

- модели ишемической болезни сердца): Дис. ... канд. психол. наук. — М., 1998.
2. Добровольский А. В. Клинические особенности ишемической болезни сердца и внутренняя картина болезни (психологические и психопатологические проявления): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
 3. Bradley C., Lewis K. S., Jennings A. M., Ward J. D. // *Diabet. Med.* — 1990. — Vol. 7, N 8. — P. 685—694.
 4. Galgut P. N., Waite I. M., Todd-Pokropek A., Bamby G. J. // *J. Clin. Periodontol.* — 1987. — Vol. 14, N 3. — P. 171—175.
 5. Murphy P. A. // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2001. — Vol. 101. — P. 203—208.

6. O'Connor P. J., Crabtree B. F., Abourizk N. N. // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 381—387.
7. Peyrot M., Rubin R. R. // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17, N 9. — P. 994—1001.
8. Reynaert C., Janne P., Donckier J. et al. // *Diabetes and Metab.* — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 180—187.
9. Schwartz L. S., Coulson L. R., Toovy D. // *Gen. Hosp. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 19—26.
10. Watkins K. W., Connell C. M., Fitzgerald J. T. et al. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 1511—1515.

Поступила 15.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.11-06:616.151:511-092-07

Н. В. Аминова, М. Т. Сальцева, О. В. Занозина, О. Г. Батюкова, Н. Н. Боровков

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Медицинская академия, Нижний Новгород

В настоящее время неоспоримым является положение о том, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является первым звеном в развитии атеротромбоза, который часто осложняет течение сахарного диабета (СД) типа 2, особенно при сочетании его с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением [5]. Известно, что смертность от инфаркта миокарда и инсульта у больных СД типа 2 в сочетании с АГ в 4—5 раз выше, чем в аналогичной группе больных СД без АГ. Указанное отражает актуальность проблемы, необходимость изучения роли дисфункции эндотелия в патогенезе атеротромбоза у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, а также совершенствования терапии у данной категории больных путем восстановления нарушенной функции эндотелия.

По мнению R. Ross (1993 г.), ЭД инициируется прежде всего "факторами воспаления" (интерлейкины 3,6, фактор некроза опухоли, фактор роста β -фибробластов). Кроме этого, установлено, что повреждение и дисфункцию эндотелия наряду с воспалительными цитокинами могут вызывать курение, бактериальные эндотоксины, повышенное АД, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), катехоламины, воздействие турбулентных потоков самой крови и др.

Поврежденная сосудистая стенка утрачивает свою устойчивость к тромбообразованию, в результате чего к ее поверхности или к эрозированной атеросклеротической

бляшке при участии фактора Виллебранда начинают прилипать тромбоциты.

Кроме того, при локальной активации эндотелиальных клеток тромбином и другими активными белками и медиаторами на плазматической мембране эндотелия и на тромбоцитах появляется новый рецепторный белок — GMP 140 (рецепторный белок к плазматической мембране), который имеет ярко выраженный противорецептор на нейтрофильных гранулоцитах. Это ведет к формированию тромбоцитарно-нейтрофильного сгустка непосредственно на мембране эндотелиальной клетки (рис. 1).

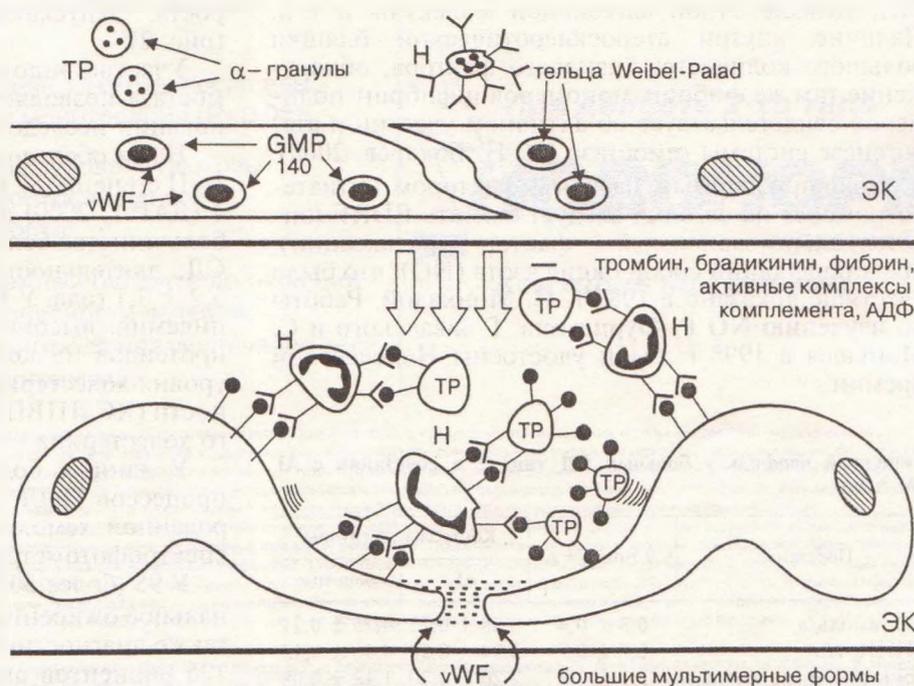


Рис. 1. Образование тромбоцитарно-нейтрофильного сгустка [1]. H — нейтрофил; TP — тромбоцит; ЭК — эндотелиальная клетка; ● — GMP 140 — рецепторный белок к плазматической мембране; vWF — фактор Виллебранда.

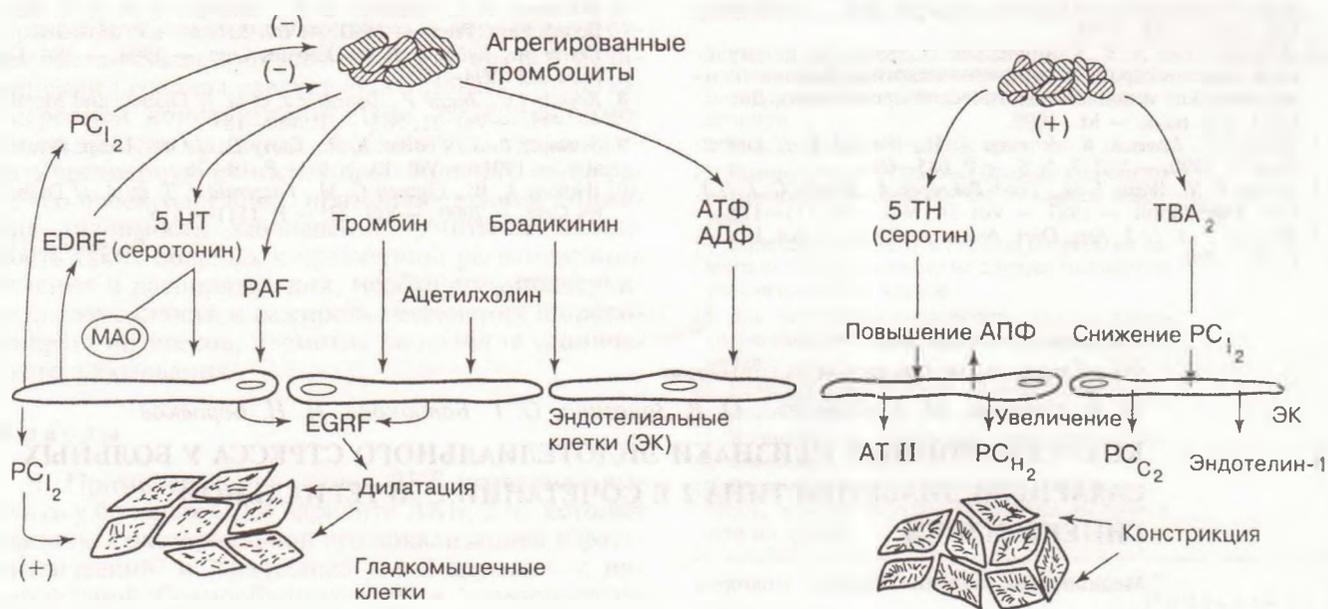


Рис. 2. Реакция нормальных клеток эндотелия на действие медиаторов: (-) ингибирование, (+) синергизм.

Такая совместная адгезия и агрегация объясняют моментальную активацию нейтрофилов и появление нейтрофильных эйкозаноидов при повреждении сосудистой стенки. Экспериментальный анализ указанного явления делает обоснованным вывод о взаимозависимости и взаимообусловленности раннего гемостатического и воспалительного ответов на повреждение ткани.

Уточнены и механизмы захвата моноцитов эндотелиальными клетками. Этот процесс осуществляется с помощью адгезивных поверхностно-активных гликопротеидов: E-селектина, атеро-ЕЛА-МА, межклеточной адгезивной молекулы и т. д. Наличие внутри атеросклеротической бляшки большого количества тканевого фактора, обнаружение там же фибрин-мономеров и фибрин-полимеров свидетельствует об активном участии в атерогенезе системы гемостаза (И. Н. Бокарев, 2000).

Общепризнанным базовым фактором антиатеротромбоза на сегодня следует считать EDRF (эндотелиально-зависимый фактор релаксации), представляющий собой оксид азота (NO), что было блестяще доказано в 1987 г. С. Монкадой. Работы по изучению NO Р. Фуршготта, Г Завадского и С. Монкады в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии.

Липидный профиль у больных СД типа 2 в сочетании с АГ (M ± m)

Показатель	СД типа 2 + АГ	Контрольные группы	
		АГ	здоровые
ХС, ммоль/л	6,3 ± 0,4	5,58 ± 0,23	4,75 ± 0,21
ЛПНП, г/л	6,7 ± 0,7	5,94 ± 0,52	4,40 ± 0,13
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,2	2,20 ± 0,20	1,12 ± 0,08
ЛПВП, ммоль/л	0,91 ± 0,05	1,28 ± 0,28	1,54 ± 0,05

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых.

Синтез NO эндотелиальными клетками в норме стимулируют ацетилхолин (АХ), серотонин (5-НТ), тромбин, АТФ, АДФ, брадикинин, активирующий тромбоциты фактор. При действии на нормальный слой эндотелиальных клеток они вызывают дилатацию сосуда и очень часто — увеличение проницаемости, в том числе для инсулина. При повреждении эндотелия, когда наиболее страдает NO-продуцирующая функция, на первый план выступают вазоконстрикторные факторы, эндотелин-1, ангиотензин II, простагландины Н₂ и G₂, протеинкиназа С, тромбоксан А₂, тромбоцитарный фактор роста, запускающие механизмы атеротромбоза (рис. 2).

Участие эндотелия в большинстве реакций гемостаза позволяет оценивать его функцию на основании исследования показателей системы.

Нами обследовано 187 больных СД типа 2 с АГ I—II степени (82 мужчины и 105 женщин), риск 3—4 (ДАГ 1, 2000) в возрасте от 41 года до 60 лет. У большинства больных АГ развилась за 5—10 лет до СД, длительность которого составила в среднем 5,2 ± 3,1 года. У 150 человек была выявлена дислипидемия: высокий уровень триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение содержания общего холестерина — ХС (см. таблицу).

У данных больных наблюдалась и активация процессов ПОЛ, определяемая методами индуцированной хемолуминесценции, флуорометрии и спектрофотометрии.

У 95 (более 50%) больных наблюдалось абдоминальное ожирение (ИМТ 30—39,9 кг/м²), у них был также диагностирован метаболический синдром. У 125 пациентов определялись микроальбуминурия, коагулопатия, тромбоцитопатия и гемореологические расстройства.

Обследование больных проводили в стадии субкомпенсации диабета. Контрольные группы вклю-

чали в себя 45 человек с АГ II степени, риск 2 и 25 здоровых добровольцев.

Коагуляционными маркерами повреждения эндотелия у обследуемых больных являлись повышенный уровень фактора Виллебранда, особенно у больных с микроальбуминурией, снижение фибринолитической активности (ФА) плазмы и повышение активности ингибитора активатора тканевого плазминогена (РАI-1). Об активации процессов внутрисосудистого свертывания крови у больных СД типа 2 в сочетании с АГ свидетельствовали повышенное содержание фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). Тромбогенный потенциал крови у них увеличивался и за счет фибриногена, уровень которого достигал $6,0 \pm 0,25$ г/л ($p < 0,05$).

Достоверным маркером эндотелиального стресса у больных СД и АГ следует считать активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Все индукторы — АДФ в разных концентрациях (5—2—0,5 мкмоль) и ристомин в концентрации 0,8 мкмоль — приводили к повышению степени и скорости агрегации (рис. 3).

При концентрации АДФ 2 мкмоль наблюдалось совпадение 1-й и 2-й волн агрегации из-за увеличения секреторной функции тромбоцитов и ускорения реакции высвобождения. Спонтанная агрегация наблюдалась у 25% обследуемых, отсутствие дезагрегации вследствие большей стойкости тромбоцитарных агрегатов — у 50% больных.

Аналогичные изменения, несколько менее выраженные, были обнаружены у больных АГ независимо от уровня АД. В большей степени тяжесть гемостазиологических нарушений была связана с давностью заболеваний.

Параллельно сдвигам в системе гемостаза следовали гемореологические расстройства. Как у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, так и в контрольной группе лиц, имеющих АГ, увеличивалась вязкость крови и снижалась деформируемость эритроцитов (ДЭ) по сравнению с показателями у здоровых лиц. Так, у больных АГ и СД типа 2 ДЭ составила $28,3 \pm 3,9\%$, а при изолированной АГ — $43,2 \pm 7,1\%$ (норма $77,1 \pm 1,3\%$). Вязкость крови в группе больных АГ увеличивалась на 21,3%, а у пациентов с сочетанной патологией — более чем на 30% по сравнению с нормальными показателями.

Проведенные исследования свидетельствуют об атеротромбогенном характере выявляемых изменений, которые при недостаточном синтезе и секреции EDRF представляют собой серьезную угрозу для развития атеросклероза и сосудистых тромбоцитарных осложнений у больных СД типа 2 в сочетании с АГ и при метаболическом синдроме.

Основная цель лечения этой категории больных — снизить риск сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Профилактика атеротромбоза у них должна осуществляться не только путем устранения или коррекции факторов риска атеросклероза и ИБС, но и совершенствованием лечения с использованием терапевтических возможностей восстановления нарушенной функции эндотелия.

В этом плане заслуживают внимания препараты, улучшающие функцию эндотелия.

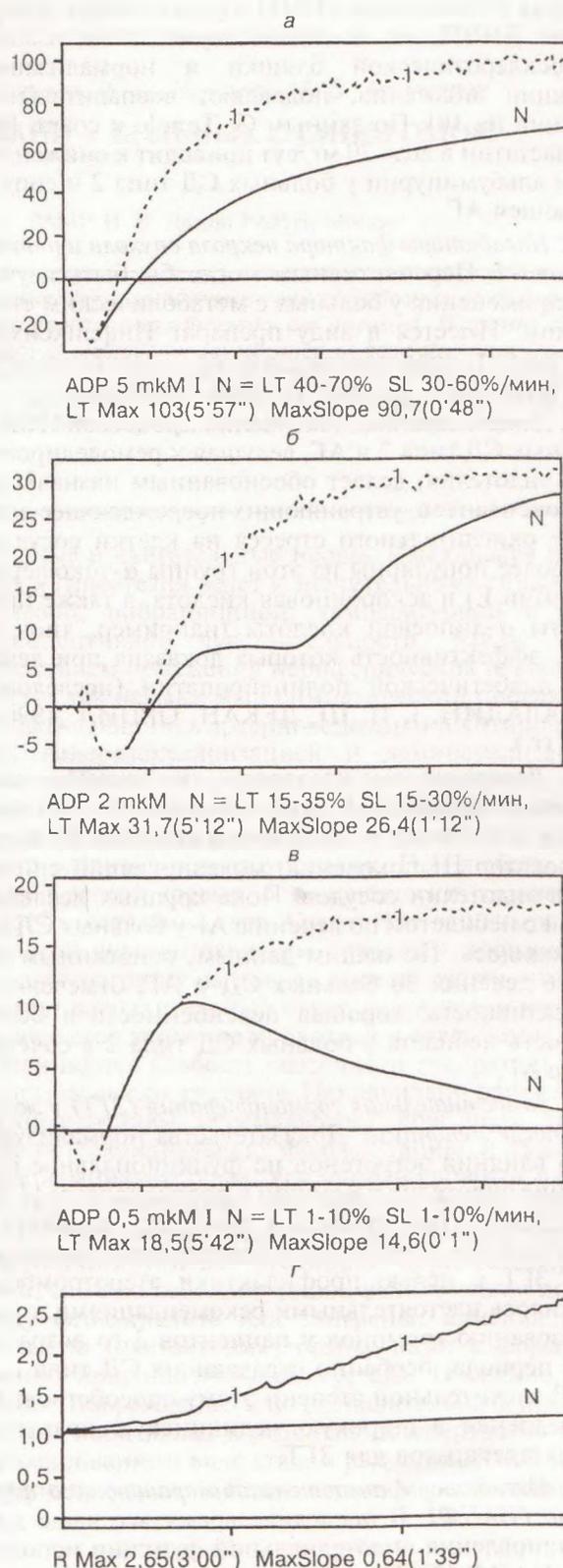


Рис. 3. Активация тромбоцитарного звена гемостаза у больных СД и АГ.

а — повышение показателей агрегации тромбоцитов, *а* — совпадение 1-й и 2-й волн агрегации за счет ускорения реакции высвобождения, повышения секреторной функции тромбоцитов; *а* — повышение показателей агрегации тромбоцитов. Отсутствие дезагрегации за счет большей стойкости тромбоцитарных агрегатов; *з* — показатель агрегации = 5,9 (в норме показатель агрегации = 0); без индуктора. Наблюдается спонтанная агрегация тромбоцитов.

1. Статины. Исследования последних лет доказали, что статины не только эффективно снижают

уровень атерогенных ЛПНП и увеличивают содержание ЛПВП, но и способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки и нормализации функции эндотелия, подавляют воспалительные реакции [6, 10]. По данным G. Tonolo и соавт. [9], симвастатин в дозе 20 мг/сут приводит к снижению АД и альбуминурии у больных СД типа 2 и сопутствующей АГ.

2. *Ингибиторы фактора некроза опухоли и интерлейкина-1.* Перспективным могло бы быть изучение применения у больных с метаболическим синдромом. Имеется в виду препарат Инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.

3. *Антиоксиданты.* Активация процессов ПОЛ у больных СД типа 2 и АГ, ведущая к ремоделированию эндотелия, делает обоснованным назначение антиоксидантов, устраняющих повреждающее действие окислительного стресса на клетки сосудов. Наиболее популярны из этой группы α -токоферол (витамин Е) и аскорбиновая кислота, а также препараты α -липоевой кислоты (например, тиоктаcid), эффективность которых доказана при лечении диабетической полинейропатии (исследования АЛАДИН, I, II, III, ДЕКАН, ОРПИЛ, 1996—1999 гг.).

4. *Лекарственные препараты, повышающие продукцию эндогенного NO.* К ним можно отнести L-аргинин и небилет — высокоселективный β_1 -адренорецептор III поколения, моделирующий синтез NO в эндотелии сосудов. Пока крупных исследований с небилетом по лечению АГ у больных СД не проводилось. По нашим данным, основанным на опыте лечения 30 больных СД и АГ, отмечаются эффективность, хорошая переносимость и безопасность небилета у больных СД типа 2 в сочетании с АГ.

5. *Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин после менопаузы.* Доказательства нормализующего влияния эстрогенов на функциональное состояние эндотелия у женщин в постменопаузе [4, 8] в последние годы привели к тому, что сдержанное и осторожное отношение к длительному применению ЗГТ с целью профилактики атеротромбоза сменилось настоятельными рекомендациями к использованию гормонов у пациентов 3-го возрастного периода, особенно страдающих СД типа 2 и АГ. В значительной степени этому способствовало и внедрение в широкую медицинскую практику новых препаратов для ЗГТ.

6. *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).* В последнее время все чаще для восстановления эндотелиальной функции используют ИАПФ [7]. Ингибиторы уменьшают количество гипертензивного ангиотензина II и потенцируют действие гипотензивного брадикинина, стимулируют синтез NO. Благодаря этим свойствам ИАПФ являются золотым стандартом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и СД.

7. *Простагландин I₂ (простациклин).* Учитывая снижение синтеза этого метаболита арахидоновой кислоты у больных СД, возможно введение препа-

рата парентерально для нормализации сосудистого тонуса и ингибирования агрегации тромбоцитов.

8. *Антагонисты эндотелиновых рецепторов (?).* Новый класс лекарственных препаратов, и пока имеются лишь отдельные сообщения об их эффективности в эксперименте и клинике.

9. *Противотромботические средства (дезагреганты, гепарин).* Нарушения в свертывающей системе крови у больных СД типа 2 в сочетании с АГ требуют назначения корригирующей терапии. Из известных на сегодня противотромботических средств наиболее изучен аспирин.

Доказана эффективность аспирина для профилактики повторных инсультов, инфаркта миокарда. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) установлена эффективность небольших доз препарата для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Частота побочных эффектов аспирина (гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения) уменьшается при использовании его особых форм, например тромбo-ACC в кишечнорастворимой оболочке.

Как считает Е. Л. Насонов, противотромботическое действие аспирина в дозе 50—100 мг связано не только со способностью подавлять агрегацию тромбоцитов. В настоящее время установлено, что он оказывает экспрессивное влияние на фактор транскрипции, регулирующий синтез противовоспалительных медиаторов, увеличивает синтез аденозина, уменьшает способность ЛПНП к окислению [3]. Однако эффективность аспирина у больных СД типа 2 в сочетании с АГ в профилактике сосудистых осложнений на сегодня не доказана. Нужны крупные исследования, на основании которых можно было бы уверенно рекомендовать широкое применение аспирина у данной группы больных.

Все перечисленные лечебные мероприятия не являются основанием к полипрогмазии. Лечение каждого больного должно быть индивидуализировано и обосновано исследованиями доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко В. Л. Воспаление. Новые аспекты старой проблемы: Учебное пособие. — М., 1998.
2. Джансен Д., Деркс Ф. // Диабетогрфия — 1995. — № 2. — С. 4—6.
3. Роль воспаления в клинику внутренних болезней. Проблемы и перспективы: по материалам читательской конференции // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 12. — С. 487—502.
4. Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. // Там же. — № 9. С. 383—386.
5. Шестакова М. В. // Там же. — № 2. — С. 88—90.
6. Bucher H. C. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 187—195.
7. Gibbous G H // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79, № 5A. — P. 3—8.
8. Sudhir K., Jennings G. L., Funder J. W. et al. // Hypertension — 1996. — Vol. 28. — P. 330—334.
9. Tonolo G. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 30, N 11. — P. 980—987.
10. Van Nieuw Amerongen G. P et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 102, N 23. — P. 2803—2809.

Поступила 02.10.01