

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616.16-005]-085

В. В. Трусов, К. В. Аксенов, И. Б. Черемискина

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 С НЕФРОПАТИЕЙ И ПУТИ КОРРЕКЦИИКафедра внутренних болезней с курсом лучевых методов диагностики и лечения (зав. — проф. В. В. Трусов)
Ижевской государственной медицинской академии

Несмотря на то что продолжается активное изучение патофизиологии сосудистых осложнений, механизмы, лежащие в их основе, еще окончательно не определены. В последнее время в развитии ангиопатии при сахарном диабете (СД) все большее значение придается изменениям в системе коагуляции крови, причем особенности нарушений микроциркуляции, а также пути их коррекции изучены недостаточно. Целью настоящей работы явились выявление нарушений микроциркуляторной гемодинамики у больных СД типа 1 в зависимости от стадии диабетической нефропатии (ДН), а также ее коррекция препаратом моксонидин с оценкой его гипотензивного и нефропротективного эффектов. В исследование были включены 108 больных СД типа 1 в возрасте от 20 до 33 лет, которые были разделены на 3 группы по стадиям ДН, согласно классификации Минздрава РФ 2000 г. Пациенты всех групп были обследованы по специальной программе. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С. Б. Жуплатов, 1994 г.), в основу которой положена методика бульбарной биомикроскопии по Knizelly (1968 г.). В ходе исследования выявлено, что степень нарушений микроциркуляции зависит от стадии ДН. Моксонидин, обладая выраженным гипотензивным влиянием, улучшает состояние микроциркуляции, оказывает нефропротективное действие, уменьшает инсулинорезистентность и может быть использован для коррекции АД у больных СД типа 1 с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, нефропатия, микроциркуляция, лечение, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин.

Despite the fact that the pathophysiology of vascular events is under intensive studies, their mechanisms have not been conclusively established so far. Greater and greater emphasis is recently laid on blood coagulative changes that are responsible for the development of angiopathies in the presence of diabetes mellitus (DM), the specific features of microcirculatory disorders and ways of their correction being insufficiently studied. The purpose of this study was to detect microcirculatory hemodynamic disorders in patients with type 1 DM in relation to the stage of diabetic neuropathy (DN) and to correct it with moxonidine, by evaluating its antihypertensive and nephroprotective effects. The study included 108 patients with type 1 DM whose age was 20 to 33 years. They were divided into 3 groups by the stages of DN according to the 2000 classification recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation. The patients of these groups were examined in accordance with a special programme. The microcirculation was evaluated by using an original unit for computer-aided digital processing of microcirculatory images (S.B. Zhuplatov, 1994) based on the Knizelly bulbar biomicroscopic procedure (1968). The study has revealed that the severity of microcirculatory disorders depends on the stage of DN. Having a pronounced antihypertensive effect, moxonidine improves microcirculation, exerts a nephrotoxic effect, diminishes insulin resistance and may be used to correct blood pressure in patients with type 1 DM concurrent with DN.

Key words: type 1 diabetes mellitus, nephropathy, microcirculation, treatment, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) являются основной причиной инвалидизации и летальности больных. Несмотря на то что продолжается активное изучение патофизиологии сосудистых осложнений, механизмы, лежащие в их основе, еще окончательно не определены [1]. В последнее время в развитии ангиопатий при СД все большее значение придается изменениям в системе коагуляции крови, причем для больных СД характерны изменения как в сосудистом, так и в тромбоцитарном звене гемостаза, что в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции [2, 4]. Следует отметить, что в доступной нам литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению особенностей нарушения микроциркуляции у больных СД типа 1 в зависимости от стадии диабетической нефропатии (ДН).

Препараты из группы агонистов имидазолиновых рецепторов, представителем которых является моксонидин, по результатам клинических исследований, оказывают не только гипотензивное действие, но и благоприятное влияние на эндотелий сосудов, снижая уровень тромбомодулина и ингибитора тканевого активатора плазминогена. У пациентов с артериальной гипертензией моксонидин вызывает достоверное снижение концентрации норадреналина и адреналина в плазме крови, актив-

ности ренина плазмы, уровня ангиотензина II [3, 5]. В связи с вышеизложенным представляет интерес изучение эффективности препарата моксонидин (физиотенз® производства "Solvay Pharma") в лечении артериальной гипертензии и коррекции нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 с ДН.

Целью работы явились выявление нарушений микроциркуляторной гемодинамики у больных СД типа 1 в зависимости от стадии ДН, а также ее коррекция препаратом моксонидин с оценкой его гипотензивного и нефропротективного эффектов.

Материалы и методы

В исследование были включены 118 больных СД типа 1 (68 женщин и 50 мужчин) в возрасте от 20 до 33 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы согласно классификации Минздрава РФ 2000 г.: 1-ю группу составили 22 пациента без клинических признаков ДН (нормоальбуминурия) с длительностью заболевания СД $2,0 \pm 1,1$ года; во 2-ю группу вошли 46 пациентов с ДН на стадии микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой $145,1 \pm 17,1$ мг/сут), длительность заболевания которых в среднем составила $7 \pm 1,3$ года; 3-я группа включала в себя 50 пациентов с ДН на стадии про-

теинурии (экскреция белка с мочой $990,1 \pm 33,5$ мг/сут) с сохраненной фильтрационной функцией почек и длительностью заболевания $12,6 \pm 2,9$ года. В группу сравнения (контрольную группу) вошли 23 практически здоровых человека без диагностированного СД и каких-либо метаболических нарушений, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Пациенты находились в компенсированном и субкомпенсированном состоянии по показателям углеводного обмена ($HbA_{1c} = 7,8 \pm 0,6\%$). Инсулинотерапию проводили в интенсифицированном режиме генно-инженерными инсулинами короткого и пролонгированного действия компании "Novo Nordisk" в суммарной дозе 0,5–0,7 ЕД/кг массы тела в сутки.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили детальное клиническое и лабораторное обследование. Перед назначением моксонидина и через 3, 6 мес приема препарата проводили 24-часовое мониторирование АД с использованием системы "Кардиотехника-4000АД". Анализировали средние показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за дневные и ночные часы, суточный профиль АД, индекс времени гипертензии (ИВ САД, ИВ ДАД), вариабельность АД (В САД, В ДАД), коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному, а также частоту сердечных сокращений. Также анализировали показатели углеводного обмена: гликированный гемоглобин (система DS "Гликомат"), гликемический профиль с определением амплитуды среднесуточной гликемии и гликемического показателя. Последний рассчитывали по формуле: гликемический показатель = среднесуточная гликемия + амплитуда среднесуточной гликемии / 2 [6]. Определяли уровни С-пептида и инсулина в крови радиоиммунологическим методом. Изучение экскреции альбумина с мочой проводили методом "Orion Diagnostica Microalbuminuria Assay", а эффективного почечного плазмотока (ЭПП) — радионуклидным методом на гамма-камере MB 9100. Определяли уровни адреналина, ренина, тромбосана и простаглицлина в плазме крови радиоиммунологическим и иммуноферментным методами. Исследование липидного спектра сыворотки крови включало в себя определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности; кроме этого, рассчитывали индекс атерогенности (система "LAB Systems").

Состояние микроциркуляции оценивали с помощью оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С. Б. Жуплатов, 1994 г.), в основу которой положена методика бульбарной биомикроскопии по Knizelly (1968 г.). С помощью оригинального пакета программ видеоизображение переводили в цифровое и обрабатывали с помощью математического аппарата с расчетом индексов в условных единицах. Определяли состояние периваскулярного пространства, сосудов и интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивных индексов: ПКИ₁ — "периваскулярный" конъюнктивный индекс, отражает общую плотность сосудистого русла, состояние проницаемости и ломкости микрососудов, степень липоидоза скле-

ры, геморрагии и сидероз; СКИ₂ — "сосудистый" конъюнктивный индекс, отражает изменение тонуса и структуры микрососудов; ИКИ₃ — "интраваскулярный" конъюнктивный индекс, дает общее представление об интраваскулярном кровотоке и реологических свойствах крови; ОКИ — общий конъюнктивный индекс — интегративный показатель нарушения микроциркуляции.

У 36 пациентов с ДН на стадии протеинурии и артериальной гипертензией II степени (по классификации ВОЗ/МОГ 1999 г.) коррекцию АД проводили препаратом моксонидин в дозе 0,4 мг однократно утром. Препарат назначали после приема плацебо в течение 14 дней с рекомендациями по общему режиму, диете и физической активности. Курс лечения составил 24 нед. Всех больных, включенных в исследование, госпитализировали в эндокринологическое отделение при Городском эндокринологическом центре для первоначального обследования, в дальнейшем они находились под амбулаторным наблюдением сотрудников диабетологического центра в течение 6 мес исследования. Обследуемые пациенты прошли программу обучения по курсу "Школа больных сахарным диабетом", обеспечивались на период исследования глюкометрами и были мотивированы на прием препарата и соблюдение режима питания и физической активности.

Для обработки результатов исследования использовали метод вариационного анализа с определением *t*-критерия Стьюдента с помощью программы Excel 7.0. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

При биомикроскопическом исследовании конъюнктивы здоровых лиц (контрольная группа) на розовом фоне артериолы и венулы располагаются параллельно либо отмечается их незначительная извитость при соотношении 1:2. Сосуды одинакового калибра с непрерывным кровотоком без признаков агрегации. В среднем конъюнктивные индексы составили: ПКИ₁ — $0,08 \pm 0,02$, СКИ₂ — $1,6 \pm 0,1$, ИКИ₃ — $0,37 \pm 0,05$, ОКИ — 2,12. У больных СД типа 1 без клинических признаков ДН были отмечены нарушения микроциркуляции, выражающиеся в преимущественном нарастании периваскулярного индекса: ПКИ₁ — $1,25 \pm 0,14$ ($p < 0,01$); сосудистый и внутрисосудистый индексы также оказались у данной группы пациентов значительно выше, чем в контрольной группе: СКИ₂ — $3,83 \pm 0,31$ ($p < 0,01$), ИКИ₃ — $0,96 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). У больных СД с ДН на стадии микроальбуминурии нарушения микроциркуляции приобрели еще более выраженный характер преимущественно за счет сосудистого и внутрисосудистого компонентов ($p < 0,001$). Выявлялись нарушения тонуса микрососудов, их извитость, неравномерность калибра венул и артериол, наличие единичных аневризм и зон запустевания. Нарушение реологических свойств крови выражалось в замедлении скорости кровотока и появлении "сладж"-феномена. У больных с ДН на стадии протеинурии

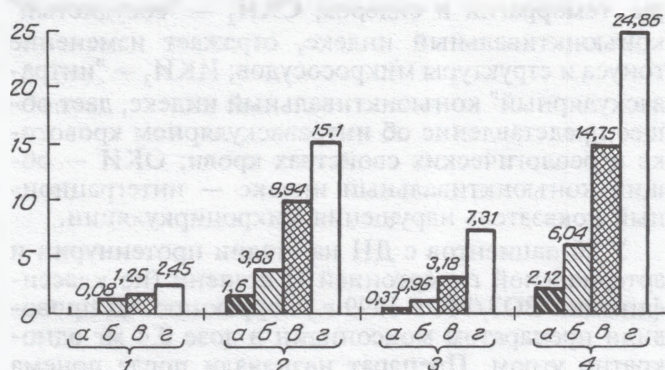


Рис. 1. Состояние микроциркуляции у больных СД типа 1.

а — контроль; б — без ДН; в — ДН (микроальбуминурия); г — ДН (протеинурия). Здесь и на рис. 2: 1 — ПКИ; 2 — СКИ; 3 — ИКИ; 4 — ОКИ.

отмечалось дальнейшее достоверное возрастание всех конъюнктивных индексов. Микроскопическая картина дополнялась усилением периваскулярных изменений в виде появления более распространенного отека, геморрагиями различной величины, усугублением неравномерности калибра сосудов, появлением артериоловеноулярных анастомозов. Внутрисосудистые изменения также прогрессировали: усиливался "сладж"-феномен на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1).

В табл. 1 приведены коэффициенты соотношения нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 с ДН по данным сравнения биомикроскопической картины лиц контрольной группы и больных СД типа 1.

У 36 пациентов с протеинурией было выявлено повышение среднесуточных значений САД и ДАД, соответствующее II степени артериальной гипертензии по классификации ВОЗ/МОГ 1999 г. У большинства данных пациентов (69,44%) также выявлено нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного снижения АД в ночное время. В ходе 24-недельной терапии моксонидином наблюдалось снижение САД на 12,47% ($p < 0,01$), ДАД на 11,36% ($p < 0,05$). Отмечена достоверная положительная динамика показателей суточного профиля АД (табл. 2). При 24-часовом мониторингировании АД было отмечено, что достоверное снижение АД наблюдается через 2 ч после приема препарата, а коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному составил $75 \pm 1,2\%$.

После 6 мес приема моксонидина наблюдалось значительное улучшение микроциркуляции. В первую очередь отмечалось уменьшение периваскулярного отека, сокращалась площадь ишемическо-

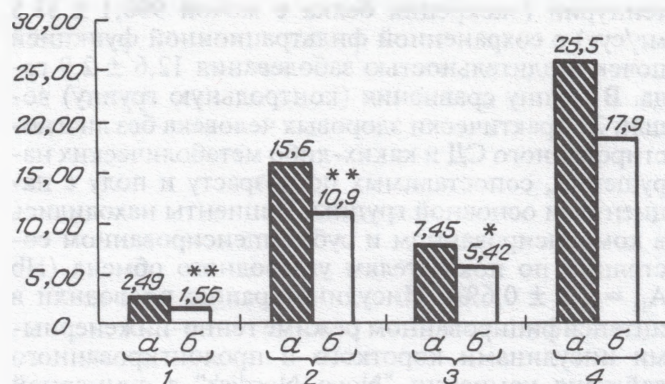


Рис. 2. Изменение микроциркуляции у больных СД типа 1 с протеинурией и артериальной гипертензией под влиянием лечения моксонидином.

а — до лечения; б — после лечения

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

го "запустения" перилимба, возрастала скорость микроциркуляторного кровотока, разрешался "сладж-синдром", уменьшалось число интраваскулярных агрегатов. Выраженная положительная динамика регистрировалась при количественной оценке состояния микроциркуляции. Так, ПКИ₁ уменьшился с $2,49 \pm 0,2$ до $1,56 \pm 0,1$ (на 37,3%; $p < 0,01$), СКИ₂ — с $15,6 \pm 1,1$ до $10,9 \pm 0,7$ (на 30,1%; $p < 0,01$), ИКИ₃ — с $7,45 \pm 0,7$ до $5,42 \pm 0,5$ (на 27,2%; $p < 0,05$) (рис. 2).

Изучение состояния тромбоксан-простациклиновой системы показало, что у больных СД с артериальной гипертензией уровень тромбоксана в крови составил $173,3 \pm 5,2$ пг/мл, что достоверно выше контрольных значений — $94,4 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание простациклина (6-кето-ПГЕ_{1A}) — $38,2 \pm 1,3$ пг/мл, что ниже нормы — $57,7 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Длительный прием моксонидина сопровождался снижением уровня тромбоксана в крови ($136,8 \pm 4,3$ пг/мл; $p < 0,05$) и повышением содержания простациклина ($48,1 \pm 4,3$ пг/мл; $p < 0,05$). Мы изучили влияние моксонидина на нейрогуморальные факторы: при однократном приеме 0,4 мг моксонидина отмечено снижение уровня адреналина на 20,7% с максимумом снижения концентрации через 4 ч после приема препарата ($p < 0,01$). Отмечено и уменьшение активности ренина плазмы крови в покое на 22,1%, а при физической активности на 14% с максимумом между 4-м и 5-м часом после приема 0,4 мг моксонидина.

Изучено влияние моксонидина на уровень экскреции белка с мочой (протеинурия) у обследуемых больных. Общая протеинурия, составляющая

Таблица 1

Соотношения нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 в зависимости от стадии ДН

Показатель	ПКИ ₁			СКИ ₂			ИКИ ₃		
	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией
Коэффициент соотношения	15,6**	21,1**	30,6**	2,39*	6,21**	9,44**	2,59*	8,59**	19,75**

Примечание. МА — микроальбуминурия; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика типов суточных профилей АД при лечении моксонидином

Тип профиля	САД		ДАД	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Dippers	10 (27)	26 (73)**	10 (27)	28 (77)**
Non-dippers	23 (65)	10 (27)*	26 (73)	8 (23)**
Night-peakers	3 (8)	0 (0)	—	—
Over-dippers	—	—	—	—

Примечание. В скобках — процент. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

до лечения $962,2 \pm 88,7$ мг/сут, уменьшилась при проведении 6-месячной терапии моксонидином до $582,8 \pm 85,9$ мг/сут ($p < 0,05$), ЭПП увеличился с 401 до 522 мл/мин ($p < 0,05$).

Средние показатели среднесуточной гликемии и гликемический показатель после 6 мес приема моксонидина имели тенденцию к некоторому снижению. Так, амплитуда среднесуточной гликемии изменилась с $6,1 \pm 0,5$ до $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$), а гликемический показатель — с $12,9 \pm 0,7$ до $10,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$). Отмечена некоторая положительная динамика в показателях гликированного гемоглобина (с $7,8 \pm 0,6$ до $7,3 \pm 0,5\%$). В ходе исследования не установлено существенного влияния моксонидина на уровни иммунореактивного инсулина и С-пептида, а также воздействия на показатели липидного спектра крови.

Выводы

1. Наблюдающиеся у больных СД типа 1 с ДН нарушения тонуса микрососудов, их извитость, спазм, образование аневризм, зон заустевания капилляров, сужение артериол и венул, несомненно, затрудняют и замедляют прохождение крови в микроциркуляторном русле, что неблагоприятно влияет на работу почек. Изменение реологических свойств крови, которое проявляется главным образом в виде агрегации эритроцитов ("сладж"-феноменом, замедлением кровотока), также оказывает отрицательное влияние на функцию почек.

2. Степень нарушений микроциркуляции зависит от стадии ДН.

3. Моксонидин, обладая выраженным гипотензивным влиянием, улучшает состояние микроциркуляции, оказывает нефропротективное действие, уменьшает инсулинорезистентность и может быть использован для лечения больных СД типа 1 с ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000. — С. 343—344; 394—407.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000. — С. 66—76.
3. Ольбинская Л. И., Боченков Ю. В., Алексеева И. Л. // Тер. арх. — 1998. — № 2. — С. 86—88.
4. Шестакова С. А., Тумова В. А. // Сборник материалов II съезда нефрологов. — М., 1999. — С. 327.
5. Mitrovic V. et al. // Cardivasc Drugs Ther. — 1991. — Vol. 5. — P. 967—972.
6. Sosenko J. M., Kato M., Soto R. et al. // Diabetes Care. — 1988. — Vol. 11. — P. 481—483.

Поступила 28.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.127-005.4-06:616-008.9]-055.1-07

И. В. Дворяшина¹, Н. Т. Старкова², А. Б. Антонов¹, Ю. Ю. Моногорова¹

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЖИРУ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ИДЕАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Северный государственный медицинский университет, Архангельск¹, Российский государственный медицинский университет, Москва²

Гормональные и метаболические нарушения лежат в основе формирования ишемической болезни сердца (ИБС). Особую роль в патогенезе этого заболевания играют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия и часто ожирение. Целью исследования явилась характеристика основных показателей метаболического инсулинорезистентного синдрома у мужчин с ИБС и идеальной массой тела. Обследовано 158 мужчин, из них выделены контрольная группа (без ИБС и без ожирения), группа лиц с ИБС и идеальной массой тела и пациенты с ИБС и ожирением. Пациентам проводили антропометрические исследования, компьютерную томографию для определения объема абдоминальной жировой ткани, определение в крови содержания глюкозы, инсулина, липидов. С целью изучения функциональной активности липид-транспортной системы применяли пищевую жировую нагрузку. При ИБС у мужчин с идеальной массой тела были выявлены основные признаки метаболического инсулинорезистентного синдрома: базальная и стимулированная гиперинсулинемия, дислипидемия, увеличение объема висцеральной жировой ткани и нарушение толерантности к жиру.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, висцеральная жировая ткань, пищевая жировая нагрузка, нарушение толерантности к жиру.

Hormonal and metabolic disorders underlie the development of coronary heart disease (CHD). Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia and frequently obesity play a particular role in the pathogenesis of this disease.

The purpose of this study was to characterize the basic parameters of the metabolic insulin resistance syndrome in males with CHD and an ideal body weight.

A hundred and fifty-eight males were examined. They were divided into 3 groups: 1) patients with CHD and an ideal body weight; 2) those with CHD and obesity; and 3) males without CHD and obesity (a control group).