

Значимость эндотелиальной дисфункции артерий в обосновании миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена

Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Мордовина А. Г., Морозова О. И.

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Цель. Оценить значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокозависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. 128 больных (66 мужчин и 62 женщины), средний возраст — 59,3±4,7 лет. Комплекс обследования: холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование по протоколу Bruce R, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии.

Результаты. У больных ишемической болезнью сердца и СД снижена ЭЗВД=3,7±1,1%, в 93,3% наблюдениях регистрировалась ББИМ. Отмечена корреляционная связь ЭЗВД с количеством ($R=-0,68$, $p<0,05$) и продолжительностью эпизодов ББИМ ($R=-0,53$, $p<0,01$).

Заключение. У больных СД-2 необходима оценка вазомоторной функции эндотелия артерии для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. Нарушения функции эндотелия коронарных артерий, проявляющиеся неспособностью сосудов к адекватному расширению в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, вносят определенный вклад в возникновение и прогрессирование ишемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, безболевая ишемия миокарда, эндотелиальная дисфункция артерий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (1): 33–39
Поступила 13/11–2013

Принята к публикации 31/01–2014

Arterial endothelial dysfunction and myocardial ischemia in patients with carbohydrate metabolism disturbances

Tatarchenko I. P., Pozdnyakova N. V., Mordovina A. G., Morozova O. I.
Penza Institute of Medical Post-diploma Education. Penza, Russia

Aim. To assess the role of vasomotor dysfunction and impaired flow-dependent vasodilatation as a risk factor of silent myocardial ischemia (SMI) in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 128 patients (66 men and 62 women; mean age 59,3±4,7 years), who underwent Holter ECG monitoring, stress test (Bruce protocol), echocardiography, vascular ultrasound, and brachial artery endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) assessment.

Results. Patients with coronary heart disease and DM-2 demonstrated reduced EDVD levels (3,7±1,1%) and highly prevalent SMI (93,3%). There was a correlation between EDVD and the

number ($r=-0,68$; $p<0,05$) or duration of SMI episodes ($r=-0,53$; $p<0,01$).

Conclusion. Patients with DM-2 require the assessment of vasomotor endothelial function in order to predict cardiovascular complications. Coronary artery endothelial dysfunction, which manifests in inadequate vasodilatation in response to increased myocardial demand for oxygen, plays an important role in the ischemia development and progression.

Key words: diabetes mellitus, silent myocardial ischemia, arterial endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (1): 33–39

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББИМ — безболевая ишемия миокарда, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — индекс реактивности, КИМ — комплекс интима-медиа, ОБА — общая бедренная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ПАБ — поверхностная артерия бедра, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет типа 2, СИМ — суточная ишемия миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД ПА — эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии, ЭКГ — электрокардиография.

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности у больных сахарным диабетом (СД) являются кардиоваскулярные нарушения. Сочетанное влияние специфических факторов: гипергликемии (ГГ), гиперинсулинемии (ГИ), инсулинорези-

стентности — ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые занимают ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах. Однако атипичное течение ишемической

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (8412) 60–34–96,

e-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

[Татарченко И. П. — зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Позднякова Н. В.* — профессор кафедры, главный терапевт ФГБУЗ "Медико-санитарная часть № 59" ФМБА России, Мордовина А. Г. — доцент кафедры, врач-эндокринолог ФГБУЗ "Медико-санитарная часть № 59" ФМБА России, Морозова О. И. — профессор кафедры].

болезни сердца (ИБС) затрудняет диагностику коронарной недостаточности у больных СД, приводит к более поздней диагностике, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти (ВС) или недостаточности кровообращения (НК) [1]. Бессимптомная ишемия миокарда встречается в 2–4 раза чаще при СД [2], при этом существует мнение, что наличие безболевого ишемии миокарда (ББИМ) повышает риск развития таких осложнений, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС) [3].

Несмотря на то, что патогенетические механизмы ББИМ и болевой ишемии миокарда (БИМ) считаются едиными и обусловлены несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и коронарным кровотоком, до настоящего времени нет четкого ответа на вопрос о причинах бессимптомной миокардиальной ишемии.

У пациентов с сопутствующим СД и ББИМ связывают с потерей чувствительности опиоидных рецепторов к аденозину — одному из медиаторов кардиальной боли [3]. По мнению других [4], бесспорный вклад в развитие ББИМ у больных СД вносит диабетическая автономная нейропатия. Привлекает внимание клиницистов значимость вазомоторной эндотелиальной дисфункции (ЭД) артерий при формировании сосудистых осложнений [5]. Не вызывает сомнений, что эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [6].

При СД снижается возможность синтезировать оксид азота (NO) эндотелиальными клетками [7], способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов, — это состояние определяется как ЭД. Ведущими проявлениями ЭД служат нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки сосудов [8].

Нарушение функции эндотелия коронарных артерий проявляется снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, что играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. ЭД сосудов свойственна больным с риском коронарного атеросклероза, но при диагностированной ИБС она приобретает роль маркера сердечно-сосудистых событий (ССС) [9]. Однако данное предположение поддерживается не всеми авторами, как и достоверное различие в распространенности ББИМ при наличии СД.

В настоящей работе исследовали взаимосвязь между выраженностью ББИМ и функциональным состоянием эндотелия артерий, изучали значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к поток-зависимой вазодилатации как фактора риска (ФР), повышающего вероятность возникновения эпизодов ББИМ у больных СД-2. Полагаем, что полученные данные позволят уточнить патофизиологические механизмы возникновения ББИМ и обоснованно выбрать лечебную тактику.

Материал и методы

В исследование включали пациентов со стабильным течением коронарной болезни сердца (КБС) на протяжении предшествующего мес с устойчивым синусовым ритмом, в т.ч. страдающих СД-2, при условии, что эти больные находятся на лечении пероральными сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: артериальная гипертония (АГ) 3 степени (АД >180/110 мм рт.ст.); наличие клапанных пороков сердца и хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов (ФК) NYHA; наличие хронической печеночной, почечной недостаточности; хронических заболеваний легких с дыхательной недостаточностью, наличие в анамнезе мозгового инсульта (МИ).

Под наблюдением находились 128 больных (66 мужчин и 62 женщины), средний возраст — $59,3 \pm 4,7$ лет. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета (таблица 1).

В I группу (n=60) включены больные ИБС при наличии СД-2. Длительность СД $6,4 \pm 1,5$ лет. Уровень гликемии натощак составлял $7,7 \pm 1,5$ ммоль/л. II группу (n=68) составили пациенты с ИБС без нарушения углеводного обмена.

Обследование, кроме проведения клинико-лабораторных исследований, включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, нагрузочное тестирование (по протоколу Bruce R.), эхокардиографию, ультразвуковое исследование сосудов с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА).

Ультразвуковую доплерографию сосудов проводили в положении больного лежа на спине после 10-минутного отдыха до 10 ч утра натощак. При сканировании общей сонной артерии, ПА, общей бедренной артерии и большеберцовых артерий использовали линейный датчик с возможностью визуализации в диапазоне частот 5–12 Гц.

При исследовании в В-режиме изучали следующие параметры: проходимость сосуда, его геометрию — соответствие хода сосуда анатомической траектории; внутрипросветный диаметр сосуда, состояние сосудистой стенки — целостность, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), эхогенность, степень дифференцировки на слои, форму поверхности; состояние просвета сосуда — наличие, локализацию, протяженность, эхогенность внутрисосудистых образований, степень нарушения проходимости; состояние периваскулярных тканей — наличие, форму, степень, причину экстравазального воздействия. При исследовании в спектральном доплеровском режиме анализировали количественные показатели кро-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	группа I n= 60	группа II n= 68
Мужчины/женщины (n)	26 / 34	40 / 28
Возраст (годы)	59,8 ± 4,3	58,7 ± 4,8
Курение (мужчины/женщины, n)	24 / 5	32 / 4
ИМТ (кг/м²)	33,1 ± 3,6	28,7 ± 3,1
АГ, степень (n/%) I	35 / 58,3	20 / 29,4
II	21 / 35	10 / 14,7
Стабильная стенокардия напряжения (n):		
I ФК	14	15
II ФК	24	28
III ФК	22	25
Отягощенный наследственный анамнез		
по СД (n/%)	48 / 80	8 / 11,8
по ССЗ (n/%)	52 / 86,7	61 / 89,7
Длительность заболеваний (годы)		
ИБС	6,4 ± 1,5	5,9 ± 3,2
АГ	12,3 ± 3,5	13,4 ± 3,5
СД	8,7 ± 2,2	-
Дислипидемия (n/%)	54 / 90	53 / 77,9
Признаки ХСН, %	42 / 60	37 / 54,4

Примечание: ИМТ— индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия — общий холестерин >5,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности >3 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности <1 ммоль/л; n — абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % — число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

вотока: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с); максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с); диастолическая скорость кровотока $-V_d$, см/с (оценивали в артериях с высоким периферическим сопротивлением); усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX, см/с); индекс периферического сопротивления (RI).

Для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией — определение ЭЗВД ПА по методу [10]. Датчик располагали в продольном сечении на 3–4 см выше локтевого сгиба. Исходно измеряли диаметр ПА и скорость кровотока по ней. Реактивная гиперемия создавалась путем наложения манжеты сфигмоманометра на область верхней трети плеча. В течение 3–4 мин поддерживали давление в манжете, превышающее систолическое давление у данного пациента на 40 мм рт.ст. После декомпрессии последующие измерения проводили через 60 сек. ЭЗВД рассчитывали по формуле:

ЭЗВД = ((диаметр ПА после пробы — диаметр ПА исходно) / диаметр ПА исходно) • 100%.

Степень прироста диаметра ПА >10% расценивали как сохраненную ЭЗВД, при нарушении вазомоторной функции эндотелия — прирост диаметра ПА <10%. Дополнительную информацию о состоянии вазомоторной функции сосудистого эндотелия получали с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования с выполнением нагрузочного теста, активирующего метаболические механизмы влияния на эндотелий — проба с задержкой дыхания. Характер реакции на функциональный нагрузочный тест анализировали с учетом индекса реактивности [11]:

- положительная — индекс реактивности (ИР) от 1,1 до 1,4;

- отрицательная — ИР от 0,9 до 1,1;
- парадоксальная — ИР < 0,9.

ХМ ЭКГ проводили при обычном повседневном режиме больного. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения. Анализ результатов исследования включал, кроме компьютерной расшифровки, визуальный просмотр отдельных фрагментов записи ЭКГ, что повышало достоверность заключений. Ишемические изменения анализировали с учетом поправки на исходное положение сегмента ST — подъема сегмента ST или его снижения. При оценке каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи); рассчитывали общую продолжительность суточной депрессии сегмента ST (суточная ишемия миокарда — СИМ), максимальную глубину снижения сегмента ST ($\downarrow ST_{max}$), частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале БИМ и ББИМ эпизодов смещения ST.

При анализе желудочковых нарушений ритма (ЖНР) изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проведены в системе статистического анализа STATISTIKA (пакет прикладных программ STATISTIKA фирмы StatSoft Inc., версия 6.0.). При оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). За статистическую достоверность различий принималось значение $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей функциональных методов

Показатель	группа I n=60	группа II n=68
Наличие ББИМ (n)	56 / 93,3%*	40 / 58,8%
Количество эпизодов БИМ	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,43
Количество эпизодов ББИМ	2,8 ± 0,4*	1,1 ± 0,3
СИМ (мин)	45,3 ± 3,2*	33,6 ± 2,4
БИМ (мин)	14,7 ± 2,5	15,2 ± 1,7
ББИМ (мин)	31,1 ± 2,1*	18,6 ± 2,2
Глубина депрессии сегмента ST (мм)		
средняя	1,53 ± 0,4	1,5 ± 0,2
максимальная	2,5 ± 0,2*	1,8 ± 0,3
Средняя ЧСС (уд/мин)		
в начале БИМ	116 ± 2,3	122 ± 1,8
в начале ББИМ	97 ± 1,9*	108 ± 3,1
ЖНР во время эпизодов ишемии (n/%)	12 / 20*	8 / 11,8
Объем выполненной работы (Вт)	400 ± 20*	580 ± 20
Пороговая мощность нагрузки (Вт)	66,5 ± 2,3*	83,3 ± 2,8
Время появления депрессии ST сегмента (мин)	6,7 ± 0,3*	8,6 ± 0,4
Время появления болевого синдрома (мин)	7,3 ± 0,4	8,5 ± 0,7
Число отведений с депрессией ST	6,3 ± 0,4*	4,4 ± 0,2

Примечание: * – $p < 0,05$ — различие достоверно.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены данные сравнительной оценки эпизодов ишемии миокарда по результатам ХМ ЭКГ и нагрузочного тестирования в группах I и II.

В I группе периоды ББИМ отмечены у 93,3% больных, БИМ выявлены у 66,7% пациентов в виде загрудинной сжимающей боли, чувства дискомфорта в области грудной клетки, сопровождающегося появлением одышки. При анализе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи пациентов в 60% наблюдениях зарегистрировано сочетание БИМ и ББИМ. Лишь у 6,7% больных СД-2 выделены только БИМ, тогда как в 33,3% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента в течение сут не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями, различие достоверно в сравнении с аналогичными показателями II группы, $\chi^2=5,4$ ($p < 0,05$).

Во II группе только ББИМ в течение сут регистрировалась в 9 (13,2%) случаях, частота выявления БИМ составила 59 (88,6%) наблюдений, причем у 28 (41,2%) больных выделена лишь БИМ. Исходя из дневниковых записей, у 51,7% больных ИБС отмечали сочетание БИМ и ББИМ.

Достоверное различие получено при оценке продолжительности всех эпизодов СИМ в I и II группах — $45,3 \pm 3,2$ мин и $33,6 \pm 2,4$ мин, соответственно ($p < 0,03$).

Средняя глубина депрессии ST сегмента существенно не отличалась у пациентов обеих групп, однако $\downarrow ST_{max}$ в I группе превышала аналогичный показатель во II группе $-2,4 \pm 0,2$ мм

и $1,6 \pm 0,3$ мм, соответственно ($p < 0,05$). Величины ЧСС в начале БИМ и ББИМ по группам достоверно не различались.

У пациентов I группы объем выполненной работы, пороговая мощность оказались достоверно ниже, чем у пациентов II группы. При нагрузочном тестировании у 85% больных I группы ишемическое смещение ST сегмента отмечалось в > 6 отведениях ЭКГ.

Оценка способности воспринимать болевые ощущения, связанные с преходящей ишемией миокарда, имеет прогностическое значение при стабильной стенокардии. Для больных приступ стенокардии/эквивалент стенокардии представляется сигналом, позволяющим регулировать их повседневную физическую активность (ФА). Отметим, что во время нагрузочного тестирования у пациентов I группы получено в 27 (45%) наблюдениях позднее появление приступа боли, с запаздыванием по отношению к ишемическому смещению ST сегмента, в 31 (51,7%) — возникновение болевого синдрома совпало с появлением ишемических проявлений на ЭКГ, но в 2 случаях болевой синдром предшествовал появлению депрессии ST сегмента. Во II группе проведенный анализ показал иные данные: число больных с преждевременным /одновременным появлением стенокардии/ее эквивалентов составило 85,3% и превысило число больных с поздним появлением приступа боли (14,7%) ($p < 0,02$). Предполагаем, что полученные в I группе в сравнении со II группой данные по частоте выявления при нагрузочном тестировании пациентов с более поздним возникновением приступа/эквивалента стено-

Таблица 3

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА (мм)	3,8 ± 0,19	3,94 ± 0,11**	4,07 ± 0,18	4,57 ± 0,12*
Vps (м/с)	0,62 ± 0,04	0,84 ± 0,06	0,64 ± 0,05	0,92 ± 0,04*
Ved (м/с)	0,10 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,06	0,16 ± 0,03*
TAMX (м/с)	0,12 ± 0,03	0,29 ± 0,06**	0,13 ± 0,02	0,43 ± 0,04*
ЭЗВД ПА (%)	3,7 ± 1,1**		12,3 ± 2,1%	

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** — $p < 0,05$ — различие достоверно между показателями I группы и II группы.

Таблица 4

Анализ толщины КИМ артерий в сравниваемых группах с оценкой цереброваскулярной реактивности

Показатели	группа I n=60	группа II n=68
ТКИМ ОБА (мм)	1,32 ± 0,07	1,18 ± 0,09
Наличие АБ в артериях нижних конечностей (п/%)	57 / 95	39 / 57,4*
ТКИМ ОСА (мм)	1,24 ± 0,06	1,12 ± 0,08
наличие АБ в ОСА (п/%)	40 / 66,7	29 / 42,6
исходные показатели кровотока по СМА		
Vps (см/с)	75,3 ± 11,4**	79,2 ± 9,2
TAMX (см/с)	37,7 ± 8,5**	39,6 ± 7,63
RI	0,52 ± 0,06**	0,6 ± 0,05
показатели кровотока по СМА после пробы с задержкой дыхания		
Vps (см/с)	76,2 ± 12,2**	96,2 ± 10,61*
TAMX (см/с)	38,2 ± 4,9**	57,02 ± 11,2*
RI	0,51 ± 0,10**	0,55 ± 0,09*

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; ** — $p < 0,05$ — различие достоверно между показателями в I группе и II группе.

кардии по отношению к ишемическому смещению ST сегмента — 45% и 14,7%, соответственно ($p < 0,03$) можно объяснить повышением порога болевой чувствительности у больных СД инсулинорезистентным, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде.

Полученные данные согласуются с результатами анализа ХМ ЭКГ. Вероятность возникновения ББИМ депрессии ST при СД у больных ИБС значительно выше, чем у больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Соотношение ББИМ/БИМ в I группе составило 1,29 и превысило аналогичный показатель у пациентов II группы — 0,52 ($c^2=3,84$, $p < 0,05$).

Однако патогенез возникновения ББИМ при нарушении углеводного обмена сложен, по-видимому, связан не только с автономной кардиальной нейропатией, но и с развитием ангиопатии, нарушением микроциркуляции (МЦ). Столь масштабного поражения сосудистого русла не происходит ни при каком другом заболевании, как при СД, что обусловлено воздействием гипергликемии на основную клетку-мишень — эндотелий сосудов [12].

При изучении функциональных особенностей сосудистого эндотелия в анализируемых группах

настоящего исследования заслуживают внимания результаты по определению ЭЗВД ПА (таблица 3).

Исходный диаметр ПА в анализируемых группах достоверно не отличался: $3,8 \pm 0,19$ мм и $4,07 \pm 0,18$ мм, соответственно. При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у пациентов I группы, при наличии СД, во всех случаях диагностирована вазомоторная ЭД, индуцированная напряжением сдвига. Диаметр ПА после снятия манжеты по группе увеличился лишь на $3,7 \pm 1,1\%$ от исходного значения. При этом у 53,3% ($n=32$) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. $< 10\%$ от исходного, у 26,7% ($n=16$) — в виде отсутствия прироста диаметра ПА и у 20% ($n=12$) больных — в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен и тот факт, что у больных СД-2 с наличием эпизодов ишемии миокарда при отсутствии субъективных проявлений — 33,3% от общего числа больных I группы, отмечена ЭД, индуцированная напряжением сдвига, в виде отсутствия прироста диаметра ПА и в виде патологической вазоконстрикции — 15% и 18,3% наблюдений, соответственно.

Корреляционный анализ показал достоверную отрицательную взаимосвязь в I группе между ЭЗВД

ПА и количеством эпизодов ББИМ ($R=-0,68$, $p<0,05$), продолжительностью эпизодов ББИМ ($R=-0,53$, $p<0,01$), временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению ST ($R=-0,61$, $p<0,01$).

Была получена достоверная связь ЭЗВД с ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов ($R=-0,4215$, $p<0,04$): ЭЗВД при стабильной стенокардии напряжения III ФК составила $2,4\pm 0,3\%$, что достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем у больных стенокардией напряжения I и II ФК: $5,2\pm 0,2\%$ и $4,05\pm 0,15\%$ соответственно ($p<0,03$).

Во II группе показатель ЭЗВД ПА составил $12,3\pm 2,1\%$. У 44,1% ($n=30$) пациентов данной группы не выявлено нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия (ЭЗВД $>10\%$). ЭД зарегистрирована в 38 (40%) случаях: у 29 (42,6%) больных в виде недостаточного прироста диаметра ПА (ЭЗВД $<10\%$), у 7 (10,3%) пациентов в виде отсутствия прироста диаметра ЭЗВД, только у 2 (3%) пациентов в виде патологической вазоконстрикции.

При доплеровском исследовании линейных скоростных показателей кровотока ПА — Vps, Ved, ТАМХ в группах существенно не различались, однако степень прироста данных скоростных характеристик на фоне пробы с РГ достоверно выше во II группе, что также свидетельствует о снижении вазодилатирующего резерва в I группе.

В таблице 4 представлены результаты анализа ТКИМ артерий нижних конечностей, общей сонной артерии (ОСА) с анализом цереброваскулярной реактивности по данным пробы с задержкой дыхания.

ТКИМ у больных I группы в ОСА составила $1,24\pm 0,06$ мм, в общей бедренной артерии (ОБА) — $1,32\pm 0,07$ мм, числовые значения данных показателей выше аналогичных показателей у больных II группы ($p<0,05$). При качественном анализе состояния КИМ у пациентов с СД-2 выявлено три различных вида изменений: диффузное равномерное утолщение КИМ с появлением в структуре КИМ дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности ОБА, поверхностной артерии бедра (ПАБ), подколенной артерии (ПКА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) — 100% случаев; в ОСА — 95%; наличие в структуре КИМ множественных локальных зон повышенной эхогенности с визуализацией атеросклеротических бляшек (АБ) в ЗББА и ПББА — у 95% пациентов, в ПКА — у 80%, в ОБА и ПАБ — у 71,7%; в ОСА — у 66,7% больных, повышение эхогенности КИМ с полной утратой ее дифференцировки на слои (в ОСА — в 13% случаях).

Атеросклеротические изменения сосудов у больных без СД отличались от таковых у больных

СД. В группе II регистрировали диффузное неравномерное утолщение КИМ с повышением его эхогенности, местами с утратой дифференцировки на слои преимущественно крупных магистральных сосудов: ОСА — у 55,9%, ОБА и ПАБ — у 70,6%, ПКА — у 54,4%, ЗББА и ПББА — у 45,6%, в сочетании с патологическим утолщением и наличием АБ: ОСА — в 42,6% случаях, ОБА и ПАБ — в 57,4%.

Анализ церебральной реактивности в I группе показал, что на метаболическую стимуляцию ответная реакция у 52 (86,7%) больных оказалась отрицательной, у 6 (10%) пациентов получена парадоксальная реакция со снижением скоростных показателей по СМА. В группе II исходные значения не отличались от аналогичных показателей I группы, однако после пробы с задержкой дыхания получен достоверный прирост по Vps на 16%, по ТАМХ на 30% ($p<0,05$). Лишь в 5 (7,35%) случаях на метаболический вазодилататорный тест реакция по СМА была отрицательной.

Полученные данные позволяют утверждать, что у больных ИБС при нарушении углеводного обмена в периферических сосудах выявляются изменения, имеющие двусторонний и диффузный характер, тогда как у больных без СД обычно изменения в периферических артериях встречались с одной стороны и/или включали поражение единичного сегмента артериального дерева. Установлена отрицательная корреляционная зависимость ТКИМ и ЭЗВД, $R=-0,8743$ ($p<0,01$).

И хотя причины отсутствия болевого синдрома во время преходящей ишемии миокарда до сих пор не совсем ясны, считаем, что при СД свое патогенное влияние оказывают специфические факторы: ГГ, ГИ, инсулинорезистентность. Снижение синтеза NO эндотелиальными клетками, дисбаланс между релаксирующими и сосудосуживающими факторами способствуют формированию ЭД, проявлениями которой следует рассматривать и нарушение ЭЗВД, и повышенную адгезивность эндотелиальной выстилки.

Инсулин, связываясь со своими рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать по двум путям [13]. Первый — это активация секреции NO через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1, IRS-2) и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K), что обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина. Но есть и второй путь в реализации митогенных свойств инсулина — через каскад посредников (ras, raf, MEK), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток (ГМК), активацией сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением артериального давления [14]. Однако в условиях инсулинорезистентности первый механизм

не работает — именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность, поэтому ГИ оказывает атерогенное действие.

Изменения сосудистой реактивности оказывают непосредственное влияние на течение процессов атерогенеза, ГГ провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента АБ. Нарушение функционального состояния эндотелия считают важным независимым ФР развития ИБС, в связи с чем коррекцию ЭД наряду с контролем традиционных ФР атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Несомненно, следует помнить, что при коронарной болезни сердца возможно развитие эпизодов ишемии миокарда в отсутствие болевого синдрома или эквивалентов стенокардии: одышки, аритмии, других неприятных ощущений. Атипичное течение затрудняет диагностику коронарной недостаточности при нарушении углеводного обмена. В исследовании у больных СД при ана-

лизе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи в 93,3% наблюдениях регистрировалась ББИМ, в т.ч. в 60% отмечено сочетание БИМ и ББИМ, в 33,3% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями. У больных ИБС при наличии сопутствующего СД-2 преобладали суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда и $\downarrow$ STmax в сравнении с аналогичными показателями в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена. У больных ИБС и СД снижена ЭЗВД ($\text{ЭЗВД}=3,7\pm 1,1\%$), отмечена корреляционная связь ЭЗВД с количеством ($R=-0,68$, $p<0,05$) и продолжительностью эпизодов ББИМ ($R=-0,53$, $p<0,01$). Нарушения функции эндотелия коронарных артерий, проявляющиеся неспособностью сосудов к адекватному расширению в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, вносят определенный вклад в возникновении и прогрессировании ишемии.

Полученные результаты исследования доказывают, что метаболические факторы играют значимую роль в развитии ЭД. У больных СД-2 необходима оценка вазомоторной функции эндотелия артерии для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Jarek-Martynov IR, Shestakova MV. Cardiovascular disease in diabetic patients. CardioSomatic 2010; 1:46–50. Russian (Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. CardioСоматика 2010; 1:46–50).
2. Martin S, Kolb H, Schneider B, et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. Diabetes Technol Ther 2009; 11 (4): 234–41.
3. Schoenenberger AW, Jamshidi P, Kobza R, et al. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II). Clin Cardiol 2010; 33 (5): 289–95.
4. DeSousa C, Fonseca V. Therapeutic targets to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes. Nat Rev Drug Discov 2009; 8: 361–7.
5. Le CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 855–60.
6. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability. Diabetes Metab Res Rev 2009; 25 (3): 199–207.
7. Ametov AS, Demidova TU, Kosykh SA. NO Synthesis in vascular endothelium in patients with type 2 DM. Clinical medicine 2005; 28: 62–8. Russian (Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез NO в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. Клиническая медицина 2005; 28: 62–8).
8. Esper R, Nordaby R, Vilarino J, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol 2006; 5: 4–6.
9. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. JACC 2004; 106: 3009–17.
10. Celermajer DS, Sorensen KE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.
11. Leljuk VG, Leljuk SJe. Ultrasonic angiology. M.: Real Time 2007; 120–4. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время 2007; 120–4).
12. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. Diabetologia 2004; 47 (12): 2059–72.
13. Tooke JE. The association between insulin resistance and endotheliopathy Diab Obes Metab 1999; 1: 23–31.
14. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet 2008; 24; 371 (9626):1800–9.