

Я.В. Евсева, ... Ультразвуковое исследование эндотелиальной вазодилатации при СД-2...

Ультразвуковое исследование вазодилатационных реакций эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Я.В. Евсева, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. Иркутск, Россия

Ultrasound assessment of vasodilatory endothelial reactions in patients with Type 2 diabetes mellitus, associated with coronary heart disease and arterial hypertension

Ya.V. Evseeva, T.E. Kurilskaya, A.A. Runovich

Reconstructive and Reparatory Surgery Research Center, East Siberian Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Science. Irkutsk, Russia

Цель. Оценить особенности гетерогенных механизмов вазодилатации у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследованы 62 больных СД-2 в возрасте 41-60 лет. По степени компенсации СД-2 больные были разделены на две группы: 1 группа (n=37) с компенсированным течением; 2 группа (n=25) с декомпенсированным течением СД-2. Контролем служили 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) изучали с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока при пробе на реактивную гиперемию; оценивали эндотелий-независимую вазодилатацию, используя пробу с нитроглицерином сублингвально.

Результаты. У пациентов с декомпенсированным течением СД-2 уже в условиях покоя были обнаружены сравнительно низкие величины кровотока в ПА на фоне снижения ее эластичности. У пациентов этой группы прирост диаметра ПА оказался вдвое ниже, чем у здоровых лиц. У больных СД при наличии атеросклероза сонных артерий отмечены достоверно более низкие значения прироста диаметра ПА при пробе с нитроглицерином, чем у лиц с отсутствием атеросклеротического изменения периферических сосудов.

Заключение. У больных СД-2 атерогенные нарушения липидного обмена снижают чувствительность эндотелия к напряжению сдвига и увеличивают степень дисфункции эндотелия артерий среднего калибра. При неудовлетворительной компенсации гипергликемии эндотелиальная дисфункция встречается существенно чаще.

Ключевые слова: эндотелий-независимая и эндотелий-зависимая вазодилатация, сахарный диабет.

Aim. To assess heterogeneous vasodilatation mechanisms in coronary heart disease (CHD) patients with Type 2 diabetes mellitus (DM2) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 62 DM2 patients aged 41-60 years were examined. By DM2 compensation, all participants were divided into two groups: Group I (n=37) with compensated DM2, and Group 2 (n=25) with DM2 decompensation. Age- and gender-matched control group consisted of 30 relatively healthy volunteers. Endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery (BA) was measured by ultrasound scanning and flow dopplerography, in reactive hyperemia test. Shear stress and endothelium sensitivity to shear stress were calculated. Endothelium-independent vasodilatation (EIVD) was assessed in sublingual nitroglycerin test.

Results. In decompensated DM2 patients, even at rest, BA blood flow and elasticity were reduced. In Celermajer D.S. test, BA diameter increase was twice as low as in healthy individuals. Shear stress endothelial sensitivity

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8-395) 38-53-51

e-mail: head@surgery.eastcomm.ru

was reduced in DM2 participants. In diabetic patients with carotid atherosclerosis, BA diameter increase in nitroglycerine test was significantly lower than in participants without peripheral artery atherosclerosis.

Conclusion. In DM2 patients, atherogenic lipid metabolism disturbances resulted in reduced endothelial sensitivity to shear stress, and endothelial dysfunction in middle-size arteries. In inadequate hyperglycemia compensation, endothelial dysfunction was observed more often.

Key words: Endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilatation, diabetes mellitus.

Введение

В развитых странах мира от атеросклероза, главным образом от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений ежегодно умирает > 1 млн. человек, что составляет около 30% от общей смертности. К настоящему времени основные вопросы ранней диагностики и лечения коронарной недостаточности при атеросклерозе можно считать решенными в определенной степени. Большие проблемы в лечении больных ИБС возникают при наличии сопутствующей патологии эндокринной системы и, в первую очередь, сахарного диабета (СД) [1,2].

Среди больных СД распространенность ИБС в 2-4 раза, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 6-10 раз и мозгового инсульта (МИ) в 4-7 раз выше, чем среди пациентов без СД.

Главное следствие СД 2 типа (СД-2) – ускоренное развитие атеросклероза. Гипергликемия приводит к интенсивному образованию свободных радикалов, которые соединяясь с молекулами липидов способствуют раннему развитию атеросклероза, а связывание молекулы оксида азота (NO) еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию, которая ускоряет поражение сосудов [8,9].

В настоящее время разработан неинвазивный метод исследования эндотелиальной функции с помощью ультразвука высокого разрешения [5], что расширило возможности ранней диагностики доклинических стадий сосудистого поражения при атеросклерозе. С помощью ультразвукового метода исследования (УЗИ) возможна дифференцированная оценка констрикторных и дилататорных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Известно, что вазодилатация определяется неоднородными механизмами. Один из них эндотелий-зависимый, или поток-индуцированный, а второй эндотелий-независимый [5,6]. Последний изучается путем применения экзогенных донаторов NO, которым чаще всего является нитроглицерин (НГ), используемый сублингвально.

Цель исследования – оценить особенности гетерогенных механизмов вазодилатации у больных ИБС, ассоциированной с СД и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

Методом случайной выборки был отобран 61 больной ИБС и АГ, ассоциированных с СД-2, в возрасте 44-60 лет, из них 39 женщин в постменопаузе и 22 мужчины.

Для диагноза СД-2 типа использовали общепринятые клинико-лабораторные критерии в соответствии с современной классификацией ВОЗ. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине тощачковой и постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии, уровню гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}, %).

По уровню компенсации углеводного обмена больные были разделены на две группы:

1 группа – субкомпенсированный СД-2 (n=36), 15 мужчин, 21 женщина с уровнем HbA_{1c} < 7,0%.

2 группа – декомпенсированный СД-2 (n=25) 7 мужчин, 18 женщин с уровнем HbA_{1c} > 7,0%.

Диагноз АГ устанавливали после тщательного клинико-инструментального обследования на основании критериев ВОЗ. У всех больных была исключена вторичная АГ на основе двухэтапной схемы, рекомендованной РКНПК Росздрава. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999, ориентируясь на результаты многократных «случайных» измерений. Артериальное давление (АД) измеряли общепринятым способом по методу Н.С. Короткова.

Для верификации ИБС использовали опросник Розуза, электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Гипергликемию корригировали диетическими мероприятиями, пероральными сахароснижающими средствами (препараты сульфонилмочевины) и с помощью инсулинотерапии.

Группу контроля составили 27 практически здоровых добровольцев (10 мужчин и 17 женщин) в возрасте 41-60 лет, с нормальным АД, без заболеваний сосудов в анамнезе, не страдающих СД.

С целью получения достоверной информации о механизмах гетерогенной регуляции регионарного кровообращения, а также изучения функционального состояния эндотелия периферических артерий в условиях стресс-тестов и выявления скрытой сосудистой патологии был выбран комплекс неинвазивных методов исследования.

Исследуя эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) использовали окклюзионную пробу, предложенную Celermajer D.S., et al. 1992, с размещением манжеты на предплечье, дистальнее сканируемой плечевой артерии (ПА) [5,7]. Применяли ультразвуковые системы «Acuson 128 XP 10» (США), «SIGMA 44 HVCD» («KONTRON», Фран-

ция) с помощью линейного и анулярного датчиков 7 МГц с фазированной решеткой. ПА лоцировали на 3-15 см выше локтевого сгиба. Исследования проходили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ.

Диаметр (Д) артерии измеряли с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором: одной – на границе «адвентиция-медия» передней стенки артерии, другой – на границе «медия-адвентиция» задней стенки [5, 7]. В режиме двухмерного сканирования измеряли ДПА в исходном состоянии и на пике пробы с гиперемией. При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока.

В день исследования ЭЗВД пациентам исключали курение, прием лекарственных препаратов и тонизирующих напитков. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении, в покое не < 10 минут. В исходном состоянии измеряли ДПА и основные количественные линейные параметры кровотока. Затем для получения увеличенного кровотока на предплечье накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления 300 мм рт. ст. на 5 мин. Редуцированный кровоток контролировали с помощью цветного доплеровского картирования. За 30 секунд (с) до сдутия манжеты, сразу после этого и через каждые 15 с измеряли ДПА и основные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120 с от начала гиперемии. Через 15 мин отдыха, после восстановления исходного ДПА, записывали изображение ПА в покое. ДПА измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров. Для каждого измерения анализировали 3 сердечных цикла; полученные результаты усреднялись. Измерение ДПА и доплеровских показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД) ПА использовали пробу с НГ сублингвально [5]. До проведения пробы пациент находился в горизонтальном положении, в покое не < 10 минут. Исходно фиксировали все вышеуказанные показатели, и пациент получал сублингвально 500 мкг НГ. Изображение и кровоток записывали в течение 5 минут, измерения осуществлялись каждую минуту, регистрировали ЭКГ, измеряли ДПА и основные количественные линейные параметры кровотока. Каждый показатель анализировали в течение 3 сердечных циклов по видеозаписи; полученные данные усреднялись. Изменения ДПА и показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Учитывая сложность сравнения результатов исследования функции эндотелия в разных группах, когда у одних больных значительно возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения ДПА, а у других достоверно меньше изменился ДПА при сравнимых скоростях кровотока, была рассчитана чувствительность ПА к изменению механического стимула – напряжение сдвига на эндотелий (НС) [3].

Поскольку НС пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, повышение скорости кровотока должно, увеличивая НС, вызывать расширение артерии [4]. С помощью формулы, предложенной Ивановой О. В. 1998 [3], рассчитывалось НС на эндотелий; по формуле вычисляли исходное НС на эндотелий и НС при гиперемии. Зная изменение стимула – напряжение и со-

ответствующее ему изменение ДПА, вычисляли чувствительность ПА к НС, т.е. ее способность к вазодилатации.

Результаты

В контрольной группе средние значения ДПА в состоянии покоя составили $0,43 \pm 0,03$ см при колебаниях абсолютных значений в диапазоне 0,23–0,55 см; средняя величина систолической скорости кровотока в условиях покоя равна $80,5 \pm 8,3$ см/с (диапазон изменения значений 56–106 см/с).

При индивидуальной оценке результатов дуплексного сканирования ПА в контрольной группе обнаружено достоверное увеличение ДПА у мужчин – $0,38 \pm 0,03$ см по сравнению с женщинами – $0,26 \pm 0,03$; ($p < 0,01$).

Оценка результатов пробы Celermajer DS.

Необходимо указать, что средние значения изменения показателей линейной и объемной скоростей кровотока в ПА оценивались в первые секунды после снятия манжеты, когда происходит максимальное НС на эндотелий. Тогда как изменения ДПА определяли на 75 с пробы, т.к. экспериментально установлено, что на 60–75-й с от начала гиперемии, дилатация ПА достигает своей максимальной величины [4].

В контрольной группе при пробе Celermajer DS. средние значения прироста ДПА составили $13,2 \pm 0,7\%$ при колебаниях абсолютных значений в диапазоне 9%–23%. При индивидуальной оценке результатов окклюзионной пробы в группе контроля прирост ДПА не различался у мужчин и женщин – $13,6 \pm 0,7$ и $14,0 \pm 0,2\%$ соответственно. Прирост пиковой систолической скорости кровотока при этой пробе в среднем по группе составил $75,5 \pm 9,2\%$. Прирост объемной скорости кровотока в ПА был равен в среднем $502 \pm 98\%$, достигая в отдельных случаях 600% увеличения. Следует заметить, что Celermajer DS, et al. 1992, 1994 [5,7] отметили у здоровых людей обратную зависимость между дилатацией ПА и возрастом. Учитывая, что в настоящем исследовании здоровые лица из группы контроля не отличались по возрасту от пациентов клинических групп, авторы посчитали достаточно корректным использование полученных результатов для межгрупповых сравнений.

При индивидуальном анализе результатов пробы Celermajer DS. среди всех больных СД ($n=61$) удалось выделить три типа характерных реакций ЭЗВД, описанных в литературе [6,7].

Известно, что нормальной реакцией ПА на увеличение скорости кровотока считается расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения, либо вазоконстрикцию принято рассматривать как патологические реакции. У 14 больных СД-2 реакция ЭЗВД была классифицирована как нормальная, с приростом ДПА $\geq 10\%$. У 47 (77%) больных СД-2 реакция ЭЗВД была определена как патологическая с недостаточной вазодилатацией – $< 10\%$ или ее отсутствием, или извращенная реакция сосудистого русла в виде констрикции ПА в ответ на увеличение скорости потока крови. Следует заметить, что практически у всех больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=31) наблюдались патологические формы реакций ПА при пробе на ЭЗВД.

При межгрупповом анализе результатов пробы на ЭЗВП установлено (таблица 1), что у больных СД-2, ассоциированным с ИБС и АГ, наблюдалось статистически значимое уменьшение степени прироста ДПА, нарушение показателей ее тонуса и эластичности, а также недостаточный прирост линейных и объемных параметров кровотока.

У пациентов 2 группы с декомпенсированным течением СД уже в условиях покоя были обнаружены сравнительно низкие величины

кровотока в ПА на фоне снижения ее эластичности. Во время окклюзионной пробы у пациентов этой группы прирост ДПА оказался вдвое ниже, чем у здоровых лиц.

Оценка результатов пробы с сублингвальным приемом НГ. Изучение ЭНЗВД связано с применением НГ. Нормальной ответной реакцией гладкомышечных сосудистых клеток на НГ считается увеличение ДПА $> 15\%$ [6].

В группе контроля средняя величина прироста ДПА при изучении реакции ЭНЗВД составила $16,9\% \pm 1,6\%$, при этом абсолютные значения изменялись от 14% до 26%. Прирост объемной скорости кровотока составил $61,2\% \pm 27,7\%$, варьируя в широком диапазоне 34%-88%.

НГ-индуцированная ЭНЗВД у больных СД-2 была статистически достоверно менее выражена. Прирост ДПА в первой группе составил $13,9\% \pm 0,9\%$, а во второй $12,2\% \pm 1,06\%$.

Анализируя динамику ЭНЗВД, обнаружили, что у больных с диагностированным атеросклеротическим поражением сонных артерий наблюдалось отсроченная реакция на препарат с максимумом расширения артерии на 5 минуте от момента приема НГ.

При индивидуальном анализе результатов пробы с нитроглицерином было установлено, что снижение ЭНЗВД $< 15\%$ наблюдалось у 19

Таблица 1

Основные количественные показатели кровотока в ПА и ее Д в исходном состоянии и степень их изменения во время пробы на ЭЗВП у лиц контрольной группы и обследованных больных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль (n=27)	1 группа (n=36)	2 группа (n=25)	P
D, см	0,43 \pm 0,03	0,46 \pm 0,02	0,56 \pm 0,04*	
ΔD , %	13,2 \pm 0,7	6,81 \pm 0,34*	5,93 \pm 0,52**	
Vps, см/с	80,5 \pm 8,3	65,3 \pm 5,8*	47,2 \pm 12,1**	0,05
ΔVps , %	75,5 \pm 9,2	88,9 \pm 6,1*	104,2 \pm 9,5**	0,05
Ved, см/с	7,41 \pm 1,35	5,46 \pm 0,49*	4,80 \pm 0,54**	
ΔVed , %	73,8 \pm 18,3	29,1 \pm 9,6**	16,2 \pm 6,5***	0,05
Vvol, мл/мин	87,3 \pm 9,2	97,2 \pm 5,8	153,4 \pm 12,8**	0,05
$\Delta Vvol$, %	502 \pm 98	453 \pm 42	426 \pm 54	
S/D, усл.ед.	24,6 \pm 6,7	17,4 \pm 2,8*	13,1 \pm 1,6**	
$\Delta S/D$	24,6 \pm 6,7	56,3 \pm 14,2*	-17,0 \pm 10,3**	0,01
PI, усл.ед.	4,95 \pm 0,27	4,51 \pm 0,20	4,11 \pm 0,45	
ΔPI , %	-14,1 \pm 4,5	-6,78 \pm 3,69*	0,14 \pm 0,91**	0,01
RI, усл.ед.	0,83 \pm 0,03	0,89 \pm 0,01	0,95 \pm 0,02*	
ΔRI , %	3,59 \pm 2,40	2,21 \pm 1,08	2,16 \pm 0,92*	

Примечание: – достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; P – достоверность межгрупповых отличий в 1 и 2 группах; Δ – степень изменения показателя в %; Vps, см/с – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved, см/с – конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX, см/с – усредненная максимальная скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – индекс пульсации; S/D – систоло-диастолическое соотношение; Vvol – объемная скорость кровотока.

(61%) пациентов среди всех больных СД-2 с признаками каротидного атеросклероза (n=31).

При сравнении средних значений ЭНЗВД было обнаружено, что больные СД-2, ассоциированным с ИБС и АГ, при наличии атеросклероза сонных артерий имели достоверно более низкие значения прироста ДПА при пробе с НГ – $11,3\% \pm 0,9\%$, чем больные с отсутствием атеросклеротического изменения периферических сосудов – $14,3\% \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, где у больных ИБС НГ напике пробы вызывал достоверно более слабое расширение сосудов, чем в контроле. По-видимому, это связано с более глубокими органическими изменениями сосудистой стенки. В настоящем исследовании нельзя исключить эффект привыкания к сосудорасширяющим лекарственным препаратам.

Известно, что поток-индуцированная или ЭЗВД при пробе Celermajer DS. определяется двумя взаимосвязанными параметрами – степенью изменения скорости кровотока и степенью изменения Д изучаемой артерии.

Для того чтобы оценить сразу оба показателя, было введено понятие чувствительности артерии к НС на эндотелии. Поскольку НС пропорционально произведению кровотока на вязкость крови, повышение либо вязкости крови, либо кровотока должно, увеличивая НС, вызывать расширение артерии. Используя

формулу Ивановой О.В. 1998, был произведен расчет НС на эндотелии (τ) и чувствительности ПА к НС (К). Последний показатель определяет, насколько идеальна регуляция ДПА при изменении НС.

В этом исследовании НС на эндотелии в первые секунды после снятия компрессии ПА достоверно не отличалось во всех группах, составляя в контроле $64,1 \pm 8,5$ дин/см² и в группе больных СД-2 $62,9 \pm 9,5$ дин/см². Между тем, среднее значение чувствительности ПА к НС составило в группе контроля $0,180 \pm 0,004$ усл.ед., а в группе больных СД-2 этот показатель был снижен до $0,058 \pm 0,009$ усл.ед. ($p < 0,001$).

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие прямой взаимосвязи между чувствительностью ПА к НС на эндотелии и выраженностью ЭЗВД ($r=0,55$; $n=61$; $p < 0,05$).

Выводы

- Нарушение ЭЗВД определяется у всех больных СД-2 с признаками периферического атеросклероза, при сочетании дислипидемии и неудовлетворительного контроля гипергликемии.
- При одинаковом увеличении НС, чувствительность ПА к НС, обусловленного увеличенным потоком крови и ЭЗВД, была достоверно ниже у больных СД, ассоциированным с атеросклерозом и АГ.

Литература

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. *Sops med* 2001; 10: 500-2.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва «Медицина» 2000; 67.
3. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 3: 37-41.
4. Bayliss WM. On the local reaction of arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (London)* 1902; 28: 220-37.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooh VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
6. Celermajer DS. Endothelial function-does it matter? Does it reversible? *JACC* 1997; 30: 325-33.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subject relates to coronary risk factors and their interaction. *JACC* 1994; 1.24: 1468-74.
8. Dart MA, Chin-Dusting JPF. Lipids and endothelium. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 308-22.
9. Hayakawa H, Leopoldo R. Relationship between hypercholesterolemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 611-9.

Поступила 14/01-2005