

*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.*

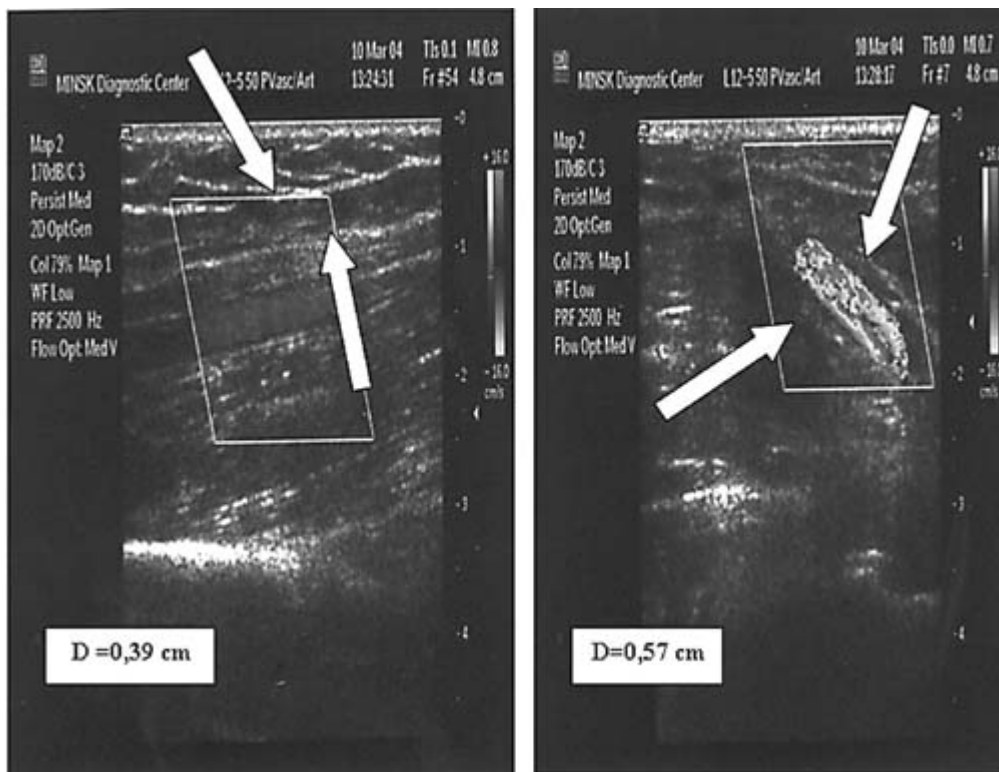
Сосудистый эндотелий - метаболически активная ткань, образованная кооперацией специализированных клеток, выстилающая внутренние поверхности органов сердечно-сосудистой и лимфатической систем, обеспечивающая их атромбогенные свойства и регулирующая обмен между кровью и тканью [2]. Одной из наиболее популярных 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  $120^\circ$  по отношению друг к другу и  $45-60^\circ$  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

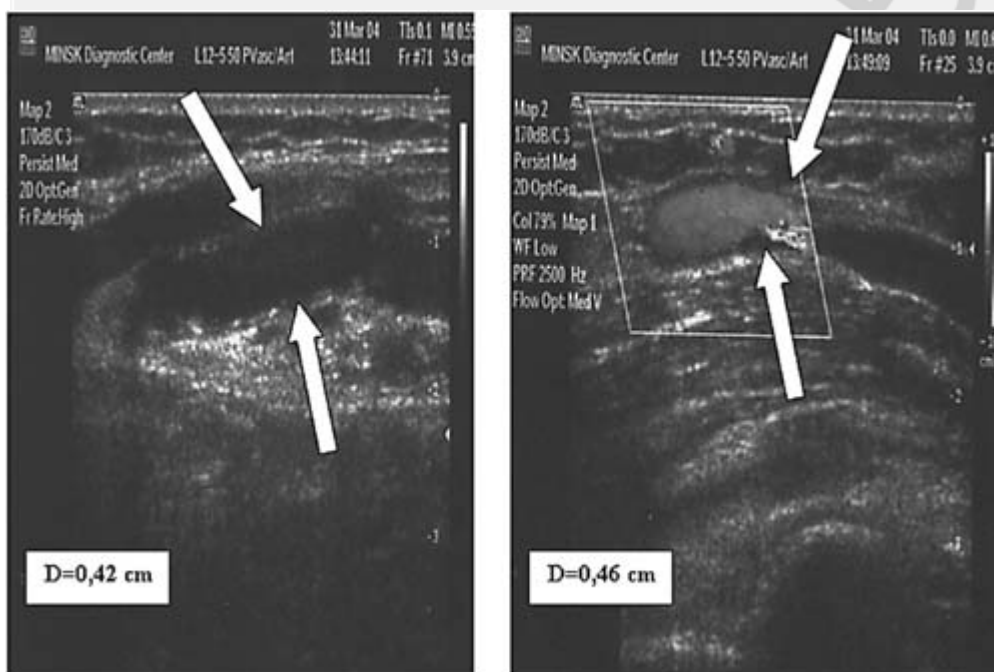
свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия у пациентов с ИБС и при сочетании ИБС и СД 2-го типа, при этом у пациентов группы ИБС+СД отмечалось более выраженное нарушение его функции.

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.

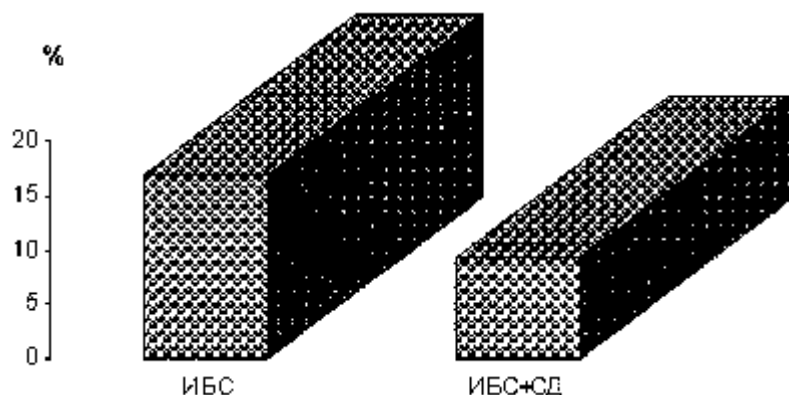


Рис. 3. Изменение диаметра плечевой артерии до и после теста с реактивной гиперемией у больных ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом.

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

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ