

Т.Е. Курильская, Я.В. Евсеева, А.А. Рунович, Ю.И. Пивоваров

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ
ГЕТЕРОГЕННОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА,
АССОЦИИРОВАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

В работе представлены математические модели дифференциальной диагностики различных видов дисфункции эндотелия и гладкой мускулатуры, выявляемые в плечевой артерии при индукции потоком и пробе с нитроглицерином, у больных сахарным диабетом II типа, ассоциированным с ИБС и артериальной гипертензией I и II степени. Рассматривается возможность патогенетической терапии нарушенных механизмов метаболической регуляции вазодилаторных процессов с учетом выраженности патологического процесса в стенке сосуда у этих больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия и гладкой мускулатуры, вазодилатация

**DIFFERENTIAL APPROACH TO CORRECTION OF DYSFUNCTION OF HETEROGENEOUS
VASODILATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF 2ND TYPE ASSOCIATED
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION**

Т.Е. Kuril'skaja, Ja.V. Evseyeva, A.A. Runovitch, Ju.I. Pivovarov

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

Mathematical models of differential diagnostics of different kinds of endothelium and smooth muscular system dysfunction found in the brachial artery by flow induction and nitroglycerine probe in patients with diabetes mellitus of 2nd type associated with ischemic heart disease and arterial hypertension of I and II degree are given in the article. The opportunity of pathogenetic therapy of broken mechanisms of metabolic regulation of vasodilatation processes taking into account evidence of pathological process in the vessel wall in these patients is observed.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, hypertension, endothelium and smooth muscular system dysfunction, vasodilation

Общеизвестно, что течение сахарного диабета II типа часто осложняется ангиопатиями, которые приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии и являются одной из основных причин гибели больных [1, 10].

Вместе с тем терапия больных с такими осложненными формами сахарного диабета, как ИБС и артериальная гипертензия, осуществляется, зачастую, без учета объективных критериев степени нарушения эндотелиальной и гладкомышечной функций резистивных сосудов. Подобная лечебная тактика, как правило, не позволяет всесторонне оценить динамику патологического процесса и своевременно внести в нее коррективы.

В связи с этим целью работы явилось определение видов дисфункций эндотелия и гладкой мускулатуры сосудистой стенки у больных сахарным диабетом, ассоциированным с ИБС и артериальной гипертензией, и на их основе обоснование комплекса лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушенной гетерогенной вазодилатации.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки был отобран 61 пациент с сахарным диабетом II типа (СД), ассоциированным с ишемической болезнью сердца и

артериальной гипертензией I и II степени, в возрасте от 44 до 60 лет, из них 39 женщин в постменопаузе и 22 мужчины.

По уровню компенсации углеводного обмена больные были разделены на 2 группы:

1-я группа – субкомпенсированный СД (ССД) – 36 больных (15 мужчин, 21 женщина) с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0 %.

2-я группа – декомпенсированный СД (ДСД) – 25 больных (7 мужчин, 18 женщин) с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) > 7,0 %.

Диагноз СД II типа устанавливали по общепринятым клинико-лабораторным критериям в соответствии с современной классификацией сахарного диабета, предложенной комитетом ВОЗ [10]. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине тощачковой и постпрандиальной гликемии, а также уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Диагноз артериальной гипертензии устанавливали после тщательного клинико-инструментального обследования на основании критериев ВОЗ [8]. На основе двухэтапной схемы, рекомендованной РКНПК РАМН, у всех больных была исключена вторичная АГ.

Для верификации коронарной болезни сердца использовали опросник Роуза, ЭКГ и ЭхоКГ.

Комплекс обследования больных также включал лабораторные и биохимические методы исследования, инструментальные методы диагностики.

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

Исследование эндотелийзависимой или поток-индуцированной вазодилатации проводили с использованием пробы D. Celermajer и соавт. [6, 7, 9], с размещением манжеты на предплечье дистальнее сканируемой плечевой артерии.

Использовали ультразвуковые системы «Acuson 128 XP 10» (США), SIGMA 44 HVCD («KONTRON», Франция) с помощью линейного и анулярного датчиков 7 МГц с фазированной решеткой. Плечевую артерию лоцировали на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме с синхронной записью ЭКГ.

Метод измерения диаметра артерий среднего калибра предложен D. Celermajer и соавт. [7, 9]. В режиме двухмерного сканирования измеряли диаметр плечевой артерии в исходном состоянии и на пике пробы с гиперемией. При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока [4]. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока, затем для получения увеличения кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра и доводили в ней давление до 300 мм рт. ст. на 5 минут. За 30 сек. до удаления воздуха из манжеты, сразу после этого и через каждые 15 сек. измеряли диаметр и основные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120 сек. от начала гиперемии. Через 15 мин. отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение плечевой артерии в покое.

Для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии использовали пробу с нитроглицерином [9]. После фиксации всех вышеуказанных показателей в исходном состоянии пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина. Изображение и кровоток записывали в течение 5 мин., измерения проводили каждую минуту, регистрировали ЭКГ, измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока.

Для верификации степени отклонения параметров кровотока у больных СД, были проведены дополнительные исследования ультразвуковых показателей плечевой артерии в покое и при нагрузочных тестах у лиц, не имеющих СД и клинических проявлений ИБС и АГ (контрольная группа). Всего было обследовано 27 пациентов, из них 10 мужчин и 17 женщин в возрасте от 41 до 60 лет.

Измерения сосудистого диаметра и показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 5.5 for Windows».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика видов нарушения гетерогенной вазодилатации. Ранее проведенные исследования показали различный характер расстройства механизмов вазодилатации у больных с ССД и ДСД [9]. Это дало нам основание предположить наличие у них двух видов депрессии метаболической регуляции сосудистого тонуса, которые выявляются при нагрузочных пробах: умеренной и выраженной. Причем это касается как эндотелия, так и гладкой мускулатуры резистивных сосудов.

С целью дифференциальной диагностики этих видов и внедрения ее принципов в клиническую практику были рассчитаны линейные дискриминантные функции, представляющие собой классификационные уравнения для каждого вида сосудистых реакций — при пробах D. Celermajer и с нитроглицерином.

Методом парного статистического сравнения ультразвуковых параметров кровотока во всех группах (в том числе и контрольной) были установлены те его показатели, которые в наибольшей степени определяли различие исследуемых групп с высокой степенью вероятности ($p < 0,01$). При пробе D. Celermajer такими параметрами явились: Vps , Ved , S/D , D , PI и $Vvol$, а при пробе с нитроглицерином — Ved , PI , D , $Vvol$ (табл. 1, 2).

Для каждой пробы были рассчитаны дискриминантные функции (F) с помощью трех дискриминантных уравнений, максимальное значение которых дает определение группы [8].

Для диагностики характера депрессии эндотелиальной функции при пробе D. Celermajer эти дискриминантные уравнения имеют следующий вид:

при функции эндотелия у практически здоровых лиц —

$$F1^C = -399,3 + 2,0 \times Vps - 0,096 \times Ved + 0,398 \times S/D - 2,207 \times PI + 49,37 \times D - 0,077 \times Vvol;$$

при умеренной депрессии функции эндотелия —

$$F2^C = -93,7 + 1,875 \times Vps - 0,081 \times Ved + 0,48 \times S/D - 1,54 \times PI + 24,65 \times D + 0,034 \times Vvol;$$

при выраженной депрессии функции эндотелия —

$$F3^C = -80,7 + 2,052 \times Vps - 0,026 \times Ved - 0,06 \times S/D - 0,538 \times PI + 20,5 \times D + 0,054 \times Vvol.$$

Для диагностики характера дисфункции гладкой мускулатуры при пробе с нитроглицерином дискриминантные уравнения имеют вид:

при функции гладкой мускулатуры у практически здоровых лиц —

$$F1^N = -155,9 - 1,482 \times Ved + 1,417 \times PI + 10,42 \times D + 0,615 \times Vvol;$$

при умеренной дисфункции гладкой мускулатуры —

Таблица 1

Характер отклонения ультразвуковых показателей в плечевой артерии от исходного состояния (в процентах) у лиц контрольной группы и больных с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом при пробе D. Celermajer

Показатели	контроль (n = 27)	ССД (n = 36)	ДСД (n = 25)
Vps, см/с	75,5 ± 1,86	88,9 ± 1,03	104,2 ± 1,79
Ved, см/с	73,8 ± 3,2	29,1 ± 1,56	16,2 ± 1,53
S/D, у.е.	24,6 ± 1,26	56,3 ± 2,7	-17,0 ± 2,12
PI, у.е	-14,1 ± 0,72	-6,78 ± 0,57	0,14 ± 0,17
RI, у.е	3,59 ± 0,45	2,21 ± 0,18	2,16 ± 0,18*
D, см	13,2 ± 0,17	6,8 ± 0,05	5,9 ± 0,1
Vvol, мл/мин	502 ± 17,3	453 ± 7,7	426 ± 10,8

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость; Ved – конечная диастолическая скорость; S/D – систолическо-диастолическое отношение; PI – пульсовой индекс; RI – индекс сопротивления; D – диаметр сосуда; Vvol – объемная скорость кровотока; * – $P_{2-3} > 0,05$; остальные P_{1-2} , P_{1-3} и $P_{2-3} < 0,05$.

Таблица 2

Характер отклонения ультразвуковых показателей в плечевой артерии от исходного состояния (в процентах) у лиц контрольной группы и больных с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом при пробе с нитроглицерином

Показатели	контроль (n = 27)	ССД (n = 36)	ДСД (n = 25)
Vps, см/с	9,1 ± 0,57	10,3 ± 0,84*	16,2 ± 0,93
Ved, см/с	-58,6 ± 1,82	-24,2 ± 0,87	-16,4 ± 1,17
S/D, у.е.	23,9 ± 1,4	36,9 ± 1,39	38,8 ± 2,14**
PI, у.е	6,2 ± 0,20	4,6 ± 0,18	2,63 ± 0,12
RI, у.е	4,54 ± 0,19	4,34 ± 0,14*	3,72 ± 0,21
D, см	16,9 ± 0,34	13,9 ± 0,17	12,2 ± 0,20
Vvol, мл/мин	61,2 ± 3,74	42,5 ± 1,29	38,5 ± 1,34

Примечание: * – P_{1-2} и ** – $P_{2-3} > 0,05$; остальные P_{1-2} , P_{1-3} и $P_{2-3} < 0,05$. Обозначения см. таблицу 1.

$$F2^N = -78,88 - 0,688 \times Ved + 0,347 \times PI + 8,61 \times D + 0,411 \times Vvol;$$

при выраженной дисфункции гладкой мускулатуры –

$$F3^N = -59,72 - 0,488 \times Ved - 1,501 \times PI + 8,091 \times D + 0,373 \times Vvol.$$

Поскольку каждый из отмеченных показателей отражал процентное отклонение от исходных величин, то в этом случае, выявленные в процессе доплеровского исследования параметры кровотока преобразовывались в D % по формуле: $Dx \% = 100 - (x_1 \times 100/x_0)$, где x_0 – показатель кровотока в состоянии покоя (исходная величина), а x_1 – показатель кровотока при соответствующей пробе. Полученные преобразованные результаты представляли в виде дискриминантных уравнений и рассчитывали диагностические коэффициенты. Диагноз ставился по максимальной величине показателя F.

Для наглядности приведем примеры расчетов характера сосудистых реакций у двух больных сахарным диабетом.

У больной К. в состоянии покоя были получены следующие показатели кровотока в плечевой артерии: Vps = 54,8; Ved = 2,97; S/D = 18,4; PI = 4,71; D = 0,41; Vvol = 96. При пробе D. Celermajer: Vps = 101,5; Ved = 3,72; S/D = 32,1; PI = 4,5; D = 0,44; Vvol = 516. После преобразования разницы показателей в проценты эти данные приобрели соответ-

ствующие значения: Vps = 85,2; Ved = 25,2; S/D = 74,4; PI = -4,5; D = 7,3; Vvol = 437,5. При подстановке данных в уравнения и расчете коэффициентов дискриминации были получены следующие результаты: $F1^C = 133,7$; $F2^C = 201,9$ и $F3^C = 165,3$. Поскольку $F2^C > F1^C$ и $> F3^C$, то у данной больной отмечалась умеренная депрессия функции эндотелия.

У больного Б. в состоянии покоя были получены следующие параметры кровотока: Ved = 5,69; PI = 3,8; D = 0,66; Vvol = 149,7. При пробе с нитроглицерином: Ved = 7,4; PI = 3,83; D = 0,7; Vvol = 201. Преобразованная в проценты разница результатов между исходным состоянием и при пробе с нитроглицерином позволила получить следующие данные: Ved = 30,05; PI = 0,79; D = 6,06; Vvol = 34,2. Расчет коэффициентов дискриминации после подстановки этих данных в уравнения показал, что $F1^N = -115,09$; $F2^N = -32,96$; а $F3^N = -13,73$. Следовательно, у больного Б. отмечалась выраженная дисфункция гладкой мускулатуры, поскольку $F3^N > F2^N$ и $> F1^N$.

В результате расчета дискриминантных, классификационных уравнений у больных с ССД была выявлена умеренная депрессия функции эндотелия в 100 % и умеренная дисфункция гладкой мускулатуры в 83,33 (в 16,67 % – выраженная дисфункция гладкой мускулатуры). У 100 % больных с ДСД была обнаружена выраженная депрессия функции эн-

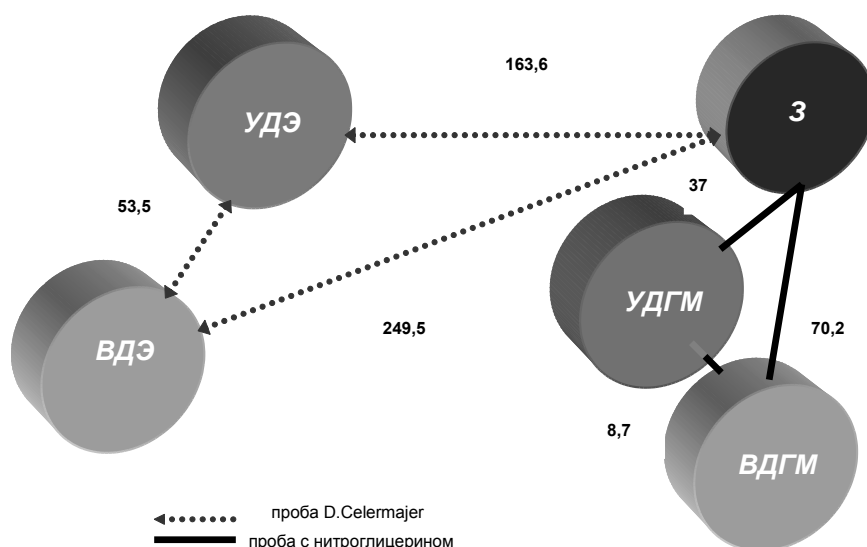


Рис. 1. Графы удаленности (близости) трех исследуемых групп в 6-мерном пространстве при пробе D. Celermajer и 4-мерном пространстве при пробе с нитроглицерином (усл. ед.). **З** – здоровые лица, **УДЭ** – группа больных с умеренной депрессией функции эндотелия, **ВДЭ** – группа больных с выраженной депрессией функции эндотелия, **УДГМ** – группа больных с умеренной дисфункцией гладкой мускулатуры, **ВДГМ** – группа больных с выраженной дисфункцией гладкой мускулатуры.

дотелия и у 96 % – выраженная дисфункция гладкой мускулатуры (умеренная дисфункция гладкой мускулатуры в 4 %, т.е. в пределах ошибки).

Объективность предлагаемой дифференциальной диагностики более наглядно отражена в виде графа (рис. 1), который представляет изображение на плоскости центров тяжести групп, расположенных по квадрату расстояния Махаланобиса (D^2) в признаковом пространстве, т.е. позволяет выявить наиболее удаленные и близко расположенные группы. В нашей ситуации построены структуры размещения групп точек в 6-мерном (при пробе D. Celermajer) и 4-мерном пространстве (при пробе с нитроглицерином), вмещающих в себя все вышеуказанные, значимые параметры кровотока. При этом суммарный показатель правильности классификации оказался очень высоким и составил: при пробе D. Celermajer – 100 %, а при пробе с нитроглицерином – 95 % ($p < 0,00001$).

Здесь необходимо подчеркнуть, что представленные выше дискриминантные уравнения применимы к больным сахарным диабетом 2 типа, который ассоциирован только с ИБС и артериальной гипертензией I и II степени. Важно также помнить, что в данной ситуации под депрессией функции эндотелия подразумевается падение уровня чувствительности последнего к индукции потоком, а поддисфункцией гладкой мускулатуры – сниженная реакция мышечного слоя плечевой артерии на действие нитроглицерина.

Принципы комплексной терапии. С учетом выявленных особенностей нарушенной гетерогенной функции эндотелия и гладкой мускулатуры у обследованных больных СД, была определена и последующая лечебная тактика.

Все пациенты с субкомпенсированным диабетом получали терапию в виде диеты и таблетиро-

ванных сахароснижающих препаратов, а больные с декомпенсированным течением заболевания находились на диете и инсулинотерапии.

В качестве сахароснижающих препаратов использовали диабетон (80 мг/сутки) и сиофор (500 мг/сутки). Последний препарат применяли больным при наличии у них ожирения II – III степени.

Инсулинотерапию больным с декомпенсированным течением сахарного диабета проводили, принимая во внимание уровень гликемии, время суток, количество предполагаемого потребления углеводов и физической активности пациентов [2, 5]. Из инсулиновых препаратов использовали актрапид МС или хумулин R (по 4 – 8 ед. в сутки).

При выборе лечебной тактики мы изначально отказались от применения лекарственных препаратов из группы β -адреноблокаторов. Учитывая негативное влияние β -адреноблокаторов на обмен глюкозы, липидов и периферическое кровообращение [3], препаратами выбора при лечении обследованных нами пациентов, были наиболее распространенные и доступные антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. При этом все пациенты получали ингибиторы АПФ, в виде каптоприла (25 мг/сутки) или эналаприла (10 мг/сутки), а больные с клиникой стенокардии напряжения – верапамил (80 мг/сутки). Комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных исследований повторяли через 3 и 6 месяцев лечения.

Результаты проведения комплексной терапии показали, что уже через три месяца лечения больных с ССД существенно возросла степень вазодилатации, вызванная индукцией потоком (на 1,6 %, $p < 0,05$), достигнув своей максимальной величины к шестому месяцу терапии. В этот же период в ответ на пробу D. Celermajer мы наблюдали восстановление средних, скоростных параметров кровотока и

Таблица 3

Влияние комплексного лечения на характер кровотока в плечевой артерии (D%) у больных с субкомпенсированным сахарным диабетом при пробах D. Celermajer и с нитроглицерином

Параметры	До лечения (n = 36)		После лечения			
			через 3 месяца (n = 34)		через 6 месяцев (n = 31)	
	Celermajer	Нитроглиц.	Celermajer	Нитроглиц.	Celermajer	Нитроглиц.
D	6,8 ± 0,05	13,9 ± 0,17	8,4 ± 0,34*	14,1 ± 0,42	9,43 ± 0,46*	15,5 ± 0,68*
Vps	88,9 ± 1,03	10,3 ± 0,84	84,4 ± 3,85	10,0 ± 1,4	80,6 ± 3,38*	9,85 ± 1,7
Ved	29,1 ± 1,56	-24,2 ± 0,87	58,4 ± 4,45*	-34,5 ± 2,2*	63,4 ± 4,08*	-46,4 ± 2,0*
Vvol	453 ± 7,7	42,5 ± 1,29	470 ± 26,8	53,4 ± 4,2*	493 ± 24,1	56,6 ± 3,4*
S/D	56,3 ± 2,7	36,9 ± 1,39	37,6 ± 2,44*	29,7 ± 3,6	29,7 ± 4,08*	25,5 ± 3,1*
PI	-6,78 ± 0,57	4,6 ± 0,18	-9,8 ± 3,55	5,02 ± 0,61	-10,2 ± 2,97	5,16 ± 0,53
RI	2,21 ± 0,18	4,34 ± 0,14	2,76 ± 0,66	4,39 ± 0,49	2,98 ± 0,74	4,41 ± 0,50

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с исходным состоянием.

Таблица 4

Влияние комплексного лечения на характер кровотока в плечевой артерии (D%) у больных с декомпенсированным сахарным диабетом при пробах D. Celermajer и с нитроглицерином

Параметры	До лечения (n = 25)		После лечения			
			через 3 месяца (n = 22)		через 6 месяцев (n = 22)	
	Celermajer	Нитроглиц.	Celermajer	Нитроглиц.	Celermajer	Нитроглиц.
D	5,9 ± 0,1	12,2 ± 0,2	6,75 ± 0,5	13,9 ± 0,95	9,06 ± 0,55*	14,0 ± 0,91*
Vps	104,2 ± 1,8	16,2 ± 0,93	92,6 ± 5,1*	14,3 ± 3,9	84,5 ± 4,36*	12,7 ± 3,6
Ved	16,2 ± 1,53	-16,4 ± 1,17	29,4 ± 6,1*	-28,5 ± 3,9*	43,5 ± 3,74*	-39,9 ± 4,7*
Vvol	426 ± 10,8	38,5 ± 1,34	431 ± 41	44,5 ± 9,4	458 ± 35	51,9 ± 7,8
S/D	-17 ± 2,12	38,8 ± 2,14	6,73 ± 3,57*	34,7 ± 7,2	32,6 ± 5,4*	26,3 ± 8,9
PI	0,14 ± 0,17	2,63 ± 0,12	-2,73 ± 1,68	3,16 ± 0,8	-5,96 ± 1,3*	4,93 ± 0,75*
RI	2,16 ± 0,18	3,72 ± 0,21	2,19 ± 1,53	3,93 ± 0,57	2,67 ± 1,87	4,16 ± 0,99

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с исходным состоянием.

Таблица 5

Влияние комплексного лечения на метаболические показатели у больных с субкомпенсированным сахарным диабетом

Параметры	До лечения (n = 36)	После лечения	
		через 3 мес. (n = 34)	через 6 мес. (n = 31)
Общий холестерол, ммоль/л	6,49 ± 0,79	5,78 ± 0,17*	5,43 ± 0,18*
ЛПВП, г/л	0,89 ± 0,04	0,97 ± 0,01*	1,03 ± 0,01*
ЛПНП, г/л	5,07 ± 0,12	4,85 ± 0,11	3,16 ± 0,1*
Триацилглицериды, ммоль/л	3,58 ± 0,19	2,36 ± 0,11*	2,12 ± 0,2*
Глюкоза, ммоль/л	7,28 ± 0,11	6,38 ± 0,26*	6,02 ± 0,18*
Базальный инсулин, мкЕд/мл	14,2 ± 1,46	8,54 ± 0,63*	7,28 ± 0,53*
Постнагрузочный инсулин, мкЕд/мл	25,8 ± 1,9	23,8 ± 1,29	18,5 ± 1,24*
Уровень HbA1c, %	6,93 ± 0,24	6,58 ± 0,15	6,13 ± 0,12*

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с исходным состоянием.

Таблица 6

Влияние комплексного лечения на метаболические показатели у больных с декомпенсированным сахарным диабетом

Параметры	До лечения (n = 25)	После лечения	
		через 3 мес. (n = 22)	через 6 мес. (n = 22)
Общий холестерол, ммоль/л	7,53 ± 0,51	6,38 ± 0,18*	5,17 ± 0,11*
ЛПВП, г/л	0,76 ± 0,02	0,83 ± 0,01*	0,95 ± 0,02*
ЛПНП, г/л	6,14 ± 0,19	5,88 ± 0,11	4,90 ± 0,17*
Триацилглицериды, ммоль/л	4,62 ± 0,17	3,76 ± 0,13*	3,12 ± 0,16*
Глюкоза, ммоль/л	8,17 ± 0,35	7,65 ± 0,45	6,38 ± 0,44*
Базальный инсулин, мкЕд/мл	17,2 ± 1,91	15,1 ± 1,73	8,6 ± 0,92*
Постнагрузочный инсулин, мкЕд/мл	28,0 ± 2,47	24,2 ± 2,38	19,7 ± 1,66*
Уровень HbA1c, %	7,53 ± 0,57	6,73 ± 0,17	6,24 ± 0,18*

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с исходным состоянием.

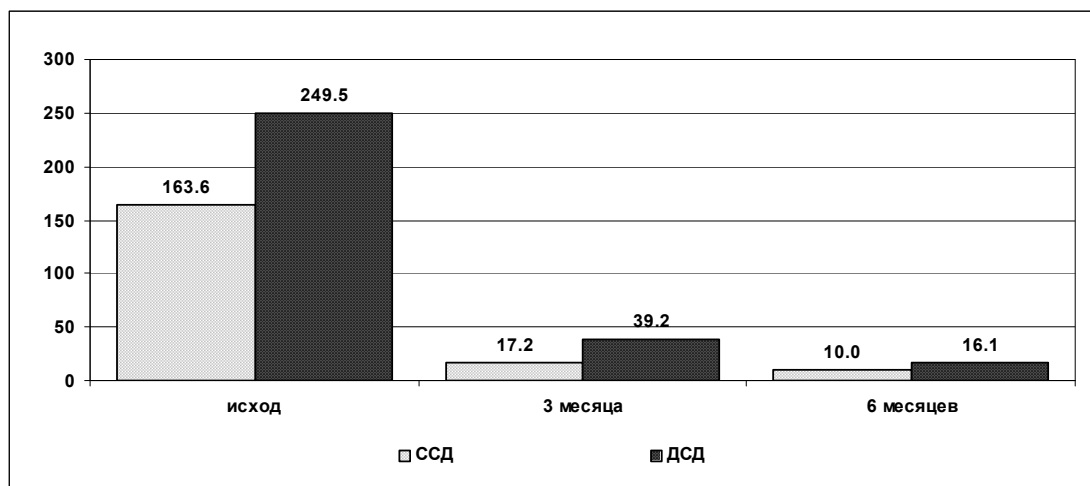


Рис. 2. Влияние комплексной терапии на динамику расстояний Махаланобиса (D^2 , усл. ед.) между группами больных СД и здоровыми лицами по данным дискриминантного анализа 6 наиболее информативных показателей кровотока в плечевой артерии при пробе D. Selermajer (во всех случаях в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,00001$).

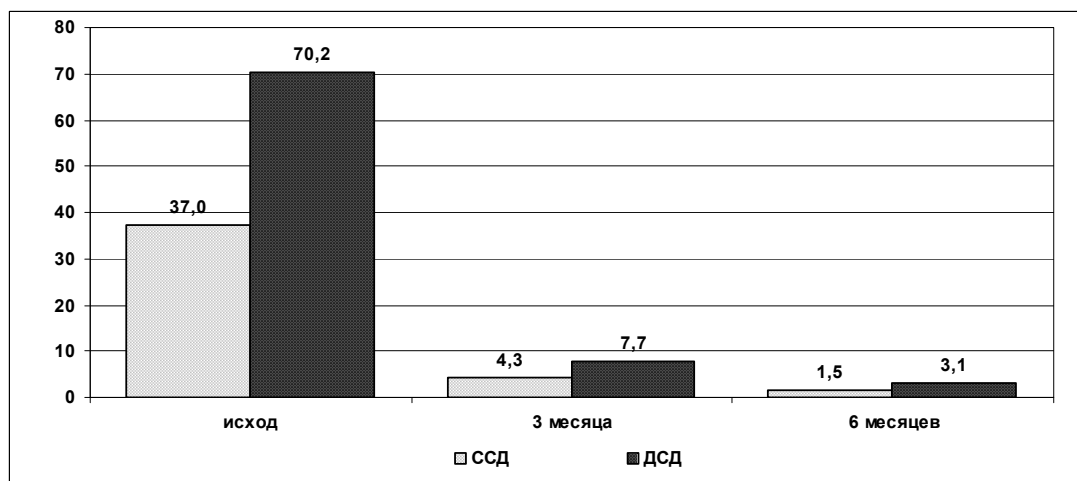


Рис. 3. Влияние комплексной терапии на динамику расстояний Махаланобиса (D^2 , усл. ед.) между группами больных СД и здоровыми лицами по данным дискриминантного анализа 4 наиболее информативных показателей кровотока в плечевой артерии при пробе с нитроглицерином (во всех случаях в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,00001$).

величины систолическо-диастолического отношения (табл. 3). Столь же существенно к шестому месяцу наблюдения изменялись средние величины параметров кровотока и при пробе с нитроглицерином.

Данные, приведенные в таблице 4, свидетельствуют, что выбранный нами комплекс лечебных мероприятий больным с ДСД, также способствовал положительной динамики восстановления гетерогенной вазодилатации, связанной как с индукцией потоком, так и с действием нитроглицерина. Наиболее выраженным это явление восстановления средних параметров кровотока наблюдалось, как и у больных с ССД, к шестому месяцу лечения.

Важно, что в процессе комплексного лечения больных СД происходило сопряженное восстановление изучаемых параметров углеводного и липидного обмена (табл. 5, 6). Однако динамика восстановления этих показателей у больных с ССД и ДСД была различной.

Так, если у больных с ССД к третьему месяцу лечения, наряду со снижением уровня ОХ, ТГ и нарастанием ЛПВП, снижался уровень гликемии и базального инсулина, то у больных с ДСД параметры углеводного обмена изменялись несущественно. Лишь только к шестому месяцу терапии все показатели липидного и углеводного обмена имели значительную разницу с исходными данными в обеих группах больных СД.

К этому времени у больных с ССД снизился конечный систолический объем сердца с $63,4 \pm 3,14$ мл до $54,6 \pm 2,21$ мл ($p < 0,05$), а у больных с ДСД — с $90 \pm 2,81$ мл до $66,3 \pm 2,89$ мл ($p < 0,05$). Кроме того, у последней группы больных улучшились средние показатели конечного диастолического объема (с $146 \pm 6,93$ мл до $127,6 \pm 6,3$ мл, $p < 0,05$) и глобальной сократительной функции сердца (с $44,2 \pm 1,66$ % до $52,8 \pm 1,32$ %, $p < 0,05$). Признаки гипертрофии левого желудочка сохранялись у всех обследован-

Таблица 7

Динамика распределения больных с субкомпенсированным сахарным диабетом по видам дисфункции эндотелия и гладкой мускулатуры плечевой артерии в процессе комплексного лечения и ее связь с уровнем гликемии у данных больных

Исходное состояние (n = 36)			Через 3 месяца (n = 34)			Через 6 месяцев (n = 31)		
Н	У	В	Н	У	В	Н	У	В
Функция эндотелия								
–	100% (36)	–	8,82% (3)	85,2% (29)	5,88% (2)	29,0% (9)*	71,0% (22)	–
Функция гладкой мускулатуры								
–	83,3% (30)	16,6% (6)	23,5% (8)*	61,7% (21)	14,7% (5)	64,5% (20)*	35,5% (11)	–
Уровень глюкозы								
до 5,5 ммоль/л			17,6% (6)*			29,0% (9)*		
свыше 5,5 ммоль/л			82,4% (28)			71,0% (22)		

Примечание: Н – функция в пределах нормы, У – умеренная дисфункция, В – выраженная дисфункция. В скобках: число больных; * – $p < 0,05$, χ^2 – Pearson's в сравнении с исходным состоянием.

Таблица 8

Динамика распределения больных с декомпенсированным сахарным диабетом по видам дисфункции эндотелия и гладкой мускулатуры плечевой артерии в процессе комплексного лечения и ее связь с уровнем гликемии у данных больных

Исходное состояние (n = 25)			Через 3 месяца (n = 22)			Через 6 месяцев (n = 22)		
Н	У	В	Н	У	В	Н	У	В
Функция эндотелия								
–	–	100% (25)	9,09% (2)	36,3% (8)*	54,5% (12)	27,3% (6)*	72,7% (16)*	–
Функция гладкой мускулатуры								
–	4% (1)	96% (24)	13,6% (3)	40,9% (9)*	45,4% (10)	45,4% (10)*	36,3% (8)*	18,3% (4)*
Уровень глюкозы								
до 5,5 ммоль/л			22,7% (5)*			31,8% (7)*		
свыше 5,5 ммоль/л			77,3% (17)*			68,2% (15)*		

Примечание: Н – функция в пределах нормы, У – умеренная дисфункция, В – выраженная дисфункция. В скобках: число больных; * – $p < 0,05$, χ^2 – Pearson's в сравнении с исходным состоянием.

ных больных при умеренной тенденции к снижению индекса массы миокарда. На шестой месяц лечения снизилось артериальное систолическое давление на 10,1 % у больных с ССД ($p < 0,05$) и 9,7 % у больных с ДСД ($p < 0,05$).

При изучении гетерогенной функции метаболической регуляции вазодилатации у больных сахарным диабетом, важно было выяснить, насколько они нормализуются под влиянием комплексной терапии. Дискриминантный анализ с использованием меры Махаланобиса (D^2) показал отчетливую динамику приближения наиболее информативных параметров кровотока больных с ССД и ДСД к лицам контрольной группы (рис. 2, 3). Вместе с тем, имеющиеся существенные дистанционные отличия (по параметрам D^2) от группы здоровых лиц указывают также и на то, что функции эндотелия и гладкой мускулатуры плечевой артерии восстанавливались до нормальных величин не у всех больных СД.

Для выявления характера распределения больных СД по видам дисфункции эндотелия и гладкой мускулатуры в динамике их лечения было проведено повторное вычисление коэффициентов дискриминации (F) с подстановкой в вышеуказанные дискриминантные, классификационные уравнения наиболее информативных данных кровотока, выявленных через 3 и 6 месяцев лечения. Результаты этих расчетов приведены в таблицах 7 и 8. Полученные данные свидетельствуют, что под влиянием комплексной терапии нормализация функции эндотелия у больных как с субкомпенсированным, так и с декомпенсированным сахарным диабетом наступала у одной трети больных. Восстановление эндотелиальной, метаболической регуляции дилатационных процессов было тесно сопряжено с восстановлением у них контроля за уровнем гликемии. Несомненно, адекватный контроль гликемии также способствовал улучшению функции гладкой мускулатуры сосудистой стенки, но это восстановление реактивных свойств мышечного

слоя сосуда в большей степени было обусловлено, по-видимому, терапией ингибиторами АПФ и верапамилом. На это указывает больший процент больных, у которых нормализовалась функция гладкой мускулатуры после шести месяцев лечения, чем больных с удовлетворительным контролем гликемии. Особенно это касается больных с ССД.

Таким образом, избранная нами комплексная терапия больных СД, ассоциированного с ИБС и артериальной гипертензией, включающая в себя лечебную диету, сахароснижающие препараты или инсулинотерапию, а также ингибиторы АПФ и селективный блокатор кальциевых каналов гладкомышечных клеток — верапамил, существенно улучшает функцию гетерогенной вазодилатации. Она оказывает положительный эффект на углеводный и липидный метаболизм, вызывает определенное улучшение сократительной функции сердца. Вместе с тем, наблюдения за больными показали, что восстановление у них эндотелиальной функции сосудов во многом зависит от характера контроля гликемии. Данные наших исследований демонстрируют, что сохраненный уровень глюкозы выше 5,5 ммоль/л у больных СД II типа с ИБС и артериальной гипертензией не приводит к полной ликвидации функциональных нарушений сосудистого эндотелия, что, несомненно, должно быть принято во внимание при индивидуальном подборе сахароснижающих препаратов и их дозировке. Кроме того, используемый нами комплекс лечебных мер, не вызвал нормализации среднего уровня антиатерогенной фракции — ЛПВП и уровня триацилглицеридов, особенно у пациентов с ДСД, что, вероятно, также обусловило наличие высокого процента больных, у которых сохранилась умеренная дисфункция как эндотелия, так и гладкой мускулатуры сосудов. Это обстоятельство диктует необходимость применять таким больным дополнительные меры терапевтического воздействия, направленные на нормализацию липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов / А.А. Александров // *Consilium medicum*. — 2001. — № 10. — С. 500–502.
2. Балаболкин М.И. *Диабетология* / М.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
3. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. — Томск: СТТ, 1998. — 656 с.
4. Лелюк В.Г. *Ультразвуковая ангиология* / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. — М.: Изд-во «Реальное время», 1999. — 288 с.
5. Особенности вазодилатационных реакций у больных сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / Я.В. Евсеева, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская и др. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2006. — № 4. — С.
6. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 215 с.
7. Endothelium-dependent dilation and their interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1468–1474.
8. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *Journal of Hypertension*. — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
9. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Cooh et. al. // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
10. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. S4–S19.