

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Кафедра внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России,
РСО — Алания, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;
тел. (8672) 53-03-97. E-mail: sogma.rso@gmail.com*

Цель исследования – изучение нарушений функциональной активности эндотелия у больных с сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

В исследование включено 56 больных (средний возраст $53,34 \pm 0,99$ года). Контрольную группу составили 20 клинически здоровых людей (средний возраст $55,1 \pm 1,67$ года).

Выявлено, что у больных СД 2-го типа с АГ имели место достоверное повышение циркулирующих эндотелиальных клеток и снижение базальной секреции оксида азота (NO) эндотелием.

Данные изменения усугубляются в зависимости от длительности сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, оксид азота, циркулирующие эндотелиальные клетки.

N. E. TADTAEVA, O. O. BASIEVA

DIAGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF ENDOTHELIUM VESSELS INJURY IN DIABETES TYPE 2 WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*The chair of inner diseases № 2 North – Ossetian state medical academy,
Republic of North Ossetia – Alania, 362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40;
tel. (8672) 53-03-97. E-mail: sogma.rso@gmail.com*

The purpose of the investigation is to study the breach of functional endothelial activity of the patients with type 2 diabetes (DM2) with arterial hypertension.

In investigation includes 56 patients (middle age $53,34 \pm 0,99$). The control group consists of 20 clinical healthy people (middle age $55,1 \pm 1,67$).

The results show that patients with DM2 and arterial hypertension are characterized by reliable increase of circulating endothelial cells and the reduction of basal secretion of NO by endothelium.

The listed changes are intensified in depended of the duration of DM2.

Key words: diabetes, arterial hypertension, NO, circulating endothelial cells.

Введение

Сахарный диабет (СД) является приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Только по обращаемости в настоящее время на всей планете насчитывается около 246 млн. больных СД, причем около 50% приходится на наиболее активный, трудоспособный возраст 40–59 лет [3, 9].

Важно отметить, что особую тревогу вызывает тесная ассоциация СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сам факт наличия СД увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в несколько раз по сравнению с людьми, не имеющими сахарного диабета. Таким образом, постоянно увеличивается распространенность СД 2, который наступает во все более молодом воз-

расте, возмещает о приближающемся лавинообразном росте сердечно-сосудистых осложнений. Среди больных диабетом на момент установления диагноза до 50% пациентов уже могут иметь признаки сосудистых осложнений, а заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время являются главной причиной смертности населения [8].

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисфункцией принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [5]. Она характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния

и протромботических свойств. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) связана с большинством форм сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, заболевания коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность [1, 7].

ДЭ является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [12]. Имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности.

Одним из важных критериев поражения эндотелиальной выстилки сосудов является определение количества десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), которые повышаются при многих состояниях, сопровождающихся поражением сосудистого эндотелия. Этот показатель — один из самых объективных показателей поражения эндотелия, так как отражает повышение процессов апоптоза и некроза в нем [4].

В последние годы многочисленные исследования направлены на изучение эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом, с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием пробы с реактивной гиперемией, определением количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) и клеток — предшественников эндотелиоцитов, а также продуцируемых эндотелием медиаторов воспаления [2].

В связи с этим представляет интерес детальное изучение нарушения функциональной активности эндотелия, что может способствовать ранней диагностике и профилактике осложнений СД 2-го типа, сочетанного с АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 56 больных СД 2-го типа в сочетании с АГ. Средний возраст больных составил $53,34 \pm 0,99$ года. Длительность СД составила $7,43 \pm 0,44$ года, длительность АГ — $7,64 \pm 0,39$ соответственно.

Критериями исключения являлись: некомпенсированная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая неконтролируемая АГ, тяжелое течение СД.

Пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в виде монотерапии препаратами сульфонилмочевины или бигуанидами либо комбинированную терапию. За 14 дней до включения в исследование всем пациентам на

добровольной основе отменялись гипотензивные препараты.

Уровень метаболитов NO (т. е. суммарную концентрацию нитритов и нитратов NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли с помощью иммуноферментного анализатора «Victor2» фирмы «Perkin Elmer», измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете при длине волны 540 нм.

Количество циркулирующих в крови клеток эндотелия (ЦЭК) определяли методом J. Hladovec, et al., 1973.

Для исследования плечевой артерии (ПА) использовали ультразвуковую систему «Aloka SSD-40000» (Япония), оснащенную линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

В настоящее время ультразвуковая визуализация плечевой артерии в ходе окклюзионного теста считается золотым стандартом среди имеющихся неинвазивных методов оценки эндотелия. Впервые дисфункция эндотелия в клинической практике с помощью ультразвукового исследования была выявлена Celermajer с соавторами (1992) в предложенном ими тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Основным анализируемым параметром является относительное изменение диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на увеличение кровотока в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии. При анализе результатов 8 исследований, включавших 37 197 пациентов, MW Lorenz с соавт. (2007) доказали, что различие в ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10% до 15%, риска развития инсульта — с 13% до 18%. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы.

В условиях выполнения пробы с реактивной гиперемией на первом этапе определяли исходный диаметр плечевой артерии (ПА), диаметр ее в систолу (ПС) и в диастолу (ПСd), начальную скорость кровотока. После стабилизации кровотока в течение 5 минут накачивали манжету до уровня давления выше систолического на 40 мм рт. ст. Артериальную окклюзию поддерживали в течение 3 минут. После декомпрессии измеряли диаметр плечевой артерии в систолу (% ПС) и в диастолу (% ПСd). Изменение диаметра артерии (величину потоковой вазодилатации) вычисляли как процентное соотношение диаметра, полученного после компрессии, и исходного. О сохранной функции эндотелия сосуда

свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10% и более. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда эндотелий-зависимая вазодилатация составляет менее 12% в систолу и менее 13% в диастолу от исходного диаметра, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция.

При проведении нитроглицериновой пробы изучали изменение диаметра в плечевой артерии в ответ на сублингвальный приема 0,5 мг нитроглицерина. Результаты пробы оценивали через 3 минуты после приема нитроглицерина. Нитроглицерин-зависимую (эндотелийнезависимую) вазодилатацию в систолу и в диастолу, а также величину гиперемии вычисляли аналогично окклюзионной пробе. Норма эндотелийнезависимой вазодилатации — менее 20% в систолу и менее 21% в диастолу [6].

Группу контроля составили 20 клинически здоровых людей, средний возраст $55,1 \pm 1,67$ года.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ («Statistica for Windows»). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка средней арифметической. Для сравнения независимых выборок использовали непарный критерий Mann-Whitney Test. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В зависимости от длительности СД все больные были подразделены на 3 группы. В первую группу вошли 16 больных с продолжительностью сахарного диабета до 5 лет (средний возраст $50,81 \pm 1,39$ года), во вторую — 26 человек от 5 до 10 лет (средний возраст $55,12 \pm 1,42$ года), в третью — 14 человек более 10 лет (средний возраст $57,33 \pm 1,3$ года).

Известно, что эндотелиальные клетки чувствительны к скорости течения крови. Напряжение сдвига вызывает деформацию клеток эндотелия.

Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что приводит к увеличению содержания Ca^{2+} в цитоплазме и уменьшению продукции NO [10, 11].

Как показало проведенное исследование, у больных с СД имели место выраженные нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов. Уровень стабильных метаболитов (нитратов и нитритов) был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Как видно из данных, представленных в таблице 1, наиболее низкий уровень NO был у больных с продолжительностью СД более 10 лет ($11,5 \pm 0,2$ мкмоль/л), наибольший — с длительностью менее 5 лет ($22,7 \pm 1,2$ мкмоль/л).

Снижение активности NO может происходить вследствие его разрушения повышенными концентрациями свободных радикалов типа супероксиданиона при снижении активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. Снижение продукции NO приводит к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов эндотелиальной дисфункции.

Выявлено статистически значимое повышение ЦЭК в крови относительно контрольных значений: почти в 2, 4 и 8 раз соответственно. При этом количество ЦЭК увеличивалось по мере длительности СД.

Как видно из таблицы 1, достоверное увеличение ЦЭК в периферической крови наблюдается уже при длительности СД менее 5 лет. Значительное его повышение обнаружено у больных с длительностью СД более 10 лет.

При проведении ультразвукового исследования плечевой артерии были получены следующие результаты (табл. 2). Так, у больных СД и АГ выявлено значительное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и составило в среднем $0,61 \pm 0,02$ мм. При этом исчезала дифференциация слоев, появлялись гетерогенность и шероховатость поверхностей.

Исходный диаметр ПА оказался также повышенным у больных по сравнению с группой контро-

Таблица 1

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток и уровень оксида азота у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией

Показатель	Длительность СД, лет			КГ (n=20)
	<5 (n=16)	5–10 (n=26)	>10 (n=14)	
NO (мкмоль/л)	$22,7 \pm 1,2^{\#}$	$18,1 \pm 0,8^{\#}$	$11,5 \pm 0,2^*$	$36,1 \pm 0,2$
ЦЭК ($\cdot 10^4$ /л)	$8,9 \pm 0,9$	$18,7 \pm 0,9^{**}$	$36,6 \pm 1,4^{**}$	$4,5 \pm 0,14$

Примечание: р — степень достоверности показателей по сравнению с исходными данными; * — $p < 0,001$ — по сравнению с контрольной группой; # — $p < 0,01$, ## — $p < 0,001$, различия между группами.

**Показатели функционального состояния эндотелия
у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией**

Показатель	Длительность СД, лет			КГ (n=20)
	<5 (n=16)	5–10 (n=26)	>10 (n=14)	
КИМ, мм	0,52±0,02 ^{##}	0,61±0,03 ^{##}	0,73±0,05 ^{**}	0,41±0,01
Исходный d ПА, мм	4,03±0,11 [#]	4,39±0,05 [#]	4,46±0,2	3,53±0,11
PCs, мм	3,93±0,11 ^{***}	4,23±0,04	4,41±0,18	3,45±0,09
PCd, мм	3,74±0,1 [*]	3,99±0,05	4,27±0,18	3,29±0,07
Начальная скорость кровотока, м/с	0,59±0,03 [#]	0,53±0,03	0,48±0,02 [#]	0,69±0,005
Поток-зависимая вазодилатация, % PCs	10,6±0,51 ^{**}	8,87±0,58	7,65±0,66	13,12±0,37
Поток- зависимая вазодилатация, % PCd	11,55±0,49 [#]	9,16±0,77	8,89±0,81 [#]	14,18±0,29
НТГ-индуцированная вазодилатация, % PCs	19,4±0,94 ^{###}	16,28±1,16 ^{###}	15,29±1,22	20,15±0,37
НТГ-индуцированная вазодилатация, % PCd	19,97±0,93 ^{##}	17,91±1,12	16,26±1,25 ^{##}	21,05±0,42
ОСП	0,04±0,003	0,04±0,005	0,03±0,009	0,04±0,007

Примечание: р – достоверность показателей по сравнению с исходными данными; * – $p<0,01$, ** – $p<0,001$, *** – $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой; # – $p<0,01$, ## – $p<0,02$, ### – $p<0,05$, различия между группами.

ля ($p<0,001$), что, вероятно, является результатом ремоделирования сосудов в ответ, с одной стороны, на снижение сердечного выброса, с другой – на ухудшение реологических свойств крови, характерное для обоих видов исследованной патологии.

Обнаружено увеличение просвета ПА как в систолу, так и в диастолу, более выраженное у больных с продолжительностью СД более 10 лет.

Из таблицы 2 следует, что начальная скорость кровотока у больных основной группы снижается по сравнению с контрольной группой.

Относительный систолический прирост (ОСП) оказался снижен с длительностью СД более 10 лет ($M\pm m=0,03\pm 0,009$), что свидетельствует об увеличении жесткости ПА у больных с СД 2-го типа и АГ.

Потокзависимая вазодилатация, выявленная при проведении функциональной манжетной пробы в систолу, оказалась достоверно сниженной у всех больных СД и АГ ($p<0,01$).

Следует отметить, что в 3-й группе у 4 больных потокзависимая вазодилатация составила менее 4%, что свидетельствует о выраженных нарушениях функции эндотелия.

Установлена положительная корреляционная связь между количеством циркулирующих эндотелиальных клеток и потокзависимой вазодила-

тацией ($r=0,13$), отрицательная между NO и ЦЭК ($r=-0,16$).

Таким образом, результаты исследования показывают значительные изменения функционального состояния эндотелия у больных СД 2-го типа, сочетанного с АГ, и позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией определяется дисфункция эндотелия в виде достоверного повышения в крови уровня ЦЭК и снижения базальной секреции NO, что может быть использовано в качестве объективного метода диагностики ранних этапов атерогенеза.

2. Выявленные достоверные различия содержания ЦЭК и NO у больных с разной продолжительностью СД свидетельствуют об усугублении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования заболевания.

3. Использование полученных результатов позволит осуществлять раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами

ангиотензинпревращающего фермента // Consilium medicum. Сердечная недостаточность. – 2001. – № 3 (2). – С. 61–63.

2. Бахтияров Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 76–79.

3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. № 12. – С. 5–8.

4. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов (и др.) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.

5. Зотова И. В., Затеищикова Д. А., Сидоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67.

6. Погорелова О. А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных (гиполипидемических, донорами оксида азота) воздействий // Визуализация в клинике. – 2000. – Т. 16. – С. 11–16.

7. Семидоцкая Ж. Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Актуальные про-

блемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза // Сб. мат. Первого объединенного конгресса. – М., 2002. – С. 37.

8. Сухарева О. Ю., Шестакова М. В. Современные стандарты и рекомендации терапии сахарного диабета 2: фокус на метформин // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. № 12. – С. 18–24.

9. Турпеев Г. С. Сахарный диабет. – Владикавказ, 2011. – С. 141.

10. Cooke J. P., Rossitch E. J. R., Andon N. A., Loscalzo J., Dzau V. J. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator // J. clin. invest. – 1991. – № 88. – P. 1663–1671.

11. Lansman J. B., Hallam T. J., Rink T. J. Single stretch-activated on channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers? // Nature. – 1987. Feb. 26 – mar. 4. – № 325 (6107). – P. 811–813.

12. Storey A. M. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes / A. M. Storey, C. J. Perry, J. R. Petrie // The british j. of diabetes and vascular disease. – 2001. – Vol. 1. Issue I. – P. 22–27.

Поступила 11.03.2014

А. А. ТЕУВОВ, А. М. БАЗИЕВ, Э. И. СОЛТАНОВ

ОЗОН И ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*Кафедра общей хирургии Кабардино-Балкарского государственного университета,
Россия, 360008, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 178;
тел. (8662) 71-58-74. E-mail: rbk555@rambler.ru*

Одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной хирургии остается лечение гнойных ран. Развитие и совершенствование новейших технологий привели к широкому внедрению в клиническую практику различных методов физической антисептики, которые с успехом применяются в настоящее время при лечении громадного спектра заболеваний. Было проведено исследование результатов лечения 253 больных с острой гнойной хирургической инфекцией без сопутствующей патологии. Из них у 103 пациентов 1-й группы в комплексное лечение включались сеансы общей и местной озонотерапии. Во 2-й группе комплексное лечение у 71 больного дополнялось внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК). 3-я, контрольная группа была представлена 79 пациентами, получавшими только традиционное комплексное лечение.

Ключевые слова: гнойная хирургия, гнойные раны, озонотерапия, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

А. А. TEUVOV, E. I. SOLTANOV, A. M. BAZIEV

OZONE AND LASER TREATMENT UNCOMPLICATED ACUTE PURULENT
SURGICAL DISEASES OF SOFT TISSUES

*Clinic of the general surgery Kabardino-Balkar state university,
Russia, 360008, Kabardino-Balkaria, Nalchik, str. Chernyshevsky, 178;
tel. (8662) 71-58-74. E-mail: rbk555@rambler.ru*

One of the most complex and urgent problems of modern surgery remains the treatment of purulent wounds. Development and improvement of the latest technologies led to wide-scale introduction into clinical practice various methods of physical techniques, which are successfully used in the treatment of the enormous range of diseases. A study