

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Петина М.М.*, Гороховская Г.Н., Мартынов А.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава РФ, Москва

Резюме

Одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом (СД) является дисфункция эндотелия. В настоящее время в структуре инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 2 типа ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология — осложнения коронарного атеросклероза и ишемическая болезнь сердца. Это определяет необходимость более детального изучения патогенеза диабетической макроангиопатии, функции эндотелия и ее роли в формировании ИБС у больных СД 2 типа. В исследование включено: 35 больных с ИБС и СД 2 типа; 35 больных с СД 2 типа без клинических признаков ИБС; группа контроля состоит из 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными. Изучали эндотелий — зависимую вазодилатацию, антитромбогенную активность сосудистой стенки, показатели системы гемостаза. В результате исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявили резкое снижение функциональной активности эндотелия сосудистой стенки: поток-зависимой вазодилатации, антикоагулянтной, антиагрегационной и антифибринолитической активности, которая прогрессирует с течением времени и коррелирует с тяжестью заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эндотелиальная функция, гемостаз.

Одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом (СД) является дисфункция эндотелия, которая может быть выявлена на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [6]. Считается, что потеря регуляторной способности эндотелия (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений сахарного диабета [9].

Сердечно-сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом встречаются в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции, в связи с чем сахарный диабет относят к приоритетным национальным программам борьбы за здоровье нации почти во всех странах мира. В странах, достигших значительных успехов в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), больные СД в последние годы являются единственной группой населения, в которой смертность от ИБС, хотя и незначительно, но увеличивается [11].

В настоящее время в структуре инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 2 типа ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология — осложнения коронарного атеросклероза и ишемическая болезнь сердца. Это определяет необходимость более детального изучения патогенеза диабетической макроангиопатии с целью ранней ее диагностики и предотвращения тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации [7].

Установлены практически все факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете 2 типа: наследственная предрасположенность, пол, возраст, гиперлипидемия и дислипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, изменение показателей функции

тромбоцитов и вязкости крови [10]. При сочетании у одного пациента с СД 2 типа нескольких факторов риска вероятность ССЗ и, в частности, ИБС возрастает в несколько раз [1].

Известно, что у больных СД 2 типа развитие ИБС может быть обусловлено нарушениями в системе гемостаза. Выраженные гемореологические дефекты отмечаются уже на ранних стадиях поражения сердечно-сосудистой системы и характеризуются повышением вязкости крови и плазмы, агрегационной способности эритроцитов, тромбоцитов, фибринолитической активности плазмы. Важную роль в сохранении текучих свойств крови в норме и при различных патологических процессах играет сосудистая стенка [4]. Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в сохранении жидкого состояния циркулирующей крови [8]. Повреждение стенок сосудов, обнажение субэндотелия способствуют активации процесса свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза следующими путями: введением в кровоток тканевого тромбопластина (фактора III, апопротеина III), стимуляторов функций тромбоцитов — адреналина, норадреналина, АДФ и др.; контактной активацией коллагеном и другими компонентами субэндотелия как тромбоцитов (адгезия), так и свертывания крови (активация фактора XII); продукцией плазменных кофакторов адгезии и агрегации тромбоцитов — фактора Виллебранда и др. [3]. У больных сахарным диабетом выявлено снижение уровня образования эндотелиальными клетками релаксирующего фактора, который подавляет адгезию тромбоцитов к стенкам

сосудов, одновременно изменяя сосудистый тонус. Подобные изменения приводят к гиперкоагуляции, снижению фибринолитической активности и, как следствие, повышают вероятность формирования внутрисосудистых тромбов [5].

Таким образом, сосудистая стенка активно взаимодействует со звеньями системы гомеостаза. Снижение антиагрегационной, в частности простациклиновой, активности сосудистой стенки повышает риск возникновения тромбоза и принимает участие в тромбообразовании [2].

Несмотря на многочисленные исследования, роль антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ИБС с СД 2 типа изучена недостаточно. Недостаточно изучены изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки при стабилизации клинических симптомов СД, роль сосудистой стенки в развитии атеросклеротических изменений при сахарном диабете.

Целью работы явилось изучение функциональных особенностей эндотелия у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Для достижения цели были определены следующие **задачи**: оценить характер функционального состояния эндотелия сосудов у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа; оценить изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки; охарактеризовать состояние эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с больными с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения общей терапии и эндокринологии Госпиталя ветеранов войн №2 г. Москвы. Всего было обследовано 70 человек (мужчин — 31, женщин — 39) в возрасте от 45 до 64 лет. Из них больные сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ИБС составили 35 человек (мужчин-15, женщин-20). В этой группе 24 пациента (мужчин-10, женщин-14) имели избыточную массу тела ($ИМТ=29,2\pm2,18$ кг/м²), 11 больных (мужчин-5, женщин-6) были с нормальным весом ($ИМТ=24,8\pm1,17$ кг/м²); 17 человек страдали сахарным диабетом менее 5 лет, 18 — более 5 лет. Средняя продолжительность ИБС в данной группе составила $4,0\pm0,5$ лет. Пациентов с СД 2 типа без сопутствующей ИБС было 35 (мужчин — 13, женщин — 22). Преобладающее большинство (22) больных данной группы (мужчин-8, женщин-14) страдало избыточным весом ($ИМТ=29,5\pm2,3$ кг/м²), у 13 пациентов (мужчин-5, женщин-8) отмечалась нормальная масса тела. Длительность сахарного диабета до 5 лет была у 16 больных, более 5 лет — у 19 больных.

Контрольная группа (сравнения) включала 15 практически здоровых лиц (мужчин-6, женщин-9),

подобранных по принципу сопоставимости возраста и пола с основными группами, с нормальной массой тела ($ИМТ=21,8\pm1,3$ кг/м²), без клинико-лабораторных признаков сахарного диабета 2 типа и клинической картины ИБС.

Всем пациентам, страдающим СД 2 типа, при обследовании был определен уровень глюкозы крови, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}). Больные СД имели легкую и среднетяжелую форму заболевания, находились в состоянии компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c}=7,27\pm0,20\%$; гликемия натощак не выше 8,5 ммоль/л; постпрандиальная гликемия не превышала 10 ммоль/л; суточная глюкозурия $27,98\pm3,18$ г/сут.; явления кетоацидоза отсутствовали). Все больные получали пероральные сахароснижающие препараты.

Диагноз ИБС, стабильной стенокардии напряжения, устанавливали на основании типичного болевого синдрома, провоцируемого физической нагрузкой, на данных анамнеза (наличие стенозирующего поражения коронарных артерий по данным коронарографии, ОИМ), типичных изменений ЭКГ. Функциональный класс стенокардии определяли по результатам тщательного клинического обследования и результатам проведения пробы с дозированной физической нагрузкой согласно классификации стенокардии Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.).

Обследование пациентов проводилось по следующим направлениям: физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (определялись рост, вес, ИМТ, отношение ОТ/ОБ), клиническое обследование, направленное на выявление симптомов ИБС, СД и динамики последних, включающее оценку жалоб, анамнез основного заболевания, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; проводилась аускультация легких и сердца, определялось АД методом Короткова. Больные были осмотрены окулистом (с офтальмоскопией глазного дна), кардиологом и неврологом, а при необходимости — врачами других специальностей.

Всем обследуемым проводили клинический (определение общей картины крови) и биохимический анализы крови с определением показателей углеводного, липидного обмена, агрегации тромбоцитов, показателей системы гемостаза (индекс антиагрегационной активности, индекс антикоагулянтной активности, индекс фибринолитической активности, плазминовую, антиплазминовую активность). Забор крови на все исследования (клинические, биохимические и другие) проводился строго натощак из кубитальной вены. За весь период проведения работы использовавшиеся методики, оборудование и производители реагентов не менялись.

Таблица 1

Результаты ультразвукового исследования плечевой артерии у обследуемых больных

Показатели	Больные ИБС с сахарным диабетом 2 типа (n=35)	Больные сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ИБС (n=35)
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	3,75±0,27	3,87±0,23
Линейная скорость кровотока, м/с	82,9±9,8	93,7±14,2
Поток — зависима дилатация плечевой артерии, %	4,1±0,3*	6,5±0,9
Увеличение скорости кровотока (реактивная гиперемия), %	169,1±19,2	174,3±21,5

Примечание: * $p < 0,05$.

Коагулограмму проводили на коагулометре «Diagnostica Staco» («Roche», Франция) по стандартным методикам производителя.

Антитромбогенную активность стенки сосудов определяли с использованием манжеточной пробы, основанной на том, что местная гипоксия, связанная с компрессией сосуда извне, в норме является индуктором высвобождения в кровь активатора пламиногена, антитромбина III и простациклина. Определение активности этих факторов в крови, взятой до и после кратковременной искусственной окклюзии сосудов, позволяет судить о состоянии антитромбогенной активности стенки сосудов.

Агрегацию тромбоцитов в обеих пробах определяли с использованием метода светорассеяния, предложенного Борном, в модификации О.Брайна на агрегометре «Tromlite». Активность антитромбина III определяли по методу R.Marbet, Winterstein. Суммарная фибринолитическая активность оценивалась по T.Astrup, активность плазмы — по T.Astrup, S.Mallertz, активность активатора пламиногена по M.Lassen, активность антиплазминов по методу S.Blix в модификации В.Ф. Киричука.

Инструментальное исследование вазомоторной функции эндотелия проводилось с помощью ультразвуковой сонодоплерографии плечевой артерии на сканере «Sonos-5500» («Agilent», США), оснащенным линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц. В режиме двумерного сканирования фиксировались изменения в диаметре плечевой артерии при пробе с реактивной

гиперемией — ПРГ (эндотелий-зависимая вазодилатация).

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием пакетов статистических программ EXCEL и Statistica 6.0. Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки и доверительный 95%-й интервал. Статистически достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Эндотелий — зависима вазодилатация была определена у 35 пациентов с ИБС и СД 2 типа и у 35 пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС (табл. 1).

Как следует из представленных данных, поток — зависима вазодилатация у пациентов с ИБС и СД 2 типа достоверно ниже, чем у пациентов с СД 2 типа без ИБС ($p < 0,05$). Достоверных различий диаметра плечевой артерии и скорости кровотока по плечевой артерии у обследуемых пациентов не выявлено. Полученные данные позволяют подтвердить наличие выраженной дисфункции эндотелия у больных ИБС и СД 2 типа, при этом степень ее выраженности прямо пропорциональна тяжести атеросклеротического поражения сосудов.

Анализ антиагрегационной активности сосудистой стенки в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа показал статистически достоверное снижение ее по сравнению с больными СД без клинических проявлений ИБС (табл. 2).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у обследуемых больных

Показатели	Больные ИБС и сахарным диабетом 2 типа (n=35)	Больные сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ИБС (n=35)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА ^{CC})	0,67±0,03*	0,97±0,03
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА ^{CC})	0,74±0,02*	0,94±0,02
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	0,81±0,02*	1,04±0,02
Плазминовая активность (мм)	0,76±0,04*	1,02±0,02
Антиплазминовая активность (мм)	1,43±0,05*	1,09±0,02

Примечание: * разность показателей достоверна по сравнению с уровнем в контрольной группе.

Таблица 3

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ИБС и СД 2 типа с различной длительностью заболевания

Показатели	Больные	
	Продолжительность заболевания до 5 лет (n=17)	Продолжительность заболевания более 5 лет (n=18)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА ^{CC})	0,74±0,03	0,66±0,02
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА ^{CC})	0,78±0,03	0,69±0,02
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	0,81±0,04	0,75±0,03

Таблица 4

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных СД 2 типа с ИБС в зависимости от тяжести заболевания

Показатели	Больные	
	Больные 1 группы (n=20)	Больные 2 группы (n=15)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА ^{CC})	0,91±0,02*	0,64±0,01*
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА ^{CC})	0,85±0,02*	0,62±0,01*
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	1,08±0,03*	0,83±0,04*

Примечание: *p<0,05.

Также продемонстрировано достоверное снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки в группе больных СД 2 типа и ИБС по сравнению с больными с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС. Анализ фибринолитической активности крови в группе больных СД 2 типа с ИБС выявил снижение суммарной фибринолитической активности, активности активаторов плазминогена по сравнению с группой больных СД без ИБС. Полученные данные свидетельствуют о снижении в эндотелии сосудов синтеза плазминогена, который является белковым активатором фибринолиза.

Обращает на себя внимание значительное увеличение антиплазминовой активности в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. В группе ИБС с СД 2 типа выявлена корреляционная связь ($r=0,69$) между антикоагулянтной, антиагрегационной и фибринолитической активностью стенки сосудов, т. е. наблюдается резкое снижение всего комплекса функциональной активности эндотелия.

Изучена антитромбогенная активность сосудистой стенки в зависимости от длительности заболевания (табл. 3).

Полученные данные указывают на прогрессирующее снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки при сахарном диабете 2 типа с течением времени.

Анализ антитромбогенной активности стенки сосуда в зависимости от тяжести заболевания показал статистически достоверное снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у тех

больных, у которых заболевание, по данным анамнеза, протекало тяжело (группа 1), т. е. отмечались повторные инфаркты, диабетические микроангиопатии, преходящие нарушения сердечного ритма по сравнению с группой пациентов, у которых заболевание протекало клинически более благоприятно (группа 2, табл.4).

Заключение

Таким образом, при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечается резкое снижение функциональной активности эндотелия сосудистой стенки: поток-зависимой вазодилатации, антикоагулянтной, антиагрегационной и антифибринолитической активности, которые прогрессируют с течением времени и коррелируют с тяжестью заболевания.

Выводы

1. Изучение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией показало достоверное снижение поток – зависимой вазодилатации у пациентов с ИБС и СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с СД 2 типа без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа отмечаются реологические нарушения, резкое снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, что ускоряет развитие атеросклероза и ИБС.

3. У больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа наблюдается резкое снижение всего комплекса функциональной активности эндотелия, прогрессирующее с течением времени.

Литература

1. Альтшулер М.Ю. Метаболический синдром: антитромбогенная активность сосудистой стенки, инсулиновая секреция, показатели липидного обмена // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000, №2, С.-26-27.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. М. — Изд. «Медицина». — 2000. — 672 с.
3. Баркаган З.С. Очерки антитромботической профилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000.
4. Благосклонная Я.Б., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Изд-во СПб ГМУ; 2001.С. 202-211.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М. — Изд. «Универсум паблишинг». — 2003, — 455с.
6. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сахарный диабет. — 2001; № 2. — С. 41 — 47.
7. Ежов М. В., Афанасьева О. И., Беневоленская Г. Ф. Связь липопротеида (а) и фенотипа апобелка (а) с атеросклерозом коронарных и сонных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца // Тер. архив.- 2000. — 1.
8. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия— причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. — 2001; №9(2); с. 88.
9. Corretti M.C., Anderson T.З., Benjamin E.З. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // J Am Coll Card. — 2002. — vol 39. — p. 257 — 265.
10. Hayden J.M., Reaven P.D. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors // Curr. Opin.Lipidol. — 2000. vol.11. p. 519-28.
11. Howard B.V., Rodriguez B.L., Bennett P.H. et al. / Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology // Circulation.- 2002. — vol.105. -p.132-7.

Abstract

Endothelial dysfunction is one of the earliest stages in atherosclerosis development among patients with diabetes mellitus (DM). At the moment, cardiovascular disease (coronary atherosclerosis complications and coronary heart disease, CHD) is the leading cause of disability and mortality in patients with Type 2 DM (DM-2). This justifies the need for a thorough pathogenetic investigation of diabetic microangiopathy, endothelial function, and endothelial dysfunction role in the development of CHD in DM-2 patients. The study included 35 patients with CHD and DM-2; 35 patients with DM-2 and no CHD; 15 healthy volunteers, comparable by age and sex with DM-2 patients (control group). Endothelium-dependent vasodilatation, anti-thrombogenic activity of vascular wall, and hemostasis parameters were assessed in all participants. In patients with CHD and DM-2, functional endothelial activity was substantially decreased, including such parameters as flow-dependent vasodilatation, anti-coagulant, anti-aggregant, and anti-fibrinolytic activity. These disturbances were progressing over the clinical course of the disease and directly correlated with the disease severity.

Key words: Coronary heart disease, diabetes mellitus, endothelial function, hemostasis.

Поступила 10/02 — 2011

© Коллектив авторов, 2011

Тел: (495) 686-32-10

E-mail: mariapetina@mail.ru

[Петина М.М. (*контактное лицо) — аспирант кафедры госпитальной терапии №1, Гороховская Г.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Мартынов А.И. — Академик РАМН, профессор кафедры госпитальной терапии №1]

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

