

УДК 616.12-008.331.1 + 016.12-005.4] -085: 615.835.3 + 616.124.2-008.318.5

А.С. Дзюбан

ВАЗОМОТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Донецкое клиническое территориальное объединение

Резюме. У гипертензивных больных 2-м типом сахарного диабета выявлены признаки вазомоторной эндотелиальной дисфункции в виде преобладания в сыворотке крови вазоконстриктивных субстанций над вазодилатирующими веществами и являющаяся важным механизмом формирования гипертензивного и ангипатического синдромов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, вазомоторная эндотелиальная дисфункция

Сахарный диабет (СД) 2-го типа как предиктор сосудистого поражения сегодня рассматривается с двух позиций. С одной стороны, он является независимым фактором высокого риска развития сосудистой патологии сердца, а с другой, заболевания сердечнососудистой системы развиваются более чем 90 % больных и служит основной причиной преждевременной смерти еще задолго до появления хронических осложнений самого диабета [5].

Развитие артериальной гипертензии (АГ) при СД 2-го типа определяется не только взаимным усугублением синтропических состояний, но ускорением темпов поражения сердца, почек и мозга, в основе которых лежат сложные и недостаточно изученные механизмы микро- и макроангиопатии [1–2, 6]. Одним из главенствующих механизмов формирования такой коморбидности, в особенности на ранних, доклинических стадиях сосудистого поражения, является эндотелиальная дисфункция [3].

Цель исследования заключалась в анализе состояния функции сосудистого эндотелия у гипертензивных больных СД 2-го типа.

Материал и методы. В исследование включены 67 гипертензивных пациентов СД 2-го типа в возрасте от 40 до 65 лет, которые были ознакомлены с целью, задачами, протоколом исследования и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. Критериями включения были: АГ 1–2 стадии и 1–2 степени, СД 2 типа в стадии компенсации/ субкомпенсации. Критерии не включения: СД 1 типа, инсулинотерапия у пациентов СД 2-го типа, декомпенсация углеводного обмена, другие причины развития АГ, диабетическое/ недиабетическое поражение почек и почечная недостаточность, АГ 3 стадии и 3 степени. В

группу контроля вошли 30 практически здоровых людей, не отличающиеся от группы больных по полу ($\chi^2 = 0,3$, $p = 0,8$) и возрасту ($t = 1,5$, $p = 0,3$).

Диагностику и лечение АГ проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1996 г.) и ассоциации кардиологов Украины (2014 г.), СД — на основании рекомендаций (ВОЗ, 2006 г.; ассоциации эндокринологов Украины, 2013 г.; Американской ассоциации диабета, 2014 г.).

В крови больных и здоровых (таблица) определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ1), тромбоксана-А2 (ТхА2), простагландина I₂ (Pgl₂), циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) и оксида азота (NO) (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), наборы «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия)). Концентрацию оксида азота определяли с помощью реактива Грейса.

Статистическую обработку выполняли при помощи программы Statistica v. 6 (StatSoft, США). Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартной ошибки ($M \pm m$) при нормальном распределении. Для сравнения непараметрических показателей использовали критерий χ^2 . Для изучения статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях применяли при нормальном распределении признаков t-критерий Стьюдента. За уровень статисти-

Таблица. Концентрация вазоконстрикторных и вазодилататорных веществ в сыворотке крови у гипертензивных пациентов СД 2-го типа и у здоровых ($M \pm m$)

	Больные (n = 67)	Здоровые (n = 30)
Вазоконстрикторы		
ЭТ1, пг/мл	6,9 \pm 0,03*	4,3 \pm 0,06
ТхА2, нг/мл	19,2 \pm 1,12*	7,0 \pm 0,08
Вазодилататоры		
Pgl ₂ , нг/мл	35,6 \pm 1,06*	77,0 \pm 1,29
NO, мкмоль/л	2,7 \pm 0,04*	5,9 \pm 0,03
ГМФ, пмоль/мл	8,5 \pm 0,09	10,3 \pm 0,05

Примечание. * — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны

ческой значимости различий принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе параметров, отражающих состояние эндотелиальной функции сосудов, оказалось, что в группе больных концентрация ЭТ1 на 2,6 пг/мл статистически значимо превышала аналогичный уровень у практически здоровых людей. ТхА2 оказался на 12,2 нг/мл выше уровня референтного значения. Напротив, концентрация Pgl2 у гипертензивных больных СД 2-го типа против здоровых оказалась на 41,4 нг/мл меньше. Уровень оксида азота у больных был на 3,2 мкмоль/л меньше, чем у здоровых. Вместе с тем, концентрация в крови ГМФ имела тенденцию к снижению (на 1,8 пмоль/л) относительно уровня группы контроля.

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий — с другой [4]. Участие эндотелия в регуляции системного и коронарного сосудистого тонуса осуществляется путем образования и высвобождения вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO и ЭТ-1. Увеличение вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования оксида азота, с другой — увеличением высвобождения ЭТ-1 эндотелием сосудов.

При СД различают несколько форм эндотелиальной дисфункции [6]. Наиболее важной из них является т.н. вазомоторная форма, в основе которой лежит нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами. Нарушения баланса этих веществ приводит к системной макрососудистой артериальной и микрососудистой артериальной вазоконстрикции, что с одной стороны приводит как к повышению артериального давления, а с другой, к выраженному и длительному капиллярному спазму жизненно важных органов (сердце, мозг, почки). Согласно принципу антагонистической регуляции, образование вазоконстриктивных веществ, как правило, сопряжено со стимуляцией синтеза вазодилататоров [7]. Вместе с тем, до сегодняшнего дня не ясно, в какую стадию болезни начинает срабатывать этот компенсирующий механизм и каковы возможности саногенеза.

Так же при СД формируется тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции, которая обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии. В физиологиче-

ских условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что протектирует сосудистую стенку от спонтанного тромбообразования [7]. В условиях патологии это приводит к тромбофилии и тромбообразованию, что является очень важным обстоятельством для данной категории больных, поскольку риск макро- и микротромботических событий у больных СД весьма велик, в особенности при сочетании его с АГ и атеросклерозом. Можно полагать, что эндотелиальная дисфункция с различными вариантами своего проявления является связующим звеном между АГ, диабетическими и атеросклеротическими ангиогенными процессами [8].

Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции в основном обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия. Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеротромбозе [8].

Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции связана с нарушением неоангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, последующее ремоделирование сосудов, которое с одной стороны приводит к повышению жесткости и ухудшению сосудистой релаксации и, как следствие, к повышению давления, а с другой, способствует ускорению формирования атером. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста и эндотелиальный фактор роста [5]. Следствиями такого варианта дисфункции является тромбообразование, активация клеточной пролиферации, гиперкоагуляция с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии, играющими важнейшую роль в процессах формирования органной диабетической микроангиопатии.

Выводы. У гипертензивных больных СД 2-го типа установлены признаки вазомоторного типа эндотелиальной дисфункции в виде статистически значимого преобладания синтеза вазоконстрикторов над вазодилататорами.

Выявленные нарушения являются одним из значимых механизмов формирования не только артериальной гипертензии, но и, возможно, макро- и микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

В перспективе планируется изучить маркеры системной воспалительной реакции, ангиогенеза, липидный и оксидативный комплекс с целью получения целостного представления об особенностях механизмов эндотелиальной дисфункции и возможностях разработки соответствующих корригирующих мероприятий.

A.S. Dzuban

VASOMOTOR DYSFUNCTION VESSELS ENDOTHELIAL ON HYPERTENSION PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary. *In the analysis of the results, it was found that with this comorbidity is formed by vasomotor endothelial dysfunction, manifested pathological correlation vasoconstrictors/vasodilatations agents and endothelial substances. That disturbance is impotent mechanism of found hypertensive and angiopathy syndromes.*

Keywords: *arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, vasomotor endothelial dysfunction*

ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / Под ред. А.И. Дядыка, А.Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации / Рабочая группа под

руководством И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 3-30

3. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение / И.А. Хрипун, Е.О. Дзантиева, С.В. Воробьев и др. // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016, Т. 11. – № 3. – С. 470-472
4. Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015, Т. 96. – №4. – С. 95-104
5. Тронько, Н.Д. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.Д. Тронько, Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова // Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. – 2013. – № 11. – С. 182-188
6. Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / М.В. Гайсинская // Человек и его здоровье. – 2008. – № 2. – С. 69-74
7. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // Circulation J. – 2009. – Vol. 3. – P. 411-415
8. Guzik T.J. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies / T.J. Guzik, D.G. Harrison // Drug Discovery Today. – 2006. – Vol. 11-12. – P. 524-526