз	48	48
Односторонний стеноз с контралатеральной окклюзией	14	13
Замкнутый Виллизиев круг	12	13

Примечание: \* – достоверность различий с 1 группой ( $p < 0,05$ ).



\* – достоверность различий с 1 группой ( $p < 0,05$ ).

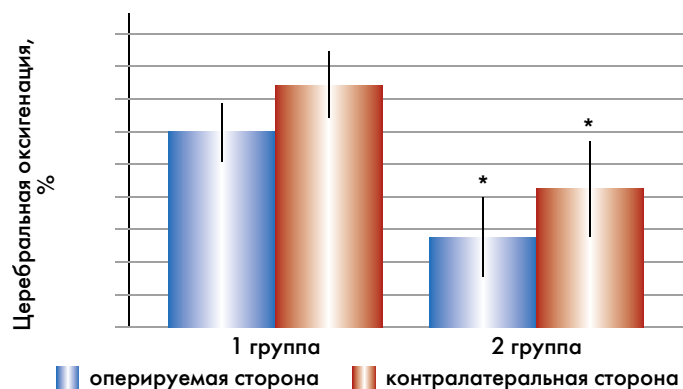
Рис. 1. Реакция периферического микроциркуляторного кровотока на окклюзионную пробу у пациентов с системным атеросклерозом (1 группа) и с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 (2 группа).

дилататорного резерва кровотока верхних конечностей и, соответственно, низкие резервные возможности микроциркуляторного русла (рис. 1). Причем снижение МЦК ниже фонового значения более выражено происходило у пациентов 2 группы (в среднем на 22%) по сравнению с пациентами 1 группы (в среднем на 4%).

Отрицательным результатом пробы, свидетельствующим о декомпенсации коллатерального кровотока, является снижение периферического МЦК на второй минуте окклюзии лучевой артерии менее чем на 70% от фонового уровня. Установлено, что уровень МЦК у пациентов с атеросклерозом в сочетании с СД2 был статистически значимо ниже по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов 2 группы используемый тест значительно чаще приводил к отрицательному результату – у 60% пациентов уровень МЦК был ниже критической величины.

В результате генерализованного поражения сосудистого русла при сочетании атеросклероза и СД2 страдает головной мозг как важный «орган-мишень» для обеих нозологий. Интегральной характеристикой мозгового кровотока является уровень ЦО по полушариям головного мозга. Результаты исследования показали, что сочетанное патологическое влияние нарушений углеводного и липидного обмена приводит к более выраженному снижению кислородного обеспечения мозга (рис. 2).

Низкую эффективность мозгового кровотока у пациентов 2 группы подтверждают и функциональные пробы. При СД наблюдается более выраженная вазоконстрикторная реакция на нагрузку (табл. 2). Возможно, поэтому церебральная оксигенация в данной нозологической группе ниже по сравнению с пациентами 1 группы.



\* – достоверность различий с 1 группой ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Церебральная оксигенация у пациентов с системным атеросклерозом (1 группа) и с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 (2 группа).

Отмеченные различия свидетельствуют о том, что присоединение СД2 к атеросклеротическому процессу сопровождается тенденцией к нарушению сосудистого тонуса. Причем данные изменения происходят как на уровне магистральных сосудов, так и на уровне микроциркуляции. Вазоконстрикторная реакция сосудов головного мозга у пациентов 2 группы свидетельствует о том, что СД приводит к снижению эффективности ауторегуляции мозгового кровообращения.

Оценка состояния процессов ауторегуляции мозгового кровообращения особенно важна перед реконструктивными сосудистыми операциями на БЦА, так как основной этап данных операций проходит на фоне окклюзии сосудов, питающих мозг. Показано, что во время каротидной эндартерэктомии на этапе окклюзии внутренней сонной артерии метаболические потребности головного мозга наиболее страдают у пациентов с атеросклерозом в сочетании с СД2 (рис. 3). При этом у пациентов 2 группы отмечается более выраженное снижение оксигенации и на контралатеральной стороне.

Индекс ретроградного давления во внутренней сонной артерии наиболее часто используется для оценки эффективности коллатерального мозгового кровотока на основном этапе каротидной эндартерэктомии. У пациентов с атеросклерозом и СД2 индекс ретроградного давления достоверно ниже ( $37 \pm 1,8$  мм рт. ст.), чем у пациентов без диабета ( $42 \pm 1,4$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Так как между группами пациентов отсутствуют отличия в степени поражения магистральных артерий и состоянии Виллизиева круга, отмеченные различия являются результатом комплексного поражения микрососудистого русла, включающего нарушение процессов ауторегуляции и снижения резервных возможностей кровотока.

Таблица 3

Ангиологическая характеристика пациентов			
	Индекс вазомоторной реактивности, усл. ед.	Индекс вазоконстрикции, усл. ед.	Индекс вазодилатации, усл. ед.
1 группа	$12 \pm 0,8$	$0,05 \pm 0,011$	$0,06 \pm 0,012$
2 группа	$10 \pm 1,0$	$0,08 \pm 0,015$ *	$0,05 \pm 0,007$

Примечание: \* – достоверность различий с 1 группой ( $p < 0,05$ ).

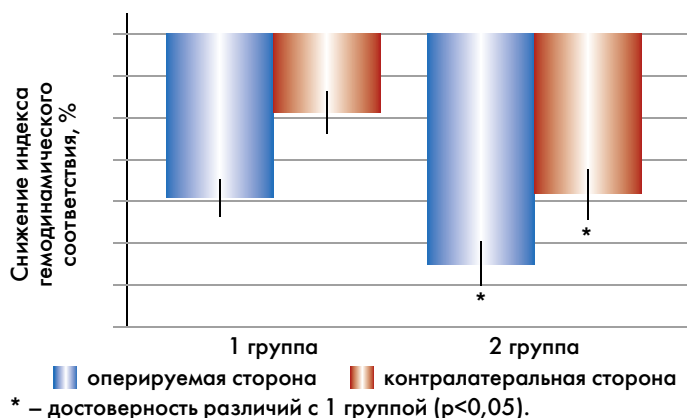


Рис. 3. Эффективность метаболического обеспечения головного мозга на этапе окклюзии внутренней сонной артерии у пациентов с системным атеросклерозом (1 группа) и с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 (2 группа).

Таким образом, присоединение к атеросклерозу СД2 приводит к более выраженному снижению резервных возможностей и нарушению ауторегуляции сосудистого русла по сравнению с пациентами без диабета.

## Обсуждение

Пациенты с нарушениями углеводного обмена представляют собой группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений ввиду раннего развития у них микроциркуляторных нарушений. Помимо более выраженных изменений сосудистой стенки присоединение к атеросклерозу СД2 характеризуется нарушением вазомоторной функции артерий [5].

По нашим данным, наличие системного атеросклероза (1 группа) характеризуется низкой реактивностью сосудистого русла. Однако сочетание атеросклероза и СД2 (2 группа) приводит к достоверному снижению МЦК, а у 60% пациентов к отрицательному результату окклюзионной пробы, что свидетельствует о декомпен-

сации коллатерального кровотока и низких резервных возможностях сосудистого русла.

Одной из причин снижения резервных возможностей сосудистого русла у больных с СД2 является установленная дисфункция эндотелия, которая проявляется в виде снижения эндотелийзависимой дилатации, вазоконстрикции артерий, увеличения циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [11]. Кроме того, авторами отмечена более высокая интенсивность процессов перекисного окисления липидов с повышением уровня малонового диальдегида при сочетании атеросклероза с СД2 [11]. В результате у больных атеросклерозом в сочетании с СД формируется дисрегуляторный тип микроциркуляторного кровотока с ареактивным вариантом реагирования на функциональные пробы [8], что подтверждают наши данные.

Компенсация нарушений кровообращения в тканях головного мозга может происходить за счет увеличения кровотока по непораженным сосудам благодаря естественным коллатералям и путем ауторегуляции мозгового кровотока. При атеросклерозе возникает дискоординация тонуса сосудов головного мозга с неизбежным изменением параметров ауторегуляции [12, 13]. Наличие СД2 осложняет и ухудшает течение атеросклероза. Поражение головного мозга у больных с СД2 приводит к когнитивному снижению, которое формируется в результате поражения артерий мелкого калибра в первую очередь вследствие липогиалиноза и фибриноидного некроза [14, 15].

У обследованных пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 отмечены более выраженные нарушения процессов ауторегуляции и снижение резервных возможностей кровотока по сравнению с пациентами без диабета. Поэтому при реконструктивных сосудистых операциях на БЦА у больных с системным атеросклерозом в сочетании с СД2 следует проводить дополнительную защиту мозга.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

## Список литературы

1. Кисляк ОА, Мышляева ТО, Малышева НВ. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008;(1): 45–49.
2. Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Carr JJ, Rich SS, Riley WA, Freedman BI. Heritability of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes. Stroke. 2002 Jul;33(7):1876–1881.
3. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. Neurol Res. 2004 Jul;26(5):567–572.
4. Дадова ЛВ, Носенко ЕМ, Сальникова ИА, Крутова ТВ, Домницкая ТМ, Носенко НС, Корочкина ГВ, Сидоренко ВА. Особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2007;47(10):45–50.
5. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002 May 15;287(19):2570–2581.
6. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care. 2001 Aug;24(8):1433–1437.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Руководство для врачей «Сахарный диабет». М: ЭНЦ РАМН; 2003. 455с.
8. Елисеева ЛН, Якутина НВ. Эффективность симвастатина в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных ишемической болезнью сердца сочетанной с сахарным диабетом. Современные проблемы науки и образования. 2006;(6):33–37.
9. Никитин ЮМ, Труханов АИ. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М: Видар; 1998.432с.
10. Reutern GM, Budingen HJ. Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease. New York. 1993; 397p.
11. Лаевская МЮ, Вахрамеева НВ, Жлоба АА, Беркович ОА, Панов АВ. Показатели функционального состояния эндотелия, липидного спектра и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом тип 2. Эффекты аторвастатина. Регионарное кровоо-

- бращение и микроциркуляция. 2004;3(3):21–26.
12. Федина АИ, Кузнецов МР, Берестень НФ, Кузнецова ВФ, Холопова ЕА, Ибрагимов ТМ, Тугдумов БВ, Дубровин ЕЭ. Коррекция нарушений ауторегуляции мозгового кровотока при атеросклерозе. Ангиология и сосудистая хирургия. 2009;15(3):21–26.
  13. Карпенко АА, Левичева ЕН, Стародубцев ВБ, Логинова ИЮ, Каменская ОВ, Чернявский АМ. Оценка защиты мозга с помощью церебральной оксиметрии при операциях каротидной эндартерэктомии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011;17(1):113–117.
  14. Чугунова ЛА, Семенова ИВ, Орлов ЮЮ, Шестакова МВ. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения. Сахарный диабет. 2008;(1): 61–66.
  15. Antonios N, Siliman S. Diabetes mellitus and stroke. Nort Florida Med. 2005; 56(2):17–22.

**Каменская Оксана Васильевна**

д.м.н., зав. лабораторией клинической физиологии, ФГБУ Новосибирский НИИ патологии крови им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

**E-mail: [physiolog@ngs.ru](mailto:physiolog@ngs.ru)**

Логинова Ирина Юрьевна

к.б.н, н.с. лаборатории клинической физиологии, ФГБУ Новосибирский НИИ патологии крови им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

Клинкова Ася Станиславовна

к.м.н, н.с. лаборатории клинической физиологии, ФГБУ Новосибирский НИИ патологии крови им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

Карпенко Андрей Анатольевич

д.м.н., проф., руководитель Центра сосудистой и гибридной хирургии, ФГБУ Новосибирский НИИ патологии крови им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск