

Макрососудистая реактивность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.Ю. Тарбокова,
Е.В. Ефимова, А.В. Атрошенко,
О.В. Груздева, Е.А. Семина

НИИ кардиологии (дир.- академ. РАМН Р.С. Карпов)
Научного центра СО РАМН, Томск

Одним из возможных механизмов прогрессирования артериальной гипертензии при сахарном диабете (СД) 2 типа является дисфункция сосудистого эндотелия, развивающаяся под влиянием ряда факторов. К ним относят «гипергликемическую псевдогипоксию» с нарушением внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и активацией протеинкиназы С, экспрессию ряда ростовых факторов, неэнзиматическое гликозилирование, окислительный стресс, активацию коагуляционного каскада, воздействие фактора опухолевого некроза и инсулина [5]. Нарушения функции сосудистого эндотелия у больных СД документированы в клинических исследованиях с помощью плетизмографической оценки кровотока при введении в плечевую артерию эндотелийстимулирующих агентов [4, 6, 7].

В настоящее время разработан неинвазивный метод определения эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения [2], который применяется у больных с кардиоваскулярными факторами риска для раннего выявления эндотелиальной дисфункции. Однако сведения о состоянии

макрососудистой реактивности у больных СД 2 ограничиваются единичными публикациями и не содержат данных о связи ранних сосудистых поражений с конкретными клиническими факторами.

Объем и методы исследования

Целью исследования было изучение состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевых артерий у больных СД 2 в сочетании с артериальной гипертензией, определение клинических факторов, ассоциированных с нарушениями макрососудистой реактивности.

Исследование включало 41 пациента с СД 2 разной степени компенсации в сочетании с артериальной гипертензией I или II стадии (27 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 40 лет до 61 года, а также 21 больного эссенциальной гипертензией без нарушений углеводного обмена. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, уровню АД и продолжительности заболевания. Все включенные в исследование женщины находились в постменопаузальном периоде. У 26 больных основной группы было атеросклеротическое поражение каротидных и/или коронарных артерий, у 15 пациентов достоверных признаков атеросклероза не было.

Лечение СД проводилось пероральными сахароснижающими препаратами (32 пациента), инсулином (4 пациента); 5 больных получали только диетотерапию. Из исследования исключались пациенты с уровнем диастолического АД выше 115 мм рт. ст., перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, с неста-

Таблица 1

Характеристика больных основной и контрольной групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=21)	Основная группа (n=41)	p
Возраст, лет	50,9±7,2	51,2±4,9	НД
Мужчины/женщины	9/12	14/27	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±5,0	30,5±3,7	НД
Продолжительность СД, лет	-	6,6±5,5	-
Продолжительность АГ, лет	10,0±6,4	14,2±3,7	
Гликемия натощак, ммоль/л	4,85±6,54	8,04±2,94	НД
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	6,20±1,15	6,34±1,04	0,00001
Диабетическая ретинопатия	-	11 (27%)	НД
Атеросклероз сонных артерий	9 (43%)	20 (49%)	-
САД-24 час., мм рт.ст.	134,52±17,9	138,0±17,2	НД
ДАД-24 час., мм рт. ст.	84,1±10,7	84,0±10,4	НД
Индекс массы миокарда, г/м ²	108,7±27,9	118,2±36,3	НД

Таблица 2

Изменение показателей кровотока в плечевой артерии у больных основной и контрольной групп при функциональных сосудистых пробах ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n=21)	Основная группа (n=41)
Исходный диаметр артерии, см	0,36±0,06	0,36±0,06
Исходная скорость кровотока, м/сек	1,14±0,29	1,05±0,22
Дилатация, вызванная потоком, %	7,9±8,4	2,8±9,4*
Дилатация, вызванная нитроглицерином, %	13,2±6,9	14,5±10,3
Изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	209,1±39,4	157,2±68,6**

Примечание: * $p < 0,04$; ** $p < 0,0004$.

бильной стенокардией, с тяжелым течением диабета и выраженной сопутствующей патологией. Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

У всех больных выполнены сосудистые пробы с доплерографической оценкой вазодилатации плечевых артерий (ультразвуковая диагностическая система "ACUSON" 128 XP/10, США) и суточное мониторирование АД (компьютерная система "SpaceLabs Medical" 90207, США). Состояние эндотелийзависимой вазодилатации рассчитывали по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока при пробе с реактивной гиперемией, эндотелийнезависимую вазодилатацию измеряли при проведении нитроглицериновой пробы [2].

По данным суточного мониторирования АД определяли среднесуточные, среднедневные и средненочные значения, оценивали показатель «нагрузки» АД (%) по частоте превышения уровня более 140/90 мм рт. ст. в дневное время и более 120/80 мм рт. ст. ночью. Для объективизации атеросклеротического сосудистого поражения проводили В-сканирование сонных и бедренных артерий, коронароангиографию. У 39 пациентов основной группы выполнена доплерэхокардиография с расчетом индекса массы миокарда. Степень компенсации углеводного обмена оценивали по содержанию гликированного гемоглобина (HbA1c). Содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови определяли ферментативным методом. У всех больных проведено офтальмоскопическое обследование.

Результаты и обсуждение

При сравнении результатов функциональных сосудистых проб у больных основной и контрольной групп выявлены достоверные различия. В основной группе больных при реактивной гиперемии определялось менее значительное (в среднем на 25% ниже контрольного уровня) изменение скорости кровотока, средние значения дилатации, вызванной потоком, были почти в 3 раза ниже таковых у пациентов группы контроля (табл. 2).

При индивидуальном анализе состояния эндотелийзависимой вазодилатации в общей группе больных СД были выделены 3 типа, описанные в литературе [2]: нормальная (7 пациентов) и патологическая [34], последняя включала как недостаточную степень вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии (от 0 до 10%), так и вазоконстрикцию. Аномальная вазодилатация, вызванная потоком, была характерна для всех 26 пациентов, у которых определялись атеросклеротические сосудистые поражения. Нарушения эндотелийзависимой вазодилата-

ции определялись также у 8 из 15 больных, без достоверных признаков атеросклероза. У этих пациентов степень вазодилатации при реактивной гиперемии не зависела от степени и продолжительности артериальной гипертензии, но имела отрицательную корреляционную взаимосвязь с длительностью СД ($r = -0,54$, $p = 0,038$, $n = 15$). В общей группе больных имелась обратная корреляционная зависимость между эндотелийзависимой вазодилатацией и «нагрузкой» диастолическим АД в ночное время (ч) ($-0,33$, $n = 41$, $p < 0,037$), тогда как линейных связей между вызванной потоком дилатацией, уровнем АД, HbA1c и какими-либо нарушениями липидного обмена обнаружено не было. Тем не менее, анализ сочетанного воздействия этих факторов позволил выделить несколько вариантов метаболических расстройств, ассоциированных с аномальной эндотелийзависимой вазореактивностью.

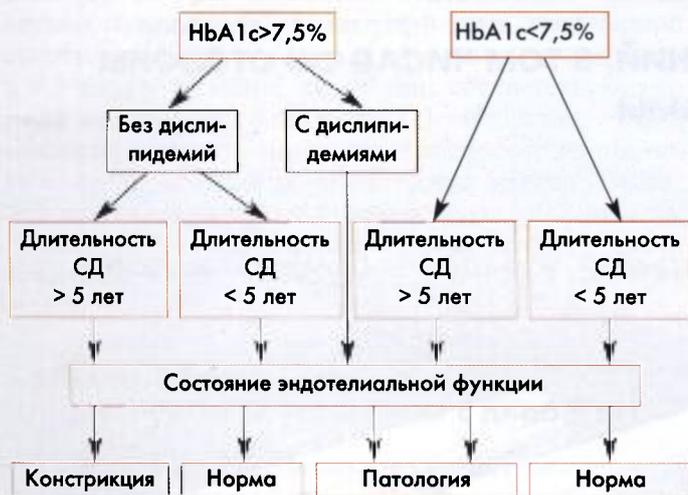
Нарушения вызванной потоком вазодилатации определялись у большинства больных с продолжительностью СД более 5 лет, однако этот фактор имел значение либо при условии удовлетворительной компенсации гипергликемии, либо при сочетании с одним из двух других факторов — неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c > 7,5%) либо гиперлипидемией. У больных с длительностью заболевания более 5 лет и нарушениями липидного обмена выявлена недостаточная степень вазодилатации или вазоконстрикция при реактивной гиперемии только при удовлетворительном контроле гипергликемии. У всех больных с недостаточной компенсацией СД и длительностью заболевания более 5 лет даже при отсутствии нарушений липидного обмена в ответ на пробу с реактивной гиперемией выявлена вазоконстрикция. В случаях сочетания плохого контроля гликемии с нарушениями липидного обмена аномальная вазодилатация при реактивной гиперемии определялась вне зависимости от длительности СД.

Индивидуальный анализ сочетанного влияния на состояние эндотелийзависимой вазодилатации возможных патологических факторов не выявил существенной роли степени артериальной гипертензии. Это согласуется с имеющимися данными о том, что

частота сердечно-сосудистых осложнений и выраженность структурно-функциональной патологии сердца и сосудов не имеют прямой связи с уровнем АД. Как следует из результатов нашего исследования, нарушения сосудистой функции могут быть обусловлены влиянием ассоциированного с артериальной гипертензией метаболического синдрома, крайним проявлением которого является СД 2 типа. Эти нарушения могут быть также следствием относительно невысокой, но стабильной в течение суток артериальной гипертензии. Последнее важно учитывать в обнаруженной нами взаимосвязи нарушения эндотелийзависимой вазодилатации с продолжительностью артериальной гипертензии в ночное время, что соответствует представлениям о необходимости коррекции у больных СД даже стабильно регистрирующихся «высоконормальных» значений АД [1].

На схеме представлен алгоритм, позволяющий на основе клинических данных определить возможные нарушения макрососудистой реактивности у больных СД и артериальной гипертензией.

Схема. Диагностический алгоритм нарушений макрососудистой реактивности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией



Представлялось важным выяснить, какие факторы (помимо компенсации гипергликемии и продолжительности диабета) способствуют проявлению вазоконстрикторной эндотелийзависимой реакции. С недостаточной степенью вазодилатации (n=19) и вазоконстрикцией при реактивной гиперемии (n=15) выявлено, что в последнем случае имели место достоверно большая продолжительность артериальной гипертензии (18,4±7,8 против 11,8±8,9 лет), а также повышенный индекс массы миокарда (142,8±40,5

против 101,3±26,2 г/см², p=0,003) и большая частота гипертрофии левого желудочка ($\chi^2=9,37$, p=0,0022). В отличие от больных с недостаточной степенью, вызванной потоком вазодилатации, у «вазоконстрикторов» не обнаружено нарушений липидного обмена.

Таким образом, вазоконстрикторная реакция на эндотелийзависимый стимул выявляется при длительном течении СД и артериальной гипертензии при неадекватном контроле гипергликемии.

У 15 (57,7%) больных СД с признаками периферического или коронарного атеросклероза определялась аномальная эндотелийнезависимая вазодилатация (<15%). Степень ее нарушения не зависела от выраженности метаболических расстройств, но имела обратные корреляционные взаимосвязи с возрастом пациентов (r=-0,48, n=26, p=0,015) и величиной внутреннего диаметра плечевой артерии (r=-0,48, n=26, p=0,013). Все пациенты с аномальной дилатацией, вызванной нитроглицерином, были старше 48 лет и имели не только признаки атеросклеротического поражения артерий, но и наибольшую степень их структурных изменений, соответствующих сосудистому ремоделированию и дисфункции гладкомышечных элементов стенки сосудов. Это наблюдение согласуется с результатами Li X.-P. и соавт. [3].

Выявление вазоконстрикции при пробе с реактивной гиперемией у больных СД может свидетельствовать о наличии структурной патологии сердца и сосудов – гипертрофии левого желудочка и/или атеросклеротического поражения. У больных СД с документированным атеросклерозом, определяется нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации имеющее прямую связь с возрастом и с выраженностью макрососудистого поражения.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии (ДАГ 1) // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – Том 9. – № 3. – С. 5-30.
2. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Goosh V.M. et al // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
3. Li X.-P., Zhao S.-P., Zhang X.-Y. et al. // Intern. J. Cardiol. – 2000. Vol. 73. – P. 231-236.
4. McVeigh G.E., Brennan G.M., Johnston G.D. et al. // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35. – P. 771-776.
5. Stehouwer C.D.A., Lambert J., Donker A.J.M. et al. // Cardiovascular research/ – 1997. – Vol. 34. – P. 55-68.
6. Watts G., O'Brien S., Silvester W. et al. // Clin. Sci. – 1996. – Vol. 91. – P. 567-573.
7. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 26. – P. 567-574.