

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Тадтаева Нелли Ефремовна**

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

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук,  
профессор Басиева О.О.

Владикавказ 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава I Дисфункция эндотелия – фактор риска сахарного диабета и сердечно – сосудистых осложнений (Обзор литературы)</b> .....	11
1.1. Эндотелий - «эндокринный орган» .....	11
1.2. Оксид азота и его функции.....	14
1.3. Состояние эндотелиальной дисфункции.....	16
1.4. Роль и значение эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете и артериальной гипертензии.....	17
1.5. Роль и значение фактора Виллебранда у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.....	21
1.6. Роль и значение фибриногена у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.....	24
1.6. Гликированный гемоглобин у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.....	26
<b>Глава II. Материалы и методы исследования</b> .....	29
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	29
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Метод определения оксида азота.....	35
2.2.2. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).....	36
2.2.3. Определение фактора Виллебранда.....	36
2.2.4. Методика определения уровня фибриногена.....	37
2.2.5. Мониторинг артериального давления за сутки.....	38
2.2.6. Ультразвуковое и доплерографическое исследование плечевой артерии (оценка вазомоторной функции эндотелия).....	39
2.2.7. Исследование морфо - функциональных параметров миокарда методом эхо-кардиографии (ЭХО-КГ).....	40
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	41

<b>Глава III. Результаты собственных исследований</b> .....	42
3.1. Клинические особенности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.....	42
3.2. Функциональное состояние эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией.....	46
3.2.1. Состояние сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии по данным доплерографического и ультразвукового методов у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией.....	46
3.3. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.....	57
3.4. Уровень оксида азота (NO) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.....	62
3.5. Уровень фибриногена в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.....	69
3.6. Активность фактора Виллебранда в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.....	71
3.7. Оценка показателей суточного профиля АД по данным суточного мониторирования артериального давления у обследованных больных.....	73
3.8. Морфо-функциональные параметры миокарда методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) у обследованных больных.....	76
<b>Глава IV. Обсуждение полученных результатов исследования</b> .....	83
<b>Выводы</b> .....	101
<b>Практические рекомендации</b> .....	102
<b>Список литературы</b> .....	103

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность артериального давления

ДАД – диастолическое артериальное давление

Е/А - диастолическая функция левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО - конечный диастолический объем

КИМ - комплекс интима/медиа

КСО - конечный систолический объем

dПА - диаметр плечевой артерии

ЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

NO – оксид азота

ОСП – относительный систолический прирост сосудов

ОТС - относительная толщина стенки левого желудочка

ПА – плечевая артерия

ПСs - просвет плечевой артерии в систолу

ПСd - просвет плечевой артерии в диастолу

ПСs % - потокзависимая вазодилатация в систолу

ПСd % - потокзависимая вазодилатация в диастолу

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СИ - суточный индекс

УО - ударный объем

ФВ - фактор фон Виллебранда

ЦЭК - циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭД – эндотелиальная дисфункция

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** 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% [34].

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 [3, 8, 14, 21, 26, 28, 62, 94, 159]. До 80% больных СД умирают в результате сердечно-сосудистых заболеваний, при этом на долю АГ приходится более 70% случаев. Повышение диастолического артериального давления (ДАД) на каждые 6 мм.рт.ст. увеличивает риск развития ИБС на 25%, риск развития инсульта – на 40% [74, 79, 80, 81, 82]. 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 [16, 31, 196].

В настоящее время неоспоримым является участие эндотелия в развитии атеротромбоза, которое часто осложняет течение СД 2 типа. Дисфункция эндотелия (ДЭ), которую могут вызывать 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 [15, 17, 100, 103, 139, 178, 191].

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 эндотелии [33].

Основным проявлением эндотелиальной дисфункции является снижение биологической активности оксида азота (NO) – основного медиатора, который высвобождается клетками эндотелия. NO является ключевым эндотелиальным фактором релаксации, играющим центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности, и высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ и механическом стрессе стенки сосудов. Недостаточная продукция оксида азота быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, а также к агрегации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию, что сопровождается развитием нарушений на уровне микроциркуляции [58, 102, 153, 183, 189].

При СД происходит нарушение баланса между системами коагуляции и фибринолиза, что обусловлено декомпенсацией углеводного обмена, инсулинорезистентностью, дислипидемией [41, 66]. У больных СД имеет место увеличение концентрации факторов коагуляции - таких, как фактора фон Виллебранда (vonWilliebrand), фибриногена, фактора VII и комплексов тромбин-антитромбин, особенно в связи с патологией крупных и мелких сосудов и с плохим контролем гликемии. В связи с этим увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови, наряду с повышением концентрации фибриногена, можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции и в то же время является маркером эндотелиальной дисфункции [63].

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.

Учитывая все вышесказанное, *целью* нашего исследования явилось 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.

Для решения поставленной цели были определены следующие *задачи*:

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, а также исследование морфо – функциональных параметров сердца 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<sub>x</sub>) 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 работы.***

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) (%ПСd), 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. Использованный комплекс исследований позволяет объективно оценить риск развития и эффективность профилактики сердечно – сосудистых осложнений.

### ***Внедрение результатов работы.***

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Республиканского эндокринологического диспансера. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней

№2 ГОУ ВПО СОГМА Минздрава России в лекционном курсе и при проведении практических занятий.

***Основные положения, 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.

***Структура диссертации***

Диссертация состоит из 121 страниц компьютерного текста, и включает введение, обзор литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации и указатель литературы, содержащего 87 работ отечественных и 110 работ зарубежных авторов, иллюстрирована 20 таблицами и 7 рисунками.

# Глава I ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ – ФАКТОР РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эндотелий - «эндокринный орган»

На протяжении многих лет сосудистый эндотелий считался лишь барьером, который отграничивает кровь от околососудистого русла. Однако со временем появилось все больше данных о том, что он играет активную роль в регуляции клеточного обмена, гемостаза, доставки питательных веществ и сосудистого тонуса, т.е. оказывает плеiotропные эффекты. Клетки эндотелия являются высоко активными и играют ключевую роль во многих физиологических функциях, включая контроль над тонусом сосудов, транспортом клеток крови, выживаемостью, балансом в системе гемостаза, проницаемостью, пролиферацией, врожденным и приобретенным иммунитетом [12, 13, 71, 132].

Полагают, что эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Согласно данной гипотезе, неактивные эндотелиальные клетки обладают антиадгезивным, антикоагулянтным и сосудорасширяющим фенотипом, тогда как активированные – проадгезивным, прокоагулянтным и сосудосуживающим эффектами. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию медиаторов воспаления и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и/или активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина (прокоагулянтный фенотип).

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов было опубликовано в журнале «Nature» в 1980г. в статье Fuzchgott и Zawadzki. Авторы обнаружили способность изолированной артерии менять самостоятельно свой мышечный тонус в ответ на ацетилхолин без участия нейрогуморальных механизмов. Главная заслуга в этом отводилась клеткам

эндотелия, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган», посредством которого осуществляется связь между кровью и тканями в критических ситуациях [127].

Эндотелиальные клетки, выполняя разнообразные функции, представляют конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, формирующего гемодинамические реакции [20, 168].

Сегодня выделяют следующие функции сосудистого эндотелия [18]:

1. Высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), ангиотензина I (и, возможно, ангиотензина II), простациклина, эндотелина, тромбоксана.

2. Препятствие гемокоагуляции и участие в фибринолизе за счет тромборезистентной поверхности эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует адгезии последних к стенке сосуда), синтез оксида азота и простациклина, тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина.

3. Секреция интерлейкина- I.

4. Экспрессия на поверхности клеток эндотелия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

5. Регуляция роста гладкомышечных клеток: синтез гепариноподобных ингибиторов роста, синтез эндотелиального фактора роста.

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний: сохранение целостности эндотелия для вазодилатирующих стимулов (ацетилхолина).

Эндотелий - это активный орган между кровью и тканями, нарушение функций которого является обязательным компонентом патогенеза многих сердечно - сосудистых заболеваний (при гипертонии, ИБС, атеросклерозе), эндотелий участвует также в воспалительных реакциях, сахарном диабете, сепсисе и т.д.[10, 25, 37, 41, 62, 116, 137, 143, 166].

При помощи секреции активных веществ, которые вырабатывает эндотелий, осуществляется регуляторное воздействие на стенки сосудов (табл. №1) [32].

**Таблица №1 Вазоактивные факторы.**

<b>Вазодилататоры</b>	<b>Вазоконстрикторы</b>
Оксид азота NO	Эндотелин
Э – фактор гиперполяризации	Ангиотензин 2
Натрийуретический пептид С	Тромбоксан А 2
Простациклины	Простагландины G2, H2
<b>Модуляторы/ Медиаторы роста</b>	
<b>Способствующие</b>	<b>Ингибиторы</b>
Радикалы супероксидные	Оксид азота NO
Эндотелин	Простациклины
Ангиотензин 2	Натрийуретический пептид С
Фактор роста тромбоцитарный	
Фактор роста инсулиноподобный	
Фактор роста Р трансформирующий	
Фактор роста фибробластов	
<b>Модуляторы воспаления</b>	<b>Медиаторы воспаления</b>
Супероксидные радикалы	Оксид азота
Фактор некроза опухоли Альфа	Активаторы и ингибиторы фибринолиза
Антитромботические и протромботические факторы	Активатор тканевой плазминогена
Тромбомодулин	Ингибитор тканевого активатора плазминогена 1
Фактор Виллебранда	
Гепарин – сульфат протеогликан	
<b>Адгезия лейкоцитов</b>	
Е и Р– селектины, молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM -1) внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM -1)	

Среди множества биологически активных веществ, которые вырабатываются эндотелиоцитами, пристального внимания требует оксид азота (NO) или эндотелиальный фактор релаксации.

## **1.2. Оксид азота и его функции**

Многие вазоактивные вещества, действуя через рецепторы на поверхности эндотелия, увеличивают продукцию и высвобождение NO [137].

Оксид азота образуется в эндотелиоцитах из L- аргинина под действием фермента NO - синтетазы при участии ряда кофакторов. Имеются два уровня секреции NO – базальный и стимулированный. Тонус сосудов в покое поддерживается постоянной базальной секрецией, различные химические вещества, такие как ацетилхолин (АХ), АТФ, брадикинин, оказывающие свое действие через рецепторы, а также гипоксия. Механическая деформация, напряжение сдвига вызывают так называемую стимулированную секрецию NO и увеличивают синтез этого вещества. В обеспечении рецепторопосредованной секреции участвует система вторичных мессенджеров, так называемых G- протеинов. Предпринимаются попытки определения типа мессенджеров, которые участвуют в увеличении синтеза NO при изменении кровотока [189]. Стимулированная секреция требует увеличение содержания внутриклеточного кальция. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического ГМФ (цГМФ) в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, что обуславливает расслабление сосудов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие клеток и тормозит активность макрофагов и тромбоцитов [150, 187]. Благодаря способности к стабилизации, NO выполняет большое количество не только аутокринных, но и паракринных функций. Стабилизация NO происходит при включении его в комплексы, которые в дальнейшем постепенно могут высвобождать NO. В тканях такие NO- содержащие комплексы образуют физиологически активное депо NO

[64, 103], начинающееся при повышении содержания NO в организме независимо от причины вызвавшей его.

NO является одним из известных мощных вазодилататоров. За счет того, что сосуды с меньшим диаметром синтезируют больше NO, чем крупные, NO регулирует сопротивление периферических сосудов, а также артериальное давление и распределение в сосудах кровотока [92, 126,]. За счет ингибирования синтеза эндотелина-1 оксидом азота происходит регуляция базального тонуса системных сосудов, а также сосудов сердца и легких [145], а также ограничение высвобождения из симпатических нервных окончаний норадреналина [155]. На сократимость миокарда NO оказывает отрицательное инотропное действие, а также вызывает регуляторную реакцию кардиомиоцитов на адренергические и холинергические стимулы [146, 195].

NO оказывает антиатеросклеротическое действие за счет торможения пролиферации гладкомышечных клеток, т.к. замедляет утолщение стенок сосудов, а также образование неоинтимы при гиперхолестеринемии [197].

Благодаря способности ингибировать синтез и экспрессию молекул адгезии и цитокинов, которые моноциты привлекают к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, NO оказывает противовоспалительное действие.

NO способствует торможению агрегации и адгезии тромбоцитов, а также эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия [172].

Наконец, благодаря способности увеличивать синтез антиоксидантных ферментов, NO обладает мощным антиоксидантным эффектом [175], влияя на активность антиоксидантов, простагландинов и белков теплового шока HSP 70, предупреждать активацию ядерного фактора транскрипции NF $\kappa$ B, индуцирующего экспрессию белков, вызывающих нарушение в системе гомеостаза и повреждение эндотелия.

### 1.3. Состояние эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, миграции клеток крови в сосудистую стенку, пролиферацию и сосудистый тонус. Дисфункцией принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [39, 105].

Эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основные проявления которого следующие:

1. Нарушение биодоступности NO (считается, что именно оно играет ключевую роль в наступлении дисфункции эндотелия): подавление экспрессии/инактивации эндотелиальной NO – синтазы и снижение синтеза NO; уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток плотности к образованию NO; повышение деградации NO.
2. Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток.
3. Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина -1, а также других вазоконстрикторных субстанций.
4. Нарушение целостности эндотелия и появление участков интимы, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что нейрогормоны, минуя эндотелий и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

При воздействии различных патологических факторов функциональная перестройка эндотелия проходит несколько стадий:

*первая стадия* – повышение активности эндотелиоцитов;

*вторая стадия* – нарушение баланса секреции между вазопрессорами и вазодилататорами. На этой стадии нарушается барьерная функция эндотелия, что приводит к повышению его проницаемости для различных компонентов плазмы;

*третья стадия* – происходит истощение клеток эндотелия, что приводит к их гибели и замедленным регенераторным процессам в нем.



При многих заболеваниях (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия) возникает эндотелиальная дисфункция. Важная роль в инициации повреждения эндотелия отводится оксидантному стрессу, при котором происходит накопление внутри клеток свободных радикалов. Последние в свою очередь оказывают неблагоприятное влияние на функцию и целостность клетки [36, 40, 46, 47, 86, 130, 166, 176, 190].

#### **1.4. Роль и значение эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете и артериальной гипертензии**

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет существенную роль в патогенезе многих сердечно - сосудистых заболеваний, в том числе АГ [84, 163]. Ранее ЭД рассматривали как один из важнейших факторов [134], но в настоящее время стало известно, что формирование АГ не только связано с утратой адекватного контроля над состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия [11, 45, 60, 78, 101].

Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных АГ не однозначны.

В качестве примера исследований, не обнаруживших признаки дисфункции эндотелия периферических сосудов, можно привести работу S. Laurent и соавт. [157]. Между больными АГ и людьми с нормальными цифрами АД после создания пробы реактивной гиперемии, не было выявлено различий в изменении диаметра сосудов. При использовании различных стимулов, приводящие к расширению сосудов, J. Cockcroft и соавт. [140] также обнаружили нормальную функцию эндотелия у пациентов с АГ.

Правда, имеется значительно больше работ, констатирующих определенные изменения в сосудодвигательной функции эндотелия. Во время окклюзионной плетизмографии [88, 90, 117] при помощи ультразвуковом исследовании [140] обнаружено достоверное снижение

тонуса периферических артерий у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми людьми. Выявлена также положительная связь между сосудистым сопротивлением периферических сосудов, уровнем АД и толщиной эндотелия сонных артерий [190]. Исследования индуцированного АХ изменения тонуса периферических артерий у больных АГ в сравнении с группой здоровых с введением ингибитора NO-синтетазы и ингибитора циклооксигеназы с помощью венооклюзионной плетизмографии показали отсутствие влияния L-NMMA на усиление кровотока. При введении АХ на фоне индометацина происходило значительное усиление кровотока, а также восстанавливалась реакция на L-NMMA. Видимо, секреция NO у больных АГ угнетается, а синтез вазоконстрикторных агентов – увеличивается [110]. Такие изменения эндотелиальной функции происходят с возрастом. У больных АГ эти процессы, вероятно, могут начаться раньше [35, 138, 147]. Реакция периферических резистивных сосудов на введение экзогенных нитратов также у больных с АГ была сниженной, и зависела от выраженности гипертонии [42, 185].

У пациентов с АГ изменения найдены и в коронарных артериях. Отсутствовал адекватный ответ на повышение потребности миокарда в кислороде, несмотря на большее значение «двойного произведения», степень дилатации коронарных сосудов на стимулы снижена по сравнению с таковой у здоровых людей [151, 152]. При введении АХ в коронарные артерии больным без атеросклероза у больных АГ выявлена существенно более выраженная вазоконстрикция [121]. Отмечена значимая обратная корреляция между уровнем среднего АД на момент исследования и степенью прироста коронарного кровотока (более выраженная вазоконстрикция регистрировалась у пациентов с наиболее высоким АД) [89].

У части пациентов с АГ, не имеющих ангиографических признаков атеросклероза и гипертрофии левого желудочка, нагрузочный тест с добутамином сопровождается повышением ишемических изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ. При сравнении групп с

положительным и отрицательным результатами выявлены достоверное снижение вазодилатации и увеличение периферического сопротивления в первой группе. После лечения каптоприлом в течение года эти различия нивелировались, перестали регистрироваться изменения конечной части желудочкового комплекса при проведении добутаминового теста [160]. Полагают, что в этом случае положительный результат добутаминового теста – следствие эндотелиальной дисфункции мелких сосудов.

Несомненно, что компенсаторное изменение функции периферических перистальтических насосов при нарушении метаболизма в тканях формируется намного раньше, чем происходит повышение АД. Эту дисфункцию между периферическим и центральным насосом в системе большого круга кровообращения отражает тест определения эндотелийзависимой вазодилатации. Этот тест в рамках инвазивных и неинвазивных вмешательств *in vivo* отражает функцию периферических, перистальтических насосов и нарушение локальной регуляции кровообращения как наиболее раннюю компенсацию гипоксии и нарушенных процессов метаболизма на уровне паракринных сообществ клеток путем повышения локального гидравлического давления. Определение теста эндотелийзависимой вазодилатации является наиболее ранним, неспецифичным тестом, свидетельствующим о формировании афизиологических процессов на уровне клеток [75].

Эндотелиальная дисфункция является иницирующим моментом в тромбогенезе и ремоделировании сердца [133]. Однако существует и противоположное, хорошо аргументированное мнение: АГ может стимулировать продукцию вазоактивных веществ, которые в свою очередь способствуют увеличению плазменного пула цитокинов и факторов роста, что приводит к избыточной продукции внеклеточного матрикса и нарушению функции эндотелия. Таким образом, ремоделирование сосудов и дисфункция эндотелия - это две стороны одного и того же процесса, тесно связанные между собой [147, 177].

Возможные механизмы нарушения эндотелиальной функции при разных типах СД подробно описаны в обзоре L. Sobrevia и G. Mann [171]. В снижении эндотелийзависимой вазодилатации участвуют повышение образования супероксидных радикалов и чрезмерная активность протеинкиназы C, что по-видимому, связано с гипергликемией. В результате эндотелий сосудов теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров, наряду с этим достоверно увеличивается уровень вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Кроме всего, гипергликемия усиливает выработку ферментов, участвующих в синтезе коллагена, а также задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток [48]. Так как главным патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений у больных СД 2 типа является гипергликемия, жесткий контроль гликемии рассматривается, как вполне закономерная мера профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений. По результатам Британского рандомизированного исследования UKPDS [55, 95], к достоверному снижению частоты микрососудистых осложнений ведет интенсивный контроль гликемии, в то время как частота макрососудистых осложнений не отличается от группы общего контроля. В рамках UKPDS не проводилась коррекция и оценка постпрандиальной гипергликемии, но результаты этого исследования определили интерес к данному показателю. Постпрандиальная гипергликемия, как установлено, ассоциирована с развитием сердечно - сосудистых осложнений и является ранним признаком СД 2 типа. Воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется с помощью генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и бурного усиления оксидантного стресса [38, 93, 101, 174].

Таким образом, ЭД является серьезным фактором, который ухудшает прогноз и отягощает течение СД и АГ. Происхождение ЭД до конца не изучено, однако исследователи единодушны в ее прогностической значимости.

## **1.5. Роль и значение фактора Виллебранда у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.**

У больных СД, особенно у тех, кто плохо контролирует уровень глюкозы крови, имеет место повышенный риск тромбообразования [53, 99]. У этих пациентов тромбоциты отличаются повышенной активностью и большой способностью к агрегации, активируя образование тромботических масс [142]. В настоящее время существует общепринятое мнение, что у больных СД более часто, чем в целом в популяции, развивается распространенный атеросклероз магистральных артерий [123, 170, 181].

По современным представлениям клиническое течение и индивидуальный прогноз развития СД также зависят от степени распространенности и выраженности сосудистых расстройств [61, 98]. Большинство больных СД погибают от сердечно – сосудистых осложнений. При наличии СД гораздо более часто встречается поражение 2 и 3 артерий сердца и более редко – 1 артерии, чем в его отсутствие [194]. В то же время возникающий при СД атеротромбоз по своей структуре не отличается от того, который развивается у лиц без СД, но протекает более агрессивно. Причины столь агрессивного течения атеротромбоза при СД точно не известны. Предполагают, что свой вклад в его развитие вносят и гипергликемия, и АГ, и повышенная агрессивность тромбоцитов, и нарушения коагуляционных и фибринолитических свойств крови [69]. В работе С.Khawahd et al. было показано, что чем менее удовлетворительны показатели углеводного обмена, тем выраженнее нарушения в системе гемостаза.

Важная роль в развитии артериальных тромбозов принадлежит тромбоцитам. При СД они отличаются повышенной чувствительностью к индукторам агрегации. У больных СД наблюдаются более активная агрегация тромбоцитов в ответ на индукцию аденозиндифосфата (АДФ), чем у здоровых [54]. Предполагают, что это происходит без влияния инсулина.

Повышенная активность кровяных пластинок обеспечивается усиленной мобилизацией кальция, активацией цикла арахидоновой кислоты, а также увеличением количества ряда рецепторов на поверхности мембран. При полной компенсации углеводного обмена снижается активность прокоагулянтного звена гемостаза, однако функция тромбоцитов не нормализуется [52, 54].

У больных СД соотношение между свертывающей и антисвертывающей системами поддерживается несколькими механизмами [15, 37, 62]. Гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов у больных СД ведут к АГ, гликемическим и липидемическим нарушениям с проявлениями повреждений сосудов [15, 33, 62]. Так, у больных СД, особенно при повреждении эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистых нарушениях и при неудовлетворительной гипогликемической терапии наблюдается рост активности ряда компонентов свертывающей системы, включая вырабатываемый эндотелием фактор Виллебранда [107, 129, 162].

Основным субэндотелиальным белком, благодаря которому осуществляется адгезия тромбоцитов к субэндотелию, является фактор Виллебранда (ФВ).

ФВ – один из важнейших маркеров повреждения эндотелия, источниками продукции которого при СД могут являться клетки, вовлеченные в иммунологические реакции, такие как эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты. ФВ является адгезивным гликопротеином, имеющим мультимерную структуру, который играет важную роль в системе гемостаза. Он обеспечивает начальную адгезию и плотную фиксацию тромбоцитов к субэндотелию, особенно в условиях высокого сдвигающего стресса, облегчает связывание VIII фактора свертываемости с тромбоцитарной мембраной и регулирует его плазменный уровень (Bloom A.L., 1990).

ФВ синтезируется исключительно сосудистыми эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Эндотелиальные клетки способны выделять ФВ как в направлении субэндотелия, где он связывается с элементами соединительнотканного матрикса, так и в кровотоки, где часть его циркулирует в связанном с VIII фактором виде. Таким образом, основными местами хранения ФВ в организме являются субэндотелий и секреторные оргanelлы эндотелиальных клеток (тельца Вейбеля - Палладе). Плазменный пул ФВ имеет преимущественно эндотелиальное происхождение. Тромбоцитарный пул ФВ происходит в основном из мегакариоцитов и не обменивается с плазменным, выделение тромбоцитарного ФВ происходит только при активации тромбоцитов. Секретция фактора из телец Вейбеля – Палладе происходит под действием различных физиологических агонистов, таких как физическая нагрузка, адреналин, тромбин, гистамин, активные производные кислорода, гипоксия и лейкотриены (Ewenstein B.M., 1997).

По данным исследования ARIC, отрицательная корреляция уровня ФВ отмечалась с потреблением алкоголя, физической активностью и холестерином ЛПВП (Conlan M. G. et al., 1993). По данным этого же исследования, уровни ФВ были выше у женщин, чем у мужчин, у представителей африканской расы выше, чем у европейцев и повышались с возрастом. Повышенные уровни ФВ связаны с тромботическими событиями. Выход больших количеств ФВ в кровь обусловлен гиперфункцией или повреждением эндотелия. Избыточные уровни ФВ в крови описывались у пациентов с ИБС и факторами риска атеросклероза, включающим СД, гиперинсулинемию и ожирение, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию (Conlan M. G. et al., 1993 ; Blann A. D. et al., 1996), АГ (Lip G.Y. et al., 1997). По данным проспективного исследования (Blann A. D. et al., 1997), было обнаружено, что повышенный плазменный уровень ФВ является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с атеросклерозом или его факторами риска, особенно у пациентов, перенесших ИМ.

Рядом исследователей отмечено повышение фактора Виллебранда при артериальной гипертонии [193], особенно в сочетании с микроальбуминурией [148]. Правда, Verhaar [161] с соавторами нашел увеличение фактора Виллебранда лишь у пациентов со злокачественной гипертонией. В то же время у больных с эссенциальной и почечной гипертензией такого повышения отмечено не было, что авторы объясняют отсутствием распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов.

В эксперименте в ответ на изменение напряжения сдвига секреция ФВ увеличивалась за счет экзоцитоза телец Weibel-Palade без ускорения его синтеза [125]. G.Y.H. Lip и A. Blann совместно описали достоверное повышение уровня фактора Виллебранда и Р-селектина (адгезивная молекула, возможный маркер активности тромбоцитов) при гипертонической болезни и показали отсутствие влияния нормализации АД на вышеупомянутые параметры [182], что противоречило результатам их более ранних работ [193]. Vaziri ND и колл. обследовали 29 мужчин с артериальной гипертензией в сравнении с группой добровольцев, сопоставимой по возрасту и обнаружили, что уровень фактора Виллебранда был достоверно выше в группе пациентов с АГ ( $p < 0,02$ ) в сравнении с контрольной и положительно коррелировал с диастолическим артериальным давлением ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,02$ ), индексом массы миокарда левого желудочка и толжиной ЗСЛЖ и МЖП ( $r = 0,34, 0,43, \text{ и } 0,34$ , соответственно;  $p < 0,05$ ) [108].

### **1.6. Роль и значение фибриногена у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией**

В большинстве исследований, посвященных изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2 типа, было обнаружено увеличение уровня фибриногена плазмы крови. Высокий уровень фибриногена связан с риском развития макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом (Kannel W.B., Ganda O.).



Asang N. и соавт. выявили увеличение уровня фибриногена в среднем на 100 мг/дл у пациентов с СД в сравнении с контрольной группой, при этом уровень фибриногена увеличивался с увеличением давности заболевания.

В работе Nakag-Icindic et al. было обнаружено одинаковое повышение уровня фибриногена в группе больных СД 2 типа с метаболическим и без метаболического синдрома.

В исследовании Kozek et al. была обнаружена прямая взаимосвязь между уровнем HbA1C и фибриногеном. Corrado et al. в своей работе выявили прямую корреляционную связь между уровнем фибриногена и степенью утолщения комплекса интима–медиа сонной артерии у пациентов с СД, тем самым повышение уровня фибриногена может рассматриваться, как независимый прогностический фактор поражения сосудов. В шестилетнем исследовании ARIC было подтверждено, что СД является протромботическим состоянием, и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений связано с повышением уровня фибриногена (A. Folsom et al.).

В Rotterdam Study не было обнаружено разницы в уровне фибриногена в группе больных СД 2 типа и в группе контроля. После поправки на пол, возраст, ОТ/ОБ, ИМТ было выявлено увеличение уровня фибриногена у пациентов, получающих инсулинотерапию. Данные результаты могут быть связаны с худшим метаболическим контролем у этой группы больных [7].

У больных же с АГ в большинство ранних эпидемиологических исследованиях была обнаружена достоверная сильная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена [120, 123, 124].

В более поздних работах описана преимущественно слабая корреляция [104, 106, 115, 119, 149, 156, 157, 158, 180]. По вопросу о том, у кого данная зависимость выражена в большей степени: у мужчин или у женщин, также существуют разногласия. [115, 119, 156, 167, 180]. По всей видимости, фибриноген не является независимым предиктором повышения АД.

Некоторые авторы [83, 128] предложили рассматривать фибриноген как один из трех независимых предикторов развития сосудистых осложнений; двумя другими являлись длительность СД и АГ.

### **1.7. Гликированный гемоглобин у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией**

Многочисленные публикации в отечественной и зарубежной литературе убедительно доказывают зависимость между степенью контроля гликемии и риском развития микрососудистых осложнений при диабете [95, 109, 135, 179].

Единственным маркером степени компенсации углеводного обмена, следовательно, качества лечения и риска развития отдаленных осложнений СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA1C). Следует отметить, что уровень HbA1C является, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, ведущим параметром в диагностике СД.

Учитывая это, диабетологами всего мира признается необходимость регулярных (до 4 раз в год) исследований HbA1C [91, 111].

Гликированный гемоглобин (HbA1C) – это соединение гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. Скорость этой реакции зависит от среднего уровня глюкозы крови на протяжении жизни эритроцита. Гликированный гемоглобин отражает гликемию, имевшую место на протяжении жизни эритроцитов (до 120 суток). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня глюкозы ориентируются на полупериод жизни эритроцитов – до 60 суток. В связи с этим больным СД рекомендуется проводить исследование уровня HbA1C раз в квартал для контроля терапии

диабета и 4-6 недель после изменения тактики лечения [49, 50, 67, 72, 76, 112, 144].

Существует несколько форм гликированных гемоглобинов: HbA1A, HbA1B, HbA1C. Последняя форма качественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности гипергликемии, поэтому в ходе проспективного исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1983-1999гг) было определено, что из всех вариантов гликированного гемоглобина клинически значимо лишь определение фракции A1C.

Целевые уровни гликированного гемоглобина - уровни, при которых риск осложнений СД существенно снижается, и, следовательно, достижение их является целью терапии (табл №2) [2, 77, 85].

**Таблица № 2 Целевые значения гликированного гемоглобина при сахарном диабете 2 типа**

<b>Критерии компенсации нарушений углеводного обмена и целевые значения HbA1C при сахарном диабете</b>			
<b>Целевые значения HbA1C при сахарном диабете 2 типа</b>			
Показатель	Низкий риск ангиопатий	Риск макроангиопатий	Риск микроангиопатий
HbA1C	≤6,5	>6,5	>7,5
<b>Критерии компенсации нарушений углеводного обмена при СД 2 типа</b>			
Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1C	<7,0	7,1-7,5	>7,5

Определение гликированного гемоглобина используют и для прогноза осложнений СД, поскольку скорость их развития прямо пропорциональна степени гипергликемии. Его целесообразно использовать для мониторинга гипергликемии, а, следовательно, выявления риска, в первую очередь, сердечно - сосудистого, гипергликемических и гипогликемических состояний [43].

Таким образом, СД и АГ - две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, сосуды мозга и сетчатки, почки.

Сосудистые осложнения являются ведущей причиной снижения качества и продолжительности жизни у больных СД. Механизмы развития этих осложнений полностью не раскрыты. Известно, что далеко не во всех случаях возникновения и прогрессирования диабетических ангиопатий, можно объяснить традиционными факторами риска, такими как гипергликемия, АГ.

В последние годы публикуется много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно - сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.), а также СД.

В настоящее время актуальна проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них, в первую очередь – неинвазивных – в клинике для выявления ранних, доклинических признаков эндотелиальной дисфункции, а также разработки методов профилактики целенаправленной коррекции эндотелиальной дисфункции.

## Глава II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

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 57% составляли мужчины (56 больных), 42 человека - женщины - 43%.

Длительность СД составила  $10,8 \pm 0,42$  лет, длительность АГ -  $7,85 \pm 0,31$  лет.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- ✓ Установленный диагноз сахарного диабета 2 типа (ВОЗ, 1998);
- ✓ Установленный диагноз артериальной гипертензии в соответствии с критериями ВНОК, 2004г.

Критериями не включения считались:

- ✓ Больные с осложненным течением сахарного диабета;
- ✓ Тяжелая неконтролируемая (злокачественная) артериальная гипертензия;
- ✓ Больные, имеющие вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курящие);
- ✓ Больные, страдающие психическими заболеваниями;
- ✓ Больные с хронической сердечной недостаточностью IIБ – III стадии, с заболеваниями крови, органов дыхания.
- ✓ Больные перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад

Все больные проходили клиничко – лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, измерение артериального давления, клинический и биохимический анализы крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин), общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, УЗИ органов брюшной полости, осмотр глазного дна, исследование неврологического статуса.

Всем больным также проводилась оценка антропометрических показателей. Массу тела (ИМТ) определяли с помощью индекса Кетле (вес в кг/рост<sup>2</sup> в метрах). При значении ИМТ более 25 у женщин и 28 у мужчин считались избыточными, при ИМТ более 30 - выраженный избыток массы тела. В среднем ИМТ составил  $30,24 \pm 0,49$  кг/ м<sup>2</sup>, при этом выраженный избыток массы тела имело 36 больных (36,7%).

Пациенты основной группы получали следующее лечение:

1. Пероральные сахароснижающие препараты:

- Производные сульфанилмочевины (глибенкламид, гликлазид) -9 (9,2%) пациентов;

- метформин – 10 (10,2%) пациентов;

- сочетание метформина с производными сульфанилмочевины – 25 (25,5%) пациентов;

2. Комбинированная терапия, включающая пероральные сахароснижающие препараты и инсулин – 20 (20,4%) пациентов;

3. Монотерапия инсулином – 34 (34,7%) пациентов.

Группу сравнения составили 30 больных с изолированной АГ, из них 13 мужчин (43,3%) 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. При этом все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Общая характеристика основной группы представлена в таблице №3.

**Таблица №3 Общая характеристика основной группы, n=98**

<b>Параметры</b>	<b>M±m</b>
Количество больных	98
Мужчины	56
Женщины	42
Возраст больных (годы)	55,1±0,72
Длительность течения СД (годы)	10,8±0,42
Длительность течения АГ (годы)	7,85±0,31
ИМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	30,24±0,49
Уровень гликированного гемоглобина (%)	9,02±0,23
Уровень гликемии натощак (ммоль/л)	8,66±0,3

При определении степени тяжести использовались критерии Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2002):

- ✓ СД легкого течения – нет микро - и макрососудистых осложнений;
- ✓ СД средней степени тяжести: 1) диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР-1); 2) диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии; 3) диабетическая полинейропатия;
- ✓ СД тяжелого течения: 1) диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия (ДР 2-3); 2) диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности (ХПН); 3) автономная полинейропатия; 4) макроангиопатии: а) постинфарктный кардиосклероз, б) сердечная недостаточность, в) состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения, г) окклюзионное поражение нижних конечностей.

Легкое течение СД имело 38 больных (38,8%), среднюю степень – 47(48%) больных и тяжелое течение 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%)

При изучении анамнеза больных СД 2 типа и сопутствующей АГ внимание было уделено семейному анамнезу по СД и по АГ. У 63 больных (64,3%) было наличие диабета у ближайших родственников (братья, сестры, родители), а по АГ у 54 человек (55%).

В таблице №4 представлено распределение клинических проявлений у обследованных больных.

**Таблица № 4 Распределение клинических проявлений у пациентов СД 2 типа в сочетании с АГ**

<b>Жалобы</b>	<b>Количество больных (абс.)</b>	<b>Процент (%)</b>
Выраженная общая слабость	78	79,6
Жажда	67	68,4
Онемение и зябкость в ногах	62	63,3
Головная боль	48	48,9
Снижение остроты зрения	43	43,9
Боли в правом подреберье	37	37,8
Похудание	30	30,6
Загрудинные боли	18	18,4

Как видно из таблицы №4 наиболее часто отмечались жалобы на выраженную общую слабость 79,6% (78человек), на жажду – 68,4% (67 человек) и на онемение и зябкость в ногах – 63,3% (62 человека), соответственно. У 48,9% больных наблюдались головные боли



преимущественно при подъеме АД. У 37,8% больных отмечались боли в правом подреберье (37 человек). Почти каждый второй жаловался на снижение остроты зрения - 43,9% (43 человека), каждый третий на похудание-30,6 % (30 человек) и каждый пятый на загрудинные боли- 18,4% (18 человек).

В таблице №5 представлено распределение обследованных больных в зависимости от длительности заболевания. Из таблицы №5 видно, что среди обследованных больных в основной группе длительность СД 2 типа до 5 лет диагностирована у 13,3% (13 человек), от 5 до 10 лет – у 20,4% (20 человек) и 66,3% (65 человек) - более 10 лет. По длительности АГ до 5 лет составила 24,5% (24 человека), 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 – 14 больных (46,7%), до 5 лет диагностирована у 6 больных (20%), более 10 лет – у 10 больных (33,3%).

**Таблица №5 Длительность заболевания у обследованных больных**

<b>Показатель</b>	<b>Основная группа (98 больных)</b>	<b>Группа сравнения (30 больных)</b>
Длительность СД 2 типа до 5 лет	13 (13,3%)	
5-10	20 (20,4%)	
Более 10 лет	65(66,3%)	
Длительность АГ до 5 лет	24 (24,5%)	6 (20%)
5-10	33(33,7%)	14 (46,7%)
Более 10 лет	41(41,8%)	10 (33,3%)

У обследованных нами больных СД 2 типа в сочетании с АГ имелись сопутствующие заболевания, которые представлены в таблице №6.

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%).

При этом сопутствующие заболевания были вне стадии обострения и не могли быть причиной нарушений исследуемых показателей.

**Таблица №6 Сопутствующая патология у пациентов СД 2 типа и АГ**

<b>Сопутствующие заболевания</b>	<b>Количество больных (абс.)</b>	<b>Процент (%)</b>
Стенокардия напряжения стабильная		
I ФК	2	2
II ФК	8	8,2
III ФК	28	28,6
Постинфарктный кардиосклероз	32	32,7
Хронический панкреатит	29	29,6
Хронический холецистит	25	25,5
Нарушения ритма сердца	18	18,4

Таким образом, клиническая характеристика обследованных больных свидетельствует о том, группы сопоставимы между собой и соответствуют целям и задачам исследования.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Метод определения оксида азота

Для определения NO был использован метод, который позволяет после депротеинизации плазмы крови с помощью этилового спирта и удаления осадка проводить одноэтапное количественное определение суммарных метаболитов (нитратов и нитритов).

Кровь для исследования пациентов брали в утренние часы (8<sup>00</sup>-9<sup>00</sup> часов). По литературным данным это соответствует «базальному» уровню NO [113, 150].

Принцип метода заключается в том, что в присутствии VCl<sub>3</sub> происходит одновременное восстановление нитратов в нитритов с последующим развитием розовой окраски.

Содержание метаболитов NO (нитритов и нитратов NO<sub>x</sub>) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламидом, который входит в состав реактива Грисса. С помощью иммуноферментного анализатора Victor 2 фирмы Perkin Elmer определяли интенсивность окраски. При этом измеряли оптическую плотность образцов с длиной волны 540 нм. в стандартном 96 – луночном планшете.

Количество нитрит – иона рассчитывали в мкмольях по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором NaNO<sub>2</sub>. Плазму инкубировали с реактивом Грисса для измерения концентрации нитрита без добавления VCl<sub>3</sub>. Концентрацию нитратов определяли, вычитая содержание нитритов из уровня суммарных метаболитов.

За 4 дня до исследования крови больным исключались продукты, содержащие нитриты или нитраты, эпизоды инсоляции, интенсивные физические нагрузки (для увеличения достоверности полученных результатов).

### **2.2.2. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК)**

Количество циркулирующих в крови клеток эндотелия (десквамированные эндотелиоциты) определяли методом Hladovec J. et al.(1978). Принцип метода основан на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением АДФ. Венозная кровь в объемах 4-5 мл отбирали путем венепункции утром натощак и стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия. Тромбоцитарную массу отделяли путем центрифугирования со скоростью 1000 об/мин в течение 10 мин. Затем 1 мл. плазмы смешивали с 0,2 мл. натриевой соли аденозиндифосфата в концентрации 1 мг/мл. Полученную смесь в течение 10 мин. перемешивали встряхиванием пробирок, после чего полученную смесь вновь центрифугировали со скоростью 1000 об/мин в течение 10 мин. для удаления агрегатов тромбоцитов. Свободный от тромбоцитов супернатант переносили в другую емкость и центрифугировали при 2000 об/ мин 15 мин. для осаждения клеток эндотелия. Затем надосадочную плазму удаляли, а полученный осадок суспендировали в 0,1 мл. 0,9% раствора NaCl и перемешивали стеклянной палочкой. Камеру Горяева заполняли готовой суспензией, в 2 сетках которой подсчитывали количество эндотелиоцитов методом фазово- контрастной микроскопии. Учитывая соотношение между количеством эндотелиоцитов в сетке и объемом камеры Горяева, объема полученной суспензии и объема плазмы, полученное значение умножали на  $10^4/л$ .

### **2.2.3. Определение фактора Виллебранда**

Определение активности фактора Виллебранда проводилось с помощью набора реагентов фирмы «Ренам» на агрегометре Биола.

Метод определения активности фактора Виллебранда основан на его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомидина. Способность к такой агглютинации сохраняется у

тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации.

Кровь для исследования брали по установленной методике из локтевой вены, утром натощак. Кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Центрифугирование проводилось в течение 7 мин. при 1000 об/мин, затем плазму переносили в другую пробирку и повторно центрифугировали 15 мин. при 3000 об/мин. Для анализа достаточно было 1,0 мл. бедной тромбоцитами плазмы. Исследуемую плазму разводили буферным раствором в 3 раза непосредственно перед анализом. Магнитную мешалку опускали в кювету, затем вносили 200 мкл суспензии фиксированных тромбоцитов и инкубировали в термостате при 37<sup>0</sup>С в течение 2 мин. Кювету с подогретой суспензией тромбоцитов переносили в измерительную ячейку, перемешивали и добавляли 50 мкл плазмы. Через 1 мин. При перемешивании добавляли 50 мкл ристомицина. Регистрация проводилась в течение 3-5 минут в зависимости от времени агглютинации. При этом активность фактора Виллебранда в нормальной плазме здоровых лиц принималась в пределах 50-150 %.

#### **2.2.4. Методика определения уровня фибриногена**

Метод Клаусса – простой метод количественного определения фибриногена, основанный на измерении времени образования сгустка. Метод проводится в разведенной плазме после добавления тромбинового реактива (> 30 единиц/мл НИИ).

Время образования сгустка пропорционально концентрации фибриногена.

Определение уровня фибриногена проводилось с помощью Тест-системы "Количественное определение фибриногена" / FIBRINOGEN ASSAY.

Кровь для исследования брали по установленной методике, утром натощак, путем венепункции локтевой вены. Свертывание крови предупреждалось добавлением 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Плазму отделяли после центрифугирования при 2000-3000 g, в течение 15 минут.

Смешивали 1 часть плазмы пациента с 9 частями вероналового буфера. Затем отбирали пипеткой 0,2мл пробы пациента в реакционную пробирку и инкубировали в течение 2 минут при 37°C. после чего добавляли 0,1мл тромбинового реактива (инкубируемого при 20-25°C) и определяли время свертывания с точностью до 0,1 секунды.

### **2.2.5. Мониторирование артериального давления за сутки (СМАД)**

Мониторирование артериального давления за сутки (СМАД) проводили в течение 24-26 часов [56, 186, 196] с помощью аппарата суточного мониторирования Schiller MT-300 V1.12 (Швейцария).

Монитор устанавливали в 9<sup>00</sup> - 10<sup>00</sup> часов, регистрацию производили с интервалом 15 мин днем, 30 мин во время сна.

Исследовали следующие показатели:

- Средние дневные (д) и средние ночные (н) значения систолического АД и диастолического, на фоне которого регистрировали эпизоды избыточного повышения АД;
- Вариабельность АД (ВАД) – стандартное отклонение от средней величины (день, ночь);
- Индекс времени («нагрузка давлением») – процент значений АД выше пороговых: в период бодрствования 140/90 мм.рт.ст., 120/80 мм.рт.ст. во время сна)
- Величину суточного индекса (СИ) – выраженность двухфазного ритма артериального давления день-ночь.

В зависимости от СИ выделяли следующие группы больных: «Dippers» - СИ 10-22 %; «Non-dippers» - СИ меньше 10%; «Over-dippers» - СИ больше 22%; «Night-peakers» - СИ имеет отрицательное значение.

## 2.2.6. Ультразвуковое и доплерографическое исследование плечевой артерии (оценка вазомоторной функции эндотелия)

Метод ультразвуковой оценки функции эндотелия основан на принципе реактивной гиперемии, возникающей после кратковременного периода ишемии. При усилении кровотока по сосуду повышаются силы трения, возникающие между движущейся кровью и сосудистой стенкой. Это служит стимулом для выработки эндотелием вазорелаксирующих субстанций, в результате чего происходит восстановление равновесия между сосудистой стенкой и кровотоком.

Для исследования плечевой артерии (ПА) использовали ультразвуковую систему General Electric Logiq 7 (США), оснащенную линейным датчиком с частотой 7,0 МГц.

анализировали следующие показатели:

- Толщину комплекса интима/медия (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(Vs);
- Нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу;
- Относительный систолический прирост сосудов (ОСП) – характеризует жесткость сосудистой стенки.

Расчитывается по формуле: 
$$\text{ОСП} = \frac{\text{ПСs} - \text{ПСd}}{\text{ПСd}}$$

Исследование проводилось в тихой комнате после 15 мин. отдыха в горизонтальном положении больного. Температура в помещении была 22-24 °С Одна манжета накладывалась на проксимальную часть левого предплечья для воспроизведения ишемии конечности, вторая манжета на противоположное плечо для измерения показателей артериального давления.

Исследование плечевой артерии проводили на 5 см выше локтевого сгиба. Исходное изображение артерии и запись скорости кровотока получали не менее чем за одну минуту до нагнетания давления в манжете. Затем давление в манжете повышалось на 50 мм.рт.ст. выше исходного АД пациента. После 5-минутного периода ишемии производилось быстрое снижение давления в манжете. Повторное измерение проводилось на 60-ой секунде реактивной гиперемии (время максимальной вазодилатации). Нормальной реакцией плечевой артерии считалось ее дилатация на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение дилатации или вазоконстрикцию рассматривали как патологическую реакцию. Атеросклеротические бляшки диагностировали при выявлении локальных изменений в стенке сосуда, которые содержали включения повышенной эхогенности, и/или локальное утолщение стенки ПА более 1,3 мм. После оценки эндотелий-зависимой релаксации проводили определение эндотелий-независимой вазорелаксации. Проба проводилась не ранее, чем через 15 минут после первой. В качестве эндотелий-независимого стимула использовался сублингвальный прием 0,5 мг нитроглицерина. Повторные измерения диаметра артерии производили на 3-5 минуте после приема нитроглицерина.

### **2.2.7. Исследование морфо - функциональных параметров миокарда методом эхо-кардиографии (ЭХО-КГ)**

В настоящее время ультразвуковое исследование сердца является наиболее чувствительным и специфическим методом оценки морфологического состояния левого желудочка (ЛЖ). 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.

Определяли следующие параметры ЛЖ: конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО, КДО), ударный объем (УО),



толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), фракцию выброса (ФВ), массу миокарда ЛЖ.

Нарушение диастолических свойств левого желудочка определяли по соотношению  $E/A$ , где  $E$  – максимальная скорость раннего диастолического потока,  $A$  – максимальная скорость потока предсердной систолы. Наполнение в диастолу считали адекватным при  $E/A > 1$ ; дисфункцию по типу нарушения релаксации выявляли при  $E/A < 1$ ; по рестриктивному типу –  $E/A > 2$ .

### **2.3. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Statistica for windows» 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.

## **Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Клинические особенности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией**

По данным нашего исследования у обследованной группы больных СД 2 типа в сочетании с АГ наиболее часто отмечались жалобы на выраженную общую слабость 79,6% (78 человек), на жажду – 68,4% (67 человек) и на онемение и зябкость в ногах – 63,3% (62 человека), соответственно. У 48,9% больных наблюдались головные боли преимущественно при подъеме АД. У 37,8% больных отмечались боли в правом подреберье (37 человек). Каждый второй почти жаловался на снижение остроты зрения 43,9% (43 человека), каждый третий на похудание-30,6 % (30 человек) и каждый пятый на загрудинные боли- 18,4% (18 человек).

Из сопутствующих заболеваний 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%).

Все больные были консультированы окулистом и невропатологом. У 100 % обследованных больных были выявлены патологические изменения со стороны сосудов органов зрения, у 61,2% больных поражение со стороны нервной системы.

В ходе исследования выяснилось, что 70 человек (71%) имели гипертрофию миокарда: 28 человек (38%) имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, 46 человек (62%) – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. Такое количество больных с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ свидетельствует о наличии у них объемзависимого характера АГ [24]. В среднем по группе масса миокарда ЛЖ составила  $256,72 \pm 6,95$  г, толщина задней стенки ЛЖ  $-10,77 \pm 0,18$  мм (табл. №7).

Гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, внезапной смерти, а также

специфическим поражением сердца при АГ, даже больных с интактными коронарными артериями [51, 59, 114, 182]. В процессе гипертрофии наблюдается ухудшение механических свойств миокарда ЛЖ, проявляющееся ранее всего диастолической дисфункцией с уменьшением соотношения Е/А [85]. У 53 больных (88,3%) была выявлена диастолическая дисфункция: по типу нарушения релаксации у 48 больных (90,6%), по рестриктивному типу - у 5 человек (9,4%). Именно диастолические свойства миокарда определяют толерантность к физическим нагрузкам, а также функциональный резерв сердца. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных является ранним предвестником гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза.

Фракция выброса (ФВ), характеризующую насосную функцию миокарда ЛЖ была снижена у больных СД 2 типа и АГ и составила  $54,22 \pm 1,33\%$ .

Конечный диастолический объем, являющийся проявлением миокардиопатии, оказался в пределах  $155,78 \pm 8,25$ мл.

Кардиоваскулярная патология является основным фактором, которая вызывает высокую летальность больных СД. Поражение сердца при этом может быть обусловлено диабетической микроангиопатией, миокардиодистрофией, вегетативной диабетической кардиальной нейропатией, а также коронарным атеросклерозом.

**Таблица №7 Показатели морфо – функциональных параметров миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.**

<b>Показатель</b>	<b>Результаты</b>	<b>Норма</b>
Фракция выброса (%)	$54,22 \pm 1,33$	<b>55-70</b>
Е/А	$0,85 \pm 0,02$	<b>1 &lt; Е/А &lt; 2</b>
ЗСЛЖ (мм)	$10,77 \pm 0,18$	<b>до 1,1</b>
МЖП (мм)	$11,53 \pm 0,19$	<b>до 1,1</b>
Масса миокарда ЛЖ (грамм)	$256,72 \pm 6,95$	<b>175-310</b>

КДО	155,78±8,25	<b>83-210</b>
КСО	74,82±6,32	<b>30-65</b>
УО (мл)	81,3±2,69	<b>60-80</b>

Наиболее характерной особенностью АГ у больных СД 2 типа является нарушение суточного профиля, которое проявляется недостаточным снижением АД в ночное время суток [6, 22, 24]. Суточные колебания АД зависят от активности симпатической и парасимпатической нервной системы. По всей видимости, у больных СД 2 типа нарушения суточного профиля обусловлены поражением автономной нервной системы, которая теряет способность регулировать сосудистый тонус [67].

Некоторые авторы отмечают также высокую частоту наличия изолированной систолической артериальной гипертензии [24, 61] и повышение индекса «нагрузки давлением» как САД, так и ДАД в ночное время [9]. Такой извращенный суточных ритм АД сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и для больных СД, и без диабета [73].

По результатам нашего исследования обследованные больные СД 2 типа в сочетании с АГ характеризовались преимущественным повышением систолического АД (САД) в течение суток с высокими показателями пульсового АД (ПАД). Так средний уровень АД в систолу днем составил - 150,14±1,04 мм.рт.ст.мм.рт.ст., ночью - 128,66±1,22 мм.рт.ст при относительно нормальных средних значениях диастолического АД (ДАД) – ДАД среднее дн. 82,78±1,16 мм.рт.ст., ДАД среднее ночное 76,22±1,19мм.рт.ст.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о преобладании изолированной систолической АГ у обследуемых больных.

В зависимости от суточного индекса были выделены группы больных: «Dipper» - 26 человека(52%), 17 человек (34%) - «Non-dipper», 5человек(10%) - «Over-dipper» и 2 человека(4%) - «Night-peaker». Ночная гипертензия («Non-dipper»), которая характерна для больных СД, приводит к 20- кратному

увеличению риска смерти по сравнению с лицами, имеющими сохраненный суточный ритм АД [187].

У больных СД 2 типа и АГ при ультразвуковой локации стенки ПА в большинстве случаев имели неровный внутренний контур, выявлено неровное утолщение комплекса интима/медиа (КИМ), у 75% обследованных пациентов определялся нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слой с наличием гиперэхогенных наложений. Показатель КИМ у больных СД 2 типа и АГ был повышен и составил  $0,53 \pm 0,01$  мм (КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм). При СД 2 типа происходит значительная пролиферация гладкомышечных клеток и инвазия их в интиму, вследствие чего стенки сосуда резко утолщены. Как правило, формируется отчетливо выраженная долипидная фаза атеросклероза, однако уже на этой стадии возникает ишемия органов, несмотря на отсутствие затруднения току крови по сосудам [4].

У обследованных больных СД 2 типа и АГ обнаружен достоверно более широкий исходный диаметр ПА по сравнению с диаметром у здоровых лиц (табл. №8).

**Таблица №8 Показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.**

<b>Показатель</b>	<b>Больные СД 2 типа и АГ (n=98)</b>	<b>КГ (n=30)</b>
КИМ, мм	$0,53 \pm 0,01^{***}$	$0,45 \pm 0,01$
Исходный d ПА, мм	$4,76 \pm 0,09^{**}$	$4,27 \pm 0,12$
ПСа, мм	$4,14 \pm 0,05^{***}$	$3,78 \pm 0,08$
ПСд, мм	$4,02 \pm 0,12^*$	$3,66 \pm 0,09$
Начальная скорость кровотока, м/с	$0,51 \pm 0,01^{***}$	$0,68 \pm 0,004$
Потокзависимая вазодилатация, % ПСа	$7,98 \pm 0,59^{***}$	$12,48 \pm 0,31$

Потокзависимая вазодилатация, % ПСd	8,03±0,73***	13,03±0,33
НТГ- индуцированная вазодилатация, % ПСs	15,85±0,81**	18,88±0,44
НТГ- индуцированная вазодилатация, % ПСd	16,67±0,96**	19,81±0,55
ОСП	0,028±0,003	0,03±0,006

**Примечание:**

\* $p < 0,02$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных и здоровых.

При оценке потокзависимой вазодилатации наблюдалась достоверно меньшая вазодилатация ( $p < 0,001$ ) по сравнению с КГ. В среднем расширение просвета ПА в систолу составило %ПСs=7,98±0,59% (КГ М±m=12,48±0,31%), в диастолу % ПСd =8,03±0,73 % (КГ М±m=13,03±0,33%).

При проведении пробы с нитроглицерином наблюдалось снижение вазодилатации как в систолу % ПСs=15,85±0,81% (КГ М±m18,88±0,44%), так и в диастолу - % ПСd= 16,67±0,96% (КГ М±m= 19,81±0,55%).

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы.

### **3.2. Функциональное состояние эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией**

#### **3.2.1.Состояние сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии по данным доплерографического и ультразвукового методов у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией**

Исследование вазорегулирующей функции эндотелия плечевой артерии (ПА) было проведено 98 больным СД 2 типа в сочетании с АГ и 30

больным с изолированной АГ. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых лиц.

Результаты полученных данных исследования показателей сосудодвигательной функции эндотелия ПА в зависимости от длительности АГ представлены в таблицы №9.

Как видно из таблицы №9, в обеих группах выявляется утолщение КИМ по сравнению с КГ даже при длительности АГ менее 5 лет ( $M \pm m = 0,58 \pm 0,02$  мм у больных СД 2 типа и АГ,  $M \pm m = 0,51 \pm 0,02$  мм у больных с АГ; КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,001$ ), нарастая по мере увеличения длительности АГ.

У больных обеих групп по сравнению с группой контроля исходный диаметр ПА оказался повышенным ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, является результатом ремоделирования сосудов, и нарастал по мере увеличения длительности АГ.

Обнаружено увеличение просвета ПА в систолу (ПСс) и в диастолу (ПСд), более выраженное у больных, имеющих длительность АГ больше 10 лет.

Из таблицы №9 следует, что начальная скорость кровотока у больных основной группы достоверно снижается по мере увеличения длительности АГ ( $M \pm m = 0,52 \pm 0,02$  м/с) по сравнению с контрольной группой ( $M \pm m = 0,68 \pm 0,004$  м/с) и с группой сравнения ( $M \pm m = 0,61 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ).

Относительный систолический прирост (ОСП) оказался снижен у больных обеих групп по сравнению с КГ, что свидетельствует об увеличении жесткости ПА.

Потокзависимая вазодилатация, которая проводилась с использованием пробы реактивной гиперемии в систолу и в диастолу, оказалась сниженной у всех больных, и ухудшалась достоверно ( $p < 0,05$ ) с увеличением длительности АГ.

**Таблица №9 Показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в зависимости от длительности артериальной гипертензии.**

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
Исход. 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 кровотока, 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- индуциров. 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- индуциров. 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.



Анализ показателей функционального состояния эндотелия ПА у больных СД 2 типа в сочетании с АГ в зависимости от степени тяжести СД представлен в таблице №10.

Из таблицы №10 видно, что КИМ достоверно был повышен у больных даже с легким течением СД и оказался наибольшим у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 0,75 \pm 0,02$  мм; КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,001$ ).

Исходный диаметр ПА оказался повышенным у больных основной группы с превалированием показателя у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 5,63 \pm 0,12$  мм; КГ  $M \pm m = 4,27 \pm 0,12$  мм соответственно,  $p < 0,001$ ).

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 реактивной гиперемии 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 (% ПСд  $M \pm m = 4,39 \pm 1,79\%$ , КГ  $M \pm m = 13,03 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. №10).

Уровень НТГ – индуцированной вазодилатации у больных СД как в систолу, так и в диастолу достоверно был снижен у всех больных, особенно при тяжелой степени СД ( $p < 0,001$ ).

**Таблица №10 Показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в зависимости от степени тяжести сахарного диабета.**

Показатель	Больные СД 2 типа и АГ (n=98)			КГ (n=30)
	легкая степень (n=38)	средняя степень (n=47)	Тяжелая степень (n=13)	
КИМ, мм	0,60±0,01***	0,61±0,01	0,75±0,02***	0,45±0,01
Исход. d ПА, мм	4,67±0,1#	4,86±0,1***	5,63±0,12***	4,27±0,12
ПСs, мм	4,29±0,07	4,46±0,08*	4,75±0,11*	3,78±0,08
ПСd, мм	4,05±0,07##	4,21±0,08*	4,54±0,12*	3,66±0,09
Нач. скорость кровотока, м/с	0,58±0,01**	0,50±0,01###	0,49±0,03**	0,68±0,004
Потокзав. вазодилат, % ПСs	9,63±1,17***	7,57±0,69	3,43±0,96***	12,48±0,31
Потокзав вазодилат, % ПСd	10,62±1,26	8,5±0,88	4,39±1,79###	13,03±0,33
НТГ- индуцир. вазодилат, % ПСs	14,85±0,89**	13,34±0,74###	10,34±1,18**	18,88±0,44
НТГ- индуцир вазодилат, % ПСd	15,82±0,87###	14,04±0,82***	11,11±1,51***	19,81±0,55
ОСП	0,025±0,004	0,023±0,003	0,022±0,007	0,03±0,006

**Примечание:**

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 степень достоверности различий между группами больных;

#p<0,02, ##p<0,01, ###p<0,001 степень достоверности различий между группами больных и здоровых.

Результаты полученных данных ультразвукового и доплерографического исследования эндотелия ПА у больных в зависимости от степени АГ представлены в таблице №11.

Как показало проведенное исследование, 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 (M±m=0,73±0,02мм; КГ M±m=0,45±0,01мм p<0,001). Толщина КИМ во 2

группе у больных с 3 степенью АГ не значительно отличалась от соответствующего показателя первой группы.

По данным многочисленных исследований, увеличение толщины КИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска транзиторных ишемических атак, мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Толщина КИМ надежно отражает процесс атеросклеротического поражения сосудов, в том числе на его раннем этапе. Доказано, что по чувствительности и специфичности в качестве маркера атеросклероза толщина КИМ превосходит все показатели липидного спектра [141].

Исходный диаметр ПА оказался также повышенным у больных в обеих группах, особенно при 3 степени АГ (табл. №1). Просвет ПА в систолу и в диастолу оказались повышенными у больных с 1 степенью АГ, достигая максимальных значений при 3 степени.

Начальная скорость кровотока у обследованных больных снижалась по мере увеличения степени АГ по сравнению с лицами КГ ( $p < 0,01$ )

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 (%ПСs  $M \pm m = 11,65 \pm 1,67\%$  у больных СД 2 типа и АГ; %ПСs  $M \pm m = 13,34 \pm 0,35\%$  у больных с АГ; КГ %ПСs  $M \pm m = 18,88 \pm 0,44\%$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. №11).

**Таблица №11 Показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в зависимости от степени артериальной гипертензии**

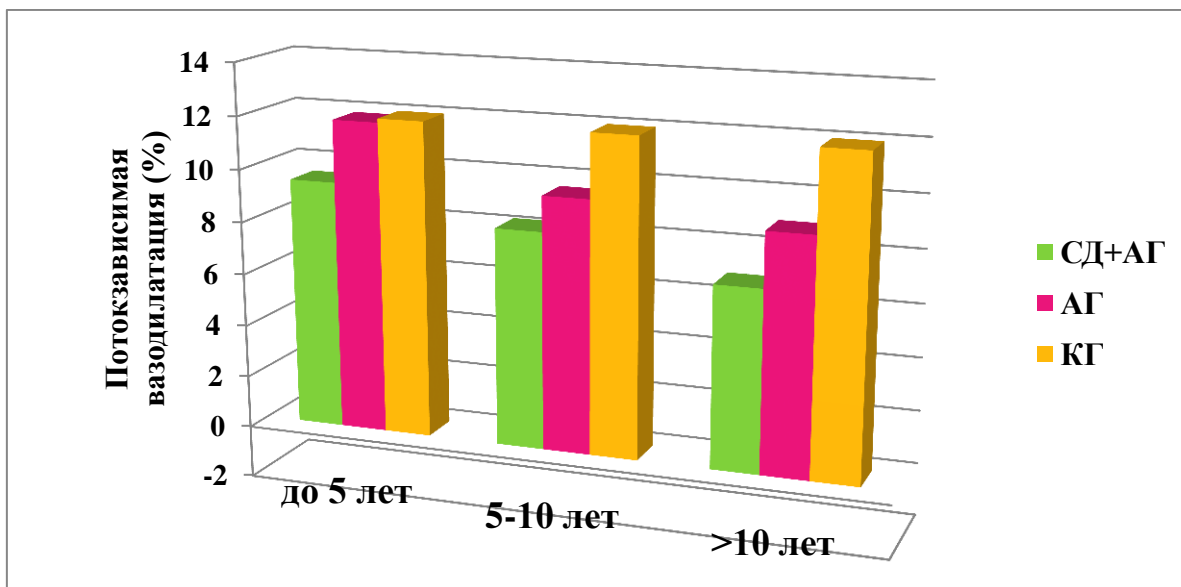
Показатель	Больные СД 2 типа и АГ (n=98)			Больные АГ (n=30)			КГ (n=30)
	1 степень (n=27)	2 степень (n=58)	3 степень (n=13)	1 степень (n=10)	2 степень (n=12)	3 степень (n=8)	
КИМ, мм	0,58±0,01****	0,64±0,01	0,73±0,02***	0,49±0,01****	0,55±0,01####	0,63±0,02***	0,45±0,01
Исход. d ПА, мм	4,59±0,11#	4,93±0,09*	5,3±0,17	4,33±0,17	4,6±0,13*	4,95±0,13	4,27±0,12
ПСс, мм	4,29±0,07	4,48±0,07	5,18±0,16	3,95±0,14	4,23±0,11	4,46±0,08#	3,78±0,08
ПСd, мм	4,04±0,08####	4,25±0,07	4,46±0,15####	3,78±0,15	4,03±0,11	4,16±0,15	3,66±0,09
Нач. скорость кровотока, м/с	0,58±0,02**	0,53±0,01	0,49±0,03	0,65±0,02**	0,63±0,02##	0,62±0,02###	0,68±0,004
Потокзав вазодилат, % ПСс	9,28±1,54	8,04±0,63*	5,02±1,34	10,23±0,91	9,84±0,56*	7,64±0,36	12,48±0,31
Потокзав вазодилат, % ПСd	10,19±1,68	9,07±0,76	6,32±2,54####	11,09±0,86	10,95±0,65	8,18±3,1####	13,03±0,33
НТГ- индуцир. вазодилат, % ПСс	14,94±1,09	14,82±0,75	11,65±1,67####	15,85±1,08###	14,88±1,05	13,34±0,35	18,88±0,44
НТГ- индуцир вазодилат, % ПСd	15,81±1,09###	15,67±0,81	12,03±1,91####	16,66±1,05	15,75±1,06	14,33±0,42	19,81±0,55
ОСП	0,024±0,005	0,023±0,003	0,021±0,006	0,026±0,005	0,024±0,007	0,021±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.

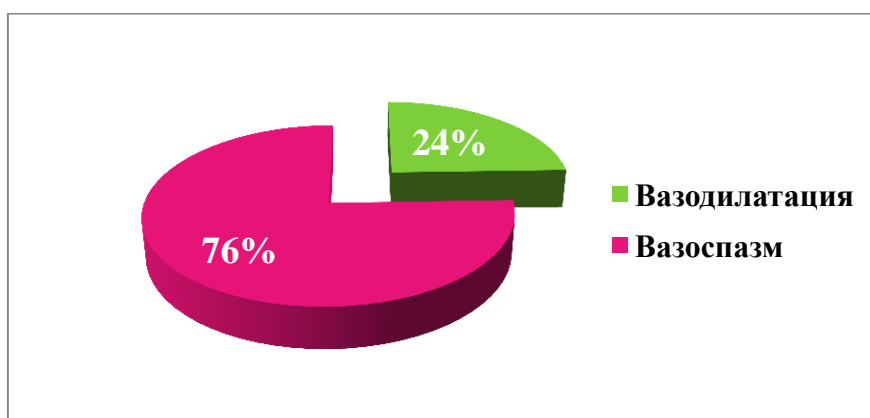
Проведена оценка показателей реактивной гиперемии у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, а также у больных с изолированной АГ в зависимости от длительности АГ (рис.1).



**Рисунок 1. Показатели потокзависимой вазодилатации у больных в зависимости от длительности процесса.**

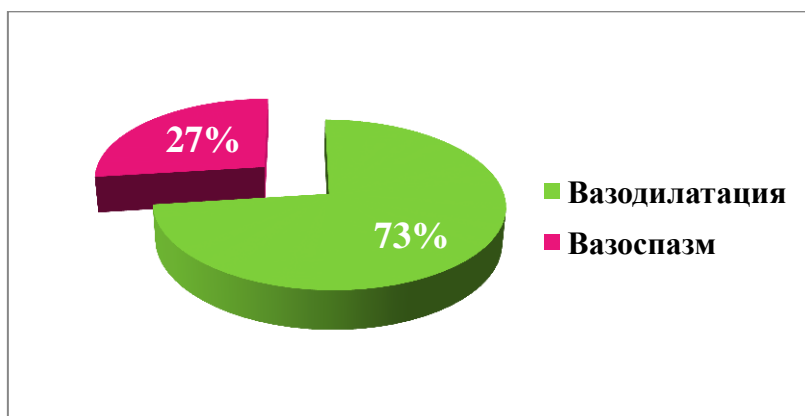
У обследованных больных с длительностью АГ до 5 лет отмечалось снижение показателя потокзависимой вазодилатации (рис.1). По мере увеличения длительности АГ наблюдалось резкое снижение показателя, что указывает на значительные нарушения функции эндотелия.

В результате анализа показателей потокзависимой вазодилатации у больных выявили два вида реагирования ПА (рис.2).



**Рисунок 2. Типы реагирования ПА у больных СД 2 типа +АГ**

Как видно на рисунке 2, у 24% обследованных больных СД 2 типа в сочетании с АГ наблюдалась адекватная реакция (вазодилатация). У 74% больных - патологическая реакция (вазоспазм) в ответ на функциональную пробу.



**Рисунок 3. Типы реагирования ПА у больных с изолированной АГ.**

Как видно на рисунке 3, у 73% обследованных больных с изолированной АГ наблюдалась вазодилатация, у 27% больных – вазоспазм.

При корреляционном анализе выявились: прямая связь между потокзависимой вазодилатацией и уровнем фибриногена ( $r= 0,91$ ,  $p<0,001$ ), между показателями потокзависимой вазодилатацией и уровнем оксида азота (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  $r= - 0,33$ ,  $p<0,001$ .

Приводим клинический пример.

Больная А., 58 лет (история болезни №683). Жалобы на сухость во рту, жажду, прибавку в весе, боли в ногах, усиливающиеся при физической нагрузке, чувство зябкости в стопах, мелькание «мушек» перед глазами, боли в сердце давящего характера, одышку при физической нагрузке, головокружение, ухудшение памяти, быструю утомляемость, общую слабость.

Анамнез: страдает СД с 2008 года. На пероральных сахароснижающих препаратах (диабетон МВ, глюкофаж). Артериальная гипертензия с 2009 года с подъемами АД до 240/120 мм.рт.ст, адаптирована к 140/90. Регулярно принимает небилет, ариффон.

Наследственность по СД отягощена по отцовской линии.

Объективно: ИМТ 35,51, рост 176, вес 110.

Состояние средней тяжести. Положение активное, сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, небольшой румянец на щеках. Костно – суставная система без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

ЧДД до 18 в минуту. Над легкими при перкуссии легочный звук, несколько притупленный в нижних отделах. При аускультации – везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах.

Видимой пульсации нет. При перкуссии сердца: левая граница располагается на 1 см. кнаружи от срединно-ключичной линии.

I тон приглушен на верхушке, II тон акцентирован на аорте. АД 150/90 мм.рт.ст. ЧСС 86 уд в '.

Язык пониженной влажности, обложен белым налетом. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется.

Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный.

Лабораторные и инструментальные методы обследования.

Общий анализ крови: эритроциты -  $4,16 \cdot 10^{12}$  г/л, гемоглобин -123г/л, цветной показатель -0,9, лейкоциты – 8,3, эозинофилы - 1, п/я - 1, с/я - 70, лимфоциты - 16, моноциты - 12, СОЭ -17 .

Биохимический анализ крови: глюкоза – 10,5ммоль/л, общий билирубин-19,0мкмоль/л, АЛТ-0,1мкмоль/с.л., АСТ-0,05мкмоль/с.л., холестерин-6,3ммоль/л, мочевины -5,5ммоль/л, креатинин – 64,0мкмоль/л, остаточный азот- 12,7ммоль/л, фибриноген – 5г/л, протромбиновый индекс -90% .

Общий анализ мочи: удельный вес -1016, цвет – с/желтый, белок -нет, эпителий – единичные в п/з, лейкоциты -0-1-1 в п/з, эритроциты -0-0-1 в п/з.

ЭКГ: Вольтаж нормальный, ЧСС 86 уд.в', ритм синусовый. Признаки гипертрофии левого желудочка.

СМАД: суточный профиль АД изменен по гипертензивному типу с выраженными эпизодами избыточного повышения систолического АД и умеренными эпизодами избыточного повышения ДАД.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: УЗИ - признаки хронического холецистита, хронического панкреатита.

Консультация окулиста: гипертоническая ангиопатия сетчатки II, диабетическая флебопатия.

Консультация невролога: Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорно-моторная форма.

Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа, среднетяжелое течение.

Экзогенно – конституциональное ожирение II степени.

Диабетическая полинейропатия, дистальная, сенсорно-моторная форма.

Диабетическая флебопатия обоих глаз.

Гипертоническая болезнь II, стАГ 3, риск IV(очень высокий).

Хронический бескаменный холецистит, стадия ремиссии.

Хронический панкреатит, стадия ремиссии.

Данные специального исследования.

Количество ЦЭК в сыворотке крови – 30 в поле зрения (при норме до 5 в поле зрения).

Ультразвуковое и доплерографическое исследование ПА: стенка ПА имеет неравномерный внутренний контур, КИМ утолщена, 0,6мм, дифференциация сосудистой стенки на слои нарушена. Исходный диаметр ПА = 5,2мм. Просвет ПА в систолу 4,9мм, в диастолу – 4,7мм.

При проведении пробы реактивной гиперемии отмечается резкое уменьшение просвета ПА в систолу и в диастолу. ПСs= 2,4%, ПСd=1,3%.

При проведении пробы с НТГ: ПСs=8,2%, ПСd=9%.

Таким образом, у больной определяются выраженные нарушения функции эндотелия ПА, проявляющиеся повышением количества ЦЭК в



сыворотке крови, а также уменьшение просвета ПА а систолу и в диастолу при проведении проб эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации

### 3.3. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Определение количества ЦЭК в сыворотке крови было произведено у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 лиц КГ.

Среднее содержание ЦЭК в сыворотке крови у больных СД 2 типа и АГ составляло от  $4 \cdot 10^4/\text{л}$  до  $45 \cdot 10^4/\text{л}$  (в среднем  $23,93 \pm 1,21 \cdot 10^4/\text{л}$ ). У больных с изолированной АГ среднее количество ЦЭК составило  $18,47 \pm 1,69 \cdot 10^4/\text{л}$ , у лиц КГ  $M \pm m = 4,47 \pm 0,10 \cdot 10^4/\text{л}$ .

В обеих группах больных обнаружено статистически достоверное повышение ЦЭК в крови (табл. №12).

**Таблица №12 Количество ЦЭК в сыворотке крови у больных в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ**

Показатель	Количество ЦЭК ( $\cdot 10^4/\text{л}$ )	
	СД+АГ(n=98)	АГ(n=30)
Длительность АГ: >5	$9,92 \pm 0,73^*$	$8,67 \pm 0,76^*$
5-10	$24,21 \pm 1,22^{**}$	$15,64 \pm 1,66^{**}$
>10	$31,9 \pm 1,3\#$	$28,3 \pm 1,86$
Степень тяжести СД: легкая (n=38)	$12,74 \pm 0,94\#$	
средняя (n=47)	$29,85 \pm 0,82\#$	
тяжелая (n=13)	$34,92 \pm 2,84\#$	
Степень АГ: 1 степень	$11,26 \pm 0,94\#$	$8,9 \pm 0,79$

2 степень	26,48±1,03**	18,83±1,46**
3 степень	38,85±1,25#	29,88±1,85#
КГ (n=30)	4,47±0,10	

**Примечание:**

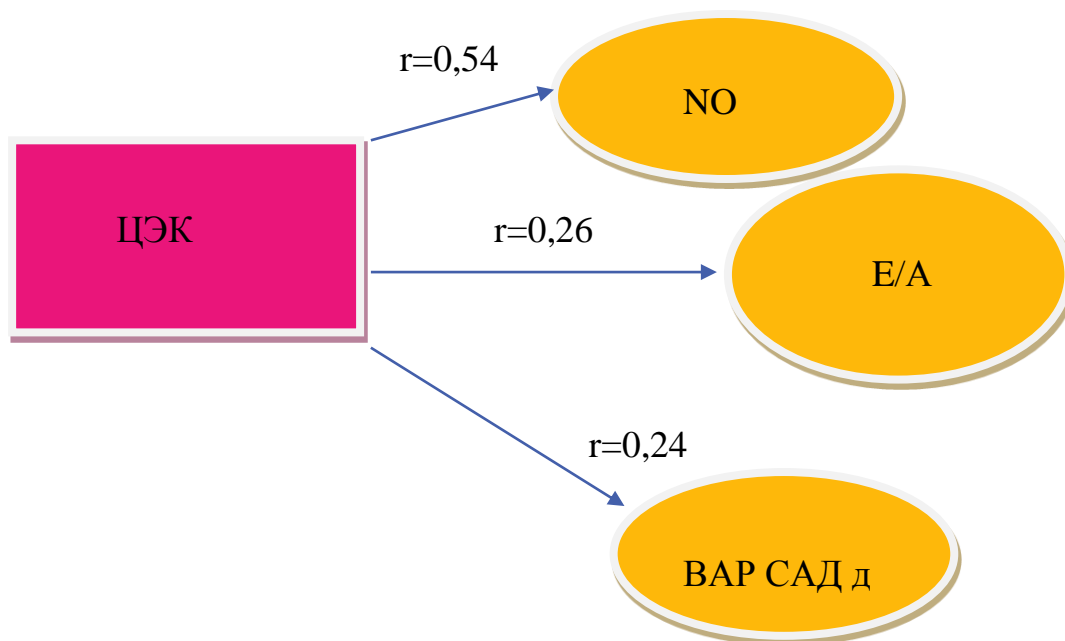
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных;  
#  $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных и здоровых.

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 показателя в основной группе ( $M \pm m = 31,9 \pm 1,3 * 10^4 / л$  и  $M \pm m = 28,3 \pm 1,86 * 10^4 / л$  соответственно).

Как видно из таблицы №12, достоверное увеличение количества ЦЭК наблюдается при легкой степени тяжести СД ( $M \pm m = 12,74 \pm 0,94 * 10^4 / л$ ; КГ  $4,47 \pm 0,10 * 10^4 / л$ ,  $p < 0,001$ ). Значительное повышение обнаружено у больных, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести по сравнению с группой контроля ( $M \pm m = 29,85 \pm 0,82 * 10^4 / л$ ;  $M \pm m = 34,92 \pm 2,84 * 10^4 / л$ ; соответственно  $M \pm m = 4,47 \pm 0,10 * 10^4 / л$ ,  $p < 0,001$ ).

В ходе исследования выяснилось, что содержание ЦЭК зависело от степени АГ (табл. №12). Так при 1 степени АГ уровень ЦЭК составил в среднем в основной группе  $M \pm m = 11,26 \pm 0,94 * 10^4 / л$ , в группе сравнения -  $M \pm m = 8,9 \pm 0,79 * 10^4 / л$  (КГ =  $4,47 \pm 0,10 * 10^4 / л$ ,  $p < 0,001$ ). При 2 степени АГ количество ЦЭК также оказалось повышенным и составило в среднем в основной группе  $M \pm m = 26,48 \pm 1,03 * 10^4 / л$  в группе сравнения -  $M \pm m = 18,83 \pm 1,46 * 10^4 / л$  ( $p < 0,001$ ). 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 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. ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4. Корреляционные связи ЦЭК и некоторых показателей у больных СД 2 типа и АГ**

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных СД 2 типа в сочетании с АГ количество ЦЭК в сыворотке крови зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других исследователей [33, 87].

Приводим клинический пример.

Больная Д., 55 лет (история болезни №832). Жалобы на сухость во рту, жажду, прибавку в весе, боли в ногах, усиливающиеся при физической нагрузке, чувство зябкости в стопах, мелькание «мушек» перед глазами, головокружение, ухудшение памяти и зрения, быструю утомляемость.

Анамнез: страдает СД с 2007 года, принимает диабетон МВ.

Артериальная гипертензия с того же года с подъемами АД до 191/120 мм.рт.ст, адаптирована к 120/80 мм.рт.ст. Антигипертензивные препараты принимает только при высоких цифрах АД.

Наследственность по СД не отягощена.

Объективно: ИМТ 38,21, рост 156, вес 93.

Состояние средней тяжести. Положение активное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Костно – суставная система без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

ЧДД до 16 в минуту. Над легкими при перкуссии легочный звук. Аускультативно – везикулярное дыхание.

Видимой пульсации не выявлено. Границы сердца: левая граница относительной сердечной тупости располагается на 1,6 см. снаружи от срединно-ключичной линии. Аускультативно – I тон на верхушке ослаблен, II тон на аорте акцентирован. АД 150/100 мм.рт.ст. ЧСС 88 уд в '.

Язык пониженной влажности, обложен белым налетом. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Размеры печени не изменены.

Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный.

Лабораторные и инструментальные методы обследования.

Общий анализ крови: эритроциты –  $3,8 \cdot 10^{12}$  г/л, Нв -118г/л, ЦП -0,9, лейкоциты – 7,3, эозинофилы - 3, п/я - 5, с/я - 67, лимфоциты - 17, моноциты - 8, СОЭ -17мм/ч .

Биохимический анализ крови: сахар – 11,5ммоль/л, общий билирубин - 20,0мкмоль/л, АЛТ -0,1мкмоль/с.л., АСТ -0,05мкмоль/с.л., холестерин - 6,0ммоль/л, мочевины -5,5ммоль/л, креатинин – 64,0мкмоль/л, остаточный азот- 12,7ммоль/л, фибриноген – 5г/л, протромбиновый индекс -95%.

Общий анализ мочи: удельный вес -1016, цвет – с/желтый, белок -нет, эпителий – единичные в п/з, лейкоциты -0-0-1 в п/з, эритроциты -1-2 в п/з .

ЭКГ: Вольтаж нормальный, ЧСС 90 уд.в', ритм синусовый. Признаки гипертрофии левого желудочка.

СМАД: суточный профиль АД изменен по гипертензивному типу с выраженными эпизодами избыточного повышения АД ситуационного характера, артериальная гипертензия 2 ст. (мягкая), смешанной,

преимущественно диастолической формы со стабильным течением и физиологическим типом ночной реакции САД и ДАД.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: Эхо-признаки хронического панкреатита.

Консультация окулиста: непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз.

Консультация невролога: Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорно-моторная форма.

Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа, среднетяжелое течение.

Экзогенно – конституциональное ожирение II степени.

Диабетическая полинейропатия, дистальная, сенсорно-моторная форма.

Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

Гипертоническая болезнь II, стАГ 3, риск IV(очень высокий).

Хронический панкреатит, стадия ремиссии.

Данные специального исследования.

Количество ЦЭК в сыворотке крови – 27 в поле зрения (при норме до 5 в поле зрения).

Ультразвуковое и доплерографическое исследование ПА: сосудистая стенка ПА имеет неровный внутренний контур, КИМ до 0,6мм, утолщена неравномерно, наблюдается нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои. Исходный диаметр ПА = 4,8мм. Просвет ПА в систолу 4,5мм, в диастолу – 4,3мм.

При проведении пробы реактивной гиперемии отмечается патологическая реакция сосудистой стенки. ПСс= -4%, ПСд= -4,3%.

При проведении пробы с НТГ: ПСс=7,6%, ПСд=8,5%.

Таким образом, у больной определяются выраженные нарушения функции эндотелия ПА, проявляющиеся повышением количества ЦЭК в сыворотке крови, а также патологическая реакция сосудистой стенки (вазоспазм) при проведении манжетной пробы.

### 3.4. Уровень оксида азота (NO) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Определение уровня оксида азота, а также его стабильных метаболитов (нитратов  $\text{NO}_3^-$  и нитритов  $\text{NO}_2^-$ ) в сыворотке крови было произведено у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 лиц КГ.

Уровень NO в сыворотке крови у больных СД 2 типа в сочетании с АГ составило  $M \pm m = 19,48 \pm 0,75$  мкмоль/л, у больных с изолированной АГ -  $M \pm m = 26,52 \pm 0,99$  мкмоль/л (КГ  $M \pm m = 35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л).

Содержание NO в сыворотке крови у обследованных больных в зависимости от длительности заболевания АГ представлено на рисунке 4.

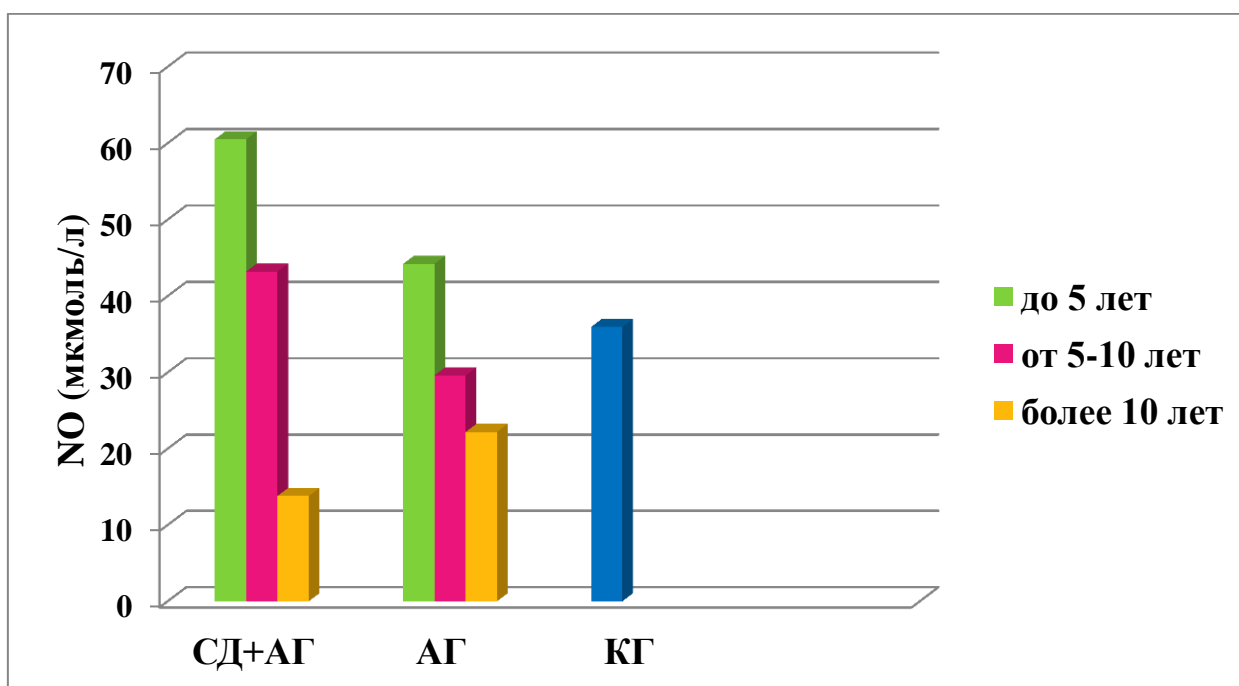


Рисунок 5. Уровень NO у обследованных больных в зависимости от длительности АГ.

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. С увеличением длительности заболевания наблюдалось понижение содержания NO, доходя у пациентов с длительностью процесса более 10 лет до минимальных значений (рис 4).

Система синтеза и высвобождения эндотелием NO обладает резервными возможностями, поэтому первой реакцией становится усиление продукции NO в ответ на неадекватное повышение сосудистого тонуса. Подобный процесс наблюдается на ранних стадиях развития заболевания. По мере увеличения продолжительности заболевания и истощения компенсаторных возможностей у больных СД 2 типа в сочетании с АГ происходит снижения продукции NO.

Как видно из таблицы №13, достоверное уменьшение содержания NO в сыворотке крови наблюдается уже при легком течении СД ( $M \pm m = 26,93 \pm 1,07$  мкмоль/л; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). Значительное его уменьшение обнаружено у больных со средним и тяжелым течением СД по сравнению с данными у лиц КГ ( $M \pm m = 15,7 \pm 0,24$  мкмоль/л;  $M \pm m = 11,39 \pm 0,15$  мкмоль/л; соответственно; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ).

**Таблица №13 Уровень оксида азота и его метаболитов (мкмоль/л) у больных СД 2 типа в сочетании с АГ в зависимости от степени тяжести СД**

Показатель	Степени тяжести СД			КГ (30)
	легкая (n=38)	средней тяжести (n=47)	тяжелая (n=13)	
Суммарный NO <sub>x</sub>	26,93±1,07*	15,7±0,24*	11,39±0,15#	35,96±0,18
Нитриты (NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	4,32±0,13#	3,16±0,1*	2,29±0,14*	5,84±0,11
Нитраты (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	22,62±0,95*	12,55±0,21#	9,09±0,21*	30,11±0,1

**Примечание:**

\* $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных;

#  $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных и здоровых.

Проанализирована степень повреждения сосудистого эндотелия у больных с различной степенью АГ. Как видно из таблицы 14, отмечается прямая зависимость между цифрами АД и содержанием NO в сыворотке крови. Так, уровень NO оказался наиболее низким у больных, имеющих 3 степень АГ по сравнению с КГ и составили  $M \pm m = 11,49 \pm 0,16$  мкмоль/л; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$  у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 18,93 \pm 0,59$  мкмоль/л; КГ =  $35,9 \pm 0,2$  мкмоль/л,  $p < 0,001$  у больных с АГ. Однако у больных СД 2 типа с АГ отмечались более выраженные нарушения функционального состояния эндотелия.



**Таблица №14 Уровень оксида азота и его метаболитов (мкмоль/л) у обследованных больных в зависимости от степени АГ**

Показатель	Степени АГ						КГ (n=30)
	СД+АГ (n=98)			АГ (n=30)			
	1 степень (n=27)	2 степень (n=58)	3 степень (n=13)	1 степень (n=10)	2 степень (n=12)	3 степень (n=8)	
Суммарный NO <sub>x</sub>	30,29±0,87*	16,25±0,27**	11,49±0,16#	31,94±0,71*	26,23±0,72**	8,93±0,59	35,96±0,18
Нитриты (NO <sub>2</sub> -)	4,7±0,11*	3,22±0,08#	2,2±0,09**	4,66±0,18*	4,4±0,13	3,54±0,21**	5,84±0,11
Нитраты (NO <sub>3</sub> -)	26,59±0,76#	13,03±0,25**	9,28±0,16	26,95±0,56	21,82±0,82**	16,64±1,29	30,11±0,1

**Примечание:**

\*p<0,05; \*\*p<0,001 достоверность различий между группами больных;

# p<0,001 достоверность различий между группами больных и здоровых.

Таким образом, результаты нашего исследования, свидетельствуют о низком уровне NO у больных СД 2 типа и АГ, причиной которого является либо низкая скорость распада, либо изначально сниженного синтеза оксида азота.

Мы можем утверждать в результате полученных данных, что исследуемая группа больных СД 2 типа и АГ характеризовалась выраженными нарушениями NO-продуцирующей функции эндотелия, зависящие от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ.

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 ( $r= -0,14, p<0,001$ ).

#### Приводим клинический пример.

Больная Т. А., 65 лет (история болезни № 121), поступила в эндокринологический диспансер с жалобами на сухость во рту, чувство зябкости и жжения в стопах, снижение остроты зрения, головную боль и головокружение, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания: сахарным диабетом страдает с 2008 года, когда при обследовании была выявлена высокая гликемия. Больная была госпитализирована в РЭД, где ей назначили пероральные сахароснижающие препараты. С тех пор неоднократно получала стационарное лечение. С 2006 года стала отмечать подъемы АД до 190/110 мм.рт.ст. (адаптирована к 120/80 мм.рт.ст.). Принимает антигипертензивные препараты только при подъеме АД. В плановом порядке больная госпитализирована в РЭД. Наследственность по сахарному диабету отягощена (отец, брат и сестра страдают сахарным диабетом).

Объективный статус при поступлении: ИМТ 38,21, рост - 156см, вес – 93кг. Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые

обычной окраски, повышенного питания. Периферических отеков нет. ЧДД – 18 в минуту. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание. Рс. 75 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. ЧСС 75 в '. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца приглушены, I тон на верхушке ослаблен, II тон над аортой акцентирован. АД 140/90 мм. рт. ст. Язык пониженной влажности, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

#### Лабораторные и инструментальные методы обследования.

Общий анализ крови: Нв – 120 г/л; эритроциты –  $4,8 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты –  $220 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты –  $6,7 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 18 мм/час.

Общий анализ мочи: уд. вес - 1024; реакция – слабощелочная; белок – следы; сахар – отриц.; лейкоциты – 2-3 в п/з; эритроциты – 0 - 1 в п/з.

Биохимический анализ крови: фибрин. – 3,4 г/л; ПТИ 90%; глюкоза – 8,5 ммоль/л; HbA1c – 9; общий билирубин – 8,3 мкмоль/л; холестерин – 6,8 ммоль/л; мочевины – 5,6 ммоль/л; креатинин – 118 мкмоль/л; АСТ – 0,44 мкмоль/ (ч мл); АЛТ – 0,62 мкмоль/ (ч мл); тимоловая проба – 3 ед.

ЭКГ: ЧСС 76 уд. в мин., ритм синусовый. Электрическая ось отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка, изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ: Ao – 34 мм, ЛП – 44 мм, КДРЛЖ – 57 мм, КСРЛЖ – 39 мм, КДОЛЖ – 162 мл, КСОЛЖ – 68 мл, МЖП – 13 мм, ЗСЛЖ – 12 мм, ПЖ- 29 мм, ПП 31x47 мм, УО – 94 мл, ФВ – 56 %.

Заключение: концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, сократительная функция по нижней границы нормы. Дилатация ЛП.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: эхо – признаки диффузных изменений паренхимы печени.

Консультация окулиста: диабетическая ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация невролога: диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорный тип.

СМАД: суточный профиль АД изменен по гипертензивному типу с выраженными эпизодами избыточного повышения САД и единичными эпизодами избыточного повышения ДАД. Гипертензия 1 степени (мягкая), систолической формы со стабильным течением, устойчивой ночной гипертензией САД и недостаточным снижением ДАД в ночное время суток.

Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа, средней тяжести.

Диабетическая ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорный тип.

Гипертоническая болезнь II, стаГ 3, риск IV (очень высокий)

ИБС. Кардиосклероз. НК IIА.

Данные специального исследования:

Количество ЦЭК в сыворотке крови – 23 в поле зрения (при норме до 5 в поле зрения). Содержание NO в сыворотке крови составило 18,5 мкмоль/л (при средних значениях  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л)

Ультразвуковое и доплерографическое исследование ПА КИМ – 0,8 мм, неравномерно утолщена, определяется нарушение дифференцировки сосудистой стенки с наличием гиперэхогенных наложений.

Исходный диаметр плечевой артерии (d ПА) – 6,1 мм

Просвет ПА в систолу (ПСs) – 4,8 мм

Просвет ПА в диастолу (ПСd) – 4,6 мм

Начальная скорость кровотока – 0,4 см/сек

Потокзависимая вазодилатация в систолу (% ПСs) – **6,3 %**

Потокзависимая вазодилатация в диастолу (% ПСd) – **2,2%**

НТР – индуцированная вазодилатация в систолу (% ПСs) – **10,4%**

НТР – индуцированная вазодилатация в диастолу (% ПСd) – **8,7%**

Относительный систолический прирост (ОСП) – 0,04

В данном случае у больной определяется ДЭ, что проявляется повышением в крови количества ЦЭК, уменьшением содержания NO в сыворотке крови, отмечается сниженная реакция ПА при проведении пробы с НТГ.

Полученные нами данные в ходе исследования позволяют сделать заключение, что содержание NO в сыворотке крови зависит от длительности и степени АГ и нарастает по мере утяжеления СД.

### 3.5. Уровень фибриногена в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Уровень фибриногена в сыворотке крови определяли у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 лиц (КГ). Анализ данных содержания фибриногена в сыворотке крови у обследованных больных проводился в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ (табл. №15). У больных СД 2 типа в сочетании с АГ повышение уровня фибриногена было более выраженным, чем у больных с изолированной АГ ( $M \pm m = 4,37 \pm 0,09$  г/л и  $M \pm m = 4,24 \pm 0,2$  г/л соответственно).

**Таблица №15 Уровень фибриногена в сыворотке крови у больных в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ**

Показатель	Уровень фибриногена (г/л)	
	СД+АГ (n=98)	АГ (n=30)
Длительность АГ: >5	4,03±0,13*	3,88±0,37*
5-10	4,37±0,18	4,31±0,28###
>10	4,55±0,16####	4,4±0,48
Степень тяжести СД:		
легкая (n=38)	3,34±0,07#	
средняя (n=47)	4,68±0,11####	
тяжелая (n=13)	5,37±0,34	
Степень АГ: 1 степень	3,63±0,1**	3,57±0,37
2 степень	4,41±0,09	4,01±0,19
3 степень	5,78±0,26**	5,5±0,2

КГ (n=30)	3,39±0,1
-----------	----------

**Примечание:**

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных;  
 # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных и здоровых.

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 ( $M \pm m = 4,55 \pm 0,16$  г/л и  $M \pm m = 4,4 \pm 0,48$  г/л соответственно).

Как видно из таблицы №15, значительное повышение уровня фибриногена обнаружено у больных основной группы, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести СД по сравнению с группой контроля ( $M \pm m = 4,68 \pm 0,11$  г/л;  $M \pm m = 5,37 \pm 0,34$  г/л; соответственно КГ  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л,  $p < 0,001$ ).

Как показало проведенное исследование, уровень фибриногена в сыворотке крови зависело от степени АГ. В обеих группах обнаружено увеличение уровня фибриногена уже при 1 степени АГ по сравнению с группой контроля ( $M \pm m = 3,63 \pm 0,1$  г/л;  $M \pm m = 3,57 \pm 0,37$  г/л, КГ  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л соответственно). 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 ( $M \pm m = 5,78 \pm 0,26$  г/л против  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л соответственно,  $p < 0,001$ ).

В большинстве исследований, которые посвящены изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2 типа, было обнаружено увеличение уровня фибриногена плазмы крови, который связан с риском развития макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом (Kannel W.B., Ganda O.).

Корреляционный анализ показал слабые статистически значимые 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 ( $r=0,26$ ,  $p<0,001$ )

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень фибриногена зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

### **3.6. Активность фактора Виллебранда в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с АГ**

Активность фактора Виллебранда в сыворотке крови определяли у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 лиц КГ.

Анализ данных содержания ФВ в сыворотке крови у обследованных больных проводился в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

У больных СД 2 типа в сочетании с АГ повышение активности ФВ было более выраженным, чем у больных с изолированной АГ ( $M\pm m=164,01\pm 0,79\%$  и  $M\pm m=155,43\pm 1,5\%$ , соответственно КГ  $M\pm m=80,36\pm 2,33\%$ ,  $p<0,001$ ).

**Таблица №16 Активность фактора Виллебранда в сыворотке крови у больных в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ**

Показатель	Фактора Виллебранда (%)	
	СД+АГ(n=98)	АГ(n=30)
Длительность АГ: >5	161,92±1,36***	152,83±1,47***
5-10	163,45±1,27**	155,43±2,95**
>10	165,24±1,38#	157,0±1,59
Степень тяжести СД: легкая (n=38)	156,61±0,75#	

средняя (n=47)	167,91±0,69	
тяжелая (n=13)	171,54±1,98#	
<b>Степень АГ: 1 степень</b>	155,48±0,83#	147,6±1,39
2 степень	166,28±0,81***	155,83±0,66***
3 степень	171,62±1,42*	164,63±2,73*
КГ (n=30)	80,36±2,33	

**Примечание:**

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

# $p < 0,001$  достоверность различий между группами больных и здоровых.

Как видно из таблицы №16, активность ФВ в сыворотке крови у обследованных больных статистически достоверно повышалась 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 ( $M \pm m = 171,54 \pm 1,98\%$ , соответственно КГ  $M \pm m = 80,36 \pm 2,33\%$ ), наименьшие - больные с легким течением СД ( $M \pm m = 156,61 \pm 0,75\%$ , КГ  $M \pm m = 80,36 \pm 2,33\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

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 ( $M \pm m = 155,48 \pm 0,83\%$  в основной группе,  $M \pm m = 147,6 \pm 1,39\%$  в группе сравнения). Значительное повышение ФВ выявлено при 3 степени АГ у больных СД 2 типа и АГ 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 ЗСЛЖ ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ и МЖП ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ и ДАД ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ).



Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что активность ФВ зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

### **3.7. Оценка показателей суточного профиля АД по данным суточного мониторинга артериального давления у обследованных больных**

Мониторинг артериального давления за сутки (СМАД) было произведено 50 больным СД 2 типа в сочетании с АГ и 25 больным с изолированной АГ.

Параметры суточного профиля АД по данным СМАД представлены в таблице №17.

**Таблица №17 Показатели суточного профиля АД по данным СМАД у обследованных больных**

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

<b>ВАР САД ночь, мм.рт.ст</b>	13,42±0,23	11,64±0,62
<b>ВАР ДАД ночь, мм.рт.ст</b>	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.

Как видно из представленных в таблице №17 результатов, пациенты основной группы характеризовались более высоким уровнем САД как в дневные, так и в ночные часы по сравнению с группой сравнения (САД день- 150,14±1,04 мм.рт.ст., САД ночь- 128,66±1,22мм.рт.ст, соответственно САД день-136,84±1,02 мм.рт.ст., САД ночь- 122,4±1,65мм.рт.ст;  $p < 0,001$ ).

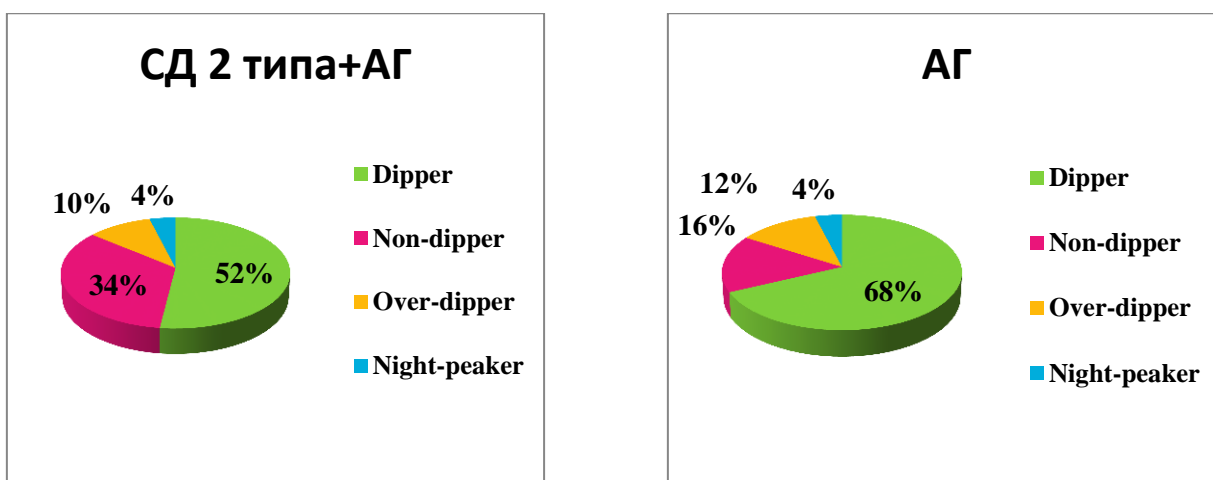
Индекс времени гипертензии позволяет оценить время повышения артериального давления в течение суток. Так пациенты СД 2 типа и АГ отличались достоверно более высокими показателями индекса времени ДАД в дневные и ночные часы по сравнению со второй группой ( $p < 0,01$ ).

Повышение индекса нагрузки давлением в настоящее время рассматривают как предиктор раннего развития ИБС [196].

При анализе данных СМАД выяснилось, что пациенты основной группы отличались повышенной вариабельностью САД ночью - 13,42±0,23 мм.рт.ст; ( $p < 0,01$ ).

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».

Распределение больных в зависимости от характера нарушений суточного ритма АД представлено на рис 5.

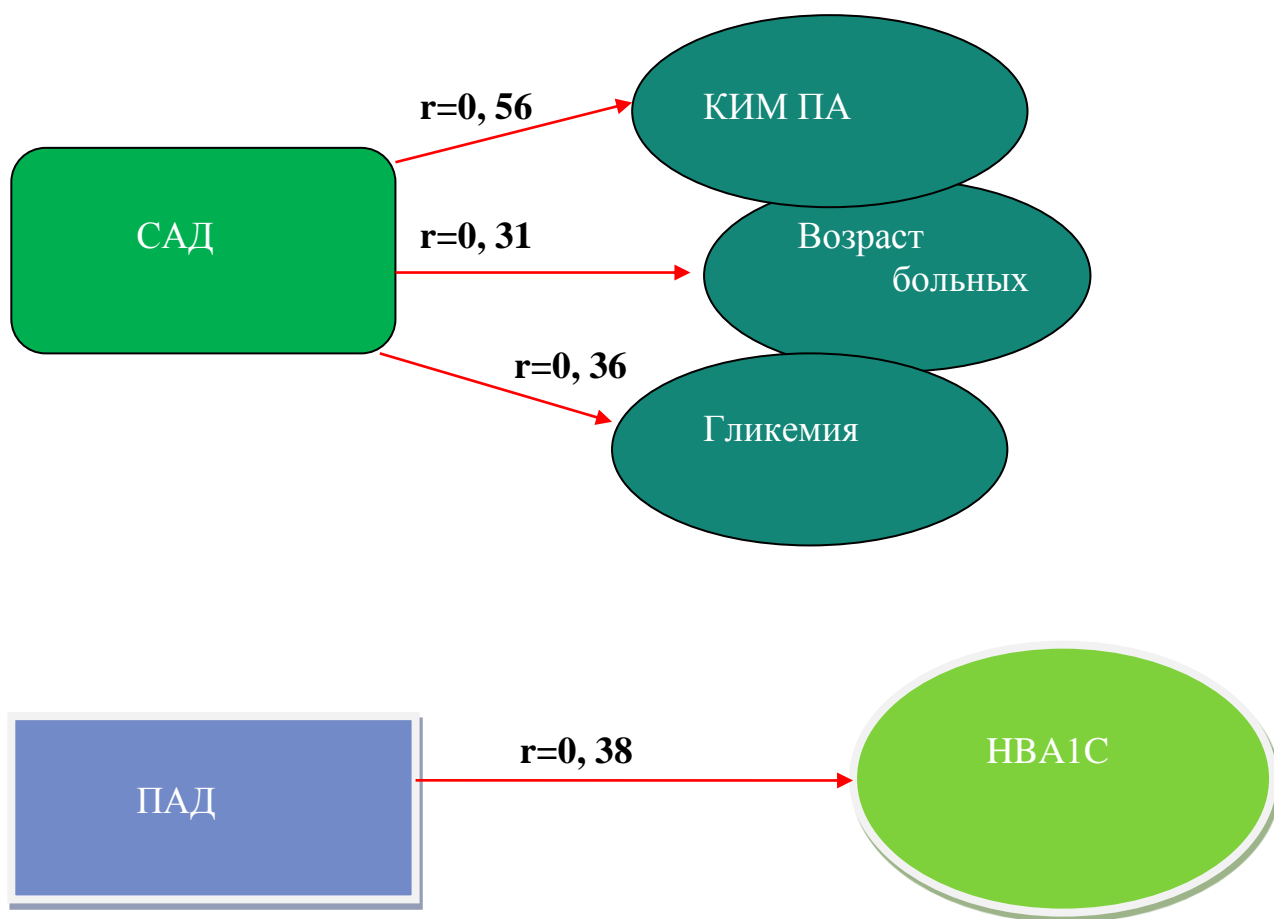


**Рисунок 6. Распределение больных в зависимости от характера нарушений суточного ритма АД.**

В настоящее время фактором риска развития цереброваскулярных и сердечно – сосудистых осложнений у больных СД является недостаточное снижение АД в ночные часы [186].

Результаты многоцентрового исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что у больных СД 2 типа наблюдалось тесная корреляция уровня АД с частотой макрососудистых осложнений, чем высокая гликемия [24, 57, 184]. При анализе результатов исследования выяснилось, что в достоверно большей степени снижался риск развития инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений СД и смерти при тщательном контроле АД по сравнению с контролем уровня глюкозы в крови. При этом при повышении АД на 10 мм.рт.ст. количество макрососудистых осложнений увеличивалось на 15%, а при увеличении уровня HbA1C на 1% - на 11% [184].

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между САД д. и КИМ ПА ( $r=0,56$ ,  $p<0,001$ ), САД дн. и возрастом больных ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ); САД д. и гликемией натощак ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ); ПАД н и HbA1C ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 7).



**Рисунок 7. Корреляционные связи параметров суточного мониторинга АД с некоторыми показателями у больных СД 2 типа и АГ**

### **3.8. Морфо - функциональные параметры миокарда методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) у обследованных больных**

Эхокардиографическое исследование сердца было произведено у 60 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, 30 больным с изолированной АГ.

Анализ данных исследования морфо – функциональных параметров миокарда у обследованных больных проводился в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ.

Показатели морфо – функциональных параметров миокарда в зависимости от длительности АГ представлены в таблице №18.

**Таблица №18 Показатели морфо – функциональных параметров миокарда у больных в зависимости от длительности артериальной гипертензии**

Параметры	СД 2 типа +АГ (n=60)			АГ (n=30)		
	<5 (n=20)	5-10 (n=22)	>10 (n=18)	<5 (n=6)	5-10 (n=14)	>10 (n=10)
Фракция выброса (%)	63,65±0,46**	56,0±1,13***	41,56±2,01	67,83±1,11**	63,64±0,87***	59,50±0,79
Е/А	0,93±0,04**	0,83±0,01	0,78±0,01**	1,05±0,13	1,04±0,17	0,78±0,02
ЗСЛЖ (мм)	10,25±0,2	10,95±0,33*	11,11±0,34	10,0±0,37	10,14±0,21*	10,40±0,33
МЖП (мм)	10,45±0,28	12,14±0,24	12,5±0,39**	9,6±0,54	9,78±0,19	11,10±0,34**
Масса миокарда ЛЖ (гр.)	227,65±10,44**	238,54±9,45	311,22±5,92	188,0±5,07**	223,57±11,84	295,0±8,72
КДО (мл)	133,0±4,89**	134,05±8,25	211,59±20,96**	113,17±1,94**	122,14±5,44	136,1±3,48**
КСО (мл)	49,15±1,84***	60,45±4,58**	120,89±15,62	36,67±1,49***	45,71±2,49**	55,7±1,63
УО (мл)	84,35±3,07*	74,05±4,07	86,78±6,42	76,5±1,57*	77,36±3,1	80,4±2,59

**Примечание:**

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

В ходе исследования выяснилось, что пациенты с более длительным течением АГ отличались большими показателями массы миокарда ЛЖ как в основной группе, так и в группе сравнения. Так масса миокарда у больных СД 2 типа в сочетании с АГ с длительностью АГ более 10 лет составила  $311,22 \pm 5,92$  гр., у больных с изолированной АГ –  $295,0 \pm 8,72$  гр., что характеризует прогрессирование массы миокарда ЛЖ с увеличением длительности АГ (табл. №18). Увеличение массы миокарда ЛЖ на  $50 \text{ г/м}^2$  сопровождается нарастанием риска развития ИБС на 50 %, а при увеличении ее на 100г - в 2,1 раза [118].

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 ( $M \pm m = 41,56 \pm 2,01\%$ ). При величине фракции выброса 56% и ниже следует рассматривать это как проявление скрытой сердечной недостаточности. Конечный диастолический объем (КДО), отражающий структурное ремоделирование и диастолическое наполнение ЛЖ (конечно-диастолическую длину миокардиофибрилл), оказался значительно повышенным в первой группе по сравнению с группой сравнения ( $M \pm m = 211,59 \pm 20,96$ мл. против  $M \pm m = 136,1 \pm 3,48$ мл соответственно,  $p < 0,01$ ), что является проявлением миокардиопатии, которое возникает у больных СД [19].

Анализ морфо – функциональных параметров миокарда в зависимости от степени тяжести СД у больных СД 2 типа в сочетании с АГ представлен в таблице №19.

Как видно из таблицы №19, фракция выброса достоверно была снижена у больных с тяжелым течением СД и оказалась наибольшей у больных с легким течением ( $p < 0,001$ ).

Патогенез диабетической миокардиодистрофии обусловлен метаболическими нарушениями, которые отсутствуют у здоровых лиц и хорошо компенсированных больных сахарным диабетом. Абсолютный или

относительный дефицит инсулина нарушает транспорт глюкозы через клеточную мембрану, поэтому большая часть энергетических затрат миокарда восполняется за счет повышенной утилизации свободных жирных кислот (СЖК), которые образуются при повышенном липолизе. Недостаточное окисление СЖК сопровождается повышенным накоплением триглицеридов. Увеличение тканевого уровня глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата вызывает накопление гликогена и полисахаридов в сердечной мышце. Компенсация диабета способствует нормализации метаболических процессов в миокарде и улучшению показателей его функции [68, 70].

Диастолическая дисфункция (Е/А) оказалась наиболее выраженной у больных с тяжелым течением СД. Так у больных с легким течением СД Е/А составил  $0,95 \pm 0,04$ , тогда как у больных с тяжелым течением Е/А оказался в пределах  $0,79 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ).

Выявлено увеличение КДО, достигая максимальных значений у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 178,8 \pm 21,13$  мл.).

**Таблица №19 Показатели морфо – функциональных параметров миокарда у больных в зависимости от степени тяжести СД**

Параметры	СД 2 типа +АГ (n=60)		
	легкая степень (n=16)	средняя степень (n=34)	тяжелая степень (n=10)
<b>Фракция выброса (%)</b>	$63,31 \pm 0,51^{***}$	$52,5 \pm 1,63^{***}$	$45,5 \pm 3,95$
<b>Е/А</b>	$0,95 \pm 0,04^{***}$	$0,81 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01^{***}$
<b>ЗСЛЖ (мм)</b>	$10,18 \pm 0,21^*$	$10,94 \pm 0,27$	$11,1 \pm 0,31^*$
<b>МЖП (мм)</b>	$10,56 \pm 0,22^{***}$	$12,0 \pm 0,28$	$12,5 \pm 0,4^{***}$

<b>Масса миокарда ЛЖ (гр.)</b>	205,68±7,89	263,70±8,22***	314,60±6,22***
<b>КДО (мл)</b>	134,94±5,25	158,82±12,72	178,8±21,13
<b>КСО (мл)</b>	50,44±1,85**	84,44±9,69	96,2±14,97**
<b>УО (мл)</b>	85,12±3,35	79,12±3,9	82,6±7,86

**Примечание:**

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

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 ( $M \pm m = 319,27 \pm 5,57$  гр. у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 305,0 \pm 7,07$  гр. у больных АГ) и толщины задней стенки ЛЖ ( $M \pm m = 11,0 \pm 5,37$  мм. у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 10,8 \pm 0,38$  мм. у больных с АГ), что свидетельствует о стимулирующей роли повышения АД на прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ (табл. №20).

Фракция выброса достоверно была снижена у больных СД 2 типа и АГ, особенно при 3 степени АД по сравнению с пациентами с изолированной АГ ( $M \pm m = 41,73 \pm 2,94\%$  и  $M \pm m = 59,0 \pm 0,9\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Значительное увеличение КДО ( $M \pm m = 197,46 \pm 24,39$  мл) и КСО ( $M \pm m = 113,36 \pm 18,01$  мл.) отмечено у больных СД и АГ, достигая максимальных значений при 3 степени АГ ( $p < 0,01$ ).



**Таблица №20 Показатели морфо – функциональных параметров миокарда у больных в зависимости от степени АГ**

Параметры	СД 2 типа +АГ (n=60)			АГ (n=30)		
	1 степень (n=17)	2 степень (n=32)	3 степень (n=11)	1 степень (n=10)	2 степень (n=12)	3 степень (n=8)
Фракция выброса (%)	63,71±0,51	53,47±1,54***	41,73±2,94***	65,6±1,54	63,83±0,56***	59,0±0,9***
Е/А	0,93±0,05	0,83±0,01**	0,77±0,01	1,33±0,21	0,87±0,01**	0,77±0,02
ЗСЛЖ (мм)	10,24±0,22	10,97±0,27	11,0±0,41	10,0±0,26	10,5±0,21	10,8±0,38
МЖП (мм)	10,35±0,31#	11,03±0,26	11,91±0,37#	9,9±0,31	10,7±0,25	11,2±0,38
Масса миокарда ЛЖ (гр)	232,24±11,64##	248,22±8,71	319,27±5,57##	187,5±3,37	241,08±11,74	305,0±7,07
КДО (мл)	130,0±5,17##	155,16±11,78*	197,46±24,39##	114,7±3,54	125,33±5,59*	137,38±3,84
КСО (мл)	48,12±2,03	75,75±8,77	113,36±18,01**	41,1±3,05	45,92±2,32	56,88±1,72**
УО (мл)	82,47±3,15*	79,72±3,94	84,09±8,2*	74,6±1,42	79,67±3,5	80,5±3,0

**Примечание:**

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 достоверность различий между группами больных.

# p<0,01, ##p<0,001 достоверность различий в пределах одной группы

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 у больных СД 2 типа в сочетании с АГ.

## Глава IV ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность сахарного диабета 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, количество больных сахарным диабетом (СД) 2 типа к 2035 году может увеличиться до 592 млн. человек [27, 29, 30].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД 2 типа в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с СД риск развития мозговых инсультов - в 4-7 раз, острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, выше по сравнению с лицами, не страдающими СД [2, 5].

Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям.

СД и АГ - две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим и взаимоотягощающим повреждающим действием, направленным на органы-мишени: сердце, сосуды мозга и сетчатки, почки.

Сосудистые осложнения являются ведущей причиной снижения качества и продолжительности жизни у больных СД.

ДЭ является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена еще до появления атеросклеротических бляшек, т.е. на начальных стадиях заболевания, [139, 158]. ДЭ имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки способствуют спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Хотя связь между СД и патологией сосудов остается до конца изученной, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех макрососудистых

осложнений при СД [96]. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования высокого разрешения [105]. Преимуществом метода ультразвукового дуплексного сканирования является возможность неинвазивного получения изображения сосуда с регистрацией спектра доплеровского сдвига частот в исследуемых сосудах. Все вышеуказанные факты обуславливают значительный научный и практический интерес к данной проблеме.

В связи с этим целью нашего исследования явилось 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.

В соответствии с целью нами были определены следующие задачи:

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.

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.

Критериями включения больных в исследование являлись: установленный диагноз сахарного диабета 2 типа (ВОЗ, 1998); установленный диагноз артериальной гипертензии в соответствии с критериями ВНОК, 2004г.

Критериями не включения считались: больные с осложненным течением сахарного диабета; тяжелая неконтролируемая (злокачественная) артериальная гипертензия; больные, имеющие вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курящие); страдающие психическими заболеваниями; больные с хронической сердечной недостаточностью IIБ – III стадии, с заболеваниями крови, органов дыхания; больные перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад

Все больные проходили клиничко – лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, измерение артериального давления, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, осмотр глазного дна, исследование неврологического статуса. Всем больным также проводилась оценка антропометрических показателей. Массу тела (ИМТ)

определяли с помощью индекса Кетле (вес в кг/рост<sup>2</sup> в метрах). При значении ИМТ более 25 у женщин и 28 у мужчин считались избыточными, при ИМТ более 30 - выраженный избыток массы тела. В среднем ИМТ составил  $30,24 \pm 0,49$  кг/ м<sup>2</sup>, при этом выраженный избыток массы тела имело 36 больных (36,7%).

По поводу СД 44 пациента (44,9%) получали пероральные сахароснижающие препараты, комбинированную терапию – 20 пациента (20,4%), монотерапию инсулином – 34 (34,7%) пациента.

Группу сравнения составили 30 больных с изолированной АГ, из них 13 мужчин (43,3%) 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. При этом все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Легкое течение СД имело 38 больных (38,8%), среднюю степень – 47(48%) больных и тяжелое течение 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%)

При изучении анамнеза больных СД 2 типа и сопутствующей АГ внимание было уделено семейному анамнезу по СД и по АГ. При этом из 98 обследованных больных, у 63 (64,3%) имелись указания на наличие диабета у ближайших родственников (братья, сестры, родители), а по АГ у 54 человек (55%).

Наиболее часто отмечались жалобы на выраженную общую слабость 79,6% (78человек), на жажду – 68,4% (67 человек) и на онемение и зябкость в ногах – 63,3% (62 человека), соответственно. У 48,9% больных наблюдались головные боли преимущественно при подъеме АД. У 37,8% больных отмечались боли в правом подреберье (37 человек). Каждый второй почти

жаловался на снижение остроты зрения 43,9% (43 человека), каждый третий на похудание-30,6 % (30 человек) и каждый пятый на загрудинные боли-18,4% (18 человек).

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 человека) - более 10 лет. По длительности АГ до 5 лет составило 24,5% (24 человека), 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%).

При этом сопутствующие заболевания были вне стадии обострения и не могли быть причиной нарушений исследуемых показателей.

У всех больных определяли показатели функции эндотелия – уровень конечных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) – нитратов ( $\text{NO}_3$ ) и нитритов ( $\text{NO}_2$ ) 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, а также фактора Виллебранда (ФВ) с помощью набора реагентов фирмы «Ренам» на агрегометре Биола.

У больных СД 2 типа и АГ при ультразвуковом исследовании стенки ПА в большинстве случаев имели неровный внутренний контур с неровным утолщением комплекса интима-медиа (КИМ), у 75% обследованных больных

наблюдалось нарушение дифференцировки стенки эндотелия на слои с наличием гиперэхогенных наложений. При СД 2 типа происходит значительная пролиферация гладкомышечных клеток и инвазия их в интиму, вследствие чего стенки сосуда резко утолщаются. Как правило, появляется только липидное пятно, т.е. отчетливо выражена долипидная фаза атеросклероза. Несмотря на то, что на этой стадии нет сужения просвета сосуда бляшкой, возникает тяжелая ишемия органов.

При анализе функционального состояния эндотелия ПА в зависимости от длительности АГ выяснилось, что наблюдалось утолщение КИМ по сравнению с КГ даже при длительности АГ менее 5 лет ( $M \pm m = 0,58 \pm 0,02$  мм у больных СД 2 типа и АГ,  $M \pm m = 0,51 \pm 0,02$  мм у больных с АГ; КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,001$ ), нарастая по мере увеличения длительности АГ.

У больных обеих групп по сравнению с группой контроля исходный диаметр ПА оказался повышенным ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, является результатом ремоделирования сосудов, и нарастал по мере увеличения длительности АГ.

Обнаружено увеличение просвета ПА и в систолу (ПСs), и в диастолу (ПСd), более выраженное у больных, имеющих длительность АГ больше 10 лет.

Начальная скорость кровотока ( $V_s$ ) у больных основной группы достоверно снижается по мере увеличения длительности АГ ( $M \pm m = 0,52 \pm 0,02$  м/с) по сравнению с контрольной группой ( $M \pm m = 0,68 \pm 0,004$  м/с) и с группой сравнения ( $M \pm m = 0,61 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ).

Относительный систолический прирост (ОСП) оказался снижен у больных обеих групп по сравнению с КГ, что свидетельствует об увеличении жесткости ПА.

Потокзависимая вазодилатация, которая проводилась с использованием пробы реактивной гиперемии в систолу и в диастолу, оказалась сниженной у всех больных, и ухудшалась достоверно ( $p < 0,05$ ), с увеличением



длительности АГ. С повышением длительности АГ показатели манжетной пробы ухудшаются.

Таким образом, у больных СД 2 типа и АГ установлено более выраженное снижение потокзависимой вазодилатации, чем у больных с АГ, что свидетельствует о нарушении вазорегулирующей активности эндотелия.

При анализе состояния сосудодвигательной функции эндотелия ПА в зависимости от степени тяжести СД выяснилось, что у больных СД 2 типа и АГ показатель КИМ достоверно был повышен у больных даже с легким течением СД и оказался наибольшим у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 0,75 \pm 0,02$  мм; КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,001$ ).

Исходный диаметр ПА оказался повышенным у больных основной группы с превалированием показателя у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 5,63 \pm 0,12$  мм; КГ  $M \pm m = 4,27 \pm 0,12$  мм соответственно,  $p < 0,001$ ).

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 СД ( $p < 0,001$ ).

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 ( $M \pm m = 0,73 \pm 0,02$  мм; КГ  $M \pm m = 0,45 \pm 0,01$  мм  $p < 0,001$ ). Толщина КИМ во 2 группе у больных с 3 степенью АГ не значительно отличалась от соответствующего показателя первой группы.

По данным многочисленных исследований, увеличение толщины КИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска транзиторных ишемических атак, мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Толщина КИМ надежно отражает процесс атеросклеротического поражения сосудов, в том числе на его раннем этапе. Доказано, что по чувствительности и специфичности в качестве маркера атеросклероза толщина КИМ превосходит все показатели липидного спектра [141].

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.

Начальная скорость кровотока у обследованных больных снижалась по мере увеличения степени АГ по сравнению с лицами КГ ( $p < 0,01$ )

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 74 больных обнаружена патологическая реакция в

виде вазоспазма в ответ на функциональную пробу. У 22 обследованных больных с изолированной АГ наблюдалась вазодилатация, что расценивалась как адекватная реакция. У 8 больных обнаружено патологическое реагирование ПА.

Корреляционный анализ выявил наличие прямой связи между потокзависимой вазодилатацией и уровнем фибриногена ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ), между показателями потокзависимой вазодилатацией и уровнем оксида азота ( $r=0,08$ ,  $p<0,001$ ), 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.

Определение количества ЦЭК в сыворотке крови было произведено у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 практически здоровых лиц (КГ).

Среднее содержание ЦЭК в сыворотке крови у больных СД 2 типа и АГ составляло от  $4 \cdot 10^4$ /л до  $45 \cdot 10^4$ /л ( $M \pm m = 23,93 \pm 1,21 \cdot 10^4$ /л). У больных с изолированной АГ среднее количество ЦЭК составило  $18,47 \pm 1,69 \cdot 10^4$ /л, у лиц КГ  $M \pm m = 4,47 \pm 0,10 \cdot 10^4$ /л.

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 показателя в основной группе ( $M \pm m = 31,9 \pm 1,3 \cdot 10^4$ /л и  $M \pm m = 28,3 \pm 1,86 \cdot 10^4$ /л соответственно).

Достоверное увеличение количества ЦЭК наблюдается при легкой степени тяжести СД ( $M \pm m = 12,74 \pm 0,94 \cdot 10^4$ /л; КГ  $4,47 \pm 0,10 \cdot 10^4$ /л,  $p<0,001$ ). Значительное повышение обнаружено у больных, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести по сравнению с группой контроля ( $M \pm m = 29,85 \pm 0,82 \cdot 10^4$ /л;  $M \pm m = 34,92 \pm 2,84 \cdot 10^4$ /л; соответственно  $M \pm m = 4,47 \pm 0,10 \cdot 10^4$ /л,  $p<0,001$ ).

В ходе исследования выяснилось, что содержание ЦЭК зависело от степени АГ. Так при 1 степени АГ уровень ЦЭК составил в среднем в основной группе  $M \pm m = 11,26 \pm 0,94 * 10^4 / \text{л}$ , в группе сравнения -  $M \pm m = 8,9 \pm 0,79 * 10^4 / \text{л}$  (КГ  $= 4,47 \pm 0,10 * 10^4 / \text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). При 2 степени АГ количество ЦЭК также оказалось повышенным и составило в среднем в основной группе  $M \pm m = 26,48 \pm 1,03 * 10^4 / \text{л}$  в группе сравнения -  $M \pm m = 18,83 \pm 1,46 * 10^4 / \text{л}$  ( $p < 0,001$ ). 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 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. ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных СД 2 типа в сочетании с АГ количество ЦЭК в сыворотке крови зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

Определение уровня оксида азота, а также его метаболитов (нитратов  $\text{NO}_3^-$  и нитритов  $\text{NO}_2^-$ ) в сыворотке крови было произведено у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 практически здоровых лиц (КГ).

Анализ данных содержания NO в сыворотке крови у больных проводился в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ.

Уровень NO в сыворотке крови у больных СД 2 типа в сочетании с АГ составило  $M \pm m = 19,48 \pm 0,75 \text{ мкмоль/л}$ , у больных с изолированной АГ -  $M \pm m = 26,52 \pm 0,99 \text{ мкмоль/л}$  (КГ  $M \pm m = 35,96 \pm 0,18 \text{ мкмоль/л}$ ).

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. С увеличением длительности

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

Система синтеза и высвобождения эндотелием NO обладает резервными возможностями, поэтому первой реакцией становится усиление продукции NO в ответ на неадекватное повышение сосудистого тонуса. Подобный процесс наблюдается на ранних стадиях развития заболевания. По мере увеличения продолжительности заболевания и истощения компенсаторных возможностей у больных СД 2 типа в сочетании с АГ происходит снижения продукции NO.

Достоверное уменьшение содержания NO в сыворотке крови наблюдается уже при легком течении СД ( $M \pm m = 26,93 \pm 1,07$  мкмоль/л; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). Значительное его уменьшение обнаружено у больных со средним и тяжелым течением СД по сравнению с данными у лиц КГ ( $M \pm m = 15,7 \pm 0,24$  мкмоль/л;  $M \pm m = 11,39 \pm 0,15$  мкмоль/л; соответственно; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ).

Отмечается прямая зависимость между цифрами АД и содержанием NO в сыворотке крови. Так, уровень NO оказался наиболее низким у больных, имеющих 3 степень АГ по сравнению с КГ и составили  $M \pm m = 11,49 \pm 0,16$  мкмоль/л; КГ =  $35,96 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p < 0,001$  у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 18,93 \pm 0,59$  мкмоль/л; КГ =  $35,9 \pm 0,2$  мкмоль/л,  $p < 0,001$  у больных с АГ. Мы можем утверждать в результате полученных данных, что исследуемая группа больных СД 2 типа и АГ характеризовалась выраженными нарушениями NO-продуцирующей функции эндотелия, зависящие от длительности АГ, степени тяжести СД и степени АГ.

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 у обследованных больных проводился в зависимости от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

У больных СД 2 типа в сочетании с АГ повышение уровня фибриногена было более выраженным, чем у больных с изолированной АГ ( $M \pm m = 4,37 \pm 0,09$  г/л и  $M \pm m = 4,24 \pm 0,2$  г/л соответственно).

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 ( $M \pm m = 4,55 \pm 0,16$  г/л и  $M \pm m = 4,4 \pm 0,48$  г/л соответственно).

Значительное повышение уровня фибриногена обнаружено у больных основной группы, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести СД по сравнению с группой контроля ( $M \pm m = 4,68 \pm 0,11$  г/л;  $M \pm m = 5,37 \pm 0,34$  г/л; соответственно КГ  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л,  $p < 0,001$ ).

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 ( $M \pm m = 3,63 \pm 0,1$  г/л;  $M \pm m = 3,57 \pm 0,37$  г/л, КГ  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л соответственно). 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 ( $M \pm m = 5,78 \pm 0,26$  г/л против  $M \pm m = 3,39 \pm 0,1$  г/л соответственно,  $p < 0,001$ ).

В большинстве исследований, которые посвящены изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2 типа, было обнаружено увеличение уровня фибриногена плазмы крови, который связан с риском развития макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом (Kannel W.B., Ganda O.).

Корреляционный анализ показал слабые статистически значимые 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 ( $r=0,26$ ,  $p<0,001$ )

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень фибриногена зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

Активность фактора Виллебранда в сыворотке крови определяли у 98 больных СД 2 типа в сочетании с АГ, у 30 больных с изолированной АГ и у 30 практически здоровых лиц (КГ).

У больных СД 2 типа в сочетании с АГ повышение активности ФВ было более выраженным, чем у больных с изолированной АГ ( $M\pm m=164,01\pm 0,79\%$  и  $M\pm m=155,43\pm 1,5\%$ , соответственно КГ  $M\pm m=80,36\pm 2,33\%$ ,  $p<0,001$ ).

У больных СД соотношение между свертывающей и антисвертывающей системами поддерживается несколькими механизмами. Гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов у больных СД ведут к АГ, гликемическим и липидемическим нарушениям с проявлениями повреждений сосудов. Так, у больных СД, особенно при повреждении эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистых нарушениях и при неудовлетворительной гипогликемической терапии наблюдается рост активности ряда компонентов свертывающей системы, включая фактор Виллебранда, вырабатываемый эндотелием.

Активность ФВ в сыворотке крови у обследованных больных статистически достоверно повышалась 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 ( $M\pm m=171,54\pm 1,98\%$ , соответственно КГ

$M \pm m = 80,36 \pm 2,33\%$ ), наименьшие - больные с легким течением СД ( $M \pm m = 156,61 \pm 0,75\%$ , КГ  $M \pm m = 80,36 \pm 2,33\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

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 ( $M \pm m = 155,48 \pm 0,83\%$  в основной группе,  $M \pm m = 147,6 \pm 1,39\%$  в группе сравнения). Значительное повышение ФВ выявлено при 3 степени АГ у больных СД 2 типа и АГ 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 ЗСЛЖ ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ и МЖП ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), ФВ и ДАД ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что активность ФВ зависит от длительности АГ, степени тяжести СД и от степени АГ.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) было произведено 50 больным СД 2 типа в сочетании с АГ и 25 больным с изолированной АГ.

В ходе исследования выяснилось, что пациенты основной группы характеризовались более высоким уровнем САД как в дневные, так и в ночные часы по сравнению с группой сравнения (САД день- $150,14 \pm 1,04$  мм.рт.ст., САД ночь-  $128,66 \pm 1,22$  мм.рт.ст, соответственно САД день-  $136,84 \pm 1,02$  мм.рт.ст., САД ночь-  $122,4 \pm 1,65$  мм.рт.ст;  $p < 0,001$ ).

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 и ночные часы по сравнению со второй группой ( $p < 0,01$ ).

Повышение индекса нагрузки давлением в настоящее время рассматривают как предиктор раннего развития ИБС [196].



При анализе данных СМАД выяснилось, что у пациентов основной группы отмечалось повышение вариабельности САД ночью-  $13,42 \pm 0,23$  мм.рт.ст; ( $p < 0,01$ ).

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».

Недостаточное снижение АД в ночные часы является фактором риска развития сердечно – сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных СД [45].

Результаты многоцентрового исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что у больных СД 2 типа наблюдалось тесная корреляция уровня АД с частотой макрососудистых осложнений, чем высокая гликемия [24, 57, 184]. При анализе результатов исследования выяснилось, что в достоверно большей степени снижался риск развития инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений СД и смерти при тщательном контроле АД по сравнению с контролем уровня глюкозы в крови. При этом при повышении АД на 10 мм.рт.ст. количество макрососудистых осложнений увеличивалось на 15%, а при увеличении уровня HbA1C на 1% - 11% [184].

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между САД дн. и КИМ ПА ( $r=0,56$ ,  $p < 0,001$ ), 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 ( $r=0,38$ ,  $p < 0,001$ ).

Эхокардиографическое исследование сердца было произведено 60 больным СД 2 типа в сочетании с АГ, 30 больным с изолированной АГ.

Анализ данных исследования морфо – функциональных параметров миокарда у обследованных больных проводился в зависимости от степени

тяжести СД, длительности и степени АГ. В ходе исследования выяснилось, что пациенты с более длительным течением АГ отличались большими показателями массы миокарда ЛЖ как в основной группе, так и в группе сравнения. Так масса миокарда у больных СД 2 типа в сочетании с АГ с длительностью АГ более 10 лет составила  $311,22 \pm 5,92$  гр., у больных с изолированной АГ –  $295,0 \pm 8,72$  гр., что характеризует прогрессирование массы миокарда ЛЖ с увеличением длительности АГ. Увеличение массы миокарда ЛЖ на  $50 \text{ г/м}^2$  сопровождается нарастанием риска развития ИБС на 50 %, а при увеличении ее на 100г - в 2,1 раза [118].

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 ( $M \pm m = 41,56 \pm 2,01\%$ ). При величине фракции выброса 56% и ниже следует рассматривать это как проявление скрытой сердечной недостаточности.

Конечный диастолический объем (КДО), отражающий структурное ремоделирование и диастолическое наполнение ЛЖ (конечно-диастолическую длину миокардиофибрилл), оказался значительно повышенным в первой группе по сравнению с группой сравнения ( $M \pm m = 211,59 \pm 20,96$  мл. против  $M \pm m = 136,1 \pm 3,48$  мл соответственно,  $p < 0,01$ ), что является проявлением миокардиопатии, которое возникает у больных СД [19].

Анализ морфо – функциональных параметров миокарда в зависимости от степени тяжести СД у больных СД 2 типа в сочетании с АГ показал, что фракция выброса достоверно была снижена у больных с тяжелым течением СД и оказалась наибольшей у больных с легким течением ( $p < 0,001$ ).

Патогенез диабетической миокардиодистрофии обусловлен метаболическими нарушениями, которые отсутствуют у здоровых лиц и хорошо компенсированных больных сахарным диабетом. Абсолютный или относительный дефицит инсулина нарушает транспорт глюкозы через

клеточную мембрану, поэтому большая часть энергетических затрат миокарда восполняется за счет повышенной утилизации свободных жирных кислот (СЖК), которые образуются при повышенном липолизе. Недостаточное окисление СЖК сопровождается повышенным накоплением триглицеридов. Увеличение тканевого уровня глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата вызывает накопление гликогена и полисахаридов в сердечной мышце. Компенсация диабета способствует нормализации метаболических процессов в миокарде и улучшению показателей его функции [68, 70].

Диастолическая дисфункция (Е/А) оказалась наиболее выраженной у больных с тяжелым течением СД. Так у больных с легким течением СД Е/А составил  $0,95 \pm 0,04$ , тогда как у больных с тяжелым течением Е/А оказался в пределах  $0,79 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ). Выявлено увеличение КДО, достигая максимальных значений у больных с тяжелым течением СД ( $M \pm m = 178,8 \pm 21,13$  мл.).

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 ( $M \pm m = 319,27 \pm 5,57$  гр. у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 305,0 \pm 7,07$  гр. у больных АГ) и толщины задней стенки ЛЖ ( $M \pm m = 11,0 \pm 5,37$  мм. у больных СД 2 типа и АГ;  $M \pm m = 10,8 \pm 0,38$  мм. у больных с АГ), 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 АД по сравнению с пациентами с изолированной АГ ( $M \pm m = 41,73 \pm 2,94\%$  и  $M \pm m = 59,0 \pm 0,9\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Значительное увеличение КДО ( $M \pm m = 197,46 \pm 24,39$  мл) и КСО ( $M \pm m = 113,36 \pm 18,01$  мл.) 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 мониторинге 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 предваряет возможности профилактики сердечно – сосудистых осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - издание второе. - М., 2006. – 99с.
2. Александров, А.А. Диагностика ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения / А.А. Александров // Мед. кафедра. - 2004. - № 1. - С. 33-37.
3. Александров, А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. / А.А. Александров // Concilium medicum. – 2001. – №10 (1). – С.1-5.
4. Александров, А. А. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек / А. А. Александров // Concilium medicum. - 2001. - №10(3). - С.464-468.
5. Алмазов, В.А. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова // Кардиология. - 2001. - № 5. - С. 1-5.
6. Аметов, А. С. Антиишемическая гипотензивная активность ретардной формы дилтиазема у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета. / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, Т. Ю. Демидова // Практикующий врач – 2000. – №18 (2). – С.26-29.
7. Аметов, А.С. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином. / А. С. Аметов, О. О. Соловьева // Сахарный диабет. – 2007. - №3 – С.33-39.
8. Аметов, А. С. Органопротективные возможности низкодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина // Кардиология. – 2004. - №9. - С. 45 – 49.
9. Аметов, А. С. Эффективность берлиприла у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с мягкой и

- умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторинга артериального давления. / А. С. Аметов, Е. В. Губина, О. Г. Николаев // Тер. Архив – 1999. - №8. – С.17-19.
- 10.Амиров, Н. Б. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении ишемической болезни сердца / Н. Б Амиров, А. И Абрахманова // Терапевтический архив. – 2004. - №8. – С.79-82.
- 11.Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа у больных метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр. / А. И Кузин [и др.] // Артериальная гипертензия. 2003. – т.9, №2.- С. 67-70.
- 12.Бабак, О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Укр. терапевт, журн. - 2004. - №1. - С. 14-21.
- 13.Бабак, О. Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция - ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек / О. Я. Бабак, И. И. Топчий // Укр. терапевт, журн. - 2004. - № 4. - С. 10-17.
- 14.Балаболкин, М. И. Возможности лечения сахарного диабета 2 типа на современном этапе. / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // РМЖ.- 2002.- №10 (10).- С.496-502.
- 15.Балаболкин, М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. / М. И Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002.-№4.- С.8-16.
- 16.Баранов, В. Г. Сахарный диабет. / В. Г. Баранов, А. С. Стойкова. - Л.: Медицина, 1980. – 159с.
- 17.Бахтияров, Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия. / Р. З. Бахтияров // РМЖ.- 2004.- №2 (46).- С.76-79.
- 18.Беленков, Ю. Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно - сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная



- функция). /Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: Издательство «ИНСАЙТ», 2002. – 22с.
- 19.Белов, Ю. В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению./ Ю. В. Белов, В. А. Вараксин. – М: ДеНово, 2002. - 194с.
- 20.Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая [и др.] // Кардиология. - 1998. - № 9. – С. 68-80.
- 21.Бондарь, Т. П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. /Т. П. Бондарь, Г. И. Козинец. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – С.55-60.
- 22.Волков, В. С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью / В. С. Волков, Е. С. Мазур // Кардиология. – 2000. - №3. - С. 27–30.
- 23.Волков, В. С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / В. С. Волков, Е. В. Руденко // Клиническая медицина. – 2008. - №3. -С. 41-43.
- 24.Глезер, М. Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / М. Г. Глезер // Consilium Medicum. - 2004. - т.6., №5. - С.333-340.
- 25.Гомазков, О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патогенетические аспекты / О. А. Гомазков // Кардиология. - 2001. - №2. - С.50-58.
- 26.Дедов, И. И. Диабетическая нефропатия. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова - М.: Универсум Паблишинг, 2000. - 79с.
- 27.Дедов, И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М., Универсум паблишинг, 2003. - 237с.
- 28.Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: руководство для врачей. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 346с.
- 29.Дедов, И. И. Современная диабетология / И. И. Дедов // Медицинская кафедра. - 2004. - № 1. - С. 18-20.

30. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод, рекомендации/ И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. - М., 2002. - 88 с.
31. Демидова, Т. Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертензии и применение ингибиторов АКФ у больных различными клиническими формами сахарного диабета 2 типа / Т. Ю. Демидова // Дис. канд. мед. наук, 1997, 170с.
32. Демина, Л. М. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови/ Л. М Демина // Кан. Диссер. М. -2000.
33. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001.- №1. - С.50–52.
34. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. И. Дедов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т.87, №8. – С.1073 – 1084.
35. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. / А. И Мартынов [и др.] // Кардиология. – 2005. - №10.-С. 101-104.
36. Дмитриев, Л. Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена (обзор). / Л. Ф. Дмитриев, С. Ф. Дугин // Тер. Архив. – 2005. - № 10. – С. 24-29.
37. Драпкина, О. М. Оксид азота и сердечная недостаточность. / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Терапевтический архив. – 2005. - №11 – С. 62-68.
38. Златкина, А. Р. Комплексное лечение сахарного диабета / А. Р. Златкина, М. В. Сидельникова. // Клиническая медицина. – 1984. – Т. 62, №8 – С.138-142.
39. Зотова, И. В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза./ И. В. Зотова, Д. А. Затейщикова, Б. А. Сидоренко // Кардиология. - 2002. - №4 – С.58-67.
40. Инсулинемия и содержание С-пептида натощак и в ответ на нагрузку глюкозой как показатель инсулинорезистентности у больных с

- гипертонической болезнью / Ю. В. Зимин [и др.] // Клин. вест.-1997.- №4.- 20-23.
- 41.Карпова, И. А. Программа скрининга сахарного диабета 2 типа в Санкт-Петербурге / И. А Карпова, А. Г Залевская // Сахарный диабет.- 2001.-№4.- С.2-6.
- 42.Конради, А. О. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом./ А. О Конради // Сердце.- 2005. - Т4, №3(21).-С. 128-131.
- 43.Королев, В. А. Гликированный гемоглобин – ведущий контрольный параметр сахарного диабета / В. А Королев, В. И Один, А. М Иванов // Гематология. – 2011. - Т.11. – С.432-441.
- 44.Кунцевич, Г. И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии. / Г. И. Кунцевич. - Минск, 1999. - 288 с.
- 45.Мазовецкий, А. Г. Сахарный диабет. / А. Г., Мазовецкий, В. К. Великов - М.: Медицина, 1987. – 285с.
- 46.Малышев, И. Ю. Гипоксия и оксид азота. / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин. // Вестник РАМН . – 2002. - №9 - С.44-48.
- 47.Манухина, Е. Б. Оксид азота в сердечно - сосудистой системе: роль в адаптационной защите. / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. - №4. – С.16-21.
- 48.Мкртумян, А. М. Влияние нарушений углеводного обмена на сосудистые осложнения сахарного диабета и возможность их предупреждения / А. М. Мкртумян, А. Л. Давыдова, С. В. Подачина // Сердце.- 2008. – Т.7, №1(39).- С.4-8.
- 49.Мкртумян, А. Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений. / А. Ф. Мкртумян // РМЖ. – 2002. - № 17. – С. 773-777
- 50.Моисеев, В. С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике. / В. С. Моисеев // Фарматека – 2005. – №10. – С. 16-20.

51. Мравян С.Р. Калинин А.П. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применения гипотензивных средств. / С. Р. Мравян, А. П. Калинин // Российский кардиологический журнал. – 2001. - №1. - С. 66-72.
52. Нарушение свертывающей системы крови при сахарном диабете. В кн.: Материалы симпозиума «Сахарный диабет сегодня: научные исследования, лечение и организация помощи». / И. Н. Бокарев [и др.], 1995. - 51с.
53. Ница, Н. А. Маркеры эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей. / Н. А. Ница // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2007.- т.6, №4(24). – С. 91-95.
54. О хроническом внутрисосудистом свертывании крови у больных сахарным диабетом. / В. С. Смоленский [и др.] //Клин. Мед. – 1982. - №1. – С. 49-52.
55. Оганов, Р. Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. / Р. Г. Оганов, А. А. Александров // РМЖ. – 2002. - т.10, №11.- С. 486-491.
56. Ольбинская, Л. И. Мониторирование артериального давления в кардиологии. / Л. И. Ольбинская, А. И. Мартынов, Б. А. Хапаев. – М., 1998. – 99 с.
57. Остроумова, О. Д. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и нефропатией: современные возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы./ О. Д. Остроумова, А. А. Зыкова, А. М. Ватутина // Артериальная гипертензия. 2003. -.Т.9, №6. - С. 191-195.
58. Подзолков, В. И. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // Сердце. – 2005. - Т.4, №3(21).-С. 132-137.

- 59.Преображенский, Д. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // РМЖ. - 1999. - №3. - С. 340-344.
- 60.Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. / Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2004. - №4.- С. 20-23.
- 61.Рогоза, А. Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А. Н. Рогоза, М. В. Агальцов, М. В. Сергеева. - Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005 – 64 с.
- 62.Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е. Н.Воробьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - №6. – С.129-136.
- 63.Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макроангиопатий. Пособие для врачей./ А. С. Северина [и др.]. – М., 2007.- 20с.
- 64.Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. / Е. Б Манухина [и др.] // Кардиология - 2002. - №11. - С.73-84.
- 65.Рязанов, А. С. Гипертрофия миокарда левого желудочка Вопросы патогенеза. / А. С. Рязанов, М. Д. Смирнова, А. П. Юренев. // Тер.архив. – 2000.- №2.- С. 72-77.
- 66.Северина, А. С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. / А. С. Северина, М. В Шестакова // Сахарный диабет. – 2004 - №1.– С. 62-67.
- 67.Смирнов, В. В. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. / В. В. Смирнов, И. С. Мавричева, А. Е. Гаврилова. // Лечащий врач. - 2009.- №11.- С.38-44.
- 68.Соколов, Е. И. Диабетическое сердце. / Е. И. Соколов. - М.:«Медицина», 2002.- 416с.
- 69.Соколов, Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. - М., Наука, 1996. – 404 с.

70. Соколов, Е. И. Ультраструктура миокарда больных с патологией сердца, осложненной сахарным диабетом. / Е. И. Соколов, О. С. Зайчикова, В. Г. Цыпленкова // Архив патологии. - 1998. - №1. - С.49-54.
71. Сорокин, Е. В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. / Е. В. Сорокин, Ю. А. Карпов // РМЖ. - 2001. - №9. - С.352-353.
72. Сунцов Ю.Д. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулинзависимого сахарного диабета / Ю. Д. Сунцов, И. И. Дедов, С. В. Кудрякова // Сахарный диабет. - 1998. - №1. - С.41-43.
73. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы) / А. Н. Рогоза [и др.]: под ред. Г. Г. Арабидзе и О. Ю. Атькова. - М., 1997, - 45с.
74. Суточное мониторирование артериального давления.: пособие для врачей. - СПб: ГОУ ДПО СПб МАПО, 2010. - 46с.
75. Титов, В. Н. Биохимия. / В. Н. Титов - 2009. - С.3-15.
76. Чазов, И. Е. К вопросу об атеросклеротической болезни / И. Е. Чазов // Кардиология. - 2001. - №4. - С.4-7.
77. Чазов, Т. Е. Основные принципы лечения сахарного диабета 1 типа. / Т. Е. Чазов // РМЖ. Эндокринология. - 2003.- Т.11 - С. 1507-1513.
78. Чазова, И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. / И. Е. Чазова // Сердце. - 2005. - Т.4, №3(21). - С. 120-126.
79. Шестакова, М. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения. / М. В. Шестакова // Consilium medicum. - 2001. - Т3, №2. - С. 83-86.
80. Шестакова, М. В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: принципы лечения. / М. В. Шестакова // Нефрология. - 2000. - № 1.-С.82-85.
81. Шестакова, М. В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. - 1999. - №3. - С. 19-23.

- 82.Шестакова, М. В. Проблема артериальной гипертонии при сахарном диабете. / М. В. Шестакова // Кардиология. - 1999. - №6. – С.59-65.
- 83.Шестакова, М. В. Сердечно - сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. / М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова // РМЖ. - 2002. - .т.10, №11. – С.480-485.
- 84.Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия. – 2002. -№ 8(2). – С. 32-37.
- 85.Щербак, А. В. Нетрадиционные методы в комплексном лечении сахарного диабета / А. В. Щербак // Проблема эндокринологии. – 1990. – Т. 36, №3 – С. 81-87.
- 86.Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И.Мартынов [и др.] // Российский кардиологический журнал.- 2005. - №4. - С. 94-98.
- 87.Эндотелиальная дисфункция и цереброваскулярная патология у больных сахарным диабетом / Е. Л. Товажнянская [и др.] // Медицинский журнал. – 2014. - №3 – С.26-30.
- 88.Abnormal endothelium- dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. / J. A. Panza [et al.] // N Engl J Med. – 1990. - Vol 323. – P.22-27.
- 89.Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. / J. E. Brush [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 1992. - Vol. 19. – P.809-815.
- 90.Acute vascular effects of estrogen in postmenjpausal women. / D. M. Gilligan [et al] // Circulation. – 1994. - Vol 90. – P.786-791.
- 91.ADA. Diabetes Care «Standards of Medical Care in Diabetes–2006 Vol.29.
- 92.Aging in blood vessels. Medicinal agents FOR systemic arterial hypertension in the elderly. / ME. Rubio-Ruiz [et al] / Ageing Res Rev. – 2014. – Vol.18. – P.132-147.
- 93.Angiotensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in

- adults with Type 1 diabetes mellitus. / R. McFarlane [et al.] / Diabet Med. – 1999. – Vol. 16(1). – P.62-66.
94. Association between arterial stiffness and skin microvascular function: The SUVIMAX2 study and The Maastricht study. / TT. van Sloten [et al.] / Am J Hypertens. – 2014. – Vol. (17).- P. 246-248.
95. Association of glycaemia with macro vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P.405-412.
96. Banerjee, M. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. / M. Banerjee, P. Vats./ Redox Biol. – 2013. – Vol.11. - P. 170-177.
97. Battelli, MG. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: Not only oxidative stress. / MG. Battelli, L. Polito, A. Bolognesi / Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 237(2). – P. 562-567.
98. Beliaeva, MI. Modern views of causes of microvascular complications development and progression in type 2 diabetes mellitus and peculiarities of their treatment. / MI. Beliaeva / Vestn Oftalmol. – 2013. – Vol. 129(4). – P. 70-75.
99. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated by glycemic control. / J. I. Osende [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. –P.1307-1310.
100. Bonetti, P. O. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. / P. O. Bonetti, A. Lerman // Arterioscler Thromb Vascular Bio. – 2003. – Vol. 23. – P.168-175.
101. Brandes, RP. Endothelial dysfunction and hypertension. / RP. Brandes / Hypertension. – 2014. – Vol. 64(5). – P.924-928.
102. Cai, L. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. / L. Cai, YJ. Kang / Cardiovasc Toxicol. – 2001. – Vol. 1(3). – P. 181-93.
103. Calabro, RS. L-Arginine and vascular diseases: lights and pitfalls! / RS. Calabro, G. Gervasi, P. Bramanti / Acta Biomed. – 2014 – Vol. 85(3). – P. 222-



- 228.
104. Cardiovascular risk and haemorrhology - results from the Scottish Heart Health Study and the MONICA project, Glasgow. / GDO. Lowe [et al.] // Clin Hemorrhol. – 1988. – Vol. 8. – P.517-524.
  105. Chan, NN. Hyperhomocysteinaemia and neuropathy in Type 2 diabetes. / NN. Chan, P. Vallance / Diabet Med. – 2001. – Vol. 18(12). – P.1008-1009.
  106. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. / TW. Meade [et al.] // Br Med J. – 1979. – Vol. 1. – P.153-156.
  107. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus / F. Carmassi [et al.] // Thromb. Res. - 1992. - Vol.67. - P. 643-654.
  108. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. / ND. Vaziri. [et al] // J Am Soc Nephrol. – 1993. - Vol. 4(2). – P. 222-228.
  109. Correlation of glucose regulation and hemoglobin Alc in diabetes mellitus. // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 295(8). – P.417-420.
  110. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. / S. Taddei [et al.] // Hypertension. – 1997. - Vol 29, Pt 2 – P.274-279.
  111. Diabetes, “National”Service Framework for Diabetes: Standards” 2001.
  112. Diabetes, "Hemoglobin Alc as an Indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes". - 1976. – Vol. 25(3). – P.230-232.
  113. Decrease of postprandial endothelial dysfunction by spice mix added to high-fat hamburger meat in men with Type 2 diabetes mellitus. / Z. Li [et al.] / Diabet Med. – 2013. – Vol. 30(5). – P.590-595.
  114. Effects of prediabetes and diabetes on left ventricular and coronary microvascular functions. / D. Erdogan [et al.] / Metabolism. – 2013. – Vol. 8. – P. 1123-1130.
  115. Eliasson, M. Fibrinogen and fibrinolytic variables in relation to anthropometry, lipids and blood pressure. The Northern Sweden MONICA

- study. / M. Eliasson, P-E. Evrin, D. Lundblad // J Clin Epidemiol. – 1994. – Vol. 47. – P.513-524.
116. Endothelial dysfunction is a target for combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / ME. Statsenko [et al.] / Ter Arkh. – 2013. – Vol. 9. – P. 63-68.
117. Endothelial Gab1 deficiency aggravates splenomegaly in portal hypertension independent of angiogenesis. / Jiang B [et al.] / Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2014. – Vol.11. – P.292-298.
118. Endothelial nitric oxide synthase single nucleotide polymorphism and left ventricular function in early chronic kidney disease. / S. Chand [et al.] / PLoS One. - 2015 Jan 22. – Vol. 10(1). – P. 116-120.
119. Epidemiology of haematocrit, white cell count, red cell aggregation and fibrinogen: the Glasgow Monica Study. / GDO. Lowe [et al.] // Clin Hemorheol. – 1992. – Vol. 12. – P.535-544.
120. Epidemiologic study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. / L. Balleisen [et al] // Thromb Haemost. – 1985. – Vol. 54. – P.721-723.
121. Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease. / SA. Phillips [et al.] / Prog Cardiovasc Dis. – 2014. - Dec 18. – Vol. 14. – P. 1188-1120.
122. Feener, EP. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. / EP. Feener, GL. King / Heart Fail Monit. – 2001. – Vol. 3. – P. 74-82.
123. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease; The Framingham Study. / C. W. Kannel. [et al.] // J. A. M. A. – 1997. - Vol. 258. – P.1183-1186.
124. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. / L. Wilhelmsen [et al.] // N Engl J Med. – 1984. - Vol.311. - P.501-505.

125. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. / M. Galbusera [et al.] // *Blood*. – 1997. - Vol.90 (4). – P.1558-1564.
126. Functional status of vascular endothelium in diabetes mellitus. / M. Saboor [et al.] / *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2014 – Vol. 26(2). – P. 239-244
127. Fuzchgott, RF. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / RF. Fuzchgott, JV. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P.373-376.
128. Ganda, O. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. / O. Ganda, C. Arkin // *Diabetes Care*. – Vol. 15, Issue 10. – P.1245-1250.
129. Generation of trombin activity in relation to factor VIII: concentrations and vascular complications in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus / S.H Ibbotson. [et al.] // *Diabetologia*. - 1992. - Vol.35. - P.863-867.
130. Goligorsky, MS. The ins and outs of endothelial dysfunction: much ado about NO-thing / MS. Goligorsky, SS. Gross / *Drug News Perspect*. – 2001. – Vol. 14(3). – P. 133-142.
131. Hainsworth, AH Endothelial cells and human cerebral small vessel disease. / AH. Hainsworth, AT. Oommen, LR. Bridges. / *Brain Pathol*. – 2015. – Vol. 25(1). – P. 44-50.
132. Hamilton, SJ. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. / SJ. Hamilton, GF. Watts / *Rev Diabet Stud*. – 2013. – Vol.10. – P.133-156.
133. Hayakawa, H. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy. / H. Hayakawa, K. Cjffee, L. Raij // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96(7). – P. 2407-2413.
134. Hedner, T. Measures of endothelial function as an endpoint in hypertension? / T. Hedner, X. Sun // *Blood Press*. – 1997. - Vol 2. – P.58-66.

135. Hemoglobin A1: An Indicator of the Metabolic Control of Diabetic Patients. // The Lancet. – 1977. – Vol. 2(8041). - P.734-737.
136. High fat diet exacerbates vascular endothelial dysfunction in rats exposed to continuous hypobaric hypoxia. / YX Zhao [et al.] / Biochem Biophys Res Commun. – 2015. - Jan 17. – P. 456-459.
137. Hwang, MH. Type 2 Diabetes: Endothelial dysfunction and Exercise. / MH. Hwang, S. Kim / J Exerc Nutrition Biochem. – 2014. – Vol. 18(3). – P. 239-244.
138. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. / S. Taddei [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P.736-743.
139. Hwang, MH. Type 2 Diabetes: Endothelial dysfunction and Exercise. / MH. Hwang, S. Kim / J Exerc Nutrition Biochem. – 2014. – Vol. 18(3). – P.239-247.
140. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. / K. Iiyama. [et al.] // Am Heart J. – 1996. - Vol.28. - P.573-579.
141. Increased carotid intima/media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes. / R Djaberi [et al.] // Diabetes Care. - 2009. – Vol. 33(2). – P.372–374.
142. Increased thrombogenesis relates to ambient blood glucose and leukocyte control in diabetes mellitus type 2. / U. Rauch. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 246-249.
143. Kassab, E. Vascular complications in diabetes and their prevention. / E. Kassab, SI. McFarlane, JR. Sower / Vasc Med. – 2001. – Vol. 6(4). – P.249-255.
144. Kintscher, U. Hypertension and diabetes: target blood pressure and blood pressure lowering by new antidiabetic drugs / U. Kintscher, S. Jacob / Dtsch Med Wochenschr. – 2014. – Vol.48. – P. 2468-2469.
145. Levin, E. R. Endothelins / E. R. Levin // N Engl J Med. – 1995. – Vol.323. – P. 356-363.

146. Lewis, M. J. Endothelial modulation of myocardial contraction. / M. J Lewis, A. M Shah // *Endothelium* – 1994. – Vol.1. – P.235-243.
147. Mechanisms of protection against diabetes-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by Tanshinone IIA. / YH. Li / *Biochim Biophys Acta*. 2015. - Jan 19. – P. 304-416.
148. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. / R. Pedrinelli [et al]. // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P.14–18.
149. Moller, L. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. / L. Moller, TS. Kristensen // *Arterioscler Thromb*. – 1991. – Vol. 11. – P.344-350.
150. Münzel, T. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. / T. Münzel, S. Steven, A. Daiber / *Vascul Pharmacol*. - 2014 - Vol. 63(3). P.105-113.
151. Nitenberg, A. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. / A. Nitenberg, I Antony // *J Am Coll Cardiol*. – 1996. – Vol. 27. – P.115-123.
152. Nitenberg, A. Coronary artery is not adapted to myocardial oxygen demand in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries / A. Nitenberg, I Antony // *Arch Mal Coeur Vass*. – 1995. – Vol. 88. – P.1145-1148.
153. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. / R. Pedrinelli [et al.] / *Vasc Med*. – 2001. – Vol. 6(4). – P. 257-264.
154. Ohtake, K. Dietary nitrite supplementation improves insulin resistance in type 2 diabetic KKA(y) mice. / K. Ohtake / *Nitric Oxide*. – 2015. – Vol. 44. – P. 31-38.
155. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. / Wheatcroft SB [et al.] / *Diabet Med*. – 2003. – Vol. 20(4). – P.255-268.
156. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. / AJ. Lee [et al.] // *J Clin Epidemiol*. – 1990. – Vol. 43. – P.913-919.
157. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. / AR. Folsom [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 1993. – Vol. 138. – P.1023-1036.

158. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. / H. Iso [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1989. – Vol. 130. - P.925-934.
159. Prenner, SB. Arterial stiffness in diabetes mellitus. / SB. Prenner, JA Chirinos / *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 238(2). – P. 370-379.
160. Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment. / A. Virdis [et al] // *Am J Hypertens.* – 1996. – Vol. 9. - P361-369.
161. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. / MC. Verhaar [et al.] // *J Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P.45-50.
162. Qualitative and quantitative abnormalities of von Willebrand antigen in patients with diabetes mellitus / K. J. Pasi [et al.] // *Thromb. Res.* - 1990. - Vol.59. - P.581-591.
163. Raij, L. Effects of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic / antioxidant-deficient rats. / L. Raij, H. Hayakawa, J. Coffee // *Am J Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P.1257-1262.
164. Relation of fibrinogen to lifestyles and cardiovascular risk factors in a working population / De Boever [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 1995. – Vol. 24. – P.915-921.
165. Resting heart rate and the risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. / GS. Hillis [et al.] / *J Am Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 5 – P. 345-348.
166. Risk factors for microvascular atherosclerotic changes in patients with type 2 diabetes mellitus. / I. Simio [et al.] / *Coll Antropol.* – 2013. – Vol. 37(3). – P. 783-787.
167. Rheological determinants of blood pressure in a Scottish adult population. / WCS. Smith [et al.] // *J Hypertens.* – 1992. – Vol. 10. - P.467-472.

168. Rubaniy, G. M. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology / G. M. Rubaniy, M. A. Polokoff // *Pharmacol. Rev.* - 1994. – Vol. 46. – P.325-415.
169. Salisbury, D. Reactive oxygen and nitrogen species: impact on endothelial dysfunction./ D. Salisbury, U. Bronas / *Nurs Res.* 2015. – Vol. 64(1) - P. 53-66.
170. Slamler J., Vaccaro O., Neaton D.J. et al. *Diabet. Care.* – 1999. – Vol. 16. – P.434-444.
171. Sobrevia, L. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signaling pathway in diabetes and hyperglycemia. / L. Sobrevia, G. E. Mann // *Exp Physiol.* – 1997. – Vol. 82 – P.423-452.
172. Sodium- lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. / R. M. F. Wever. [et al.] // *Am J Epidemiol.* - 1983. – Vol. 11. – P.338-344.
173. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. A preliminary report. / GYH. Lip [et al.]. // *J Hypertens.* – 1995. – Vol. 13. – P.1674–1678.
174. Sousa, JB. Endothelial dysfunction impairs vascular neurotransmission in tail arteries. / JB. Sousa, P. Fresco, C. Diniz / *Neurochem Int.* – 2015. – P. 80-87.
175. Statsenko, ME. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus during combined antihypertensive therapy./ ME. Statsenko, MV. Derevianchenko / *Ter Arkh.* – 2014. – Vol. 86(8). – P.90-93.
176. Study on endothelial dysfunction and platelet activation in elderly hypertensive patients complicated with cerebral infarction / YN Li [et al.] / *Cardiovasc Toxicol.* – 2001. – Vol. 26(2). – P. 143-145.
177. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target. / S. Laurent. [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 1996. – Vol. 10. – P.243-257.

178. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol.42. – P.1149-1160.
179. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. - P.968-983.
180. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. / FGR. Fowkes [et al.] // Eur Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P.597-601.
181. Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASK). Managem of peripheral arterial diem J/ J. Vasc. Surg. – 2000. – P.294-296.
182. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. / Matsuzawa Y [et al] / Prog Cardiovasc Dis. – 2014. – Vol.22. – P.1145-1149.
183. Type 2 Diabetes Aggravates Alzheimer's Disease-Associated Vascular Alterations of the Aorta in Mice./ CM Sena [et al.] / J Alzheimers Dis. – 2014. - Dec 2. – P. 1123-1126.
184. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38 //Br. Med. J. - 1998. - Vol. 317. - P. 705-713.
185. Usefulness of Retinal Microvascular Endothelial Dysfunction as a Predictor of Coronary Artery Disease. / Al-Fiadh AH [et al.] / Am J Cardiol. – 2014. - Dec 18. – P. 2274-2277.
186. Validity of clinic blood pressure compared to ambulatory monitoring in hypertensive patients in a primary care setting. / S. Reino-Gonzalez [et al.] / Blood Press. – 2015. – Vol. 14. – P. 108-118.
187. Vane, JR. Regulatory functions of the vascular endothelium. / JR. Vane, EE. Anggard, RM. Batting. // New Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P.27-36.
188. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction in hypertension / PM. Vanhoutte //J Hypertens.-1996. - Vol. 14(5). - P.83–93.



189. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. / P. M. Vanhoutte // *Eur Heart J.* – 1997. - Vol 18- P.19-29.
190. Vascular smooth muscle function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. / D. Montero [et al.] / *Diabetologia.* – 2013. – Vol. 10. – P. 2122-2133.
191. Verma, S. Endothelial function testing as a biomarker of vascular diseases / S. Verma, M. R. Buchanan, T. J. Anderson // *Circulation.* – 2003. Vol. 108- P.2054-2059.
192. Villella, E. Effect of aging on the vascular system plus monitoring and support. / E. Villella, JS. Cho / *Surg Clin North Am.* – 2015. – Vol.95(1). – P.37-51.
193. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. / AD. Blann [et al] // *J Hum Hypertens.* – 1993. - №7. - Vol. 107–111.
194. Waller, B. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after 3 years. / B. Waller, P. Palumbo, W. Roberts. // *Am. J. Med.* – 1980. – Vol. 69. - P.498-500.
195. Welch, C. Nitric oxide and cardiovascular system. / C. Welch, J. Loscalzo // *J Cardiovasc Surg.* - 1994. – Vol.9. – P.361-371.
196. White, WB. Managing hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. / WB. White, V. Gulati. / *Curr Cardiol Rep.* – 2015. – Vol. 17(2). – P. 556-558.
197. Yang, O The Endothelium as a Target for the Treatment of Heart Failure. / O. Yang, J. Li, J/ Kong / *Cell Biochem Biophys.* – 2015. - Jan 24. – P. 677-679.