

Роль дисгемоглобинемий в патогенезе сосудистых нарушений у женщин с сахарным диабетом 2 типа в период перименопаузы

Н.А. Сергеева, Л.Д. Макарова, О.Р. Григорян*,
Т.О. Чернова*, М.Б. Анциферов*

Российский государственный медицинский университет МЗ РФ
(ректор - акад. РАМН В.Н. Ярыгин)

*Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН - И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетические ангиопатии представляют собой поздние осложнения сахарного диабета (СД). Риск развития поздних осложнений СД неодинаков у разных больных, но, как правило, с увеличением длительности и при отсутствии компенсации основного заболевания он возрастает.

Гипергликемия у больных сахарным диабетом приводит к метаболическим нарушениям и развитию ранних функциональных изменений в почках (диабетическая нефропатия), периферических нервах (диабетическая нейропатия) и сетчатке (диабетическая ретинопатия). Атеросклероз коронарных артерий и периферических сосудов у больных СД встречаются в 3-5 раз чаще, чем у лиц без диабета. Эти изменения во многом обусловлены микроциркуляторными нарушениями.

Патогенез диабетических микроангиопатий при СД 2 типа чрезвычайно сложен, их частота составляет 82,3-88,6%. Основными изменениями микроциркуляторного русла при СД являются: дистрофические изменения эндотелиоцитов, в дальнейшем — повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, активация перицитов и гладкомышечных клеток сосудов, утолщение базальной мембраны и гиалиноз артериол.

Цель исследования — оценка особенностей функционирования гемического компонента кислородтранспортной системы у женщин с СД 2 типа в период перименопаузы.

Объем и методы исследования

В исследовании принимали участие 45 женщин в возрасте 42-50 лет (средний возраст $46,0 \pm 2,7$ года).

1-ю группу составили 24 женщины с СД 2 типа в фазе перименопаузы в возрасте 45-50 лет (среднее $46,1 \pm 2,5$ лет).

Во 2-ю группу вошла 21 женщина без СД в возрасте 44-49 лет (среднее — $45,8 \pm 1,3$ лет).

Диагноз СД 2 типа ставился на основании классификации и диагностических критериев ВОЗ и основывался на анамнестических данных, совокупности клинических признаков, данных лабораторных исследований. Больные к моменту исследований находились в состоянии субкомпенсации СД, что подтверждалось как клинически (отсутствие жажды, сухости в полости рта, похудания, полиурии), так и лабораторно (гликемия натощак $8,3 \pm 0,6$ ммоль/л, уровень HbA1c $7,11 \pm 1,42\%$). На терапии пероральными сахароснижающими препаратами находились 12 (50%) женщин, на диетотерапии 12 (50%). У 22 (95%) женщин были осложнения в виде микро- и макроангиопатий, нейропатии, однако осложнения были выявлены в начальной стадии развития (диабетическая ретинопатия I-II стадии, непролиферативная; диабетическая нейропатия).

Диагноз пременопаузы подтверждался как клинически (нерегулярность менструального цикла по типу олигоменореи), так и лабораторно (повышение содержания ФСГ и ЛГ в крови, снижение E_2).

Всем обследуемым ($n=45$) проводилось определение газового и кислотно-основного состава капиллярной крови с одновременной СО-оксиметрией, отражающей количественный состав фракции гемоглобина, на автоматическом анализаторе «М-865» (фирма «Вауег», Германия).

Определение HbA1c выполнялось на автоматическом приборе «Glycomat 765» (фирма «Вауег», Германия).

Статистическая обработка данных производилась с использованием вариационных статистических программ Майкрософт Эксель.

Результаты исследований и их обсуждение

Несмотря на одинаковое содержание в крови обследованных общего гемоглобина, уровень HbA1c у женщин, больных СД 2, типа оказался в 1,4 раза выше в сравнении с их здоровыми сверстницами (см. таблицу). Известно, что уровень HbA1c, дает возможность оценить степень компенсации углеводного обмена за последние 3 мес. Гликированные формы гемоглобина из-за присоединения глюкозы к NH_2 -концевым аминокетильным группам β -цепей глобина и

Таблица

Показатели фракций гемоглобина % у женщин в фазе перименопаузы ($M \pm m$)

Показатель	Больные СД 2 типа n=24	Здоровые n=21
HbA1c, %	7.11±1.42*	5.2±1.43
ct Hb, г/дл	13.9±1.2	13.2±1.2
Hct, %	40.9±3.6	39.0±2.7
O ₂ Hb, %	93.0±0.5*	95.2±0.2
C _O Hb, %	1.6±0.19*	0.74±0.12
MetHb, %	0.24±0.08*	0.18±0.06
HHb	4.3±1.2*	4.2±1.0
O ₂ sat, %	95.2±1.0	95.4±1.0
pO ₂ , %	72.6±0.3	79.5±1.8

* - достоверно ($p < 0.05$)

конкурентного торможения связывания 2,3-дифосфоглицерата приобретают высокое сродство к кислороду, что, естественно, затрудняет его отдачу тканями и изменяет физико-химические свойства эритроцита [2, 3].

У женщин с СД 2 типа более 8% гемоглобина выключено из акта дыхания вследствие нарушения процесса диссоциации оксигемоглобина. Поэтому для более детальной оценки кислородного статуса в обеих группах нами были рассмотрены соотношения других фракций гемоглобина, измеренных с помощью СО-оксиметрии.

Как видно из таблицы, оксигемоглобин (O₂Hb), ответственный за перенос и отдачу кислорода тканям с целью участия в окислительных процессах, в группе женщин с СД 2 типа оказался несколько ниже, чем в группе контроля. При этом содержание фракции деоксигемоглобина (HHb), потенциально способного связывать кислород, оказалось одинаковым в обеих группах.

Для выявления дисгемоглобинемии наиболее информативным показателем является фракция карбоксигемоглобина (COHb). СО — газ, который конкурирует с кислородом за места связывания на гемоглобине. Его способность связываться с Hb выше в 210 раз в сравнении с O₂. Важно отметить, что отравление СО не влияет на показатель pO₂. Однако, прочно связанный с СО гемоглобин, абсолютно теряет способность переносить кислород. Сопоставляя данные этого показателя в группах, следует отметить, что процентное содержание фракции COHb у женщин, больных СД 2 типа, оказалось в 2 раза выше, чем в группе контроля.

Другой клинически значимой фракцией гемоглобина при анализе дисгемоглобинемий является метгемоглобин (MetHb), образующийся в молекуле гема в процессе окисления атома двухвалентного железа. Низкая активность NADH-гемоглобин-редуктазы может являться причиной метгемоглобинемии. Однако наиболее частой причиной данного нарушения являются различные химические воздействия (нитриты, нитраты), а также ряд лекар-

ственных препаратов (сульфаниламиды, фенацетин, нитроглицерин).

Процент MetHb в обеих группах не превышал физиологические нормы (до 2%). Однако у женщин с СД 2 типа данный показатель оказался в 1.4 раза выше, чем в группе сравнения, а пул функционального гемоглобина у больных СД 2 типа был меньше, чем у женщин без СД.

Одним из факторов, влияющих на развитие ангиопатий, является снижение доставки кислорода к тканям, в частности к клеткам сосудистой стенки. Известно, что при СД усиливается неферментативное гликирование белков, а многие белки (гемоглобин, коллаген и др.) подвергаются окислению, гликозилированию и другим химическим изменениям.

Неферментативный процесс гликирования протеинов (гемоглобина, альбумина, мембран эритроцитов, базальных мембран эндотелиальных клеток) приводит не только к изменениям в их структуре, но и к нарушению их функций [5]. В частности, повышенное сродство гликированного гемоглобина к кислороду лежит в основе нарушений кислородтранспортной функции гемоглобина [7, 10].

В последние годы особая роль в патогенезе диабетических микроангиопатий отводится конечным продуктам гликозилирования белков (AGE) [4]. Модификация белков в процессе гликирования до AGE приводит к формированию интрамолекулярных связей, в результате чего в конечном счете формируются негативные функции у данных субстратов. Известно, что содержания AGE в сосудистой стенке прямо пропорционально ее эластичности [9]. AGE являются модифицированными протеинами, ухудшающими проницаемость и антикоагулянтные свойства эндотелия. Помимо этого, они влияют на адгезию и эластичность кровяных клеток, снижают связывание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также подавляют продукцию окиси азота (NO) и, следовательно, эндотелийзависимую васкулярную релаксацию; инициируют секрецию цитокинов [8]. Цитокины являются субстратами многокомпонентной системы, дисбаланс в которой можно рассматривать как звено патогенеза микроангиопатий [6]. Сосудистая стенка представляет собой наиболее уязвимый объект влияния огромного количества активных субстанций, инициируемых любыми изменениями в кислородном статусе. Для участия в тканевом метаболизме кислород вдыхаемого воздуха доставляется к клетке в растворенном виде. А содержание O₂ в крови является первичным показателем ее кислородной функции, системного кровотока и сбалансированности тканевого метаболизма.

В настоящее время хорошо изучена связь между напряжением растворенного в крови кислорода (pO₂) и общим содержанием кислорода (ctO₂), а также насыщением им гемоглобина (O₂ sat). Сниженный уровень O₂ sat при определенном pO₂ означает, что по крови к тканям переносится меньше O₂ и его количество лимитировано.

Уровень кислорода в крови и его доставка для тканевого метаболизма зависят от множества факторов, среди которых кислородтранспортная функция гемоглобина играет весьма существенную роль.

У больных с нарушенным метаболизмом сосудистой стенки оценка особенностей функционирования гемического компонента кислородтранспортной системы представляет особую значимость. Вышесказанное подтверждает интерес к изучению состояний, при которых содержание кислорода в крови, его парциальное давление и насыщение им гемоглобина находятся в пределах физиологических границ, но при этом выявляется ряд характерных для гипоксии особенностей в тканевом метаболиз-

ме. В таких ситуациях целесообразно исследовать дополнительные показатели адекватности тканевой оксигенации.

Кислотно-основные свойства Hb играют ключевую роль в газообмене между кровью и тканями. Нарушение равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем может быть обусловлено снижением содержания функционирующих фракций гемоглобина и повышенным уровнем заблокированного гемоглобина (HbA1c, CO Hb, MetHb).

В недавних исследованиях было показано, что экстрагенитальным изменениям в динамике менструального цикла подвержены важнейшие компоненты системы транспорта кислорода. Установлено, что гестагены могут индуцировать развитие гипервентиляции и гипокпапии в постовуляторном периоде менструального цикла. Тенденция же к снижению концентрации гемоглобина во второй половине менструального цикла, возможно является результатом высокой эстрогенной насыщенности организма и развития гиперволемии в стадии овуляции и в лютеиновой фазе, прогестерон же снижает порог чувствительности дыхательного центра к CO₂ [1]. Исходя из изложенного, можно предположить, что циклические колебания гормонального фона в фазе перименопаузы, для которых характерно снижение уровня эстрогенов, приводят к изменению оксигенации крови, кислотно-основного состояния и сродства гемоглобина к кислороду, носящего вторичный характер. По-видимому, это является дополнительным неблагоприятным фактором на фоне СД 2 типа, приводящим к развитию микроциркуляторных осложнений.

Сопоставляя данные исследования газового и кислотно-основного состояния крови, а также соотношение различных фракций гемоглобина в обследуемых группах больных, можно отметить, что на фоне пониженного содержания парциального давления кислорода в крови, увеличено процентное содержание фракций гемоглобина (HbA1c, COHb, MetHb), у которых заблокирована его кислороднесущая

функция, что может являться одной из причин гипоксии тканей на микроциркуляторном уровне. Конечным результатом тканевой гипоксии и нарушений в гликировании белков у пациенток с СД 2 типа в период перименопаузы является образование токсичных биологически активных субстратов (AGE и др.), также приводящих к нарушениям в тканевом метаболизме, особенно в сосудистой стенке, носящим вторичный характер.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности изучения различных механизмов патогенеза ангиопатий у женщин с СД 2 типа в период перименопаузы с целью выработки и обоснования новых методов коррекции и профилактики сосудистых осложнений.

Выводы

1. Увеличение процентного содержания основных фракций гемоглобина (HbA1c, COHb, MetHb) приводит к снижению кислородтранспортной функции гемоглобина.

2. Дисгемоглобинемия с последующей тканевой гипоксией является одним из звеньев в патогенезе сосудистых нарушений у женщин с СД 2 типа в период перименопаузы.

Литература

1. Жмакин И.К., Балбатун О.А. // Ак. и гинек. - 1996. - №6. - с.23-26
2. Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Чеснокова Т.Т., Сергеева Н.А. Вопросы мед. химии, 1985, 3, с. 67-71.
3. Кузин К.М., Сергеева Н.А., Чеснокова Т.Т., Макарова Л.Д. // Журн. Невропат. и психиатр., 1985, т.LXXXV, вып.1, стр.36-39.
4. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. N. Engl. J. Med 1988; 20: 1315-1321.
5. Crenzig P. Microangiopathy, Critical Ischemia, vol.4, № 3, p.78-80.
6. Dayer JM. Proceedings of the XVI Intern. Congress of Clinical Chemistry, London, UK, 1996, p.24
7. Haa KT, Jungmann E, Hillmann U. Med Klin 1993; 88:291-296.
8. Kadowitz PJ, McNomara DB. Nitric oxide and the regulation of the peripheral circulation, BirKh_user, 2000. P.362.
9. Marek H., Dominiczak R. Proceedings of the XVI Intern. Congress of Clinical Chemistry, London, UK, 1996, p.15
10. Zatz R, Brenner B.M. Am J Med 1986; 80: 443-453.