

ТАДТАЕВА НЕЛЛИ ЕФРЕМОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Владикавказ – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Басиева Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой.

Воробьев Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация - государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 14 апреля в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40), и на сайте www.sogma.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико - социальную проблему. По данным И.И. Дедова, в России 8 млн. человек или около 5 % всего населения, страдает СД, из которых на долю СД 2 типа приходится 90%.

При СД 2 типа в 70-80 % случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая предшествует развитию самого СД, и только у 30% больных артериальная гипертензия (АГ) развивается вследствие поражения почек. В основе частого сочетания АГ с СД 2 типа в большинстве случаев лежат общие патогенетические механизмы развития этих заболеваний – инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия. Значимость сочетания СД 2 типа и АГ заключается в сходном повреждающем действии этих заболеваний на органы-мишени, что способствует экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно результатам многоцентровых исследований, успешный контроль АД на уровне, не превышающем 130/80 мм.рт.ст., позволяет избежать быстрого прогрессирования сосудистых осложнений при СД и продлить жизнь пациента на 15-20 лет.

В настоящее время неоспоримым является участие эндотелия в развитии атеротромбоза, которое часто осложняет течение СД 2 типа. Дисфункция эндотелия (ДЭ), которую вызывают гиперхолестеринемия, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, курение, является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек. Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах сердечно – сосудистой системы побуждает к воздействию на эндотелий с целью профилактики сердечно – сосудистых осложнений. Коррекцию ДЭ наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно – сосудистых осложнений.

В связи с этим при изучении механизмов развития осложнений все больше внимания уделяется изучению артериальной стенки, включающему оценку состояния эндотелиального слоя. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия оценивается различными методами. При этом большим преимуществом пользуются неинвазивные методы оценки с применением проб реактивной гиперемии и нитроглицерин - индуцированной вазодилатации.

Цель работы: комплексное исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и некоторых показателей системного гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, а также определение их взаимосвязи для оптимизации мероприятий по ранней диагностике дисфункции эндотелия и профилактике сердечно – сосудистых катастроф.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние эндотелия по данным ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии: толщину комплекса интима/медиа (КИМ), исходный диаметр плечевой артерии (dПА), просвет плечевой артерии в систолу (ПСs) и диастолу (ПСd), потокзависимую вазодилатацию в систолу (%ПСs) и диастолу (%ПСd), начальную скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, относительный систолический прирост сосудов (ОСП).
2. Исследовать уровень оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.
3. Изучить динамику некоторых показателей гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда).
4. Исследовать особенности суточного ритма артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией с учетом наличия утолщения комплекса интима/медиа плечевой артерии.

5. Исследовать морфо – функциональные параметры миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.
6. Определить связь обнаруженных изменений с клинической симптоматологией заболеваний.

Научная новизна. Впервые осуществлено целенаправленное комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное исследование сосудистого эндотелия, суточного ритма артериального давления у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, что позволило выявить высокую частоту патологии сердечно-сосудистой системы, а также обнаружены выраженные нарушения функционального состояния эндотелия уже на ранних этапах заболевания.

Полученные результаты проведенных исследований показали увеличение КИМ, увеличение исходного диаметра ПА (dПА); при проведении пробы реактивной гиперемии и нитроглицерин-индуцированной вазодилатации было выявлено снижение просвета плечевой артерии как в систолу, так и в диастолу.

Впервые при определении содержания ЦЭК и уровня оксида азота (NO_x) и его стабильных метаболитов в сыворотке крови у больных СД 2 типа в сочетании с АГ наблюдается достоверное повышение в крови количества ЦЭК, а также различное содержание уровня NO , зависящие от степени тяжести СД, длительности и степени АГ, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции.

Изменения всех исследуемых показателей у больных СД 2 типа с АГ находятся в прямой зависимости от степени тяжести СД, длительности и степени АГ. Проведенные исследования позволят разработать пути профилактики поражений сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа и АГ.

Практическая значимость исследования. Результаты, полученные в ходе исследования, определили критерии ранней диагностики дисфункции сосудистого эндотелия у больных СД 2 типа в сочетании с АГ.

Комплексное исследование эндотелия посредством ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии с определением толщины комплекса интима/медиа (КИМ), (d ПА), (ПСs) (ПСd), (%ПСs)

(%PCd), начальной скорости кровотока, нитроглицерин - индуцированной вазодилатации в систолу и диастолу, ОСП; определение уровня оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК); показателей гемостаза (фактора Виллебранда), является обоснованным для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа и АГ.

Проведенное исследование способствует дальнейшей детализации представлений о дисфункции эндотелия, механизмах его развития при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии. Используемый комплекс исследований позволяет объективно оценить риск развития и эффективность профилактики сердечно – сосудистых осложнений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией развиваются значительные изменения функционального состояния эндотелия плечевой артерии.
2. У больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией определяется увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, а также нарушение NO – продуцирующей функции эндотелия, являющиеся маркерами эндотелиальной дисфункции.
3. Больным сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией необходимо исследовать уровень фибриногена и активность фактора Виллебранда, являющиеся предикторами гиперкоагуляции.
4. Изменения морфо – функциональных параметров миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией обусловлены тяжестью сахарного диабета, длительностью и степенью артериальной гипертензии.
5. У больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией наблюдаются нарушения суточного ритма артериального давления.
6. Больным сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией необходимо проводить комплексное лабораторно – инструментальное

исследование состояния эндотелия для предотвращения сердечно – сосудистых осложнений.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Республиканского эндокринологического диспансера. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России в лекционном курсе и при проведении практических занятий.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены на XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые – медицине», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (Владикавказ, 2014), на XXVIII международной научно – практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибирск, 2014).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней №1, №2, №3, №4, №5. По результатам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, включает главы: введение, обзор литературы, главы материалы и методы исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, в состав которого входят 197 источников, из них 87 работ отечественных и 110 работ зарубежных авторов. Диссертация включает 20 таблиц и 7 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели и задач было обследовано 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ в возрасте 35-77 лет (средний возраст составил $55,1 \pm 0,72$ лет), из них 56 человек мужчины

(57%), 42 человека - женщины (43%). Длительность СД составила $10,8 \pm 0,42$ лет, длительность АГ - $7,85 \pm 0,31$ лет.

Группу сравнения составили 30 больных с изолированной АГ, из них 13 мужчин (43,4%) и 17 женщин (56,6%). Средний возраст пациентов составил $52,5 \pm 1,3$ лет. Длительность заболевания данной группы составила в среднем $7,63 \pm 0,39$ лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, которые были обследованы для получения средних нормальных значений изучаемых показателей.

Критерии включения пациентов для участия в исследовании предполагали: установленный диагноз СД 2 типа (ВОЗ, 1998); установленный диагноз АГ в соответствии с критериями ВНОК, 2004г.

Легкое течение СД имели 38 больных (38,8%), среднюю степень – 47(48%) больных и тяжелую степень тяжести СД – 13 больных (13,2%).

В основной группе в зависимости от уровня артериального давления (АД) 1 степень АГ имели 27 человек (27,6%), 2-ую степень- 58 человек (59%) и 3-ю степень – 13(13,4%).

Наиболее часто отмечались жалобы на выраженную общую слабость 79,6%, на жажду – 68,4% и на онемение и зябкость в ногах – 63,3%, соответственно. У 48,9% больных наблюдались головные боли преимущественно при подъеме АД. У 37,8% больных отмечались боли в правом подреберье. Каждый второй почти жаловался на снижение остроты зрения - 43,9% , каждый третий на похудание - 30,6 % и каждый пятый на за грудиные боли- 18,4%.

Среди обследованных больных в основной группе длительность СД 2 типа до 5 лет диагностирована у 13,3% (13 человек), от 5 до 10 лет – 20,4% (20 человек) и 66,3% (65 человек) - более 10 лет. По длительности АГ до 5 лет составило 24,5% (24 человек), от 5 до 10 лет – 33,7% (33 человека) и более 10 лет была диагностирована у 41,8% больных (41 больного).

В группе сравнения преобладали больные по продолжительности АГ от 5 до 10 лет (46,7%), до 5 лет АГ диагностирована у 6 больных (20%), более 10 лет – у 10 больных (33,3%).

У части обследованных нами больных имелись сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто встречались стенокардия напряжения – у 38 больных (38,8%), постинфарктный кардиосклероз – у 32 больных (32,7%), хронический панкреатит – у 29 больных (29,6%), хронический холецистит – у 25 больных (25,5%), нарушения ритма сердца – у 18 больных (18,4%).

Кровь для исследования у обследованных больных и у лиц контрольной группы брали утром натощак в 8³⁰ -9⁰⁰ часов.

У всех больных определяли показатели функции эндотелия – уровень конечных метаболитов оксида азота (NO_x) – нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂) с помощью иммуноферментного анализатора Victor 2 фирмы Perkin Elmer; количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) методом Hladovec J. et al.(1978). Уровень фибриногена определяли методом Клаусса с помощью тест-системы "Количественное определение фибриногена" / FIBRINOGEN ASSAY; активность фактора Виллебранда (ФВ) с помощью набора реагентов фирмы «Ренам» на агрегометре Биола. Ультразвуковое и доплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992) проводили на аппарате General Electric Logiq 7 (США), оснащенную линейным датчиком с частотой 7,0 МГц. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24-26 часов с помощью аппарата суточного мониторирования Schiller MT-300 V1.12 (Швейцария). ЭХО-КГ исследование проводилось на аппарате General Electric Logiq 7 (США), с использованием датчика 2,5;3,5 МГц в М- модальном и двухмерном режиме в стандартных эхографических позициях.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка средней арифметической (m).

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, а также традиционно используемого критерия Стьюдента (t-критерия). Данные представлены в виде средних величин \pm ошибки средней ($M \pm m$), и считались достоверными при значении $p < 0,05$. Расчет корреляционной связи между исследуемыми показателями представлен в виде (r). Величина коэффициента корреляции определялась из расчета $r = 0,8 - 1,0$ сильная корреляционная связь; $0,6 < r < 0,8$ средняя корреляционная связь и $r < 0,4$ слабая корреляционная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При ультразвуковой локации стенки ПА в большинстве случаев имели неровный внутренний контур, выявлено неровное утолщение комплекса интима/медиа (КИМ), у 75% обследованных пациентов определялось нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои с наличием гиперэхогенных наложений.

При анализе данных функционального состояния эндотелия ПА в зависимости от длительности АГ (табл.№1) выяснилось, что показатель КИМ у больных СД 2 типа и АГ был значительно повышен по сравнению с больными с изолированной АГ и с КГ, нарастая по мере увеличения длительности АГ. Исходный диаметр ПА оказался также повышенным у больных обеих групп по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), что, вероятно, является результатом ремоделирования сосудов, и нарастал по мере увеличения длительности АГ. Обнаружено увеличение просвета ПА как в систолу (ПСс), так и в диастолу (ПСд), более выраженное у больных, имеющих длительность АГ больше 10 лет. Относительный систолический прирост (ОСП) оказался снижен у больных обеих групп по сравнению с КГ, что свидетельствует об увеличении жесткости ПА. При оценке потокзависимой вазодилатации наблюдалась достоверно меньшая вазодилатация как у больных СД 2 типа и АГ (%ПСс $M \pm m = 6,88 \pm 0,66\%$), так и у больных с изолированной АГ (%ПСс $M \pm m = 8,95 \pm 0,61\%$) по сравнению с КГ (%ПСс $M \pm m = 12,48 \pm 0,31\%$, $p < 0,001$).

Таблица №1 Показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в зависимости от длительности АГ

Показатель	Больные СД 2 типа и АГ (n=98)			Больные АГ (n=30)			КГ (n=30)
	<5 (n=24)	5-10 (n=33)	>10 (n=41)	<5 (n=6)	5-10 (n=14)	>10 (n=10)	
КИМ, мм	0,58±0,02**	0,62±0,01***	0,66±0,01	0,51±0,02**	0,55±0,02***	0,57±0,02####	0,45±0,01
Исх. d ПА, мм	4,46±0,09	4,64±0,14#	5,33±0,08****	4,35±0,2###	4,46±0,17	4,53±0,18****	4,27±0,12
ПСs, мм	4,29±0,09	4,33±0,09	4,59±0,07**	4,07±0,18	4,16±0,14	4,22±0,13**	3,78±0,08
ПСd, мм	4,02±0,09	4,33±0,09	4,36±0,07	3,93±0,19	4,01±0,15	4,1±0,13###	3,66±0,09
Нач. скорость кровот., м/с	0,57±0,02***	0,53±0,02	0,52±0,02	0,66±0,02***	0,63±0,02##	0,61±0,02####	0,68±0,004
Потокзав. вазодилат,% ПСs	9,48±1,69	8,25±0,98	6,88±0,66*	11,85±0,29	9,59±0,83	8,95±0,61*	12,48±0,31
Потокзав. вазодилат,% ПСd	10,12±1,86	9,14±1,16###	7,38±0,97####	12,5±0,18	10,97±0,59	9,05±2,52	13,03±0,33
НТГ- индуц. вазодилат., % ПСs	15,31±1,09	14,19±1,07	11,45±0,56****	16,83±1,37	15,94±1,14##	14,45±0,54****	18,88±0,44
НТГ- индуц. вазодилат., % ПСd	16,6±1,24	15,05±1,16###	12,7±0,6***	17,63±1,41	16,77±1,14	15,62±0,6***	19,81±0,55
ОСП	0,025±0,005	0,024±0,004	0,023±0,004	0,026±0,003	0,024±0,007	0,023±0,004	0,03±0,006

Примечание: *p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01, ****p<0,001 достоверность различий между группами больных; #p<0,05, ##p<0,02, ###p<0,01, ####p<0,001 достоверность различий между группами больных и здоровых.

При анализе функционального состояния эндотелия ПА в зависимости от степени тяжести СД выяснилось, что у больных СД 2 типа и АГ показатель КИМ достоверно был повышен даже при легком течении СД ($M \pm m = 0,60 \pm 0,01$ мм) и оказался наибольшим у больных с тяжелым течением СД ($M \pm m = 0,75 \pm 0,02$ мм, КГ $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$, $p < 0,001$). Исходный диаметр ПА оказался повышенным у больных основной группы с превалированием показателя у больных с тяжелым течением СД ($p < 0,001$). Обнаружено увеличение просвета ПА как в систолу, так и в диастолу более выраженное у обследованных больных с тяжелой степенью СД. Выявлено снижение начальной скорости кровотока, самые минимальные показатели которой наблюдались при тяжелой степени СД по сравнению с данными у здоровых лиц ($M \pm m = 0,49 \pm 0,03$ м/с, КГ $M \pm m = 0,68 \pm 0,004$ м/с, $p < 0,001$). Показатели потокзависимой вазодилатации в систолу и в диастолу при проведении пробы реактивной гиперемии были снижены у больных даже при легкой степени тяжести СД по сравнению с данными КГ. При этом при средней и тяжелой степенях показатели снижались, достигая минимальных значений при тяжелом течении. Уровень НТГ – индуцированной вазодилатации у больных СД как в систолу, так и в диастолу достоверно был снижен у всех больных, особенно при тяжелой степени тяжести заболевания ($p < 0,001$).

При исследовании состояния сосудодвигательной функции эндотелия ПА в зависимости от степени АГ выяснилось, что с увеличением степени АГ происходило утолщение КИМ у обследованных больных. Значительное утолщение КИМ наблюдалось при 3 степени АГ у больных первой группы, что достоверно превышал этот показатель по сравнению с данными КГ ($p < 0,001$). Толщина КИМ во 2 группе у больных с 3 степенью АГ незначительно отличалась от соответствующего показателя первой группы. Исходный диаметр ПА оказался также повышенным у больных в обеих группах, особенно при 3 степени АГ. Просвет ПА в систолу и в диастолу оказались повышенными у больных с 1 степенью АГ, достигая максимальных значений при 3 степени. У обследованных больных в ответ на проведение пробы с реактивной гиперемией показатели оказались достоверно сниженными ($p < 0,001$) по сравнению с данными, полученными у КГ.

Нитроглицерин - индуцированная вазодилатация в систолу и в диастолу достоверно была снижена у всех больных уже при 1 степени АГ, достигая минимальных значений при 3 степени АГ.

Результаты исследования показателей потокзависимой вазодилатации позволили выявить два вида реагирования ПА в ответ на проведение пробы реактивной гиперемии у больных. У 24% обследованных больных СД 2 типа в сочетании с АГ наблюдалась вазодилатация, что расценивалась как адекватная реакция. У 76% больных - патологическая реакция в виде вазоспазма в ответ на функциональную пробу (рис.1). У 73% обследованных больных с изолированной АГ наблюдалась вазодилатация, что расценивалась как адекватная реакция. У 27% больных обнаружено патологическое реагирование ПА (рис.2).

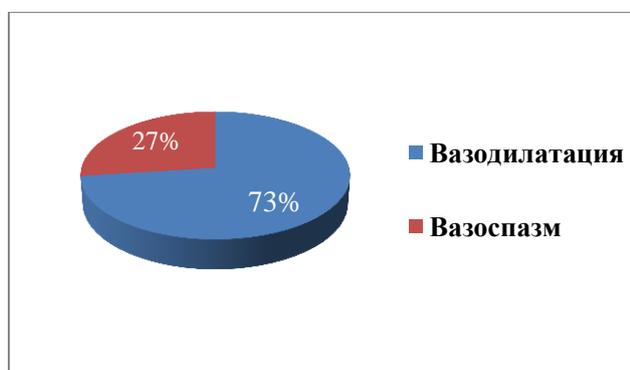
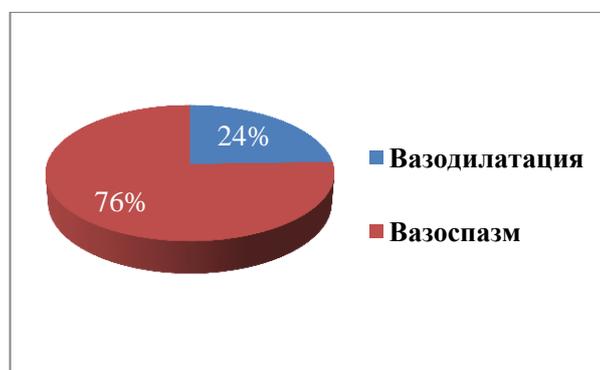


Рисунок 1. Больные СД 2 типа+АГ **Рисунок 2. Изолированная АГ**

Корреляционный анализ выявил наличие прямой связи между потокзависимой вазодилатацией и уровнем фибриногена ($r= 0,91$, $p<0,001$), между потокзависимой вазодилатацией и NO ($r=0,08$, $p<0,001$), а также наличие обратной связи между показателями потокзависимой вазодилатации и количеством ЦЭК, $r= - 0,09$, $p<0,001$, между показателями потокзависимой вазодилатации и САД $r= - 0,33$, $p<0,001$.

Таким образом, выраженность повреждения эндотелия с изменением его функционального состояния у больных СД 2 типа в сочетании с АГ зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ.

Значительное увеличение количества ЦЭК в сыворотке крови обнаружено у больных с длительностью АГ более 10 лет в обеих группах по сравнению с КГ, однако отмечалось превалирование показателей в основной группе. Достоверное увеличение количества ЦЭК наблюдается при легкой степени тяжести СД.

Значительное повышение обнаружено у больных, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В ходе исследования выяснилось, что содержание ЦЭК зависело от степени АГ. Значительное повышение количества ЦЭК выявлено при 3 степени АГ в обеих группах, особенно у больных СД 2 типа и АГ по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ (рис.3) показал наличие положительной корреляционной связи между количеством ЦЭК и NO ($r = 0,54$, $p < 0,001$); количеством ЦЭК и Е/А ($r = 0,26$, $p < 0,001$); количеством ЦЭК и вариабельностью САД дн. ($r = 0,24$, $p < 0,001$).

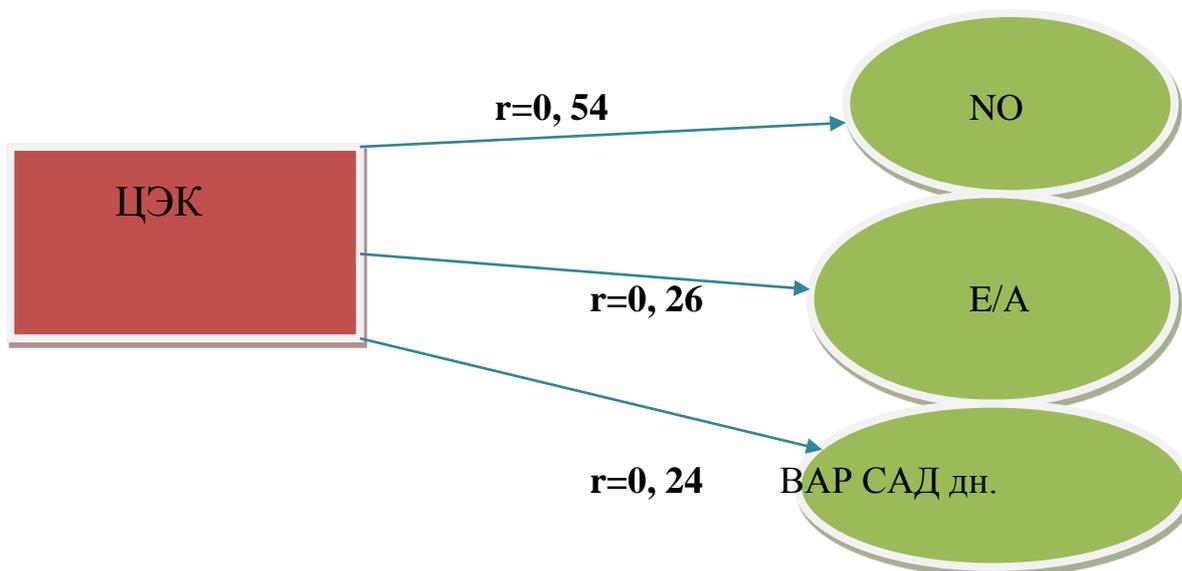


Рисунок 3. Корреляционные связи ЦЭК и некоторых показателей у больных СД 2 типа и АГ

При оценке NO – продуцирующей функции эндотелия у обследованных больных выявлено значительное отклонение показателей суммарного содержания нитратов NO_3^- и нитритов NO_2^- в плазме крови по сравнению с КГ. У значительного количества больных преобладало угнетение синтеза NO, вместе с тем отмечались лица с усилением синтеза NO.

Выявлено, что у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, а также у больных с изолированной АГ с длительностью АГ до 5 лет уровень NO в сыворотке крови значительно повышался. По мере нарастания длительности заболевания

наблюдалось понижение содержания NO, доходя до минимальных значений у пациентов с длительностью процесса более 10 лет.

(рис.4).

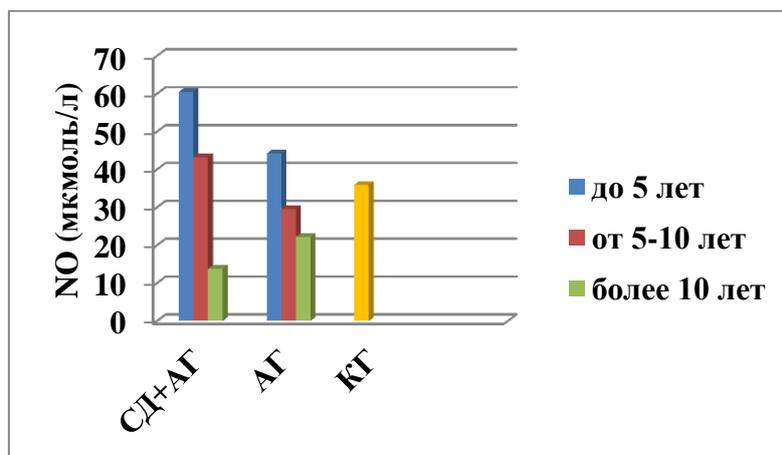


Рисунок 4. Уровень NO у обследованных больных в зависимости от длительности АГ

Достоверное уменьшение содержания NO в сыворотке крови наблюдается уже при легком течении СД ($p < 0,001$). Значительное его уменьшение обнаружено у больных со средним и тяжелым течением СД по сравнению с данными у лиц КГ ($p < 0,001$). Имеется прямая зависимость между содержанием NO в сыворотке крови и цифрами АД. Так, уровень NO оказался наиболее низким у больных, имеющих 3 степень АГ по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Однако у больных СД 2 типа с АГ отмечались более выраженные нарушения функции эндотелия.

В ходе исследования нами была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO и HbA1C ($r = 0,34$, $p < 0,05$); между NO и длительностью СД ($r = 0,31$, $p < 0,05$); между NO и уровнем фибриногена ($r = 0,22$, $p < 0,001$); а также обратные связи между NO и фактором Виллебранда ($r = -0,19$, $p < 0,001$); NO и возрастом больных ($r = -0,14$, $p < 0,001$).

Анализ данных содержания фибриногена в сыворотке крови выявил, что значительное увеличение уровня фибриногена в сыворотке крови обнаружено у больных с длительностью АГ более 10 лет в обеих группах по сравнению с КГ, однако отмечалось превалирование показателя в основной группе. Значительное повышение уровня фибриногена обнаружено у больных основной группы, имеющих

среднюю и тяжелую степени тяжести СД по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Как показало проведенное исследование, уровень фибриногена в сыворотке крови зависел от степени АГ. В обеих группах обнаружено увеличение уровня фибриногена уже при 1 степени АГ по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Достоверное повышение уровня фибриногена выявлено при 3 степени АГ в обеих группах, особенно у больных СД 2 типа и АГ по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p<0,001$).

Корреляционный анализ показал статистические корреляции уровня фибриногена с такими показателями, как возраст пациента ($r=0,25$, $p<0,001$), уровень систолического АД ($r=0,31$, $p<0,001$), уровень диастолического АД ($r=0,22$, $p<0,001$), а также с HbA1C ($r=0,26$, $p<0,001$).

Активность фактора Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови у обследованных больных статистически достоверно повышался с длительностью АГ до 5 лет, однако при давности заболевания более 10 лет повышение его активности было существенным, особенно у больных основной группы ($M\pm m=165,24\pm 1,38\%$, КГ $M\pm m=80,36\pm 2,33\%$, $p<0,001$). Анализируя активность ФВ в зависимости от степени тяжести СД, оказалось, что наиболее высокие показатели имели больные с тяжелым течением заболевания, наименьшие - больные с легким течением СД ($p<0,001$). В ходе исследования выяснилось, что активность ФВ была различна у больных, имевших различные степени АГ. Так минимальные значения выявлены были у больных с 1 степенью АГ в обеих группах. Значительное повышение ФВ выявлено при 3 степени АГ у больных СД 2 типа и АГ ($M\pm m=171,62\pm 1,42\%$) по сравнению с группой сравнения ($M\pm m=164,63\pm 2,73\%$) и с показателями у здоровых лиц ($M\pm m=80,36\pm 2,33\%$, $p<0,001$).

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между ФВ и толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,44$, $p<0,001$), ФВ и МЖП ($r=0,32$, $p<0,001$), ФВ и ДАД ($r=0,43$, $p<0,001$).

В ходе исследования выяснилось (табл.№2), что пациенты основной группы характеризовались более высоким уровнем САД как в дневные, так и в ночные часы по сравнению с группой сравнения ($p<0,001$). Индекс времени гипертензии позволяет оценить время повышения артериального давления в течение суток. Так пациенты СД 2 типа и АГ отличались достоверно более высокими показателями индекса времени ДАД в дневные ($p<0,01$) и ночные ($p<0,02$) часы по сравнению со второй группой. При анализе данных СМАД выяснилось, что пациенты основной группы отличались повышенной вариабельностью САД ночью ($p<0,01$).

Таблица №2 Показатели суточного профиля АД по данным СМАД у обследованных больных

Показатель	Больные СД 2 типа+АГ (n=60)	Больные АГ (n=25)
САД день, мм.рт.ст	150,14±1,04****	136,84±1,02****
ДАД день, мм.рт.ст	82,78±1,16	79,96±1,31
ПАД ср., мм.рт.ст.	66,38±1,33	56,88±1,31
ИВ САД день, %	36,1±0,74	33,92±0,84
ИВ ДАД день, %	29,04±0,71***	25,24±0,9***
ВАР САД день, мм.рт.ст	17,72±0,49	14,8±0,72
ВАР ДАД день, мм.рт.ст	11,14±0,52	10,28±0,38
САД ночь, мм.рт.ст	128,66±1,22	122,4±1,65
ДАД ночь, мм.рт.ст	76,22±1,19*	72,24±1,38*
ПАД ср., мм.рт.ст	52,44±0,95	50,16±1,16
ИВ САД ночь,%	43,26±2,49	37,88±1,5
ИВ ДАД ночь, %	28,28±1,14**	24,68±0,96**
ВАР САД ночь, мм.рт.ст	13,42±0,23	11,64±0,62
ВАР ДАД ночь, мм.рт.ст	6,84±0,22	6,48±0,28

Примечание:

* $p<0,05$, ** $p<0,02$, *** $p<0,01$, **** $p<0,001$ достоверность различий между группами больных

В зависимости от суточного индекса пациенты распределились следующим образом: в группе СД 2 типа и АГ количество больных «Dipper» составило 52%,

34% - «Non-dipper», 10% - «Over-dipper», 4% - «Night-peaker» В группе больных с изолированной АГ процент пациентов с нормальным значением суточного индекса АД -«Dipper» - составил 68%, 16% - «Non-dipper», 12% - «Over-dipper», 4% - «Night-peaker» (рис.5).

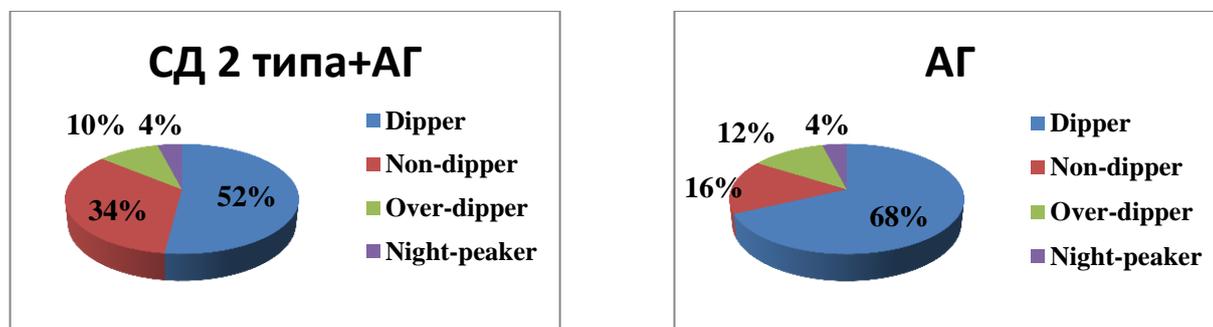


Рисунок 5. Распределение больных в зависимости от характера нарушений суточного ритма АД.

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между САД дн. и КИМ ($r=0,56$, $p<0,001$); САД дн. и возрастом больных ($r=0,31$, $p<0,001$); САД и гликемией натощак ($r=0,36$, $p<0,001$); ПАД н и HbA1C ($r=0,38$, $p<0,001$).

Анализ данных исследования морфо – функциональных параметров миокарда выявил, что пациенты с более длительным течением АГ отличались большими показателями массы миокарда ЛЖ как в основной группе, так и в группе сравнения, что характеризует прогрессирование миокарда ЛЖ с увеличением длительности АГ. Фракция выброса у больных первой группы оказалась значительно ниже по сравнению со второй группой ($p<0,001$) и уменьшалась с увеличением длительности АГ, что ассоциируется неблагоприятным прогнозом у пациентов СД 2 типа в сочетании с АГ. Конечный диастолический объем (КДО) оказался значительно повышенным в первой группе по сравнению с группой сравнения. Анализ морфо – функциональных параметров миокарда в зависимости от степени тяжести СД у больных СД 2 типа в сочетании с АГ показал, что фракция выброса была достоверно снижена у больных с тяжелым течением СД и оказался наибольшим у больных с легким течением ($p<0,001$). Диастолическая дисфункция (Е/А) оказалась наиболее выраженной у больных с тяжелым течением СД. Так у больных с легким течением СД Е/А составил $M\pm m=0,95\pm 0,04$, тогда как у больных с тяжелым течением Е/А

оказался в пределах $M \pm m = 0,79 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Выявлено увеличение КДО, достигая максимальных значений у больных с тяжелым течением СД. При анализе влияния степени повышения АД на состояние органов-мишеней выяснилось, что пациенты с более выраженной степенью АГ отличались достоверно большими показателями массы миокарда ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ, что свидетельствует о стимулирующей роли повышения АД на прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ. Фракция выброса достоверно была снижена у больных СД 2 типа и АГ, особенно при 3 степени АГ по сравнению с пациентами с изолированной АГ ($p < 0,001$). Значительное увеличение КДО и КСО отмечено у больных СД и АГ, достигая максимальных значений при 3 степени АГ ($p < 0,01$).

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между толщиной задней стенки ЛЖ и NO ($r = 0,27$, $p < 0,001$); МЖП и просветом ПА в систолу ($r = 0,24$, $p < 0,001$); МЖП и NO ($r = 0,38$, $p < 0,001$); КДО и длительностью СД ($r = 0,31$, $p < 0,001$); КДО и NO ($r = 0,31$, $p < 0,001$), а также отрицательной корреляционной связи между фракцией выброса и исходным d ПА ($r = - 0,46$, $p < 0,001$); МЖП и потокзависимой вазодилатацией в s ($r = - 0,22$, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости тщательного контроля уровня гликемии и цифр АД для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также выявления и предупреждения прогрессирования дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа в сочетании с АГ.

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией определяется дисфункция эндотелия в виде утолщения комплекса интима/медиа, увеличение диаметра плечевой артерии, снижение потокзависимой и нитроглицерин - индуцированной вазодилатации в систолу и в диастолу, а также снижение относительного систолического прироста.
2. Нарушения функционального состояния эндотелия находятся в прямой зависимости от степени тяжести сахарного диабета, длительности и степени артериальной гипертензии.

3. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией повышение в крови количества циркулирующих эндотелиальных клеток, а также нарушение метаболизма NO, являются проявлением эндотелиальной дисфункции.
4. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией повышение в крови уровня фибриногена и активности фактора Виллебранда зависят от степени тяжести сахарного диабета, длительности и степени артериальной гипертензии.
5. При суточном мониторинговании артериального давления наблюдается преобладание больных Non-dipper, что свидетельствует об усугублении нарушения суточного профиля у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. Определяется корреляционная связь между систолическим артериальным давлением и толщиной комплекса интима/медиа у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.
6. Имеющие корреляционные связи между морфо – функциональными параметрами миокарда и оксидом азота, свидетельствуют о влиянии дисфункции эндотелия на сердечно – сосудистую систему.
7. Наблюдаемые изменения маркеров повреждения эндотелия сосудов являются высокоинформативными для ранней диагностики дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с АГ в комплексное исследование целесообразно включать ультразвуковое исследование плечевой артерии с определением потокзависимой и нитроглицерин-индуцированной вазодилатации в систолу и в диастолу, что позволит диагностировать выраженность эндотелиальной дисфункции.
2. Больным с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с АГ можно рекомендовать исследование маркеров дисфункции эндотелия (NO, ЦЭК, фактора Виллебранда) для прогнозирования риска развития сердечно – сосудистых катастроф.
3. Раннее выявление изменений функционального состояния эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с АГ предвещает возможности профилактики сердечно – сосудистых осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тадтаева, Н. Е. Характеристика эндотелиальной дисфункции и суточного мониторирования артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева, В. В. Гапузов // **Современные проблемы науки и образования.** - 2014. - №2. – С.338. URL: <http://www.science-education.ru/116-12623>
2. Тадтаева, Н. Е. Коагуляционные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева // **Вестник уральской медицинской академической науки.** – 2014. - №1(47). – С.32-34.
3. Тадтаева, Н. Е. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при сахарном диабете 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2014. - №3(145).- С.109-113.
4. Тадтаева, Н. Е. Функциональное состояние эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева, А. Ю. Кехоева // XIII научная конференция молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – «Молодые ученые - медицине». – 2014.- С.286-290.
5. Тадтаева, Н. Е. Некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева, Э. А. Шавлохова и др. // XXVIII Международная научно – практическая конференция «Современная медицина: актуальные вопросы».- 2014. - №2(28). – С.30-39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- (АГ)- артериальная гипертензия
(ДЭ) – дисфункция эндотелия
(КИМ) - комплекс интима/медиа
(ОСП) – относительный систолический прирост
(ПА) – плечевая артерия
(ПСs) – просвет в систолу
(ПСd) – просвет в диастолу
(СД) – сахарный диабет
(ЦЭК) – циркулирующие эндотелиальные клетки
(NO) - оксид азота