

УДК: 616.379-008.64:611-018.74

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Касаткина С.Г., Касаткин С.Н.

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Астрахань, e-mail: Svetlanaagma@yandex.ru

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям. Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек. Коррекцию ЭД наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, дисфункция эндотелия

THE MEANING OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE

Kasatkina S.G., Kasatkin S.N.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Astrakhan state medical academy of Roszdrav», Astrakhan, e-mail: Svetlanaagma@yandex.ru

The spread of diabetes mellitus (DM) of the 2nd type has assumed now the character of noninfectious epidemic of a world scale. The high risk of vascular complications at DM of the 2nd type has given the grounds to the American Heart Association to rank diabetes among cardiovascular diseases. Endothelium dysfunction (ED) is one of the early symptoms of vascular lesion in patients with DM and can be revealed at initial stages of the disease, even before atherosclerotic plaques occur. The correction of the ED along with the control of the traditional risk factors of atherosclerosis should be regarded as a strategic line of the effective prevention of cardiovascular complications in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, atherosclerosis, endothelium dysfunction

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 2025 году может увеличиться до 380 млн человек [11, 12, 13]. 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 острого инфаркта миокарда в 6–10 раз, а мозговых инсультов – в 4–7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими сахарным диабетом [3, 4]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [3, 6, 19, 20, 21]. Многочисленными исследованиями была доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа, явля-

ются дислипидемия и артериальная гипертензия [9, 22].

Проводимые в последние годы исследования показали, что при сахарном диабете типа 2 атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения дистальной расположенных артерий среднего и малого калибра [1, 2, 5, 6]. У пациентов обнаруживается быстропрогрессирующая форма артериосклеротических изменений. В качестве ее причины обсуждается дисфункция эндотелия [15, 17].

На протяжении многих лет эндотелий сосудов считался лишь барьером, который ограничивает кровь от околососудистого русла. Однако со временем появилось все больше данных о том, что он играет активную роль в регуляции гемостаза, клеточного обмена, доставки питательных веществ и сосудистого тонуса, т.е. оказывает плейотропные эффекты. Эндотелиальные клетки являются высоко метаболически

активными и играют важную роль во многих физиологических функциях, включая контроль над сосудистым тонусом, транспортом клеток крови, гемостатическим балансом, проницаемостью, пролиферацией, выживаемостью, врожденным и приобретенным иммунитетом [7, 8, 10]. Полагают, что эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Согласно данной гипотезе, неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющим фенотипом, тогда как активированные – прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов 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).

Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммуновоспалительные реакции [16, 25].

Наибольшие перспективы связывают с исследованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа). Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоем эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [16, 25, 26].

Оксид азота (NO)

Эндотелиальные клетки способны синтезировать как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие вещества. Основными сосудорасширяющими факторами, вырабатываемыми эндотелием, являются оксид

азота (NO), простаглицлин и эндотелиальный фактор гиперполяризации, причем первый из них является наиболее важным. Открытие в 1980 г. способности NO вызывать расширение сосудов привело к революции в сосудистой биологии. NO синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) и способен ингибировать воспаление, пролиферацию клеток сосудистого эндотелия, адгезию тромбоцитов. 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. В дополнение к тому, что он является главным фактором, определяющим базальный тонус гладких мышц сосудов, NO оппонирует мощным сосудосуживающим факторам, синтезируемым в эндотелии, таким как ангиотензин II и эндотелин-1. NO является важнейшим медиатором взаимодействия клеток и играет существенную роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [14, 16, 23].

Дисфункция эндотелия

Так как спектр активности эндотелиальных клеток многогранен и включает несколько систем организма, то и дисфункция эндотелия (ДЭ) может влиять на различные органы и системы организма. Когда нарушается сосудистый баланс между факторами расслабления и сокращения в пользу последнего, то происходят суживание сосудов, адгезия лейкоцитов, активация тромбоцитов, ускорение свободнорадикального окисления, усиление коагуляции, тромбоз, сосудистое воспаление и возникновение атеросклеротических изменений. ДЭ проявляется, прежде всего, в нарушении регуляции диаметра сосудов, например, парадоксальной вазоконстрикцией на введение ацетилхолина и метахолина. Кроме того, к ДЭ относят ускорение пассажа макромолекул через мембрану эндотелиальных клеток [28], увеличение или уменьшение продукции вазоактивных факторов, вызывающих патологическую вазоконстрикцию/дилатацию, увеличение предтромбозной и/или прокоагулянтной активности.

ДЭ при СД

Механизмы ЭД при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – монооксида азота (NO) вследствие оксидативного стресса. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации

кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбосана А2 и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простагландин и оксид азота.

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, и служит основой для развития атеросклеротических изменений в интимае сосуда, способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Шестакова М.В. и др. (2002) отмечают, что у 50% больных СД наблюдается атерогенная гиперлипидемия и дислипидемия, характеризующаяся повышением сыровоточного уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, снижением уровня апопротеина А-1, холестерина липопротеидов высокой плотности [17, 21, 29]. Значительно нарастает риск развития атеросклероза у больных СД при комбинированной дислипидемии [32].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [24, 30, 35]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, иницирующих окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНПН). При пассаже через эндотелий ЛНПН подвергаются окислению и в интиму проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛНПН, обладающие прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факто-

рами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают – вазоконстрикторов. Кроме того, кумулируясь в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные соединения, включая хемотоксины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани.

Результатом этих процессов является дефицит оксида азота и, как следствие, нарушение иницируемых им реакций, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [14, 16].

Нарушение продукции вазодилатирующих факторов в эндотелии реализуется в повышении реактивности микрососудов, выражающемся в усилении ответа на сосудосуживающие агенты.

Кровообращение предплечья человека является адекватной моделью для исследования функционального состояния емкостных и резистентных сосудов *in vivo*. Повышенный кровоток приводит к возникновению «напряжения сдвига» на эндотелий, который вызывает сдвиговую деформацию эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению ЭФР. Таким образом, метод механической стимуляции эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после артериальной окклюзии дает представление о состоянии эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Исследование ЭЗВД плечевой артерии в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелии ультразвуком высокого разрешения позволяет оценить вазо- и органопроTECTивные возможности фармакотерапии с позиции модуляции продукции NO.

ДЭ является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [33]. Она имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушение эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Хотя связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной,

считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [27]. Все вышеуказанные факты обуславливают значительный научный и практический интерес к данной проблеме. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [18]. Преимуществом метода ультразвукового дуплексного сканирования является возможность неинвазивного получения изображения сосуда в реальном масштабе времени с регистрацией спектра доплеровского сдвига частот в исследуемых сосудах. Атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферической сосудистой системы. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ) [31].

«Золотым стандартом» диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла остается рентгеноконтрастное ангиографическое исследование. Однако данный метод, являясь инвазивным, сложным и достаточно дорогостоящим, практически не используется для ранней диагностики атеросклеротического поражения периферических артерий и динамического наблюдения за пациентами этой группы. С этой целью, помимо совершенствования традиционных методов общеклинического исследования, в настоящее время разрабатываются и внедряются лабораторные и инструментальные методы диагностики предполагаемых поражений сердечно-сосудистой системы.

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах сердечно-сосудистой системы побуждает к пересмотру терапевтического воздействия на эндотелий. Коррекцию ЭД наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.

Таким образом, на сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза у больных СД. Созданы и внедряются в клиническую практику методы изучения функции эндотелия. Обнаружено, что действие многих современных эффективных лекарств связано с воздействием на функциональное состояние эндотелиоцита. Ведется разработка новых подходов к направленной коррекции дисфункции эндотелия.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // ЖСН. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
2. Алеева Г.Н. Апоптоз в патогенезе атеросклероза / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева // Фарматека. – 2005. – № 8. – С. 28–31.
3. Александров А.А. Диагностика ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения // Мед. кафедра. – 2004. – № 1. – С. 33–37.
4. 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.
5. Анциферов М.Б. / Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии / М.Б. Анциферов, Д.Н. Староверова // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1–7.
6. Арутюнов Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 4–11.
7. 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.
8. 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.
9. Балаболкин М.И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 47–87.
10. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В.И. Бувальцев, Т.В. Камышева, М.В. Спасская // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – № 11 (5). – С. 30–32.
11. Дедов И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод, рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М., 2002. – 88 с.
12. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Универсум паблишинг. – М., 2003. – 237 с.
13. Дедов И.И. Современная диабетология // Медицинская кафедра. – 2004. – № 1. – С. 18–20.
14. Затейщиков Д.А. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минущкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 56–59.
15. Комплексная оценка эпизодов ишемии и вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, Е.А. Дудукина, О.И. Морозова // Кардиология. – 2007. – № 4. – С. 28–31.
16. Кремнева Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и терапия. – 2004. – № 5. – С. 7881.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 2226.
18. Шиллер Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов – 2-е изд-е. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
19. Шубина А.Т. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Т. Шубина, Ю.А. Карпов // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 1–8.

20. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 8. – С. 7–10.
21. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М., 2004. – 163 с.
22. Bakris G.L. Metabolic Effects of Carvedilol and Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension / G.L. Bakris, V. Fonseca, R.E. Katholi // JAMA. 2004. – Vol. 292. – P. 2227–2236.
23. Berkels R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen // Hypertension. – 2001, Feb. – Vol. 37(2). – P. 240–245.
24. Deedwania P.C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease / P.C. Deedwania // Am. J. Cardiol. 2003. – Vol. 91 (1). – P. 68–71.
25. Hillis, G. Elevated soluble P-selectin levels are associated with an increased risk of adverse events in patients with presumed myocardial ischaemia / G. Hillis, C. Terrigino, P. Taggart // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 235–241.
26. Hubbard A.K. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades / A.K. Hubbard, R. Rothlein // Free Radical Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1379–1386.
27. Jude E.B. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients / E.B. Jude, S.O. Oyibo, N. Chalmers // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1433–1437.
28. Maggioni A.P. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / A.P. Maggioni, I. Anand, S.O. Gottlieb // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1414–1421.
29. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2002. 1 Suppl. – P. 74–77.
30. McFarlane S. Insulin resistance and cardiovascular disease / S. McFarlane, M. Banerji // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86 (22). – P. 713–718.
31. Simon, A. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk / A. Simon, J. Garipey, G. Chironi // J. Hyperten. – 2002. – Vol. 20. – P. 159–169.
32. Steiner G. Treating lipid abnormalities in Patients with type 2 diabetes mellitus / G. Steiner // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (12 A). – P. 37N–40N.
33. Storey A.M. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes / A.M. Storey, C.J. Perry, J.R. Petrie // The British J. of Diabetes and Vascular disease. – 2001. – Vol. 1, Issue 1. – P. 22–27.
34. Taddei S. / Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671–1674.
35. Temelkova-Kurktschiev T. Glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level / T. Temelkova-Kurktschiev, C. Koehler, E. Henkel // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 1830–1834.

Рецензенты:

Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань;

Демидов А.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», г. Астрахань.