

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

УДК: 616.379-008.64:616.12-008.331.3:616.18-018.74

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С.В. Воробьев, Е.В. Мишина, Ю.В. Сирицына

Ростовский государственный медицинский университет

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В настоящее время 146,8 млн. (2,1 %) жителей планеты страдает СД 2 типа и по прогнозам Международного института СД к 2010 г. их число может превысить более 200 млн., или 3 % [3]. По данным И.И. Дедова, в России 8 млн. человек, или 5 % всего населения, страдает СД, из них 90 % – СД 2 типа [2]. СД 2 типа отличается от других хронических заболеваний самой ранней инвалидизацией больных ввиду быстрого развития осложнений, связанных с поражением микро- и макрососудистого русла. Однако сведения о состоянии сосудистой реактивности у больных СД 2 типа ограничиваются единичными публикациями и не содержат данных о связи функциональных сосудистых поражений с конкретными осложнениями и заболеваниями, например, с артериальной гипертензией (АГ). Между тем, одним из возможных механизмов осложнений СД и прогрессирования АГ является дисфункция сосудистого эндотелия, проявляющаяся в нарушении способности артерий к вазодилатации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эндотелийзависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию плечевых артерий у больных СД 2 типа с АГ и без нее; определить клинические факторы, ассоциированные с нарушениями макрососудистой реактивности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 48 больных СД 2 типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении клинического городка Ростовского государственного медицинского университета. Пациенты были разделены на две основные группы:

1-я основная: больные СД 2 типа ($n = 24$);

2-я основная: больные СД 2 типа и АГ ($n = 24$).

Контрольную группу пациентов составляли пациенты, соответствующие по возрасту, полу, но без СД 2 типа и АГ ($n = 24$).

В 1-й основной группе количество женщин составило 18 человек (75 %), мужчин – 6 человек (25 %). Во 2-й основной группе количество женщин соответствовало 16 человек (66,7 %), мужчин – 8 человек (33,3 %). В контрольной группе женщин было 18 человек (75 %), мужчин – 6 человек (25 %). Все включенные в исследование женщины находились в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных 1-й основной группы имел значение $58,5 \pm 2,71$ лет, 2-й основной группы – $60,3 \pm 2,37$ лет. В контрольной группе средний возраст больных соответствовал $57,1 \pm 2,07$ года.

В 1-й основной группе длительность СД 2 типа составила в среднем $8,1 \pm 2,2$ года и варьировала от 1 до 20 лет. Во 2-й контрольной группе длительность СД 2 типа колебалась от 2 до 20 лет, в среднем составив $9,0 \pm 1,94$ года.

В 1-й основной группе у 6 человек (25 %) была легкая, у 18 больных (75 %) – среднетяжелая форма СД 2 типа. Во 2-й основной группе у 4 человек (16,7 %) была легкая, у 20 больных (83,3 %) – среднетяжелая форма СД 2 типа. Всем пациентам, при госпитализации помимо общеклинического обследования, проводили оценку состояния углеводного обмена. Для этого определяли содержание тощаковой и постпрандиальной глюкозы, а также гликированного гемоглобина в венозной крови. Все больные СД 2 типа находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. Пациенты с СД получали пероральные сахароснижающие препараты: производные сульфонилмочевины (манинил, диабетон МВ, амарил и др.), сочетанную терапию метформином (сиофор) и производными сульфонилмочевины. Пять больных с легкой формой диабета находились только на диетотерапии.

Деление пациентов с АГ на подгруппы в зависимости от стадии АГ производили согласно критериям, отраженным в классификации ВОЗ-МОАГ от 2003 г. [6]. Во 2-й основной группе количество больных с I стадией АГ составило 10 человек (41,7%), со II стадией АГ – 14 человек (58,3%).

Из настоящего исследования были исключены пациенты, перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, с нестабильной стенокардией, тяжелым течением диабета и выраженной сопутствующей патологией.

Уровни холестерина и фракции липопротеидов в плазме крови определяли унифицированным электрофоретическим методом. Учитывали содержание общего холестерина сыворотки (ОХ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов (ТГ), вычисляли индекс атерогенности (ИА).

Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата "SpaceLabs 90207" (США). Необходимым условием использования монитора, отвечающим за высокий уровень точности измерения АД, являлось соответствие международным стандартам: Американскому национальному стандарту для электронных или автоматических сфигмоманометров, разработанному Association for the Advancement of Medical Instrumentation, и протоколу, разработанному British Hypertensive Society (Великобритания). При анализе данных СМАД оценивали средние, максимальные и минимальные значения АД, нагрузку давлением, показатели вариабельности АД, суточный индекс систолического (САД) и диастолического (ДАД), утренний подъем АД.

При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии оценивали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией, приемом нитроглицерина [1]. Диаметр и кровяток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования [5]. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы.

В условиях выполнения пробы с реактивной гиперемией на первом этапе определяли уровень базального кровотока. После стабилизации кровотока в течение 5 минут накачивали манжету до уровня давления выше систолического на 40 мм рт.ст. Артериальную окклюзию поддерживали в течение 3 минут. На 80-й секунде после декомпрессии измеряли диаметр и линейную

скорость кровотока в плечевой артерии. Изменение диаметра артерии (величину потоковой вазодилатации) вычисляли как процентное соотношение диаметра, полученного после компрессии, и исходного. Процентное соотношение линейной скорости кровотока после манжеточной пробы по отношению к исходному уровню определяло величину реактивной гиперемии (РГ).

О сохранной функции эндотелия сосуда свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10% и более, о дисфункции эндотелия – менее 10% [5].

При проведении нитроглицериновой пробы изучали изменение диаметра и линейной скорости кровотока в плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина. Результаты пробы оценивали через 1, 2, 3, 4, 5 мин после приема нитроглицерина. Нитроглицеринзависимую (эндотелийнезависимую) вазодилатацию и величину гиперемии вычисляли аналогично окклюзионной пробе. Норма эндотелийнезависимой вазодилатации – 20% и более [5].

При выполнении окклюзионной и нитроглицериновой пробы проводили перекрестное исследование двух конечностей.

Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в сонной артерии. Для этого сосуд сканировали в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потока. При этом ультразвуковой курсор помещали на границу раздела адвентиция-медиа и интима-просвет сосуда артериальной стенки [11]. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Величину ТИМ рассчитывали как среднюю по трем сердечным циклам.

За норму принимали ТИМ < 1 мм. Варьирование величины ТИМ в пределах 1–1,3 мм включительно оценивали как утолщение интимы и критерием бляшки было превышение значения ТИМ 1,3 мм.

Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на каротидно-радиальном сегменте (КР) и каротидно-фemorальном сегменте (КФ) по стандартной методике [4].

В работе исследованные величины были представлены в виде: выборочное среднее значение ± стандартная ошибка средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни в зависимости от типа распределения показателей. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 5.0".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели углеводного и липидного обмена

на у больных двух основных и контрольной групп отражены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели углеводного и липидного обмена у больных основных и контрольной групп

Показатель	Группа		
	1-я основ-ная (n = 24)	2-я основ-ная (n = 24)	Контроль-ная (n = 24)
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,6±0,45	7,1±0,39	4,9±0,33
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,7±0,32	8,9±0,37	6,4±0,46
Hb A _{1c} , %	6,7±0,48	6,8±0,53	5,7±0,42
ОХ, ммоль/л	6,2±0,33	6,4±0,36	4,8±0,29
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91±0,29	0,87±0,25	1,12±0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,1	3,2±0,2	2,0±0,06
ТГ, ммоль/л	2,1±0,35	2,0±0,39	1,7±0,09
ИА	4,2±0,58	3,6±0,63	1,8±0,05

Как следует из результатов табл. 1, у больных двух основных групп средние величины углеводного обмена находились в пределах, характерных для его субкомпенсации, параметры липидного спектра крови свидетельствовали о наличии атерогенного типа дислипидемии.

Показатели, отражающие сосудистую реактивность и морфологические особенности артерий, у больных изучаемых групп представлены в табл. 2. Проценты изменения параметров ЭЗВД, ЭНВД, СПВ и ТИМ у больных с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой и у пациентов с СД 2 типа при присоединении АГ отражены на рис.

Таблица 2

Параметры эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии, СПВ и ТИМ в сонной артерии у больных основных и контрольной групп

Показатель	Группа		
	1-я основ-ная (n = 12)	2-я основ-ная (n = 12)	Контроль-ная (n = 12)
Исходный диаметр артерии, см	0,35±0,05	0,34±0,07	0,38±0,04
Потоказависимая дилатация, %	8,8±0,39***	6,4±0,54**	18,5±1,26
Нитроглицерининдуцированная дилатация, %	13,2±1,04**	9,7±0,85*	22,2±3,58
Реактивная гиперемия, %	31,3±1,44*	25,1±1,68*	41,6±1,57
КР СПВ	11,4±0,48*	11,6±0,51	9,4±0,39
КФ СПВ	12,8±1,9*	12,2±1,03	9,2±0,69
ТИМ, мм	0,67±0,03**	0,76±0,02**	0,54±0,02

* – достоверность различий показателей между 1-й основной и контрольной группами при $p < 0,05$.

** – при $p < 0,01$.

*** – при $p < 0,001$.

* – достоверность различий показателей между 2-й и 1-й

основными группами при $p < 0,05$.

** – при $p < 0,01$.

*** – при $p < 0,001$.

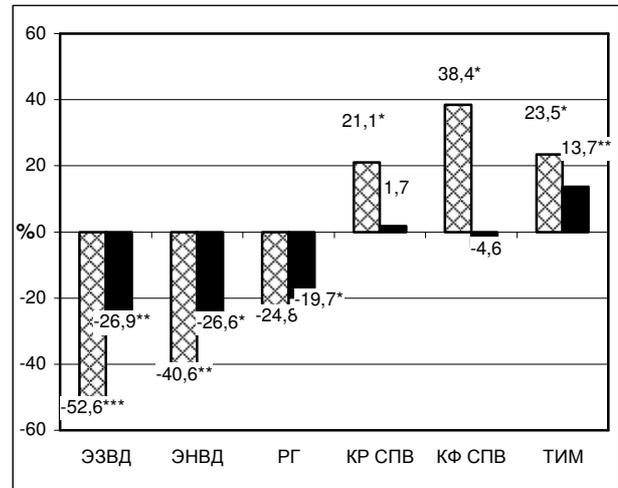


Рис. Изменения параметров сосудистой реактивности, СПВ и ТИМ у больных СД 2 типа:

▨ – 1-я осн/конт; ■ – 2-я осн/1-я осн;

* – достоверность различий показателей между сравниваемыми группами при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$

Анализ результатов табл. 2 и рис. показал, что у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой величины ЭЗВД и ЭНВД, амплитуда РГ были ниже. Данное обстоятельство свидетельствовало об ухудшении способности сосудов к вазодилатации у пациентов в ответ на механическую деформацию эндотелия и действие NO на гладкомышечные сосудистые клетки. У пациентов 1-й основной группы значения СПВ на каротиднорадиальном и каротиднофemorальном сегментах, ТИМ достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе, что указывало на неблагоприятное влияние нарушений углеводного обмена при СД 2 типа на упруго-эластичные свойства и толщину сосудистой стенки. У пациентов 2-й контрольной группы присоединение к СД II типа АГ сопровождалось дальнейшим снижением величин ЭЗВД, ЭНВД и амплитуды РГ плечевой артерии, а также повышением ТИМ сонной артерии. При этом наличие АГ у больных 2-й основной группы не оказало влияния на параметры СПВ вдоль стенки артерий.

При индивидуальном анализе состояния эндотелийзависимой вазодилатации у больных двух основных групп были выделены 2 типа ответной реакции: нормальная и патологическая. Последняя включала как недостаточную степень вазодилатации, так и вазоконстрикцию в ответ на окклюзию. Патологическая вазодилатация, вызванная потоком, в 1-й основной группе наблюдалась у 18 больных (75%), а во 2-й основной группе – у всех 24 пациентов.

Дальнейшим этапом исследования явилось изучение взаимосвязи между параметрами реактивности плечевой артерии при функциональных пробах и показателями СМАД. У всех больных степень вазодилатации при окклюзионной и нит-

(13)

роглицериновой пробах не зависела от средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время. В двух основных группах имела место обратная корреляционная зависимость между величиной ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время, величиной и скоростью утреннего подъема

САД и ДАД. Так, у больных 1-й основной группы коэффициент корреляции между ЭЗВД, с одной стороны, и, с другой стороны, нагрузкой давлением в ночное время составил $-0,48$ ($p < 0,05$), величиной утреннего подъема АД $-0,53$ ($p < 0,05$), скоростью утреннего подъема АД $-0,58$ ($p < 0,05$). Также в 1-й основной группе коэффициент корреляции между ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время был $-0,37$ ($p > 0,05$), а величиной и скоростью утреннего подъема АД, соответственно, $-0,42$ ($p < 0,05$) и $-0,46$ ($p < 0,05$).

У больных 2-й основной группы коэффициент корреляции между ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время составил $-0,55$ ($p < 0,05$), величиной утреннего подъема АД $-0,62$ ($p < 0,05$), скоростью утреннего подъема АД $-0,69$ ($p < 0,05$). Наряду с этим, у больных 2-й основной группы коэффициент корреляции между ЭЗВД и нагрузкой давлением в ночное время был $-0,40$ ($p > 0,05$), а величиной и скоростью утреннего подъема АД, соответственно, $-0,41$ ($p < 0,05$) и $-0,42$ ($p < 0,05$). Итак, наличие у больных СД 2 типа АГ привело к усилению вышеуказанных взаимосвязей между сосудистой реактивностью и параметрами СМАД. Причем, величина ЭЗВД находилась в более тесной взаимосвязи от выделенных параметров СМАД, чем ЭЗВД.

Нарушения углеводного обмена у больных СД 2 типа, дисфункция эндотелия сосудов и ограничение вазодилатационного резерва являются ассоциированными между собой состояниями. Так, инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулинообусловленной вазодилатации. Инсулин также содействует повреждающим сосудистым эффектам через митогенактивированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [8]. Установлено, что у больных СД 2 типа происходит уменьшение инсулиноопосредованной и поражение эндотелийзависимой вазодилатации [9]. Представленные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция является интегральным аспектом инсулинорезистентности и способствует ее усугублению, изменению реактивности сосудов, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям.

Одним из возможных механизмов ухудшения вазодилатирующей способности плечевых артерий у больных СД 2 типа при присоединении АГ видится прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия под влиянием ряда факторов. К ним можно отнести "гипергликемическую псевдогипоксию" с нарушением внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и активацией протеинкиназы С, экспрессию ряда ростовых факторов, неэнзиматическое гликозилирование, оксидативный стресс, активацию коагуляционного каскада, воздействие фактора опухолевого некроза и инсулина [7, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа присоединение АГ было ассоциировано с ограничением вазодилатации в ответ на окклюзию, действие оксида азота. Кроме того, у больных СД 2 типа и АГ в сонной артерии происходило утолщение интимо-медиадального комплекса. Источником вазодилатационного резерва у пациентов 2-й основной группы в большей мере было связано с такими параметрами СМАД как нагрузка давлением в ночное время, величиной и скоростью утреннего подъема АД. Последнее обстоятельство может служить основой представлений о необходимости фармакологической коррекции у больных СД 2 типа повышения нагрузки давлением в ночное время, величины и скорости подъема АД утром для профилактики вазомоторных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонova Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. // Тер. арх. –1998. – № 4. – С. 15–19.
2. Дедов И.И., Щестакова М.В., Кочемасова Т.В. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1073–1084.
3. Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Чаляби Т.А. и др. // Южно-Российский мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 39–42.
4. Доказательная медицина Ежегодный справочник. – М.: МедиаСфера, 2002. – С. 641–657.
5. Погорелова О.А. // Визуализация в клинике. – 2000. – Т. 16, № 11–16.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
7. Kuboki K., Jiang ZY., Takahara N., et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 6. – P. 676–681.
8. Lippincott W., et al. // Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 1517–1525.
9. Naruse M., Tanabe A., Takagi S., et al. // Nippon Rinsho. – 2000. – Vol. 58, № 2. – P. 3447.
10. Simon A., Castro A., Kaski J.C. // Rev. Esp. Cardiol. – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 2117.
11. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. // Br. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 247–253.

Vorobjev S.V., Mishina E.V., Syritzina Yu.V. Vasomotor function of endothelium function in diabetes mellitus and arteria hypertension // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 1. – P. 46–49.

The data on vasomotor reactivity of aa. humeri, intimomedial complex thickness of aa. carotis and pulse wave distribution rapidity in patients with diabetes mellitus 2 associated with hypertension or its lack ($n = 48$) are summarized in the study. In patients with diabetes mellitus 2 complicated by hypertension associated with limited dilatation after occlu-

sion, nitrogenii oxydum (NO) action, intimomedial complex thickness increase in aa. carotis. Dilatation reserve exhaustion in patients with diabetes mellitus 2 and hypertension correlated with such BP monitoring parameters as night BP load, morning BP rise value and rapidity are investigated.

УДК 616.36-002.2-085.37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ HBs-АНТИГЕНА И ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

А.М. Земсков, Ю.Г. Притулина, В.И. Золоедов, М.А. Земсков

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Актуальность исследования определяется тем, что в настоящее время прогрессивно увеличивается количество пациентов, страдающих вирусным синдромом, провоцирующим развитие разнообразных заболеваний. Характерным примером подобной патологии являются носители HBs-антигена (АГ) и больные хроническим вирусным гепатитом В (ХВГБ). Как известно, вирусноносительство вообще не подвергается какому-либо лечению, а эффективность терапии гепатитов, в ряде случаев, недостаточно высока. Представляется перспективным использовать в лечении пациентов рекомбинантную антивирусную вакцину против гепатита В ("Комбиотех") и ее комбинации с нуклеином натрия (НН) или деринатом (Д), способными не только модулировать иммунопатологические реакции, но и усиливать вакцинальный иммунитет, реализовать антивирусную активность [1–6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить типовые изменения иммуно-лабораторного статуса у носителей HBs-АГ и больных ХВГБ в процессе дифференцированной иммуно-терапии специфической вакциной в сочетании с вышеуказанными модуляторами с оценкой динамики ключевых параметров формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) и мишеней иммунокоррекции (ФМИ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось более 200 пациентов – вирусноносителей и больных гепатитом В с надлежащей клинической и лабораторной верификацией патологии. Носители HBs-АГ были разделены на 3 равные рандомизированные по полу и возрасту группы по 25–35 человек в каждой, принимавших терапию вакциной и ее сочетаниями с НН и Д. Больные с продуктивной инфекцией были разделены на 4 аналогичные группы, получающие однотипное лечение и дополнительно вакцину и один из двух вышеуказанных нуклеиновых препаратов.

До лечения и через 2–3 недели после него пациенты обследовались рутинными иммуно-

лабораторными тестами 1–2 уровней, с использованием моноклональных антител и реакций розеткообразования для идентификации основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, с дополнительной оценкой их функций, а также погложительной и метаболической способности фагоцитов [3, 5, 6]. Полученные данные подвергали математической обработке с определением репрезентативности выборок, достоверности различий показателей от исходного уровня параметрическими и непараметрическими критериями [5, 6]. Коэффициент диагностической ценности позволил сформировать ФРИС и ФМИ, объединяющие ключевые параметры и мишени иммуно-терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в следующей табл.

Как следует из данных табл., у носителей HBs-АГ отмечалась эозинофилия, накопление высокоаффинных Т-лимфоцитов, IgG, активизация спонтанного НСТ-теста и дефицит Т-клеток, регулирующих аутоиммунные реакции. ФРИС имела вид $\text{Э}_3\text{Тау}_1\text{Так}_2^+$ – эозинофилия, снижение уровня Т-супрессоров на фоне накопления активных Т-лимфоцитов 3–2 степени.

Проведение вакцино-терапии обусловило у носителей накопление лимфоцитов, IgA и падение уровня Тх минимальной выраженности. Дополнительное применение НН обеспечило рост числа Тс и общих лимфоцитов второй степени, снижение эозинофилов – первой. Деринат в аналогичных условиях реализовал стимулирующее действие на недифференцированные лимфоциты, незрелые гранулоциты и метаболическую активность нейтрофилов, оцененную спонтанным НСТ-тестом.

Таким образом, нуклеиновые препараты у носителей австралийского антигена раздражают белый росток крови, кислородный метаболизм фагоцитов, Т-супрессорные механизмы, что, в конечном итоге, приводит к снижению аллергизации.