

*Н.П. Митьковская, Т.В. Каминская, М.Г. Колядко, В.А. Мансуров, Г. Х. Тагхизаде, А.К. Чиж*

## **Функциональное состояние эндотелия у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом**

*Белорусский государственный медицинский университет, 2-я кафедра внутренних болезней, Минский диагностический центр, Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Государственное научное учреждение “Институт тепло- и массообмена им. А.В.Лыкова” НАНБ*

Целью настоящего исследования являлось изучение функциональных особенностей эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, выяснение влияния СД 2-го типа на функцию эндотелия при ИБС. В процессе исследования методом ультразвуковой доплерографии определяли функцию эндотелия, исследовали липидный спектр крови и некоторые гормональные показатели у пациентов с ИБС и у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа, изучали зависимость между функциональным состоянием эндотелия и лабораторными показателями. Установлено, что показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС усугубляются при развитии СД 2-го типа. Дисфункция эндотелия зависит от концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, дегидроэпиандростерона и инсулина.

*N.P. Mitkovskaya, T.V. Kaminskaya, M.G. Kolyadko, V.A. Mansurov, G.H. Taghyzadeh, A.K. Chyz.*

Functional status of endothelium of patients with ischemic heart disease in the combination with diabetes mellitus.

The purpose of the present research was studying of functional features endothelium of patients with ischemic heart disease (IHD) and IHD in the combination with type 2 diabetes mellitus (DM), finding-out of influence of type 2 DM on function endothelium at IHD. During the research by a method ultrasonic dopplerography was defined function endothelium, investigated lipide and hormonal spectrum of blood of patients with IHD and of patients IHD in combination with type 2 DM, and studied dependence between function endothelium and lipide structure of blood. The parameters of functional status endothelium are aggravated in the combination with IHD and type 2 DM, the functional status of endothelium depend on concentrations of cholesterol lipoproteins low density, dehydroepiandrosteron and insulin.

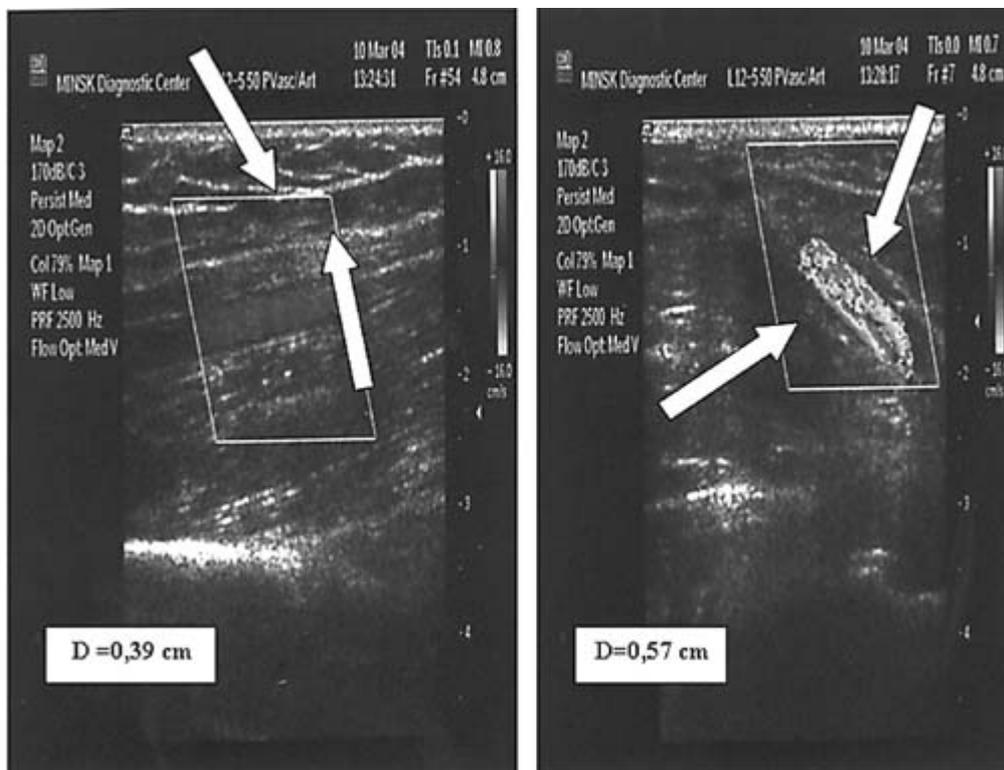
Сосудистый эндотелий - метаболически активная ткань, образованная кооперацией специализированных клеток, выстилающая внутренние поверхности органов сердечно-сосудистой и лимфатической систем, обеспечивающая их атромбогенные свойства и регулирующая обмен между кровью и тканью [2]. Одной из наиболее популярных теорий атеросклероза в настоящее время является попытка рассматривать атеросклеротический процесс как реакцию на повреждение эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезивности, а также увеличением секреции

прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов. В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеролемиа, при которой изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина и соотношение холестерол/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

У больных ИБС обнаружено снижение дилатации плечевой артерии, что связывают с нарушением липидного обмена, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [3, 5]. ЭД является ключевым моментом в развитии некоторых проявлений СД и главной причиной сопутствующих сосудистых осложнений [1]. Эндотелиальные клетки повреждаются и теряют своё сосудистопротективное действие (осуществляемое при помощи NO) [4], что приводит к ускорению развития атеросклероза при СД, кроме того, гипергликемия увеличивает процессы окисления, тромбозов, воспаления, продукции межклеточного вещества и метаболитов, которые могут повреждать сосуды.

Целью настоящего исследования являлось изучение функциональных особенностей эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) II типа, выяснение влияния СД 2-го типа на функцию эндотелия при ИБС. В процессе исследования методом ультразвуковой доплерографии определяли функцию эндотелия, изучали реологические свойства и некоторые показатели липидного и гормонального спектра крови у пациентов с ИБС и у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

Материалы и методы. Было обследовано 45 больных с ИБС и СД (группа ИБС+СД), 35 больных ИБС в качестве группы сравнения (группа ИБС) и 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование функции эндотелия у 32 больных ИБС (16 из группы ИБС+СД и 16 из группы ИБС) проводилось на аппарате Phillips HDI-5000 с использованием линейного датчика 5-12 МГц в положении больного на спине после 10-15 минутного отдыха до 10 часов утра натощак после 12-часового перерыва в приеме нитратов при систолическом артериальном давлении не более 170 мм. рт. ст. Датчик располагали в продольном направлении на фиксированном участке верхней конечности на 2-15 см выше локтевой ямки. Скорость кровотока измерялась доплеровским методом комбинацией двух датчиков, расположенных под углом 120° по отношению друг к другу и 45-60° по отношению к сосуду или одним линейным датчиком. Диаметр сосуда определяли строго в одном и том же месте как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику доплеровскими сигналами (Рис.1А). Измерения производились в фазу систолы, соответствующей зубцу Т на ЭКГ, в нескольких последовательных циклах. Затем в манжете на 5 минут нагнеталось давление, равное систолическому + 50 мм. рт. ст., после чего сразу же производилось измерение диаметра артерии (рис.1 Б) [6]. Нормальной реакцией на тест с реактивной гиперемией принято считать дилатацию артерии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими реакциями.



А Б

Рис.1. Функциональное состояние эндотелия у здорового мужчины, 55 лет, А — исходное изображение, Б—после теста с реактивной гиперемией дилатация артерии на 46.1% от исходного диаметра.

Общий холестерол (ОХ) и триацилглицеролы (ТГ) определяли на биохимическом анализаторе Hitachi-902, холестерол липопротеинов крови определяли методом электрофореза набором Sebia, Франция на приборе Solar, кортизол и инсулин определяли с применением радиоиммунного анализа на счетчике Гамма-12 (ПО Медаппаратура, г. Киев, Украина) с использованием наборов производства ИБОХ НАНБ. Дегидроэпиандростерон (ДЭА) определяли иммуноферментным методом набором “Human”, Германия на анализаторе “Multiscan-RC”, TermoLab Systems, Финляндия.

Для анализа реологических свойств крови применялась модель Quemada, которая может быть представлена в следующем виде [7]:  $\# (@) = \#1((1 + @y)/(x + @y))^2$  (1), где  $\#(y)$  кажущаяся вязкость крови,  $x = (\#1/\#0)^2$ ,  $\#1$  - вязкость при бесконечно большой скорости сдвига (гидродинамическая вязкость), которая определяет в основном гидродинамическое сопротивление течению, параметр  $\#0$  (начальная вязкость), ответственный за степень агрегации эритроцитов при низких скоростях сдвига,  $@$  - структурно-чувствительный параметр (константа кажущегося релаксационного времени), отвечающий за разрушение агрегатов сдвиговым потоком.

В группе больных ИБС было выявлено 37,5% пациентов с нарушением функции эндотелия (таблица 1). Исходный диаметр плечевой артерии составил  $4,45 \pm 0,19$  мм, после теста с реактивной гиперемией  $5,18 \pm 0,11$  мм ( $p < 0,05$ ). Таким образом, среди всех пациентов 50% имели нарушение функции эндотелия. Среднее изменение диаметра плечевой артерии в группе ИБС составило 16,7%, в группе ИБС+СД – 9,2%, разница составила 7,5% (рис.3). Приведенные данные

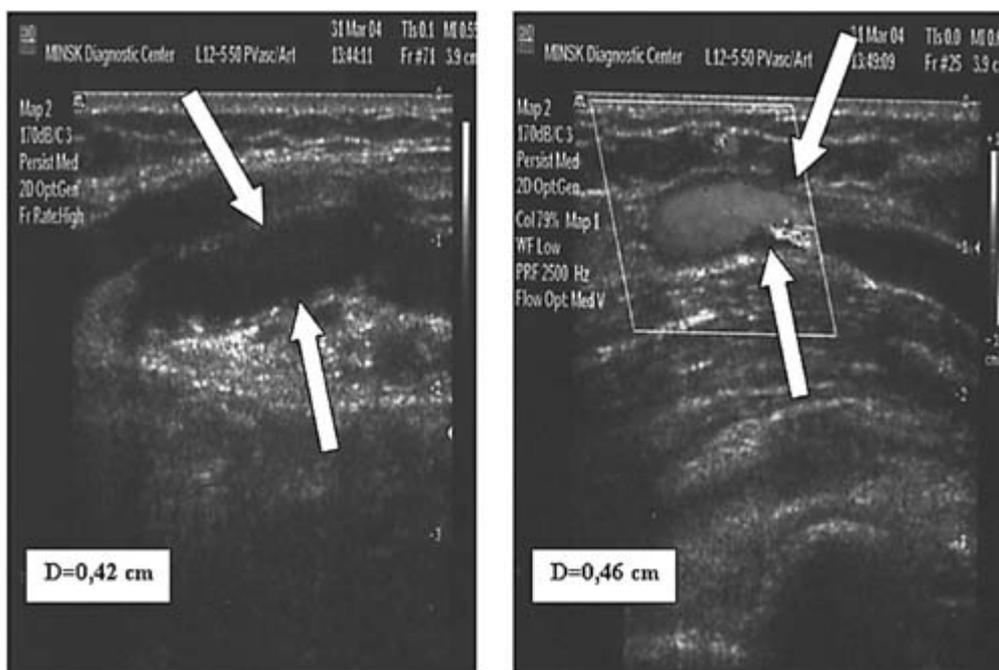
свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия у пациентов с ИБС и при сочетании ИБС и СД 2-го типа, при этом у пациентов группы ИБС+СД отмечалось более выраженное нарушение его функции.

Таблица 1

Изменения диаметра плечевой артерии до и после реактивной гиперемии у больных ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом

Группы больных	Исходный диаметр (мм)	После теста с реактивной гиперемией (мм)	p
ИБС	4,45±0,19	5,18±0,11	p<0,05
ИБС+СД	4,00±0,25	4,34±0,20	p>0,05

Примечание.\*— достоверность различий показателей в группах больных ИБС и ИБС+СД.



А Б

Рис.2. Функциональное состояние эндотелия у пациента с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом, 54 лет, А — исходное изображение, Б—после теста с реактивной гиперемией дилатация артерии на 9,51% от исходного диаметра.

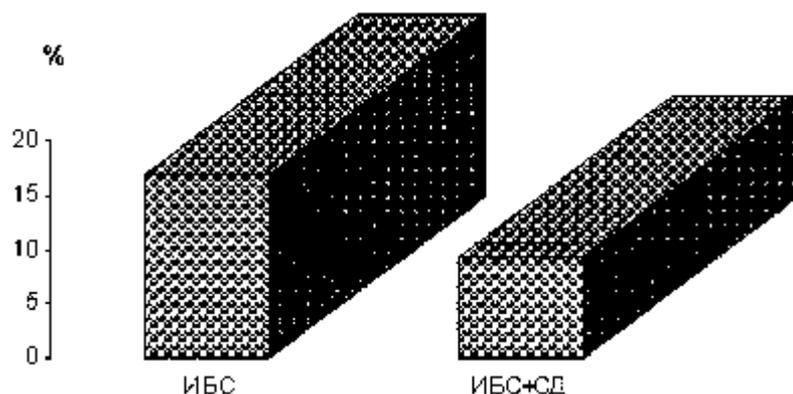


Рис. 3. Изменение диаметра плечевой артерии до и после теста с реактивной гиперемией у больных ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом.

В обеих группах больных установлено достоверное повышение уровня ТГ ( $p < 0,05$ ), концентрации кортизола у женщин ( $p < 0,01$ ), ДЭА ( $p < 0,001$ ). Достоверность различия показателей в группах ИБС с СД и ИБС была установлена только при исследовании ДЭА ( $p < 0,05$ ), при этом среднее значение этого андрогена было почти в 2 раза меньше у больных с сочетанной патологией в сравнении с показателем в группе ИБС и в 7 раз меньше показателя в группе здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2

Параметры реологической модели Quemada, вязкость плазмы, некоторые показатели липидного обмена и гормонального статуса у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом

Параметр	Доноры	ИБС	ИБС + СД
$\eta_0$ , мПа	$0,43 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,01$
$\lambda$ , с	$0,22 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,12 \pm 0,01^{***}$
$\eta_i$ , мПа	$4,72 \pm 0,10$	$5,40 \pm 0,10^{***}$	$4,90 \pm 0,10@$
$\eta_{rd}$ мПа	$1,56 \pm 0,01$	$1,91 \pm 0,01^{***}$	$1,82 \pm 0,01^{***}$
ОХ, ммоль/л	$4,81 \pm 0,39$	$5,62 \pm 0,24$	$5,29 \pm 0,17$
ТГ, ммоль/л	$1,46 \pm 0,32$	$2,46 \pm 0,19^*$	$2,53 \pm 0,16^*$
Кортизол, нмоль/л	М $405,12 \pm 95,34$ Ж $221,55 \pm 29,65$	М $390,67 \pm 23,31$ Ж $382,5 \pm 31,76^{**}$	М $412,56 \pm 22,14$ Ж $404,94 \pm 23,84^{**}$
ДЭА, мкг/мл	$2,43 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,08^{***}$	$0,34 \pm 0,04^{***@}$
Инсулин, мкЕд/мл	М $197,34 \pm 95,45$ Ж $74,51 \pm 17,11$	М $109,89 \pm 37,59$ Ж $78,01 \pm 26,37$	М $98,37 \pm 14,78$ Ж $99,38 \pm 15,78$

Примечание.\*— достоверность различий показателей в группах больных и доноров, \*- $p < 0,05$ , \*\*- $p < 0,01$ , \*\*\*- $p < 0,001$ ; ? — достоверность различий показателей в группах больных ИБС и ИБС+СД, М—мужчины, Ж—женщины.

Параметр #0 был практически неизменен для всех исследованных групп (см. таблицу 2). Константа @, отвечающая за разрушение агрегатов сдвиговым потоком, была достоверно снижена у пациентов ИБС и ИБС с СД с показателем в группе доноров ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), однако различие между показателями в изучаемых группах больных было недостоверно. Установлено достоверное повышение параметра #1 у больных ИБС в сравнении с показателем у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ) и у больных ИБС с СД ( $p < 0,05$ ). Этот феномен нуждается в дополнительном исследовании.

Установлена корреляционная связь между показателем эндотелий-зависимой релаксации и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ( $r = -0,62$ ) и уровнем ДЭА ( $r = 0,47$ ), а также слабая корреляционная зависимость показателей в группе ИБС до лечения между уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и гидродинамической вязкостью #1 —  $r = 0.41$ , уровнем ТГ и #0 —  $r = -0.48$ . Уровень ДЭА коррелировал с реологическими параметрами @ —  $r = 0.61$  и #0 —  $r = -0.40$ . При анализе корреляционных показателей после стандартного антиангинального, антиагрегантного и антикоагулянтного лечения у больных ИБС выявлена слабая зависимость ОХ и показателями модели Квемада #1 и #0, сохранялась корреляция между уровнем ДЭА и @, что позволяет предполагать влияние андрогенов на реологические параметры крови. В группе больных ИБС, получавших в качестве антиагрегантной терапии клопидогрель (плавикс) установлена после лечения нормализация параметра # в сравнении с показателем в группе здоровых лиц ( $p > 0,05$ ).

Изучение корреляционной зависимости концентрации инсулина и показателей реологических свойств крови позволило установить зависимость этого гормонального показателя и @,  $r = 0.63$  в группе больных ИБС.

В группе больных ИБС+СД не установлено значимой корреляционной зависимости, из чего можно предположить более сложный механизм нарушений реологических свойств крови у больных с сочетанной патологией.

Вязкость плазмы достоверно отличалась от показателя в группе доноров, что, вероятно, обусловлено нарушением белкового и липидного обменов у пациентов обеих групп, причем вязкость плазмы в группе больных ИБС была достоверно выше показателя в группе больных ИБС с СД как до, так и после лечения. Коэффициент корреляции между показателем общего белка и вязкостью плазмы в группе больных ИБС составил  $r = 0,59$ .

Приведенные данные свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия у пациентов с ИБС и при сочетании ИБС и СД 2-го типа. При этом у пациентов группы ИБС+СД отмечалось более выраженное нарушение функции эндотелия. Полученные результаты подтверждают, что эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца усугубляется при сочетании атеросклероза с сахарным диабетом, сопровождается склонностью к формированию более стойких агрегатов в периферическом сосудистом русле. Изучение некоторых биохимических и гормональных показателей позволяет говорить о роли липопротеинов низкой плотности, триацилглицеролов, концентрации андрогенов в формировании дисфункции эндотелия.

#### Литература

1. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с поражением почек / М.Ш. Шахмалова, М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, И.И. Дедов // Тер. архив. - 1996 - № 6. - С. 43-45.
2. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение/ А.А., Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология - 1998. - № 9. - С. 68-76.
3. Иванова О.В. Эндотелиальная дисфункция - важный этап атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы - 1) / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // Тер. архив. - 1997. - № 6. - С 75-78.

4. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine // Lancet 1994. –343. – P. 1199-1206.
5. Lusher T.F. Endothelium in the control of vascular tone and growth role of local mediators and mechanical forces. Blood Press. – 1994.-Vol 1.-P. 18-22.
6. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S.Celemajer, K.E.Sorensen, V.M. Gooch et al. // The Lancet.— 1992.- Vol.340 - P.1111-1115.
7. Quemada D. Lecture Notes in Physics: Stability of Thermodynamic Systems, edited by J. Cases-Vasquez and J. Lebon Springer. — Berlin, 1982.—P. 20