

Состояние микроциркуляции у пациентов на разных стадиях развития сахарного диабета типа 2

И.А. Романенко, Е.А. Шамолина, О.А. Назарова,
И.В. Тентелова, А.С. Жердецкий, О.А. Пахрова

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Ивановская государственная медицинская академия
(ректор – проф. Р.Р. Шияев)

В течение нескольких лет внимание врачей привлекает метаболический синдром (МС); усилия ученых направлены на исследование закономерностей развития этого комплекса обменных нарушений [9]. Объединяющим звеном всех составляющих МС является инсулинрезистентность (ИР). Критерии диагностики МС (ВОЗ, 1999) предполагают наличие у пациентов с нарушениями углеводного обмена артериальной гипертензии (АД 140/90 мм рт. ст. и выше), дислипидемии (уровень триглицеридов плазмы 1,7 ммоль/л и более и/или холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у женщин и <0,9 ммоль/л у мужчин); ожирения (индекс ОТ/ОБ >0,9 для мужчин и >0,85 у женщин и/или индекс массы тела >30 кг/м²), микроальбуминурии (≥20 мкг/мин).

Практически все клинические и лабораторные показатели при МС относятся к установленным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а при одновременном их сочетании этот риск может приобрести фатальный характер: смертность от сосудистых осложнений среди больных с МС в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Своевременное распознавание МС играет важнейшую роль в предупреждении или в отсрочке клинической манифестации СД 2 типа и сосудистых катастроф, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов [2]. Для СД 2 типа, выявленного впервые, не является большой редкостью наличие сформировавшейся ретинопатии [6] и других осложнений диабета [8]. В этих условиях особенно актуально использование методов ранней диагностики сосудистых нарушений, которые при адекватной коррекции могут быть обратимыми.

На сегодняшний день имеются единичные публикации, в которых у пациентов с артериальной гипертензией [3], ожирением, СД 2 [1] выявлены изменения гемодинамики и функциональные нарушения регуляции капиллярного кровотока, предшествующие клинически значимым структурным изменениям микрососудов [5]. Исследованиями J.E. Тооке (1987) и М.И. Балаболкина (2000) показано, что по-

лучение интегральной информации о состоянии микроциркуляции (МЦ) в зондируемом участке ткани возможно с помощью метода лазерной доплерофлюометрии (ЛДФ). Морфологические изменения в сосудистой стенке у больных СД 2 возникают на фоне длительно существующих нарушений регуляции сосудистого кровотока. Для объективизации сосудистых осложнений при СД офтальмоскопия не несет подробного описания МЦ. Для решения этого вопроса оправдано проведение конъюнктивальной биомикроскопии (КБМС). В литературе практически отсутствуют сведения о характеристике регуляции реакций микрососудов в покое и при воздействии различных факторов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и в дебюте клинической манифестации СД 2.

Цель настоящей работы заключалась в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с НТГ в сравнении с таковой у больных СД 2 при выявленном впервые заболевании и при длительном его течении в рамках МС.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения Ивановской областной клинической больницы и Областной консультативной поликлиники.

Обследовано 50 человек (26 женщин и 24 мужчины) в возрасте $49,32 \pm 7,79$ лет. В качестве контроля представлены результаты обследования 14 практически здоровых лиц (1-я группа); 36 пациентов с МС были разделены на группы в соответствии с выраженностью нарушений углеводного обмена, сопоставимые по возрасту и половому составу.

2-ю группу составили 12 человек с НТГ, 3-ю группу – 12 больных с СД 2, выявленным впервые (СД 2 в.в.), в 4-ю группу вошли 12 больных с длительным течением СД 2 (от 5 до 9 лет). Из числа обследованных исключались лица с явной острой патологией или обострением хронических заболеваний, больные с нарушением магистрального кровотока нижних конечностей, с поражением кожи или периферических нервов в зоне исследования, с наличием ассоциированных с гипертонической болезнью состояний (ГБ III стадии)

Функциональное состояние микрососудов оценивали по средней линии сгибабельной поверхности предплечья, в точке на 4 см выше места соединения шиловидных отростков костей предплечья посредством ЛДФ на приборе ЛАКК – 01 (лазерный анализатор капиллярного кровотока). Запись состояния капиллярного кровотока осуществлялась в покое и при проведении функциональных проб (окклюзионной, с нагреванием) с последующим занесением результатов в протокол исследования. Метод основывается на зондировании ткани лазерным излучением с последующей регистрацией излучения, отраженного от подвижных и неподвижных компонентов ткани. Высокая чувствительность метода позволяет регистрировать изменения кровотока в микрососудах как в режиме реального времени, так и в записи [7].

Характеристика капиллярного кровотока, регистрируемая при ЛДФ, представляет собой параметр микроциркуляции (ПМ), который является функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их усредненной скорости. В отраженном переменном сигнале закодирована информация о различных колебаниях потока эритроцитов как по их скорости, так и по объемному содержанию.

Характеристика капиллярного кровотока, регистрируемая при ЛДФ, дает интегральную информацию о состоянии периферической перфузии в зондируемом участке объемом в 1 мм³ и его изменениях – так называемые флуктуации кровотока. Каждый ритмический компонент в ЛДФ-грамме характеризуется частотой и амплитудой. При спектральном разложении ЛДФ-граммы можно математически определить вклад различных ритмических составляющих (флаксмоций) в нарушения микроциркуляции. Нами оценивались показатели, наиболее значимые в диагностическом плане: медленные волны флаксмоций (LF-ритм), связанные с работой гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов, участвующие в активной модуляции кровотока в микроциркуляции; быстрые волны флаксмоций (HF-ритм), обусловленные распространением волн перепада давления в венозном отделе микроциркуляции, возникающие при дыхательной экскурсии грудной клетки; пульсовые волны флаксмоций (CF-ритм), вызванные изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах из-за перепадов систолического и диастолического давления.

Вклад в регуляцию тканевого кровотока активных и пассив-

ных механизмов неоднозначен у здоровых людей и при патологических состояниях. Активный механизм модуляции тканевого кровотока оценивался по миогенной активности вазомоторов (МAB), определяемой как $A_{max} LF/M$, где $A_{max} LF$ – максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне 3 – 12 колеб/мин, M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции. Учитывались также нейрогенные влияния (НВ), которые определяют состояние сосудистого тонуса $\sigma/A_{max} LF$, где σ – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения M . Пассивный механизм модуляции кровотока характеризовали по следующим показателям: флуктуации кровотока, синхронизированные с кардиоритмом, определяли по соотношению $A_{max} CF/\sigma$, где $A_{max} CF$ – максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне 50-90 колеб/мин; флуктуации кровотока, синхронизированные с дыхательным ритмом, определяются выражением $A_{max} HF/\sigma$, где $A_{max} HF$ – максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне 12-24 колеб/мин.

Исследование микроциркуляции осуществлялось методом биомикроскопии конъюнктивы (КБМС) глазного яблока с использованием щелевой лампы с применением специальной фотонасадки. Состояние микроциркуляции оценивалось качественно и количественно по трем группам показателей: изменения архитектоники сосудов (КИ 1), внутрисосудистые изменения (КИ 2), внесосудистые изменения (КИ 3).

Выраженность признаков оценивалась в баллах с использованием шкалы В.С. Волкова и соавт. (1978). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Для вычисления уровня статистической значимости использован U – критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U -test).

Результаты

Анализ вида распределения показал непараметрический вариант, в связи с чем результаты представлены в виде медианы (интерквартильный размах). Показатели, характеризующие состояние углеводного и липидного обмена у обследованных пациентов, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты клинико-лабораторных исследований у пациентов с нарушениями углеводного обмена (медиана, интерквартильный размах)				
Показатель	1-я группа (контроль) n=14	2-я группа (НТГ) n=12	3-я группа (СД 2 в.в.) n=12	4-я группа (СД 2 д.т.) n=12
ИМТ, кг/м ²	21,25 (19,39-25,45)	31,81 (30,54-36,75)	31,2 (28,07-36,2)	30,02 (28,92-32,87)
ОТ/ОБ	0,75 (0,68-0,78)	0,91 (0,86-1,02)	0,91 (0,87-0,97)	0,91 (0,86-1,0)
HbA1c, %	3,81 (3,42-4,34)	6,35 (4,3-6,56)	7,79 (6,6-8,6)	8,19 (6,23-8,96)
Гликемия натощак, ммоль/л	4,78 (3,23-5,54)	5,85 (5,63-5,97)	8,38 (7,31-9,26)	7,38 (6,74-7,82)
Гликемия после еды, ммоль/л	6,34 (5,63-6,97)	8,66 (7,93-10,83)	11,73 (9,84-14,32)	10,06 (9,34-12,18)
ОХ, ммоль/л	4,34 (4,11-5,12)	5,71 (4,71-5,84)	5,99 (4,98-6,13)	6,22 (5,84-6,56)
ТГ, ммоль/л	1,12 (0,76-1,33)	1,49 (0,98-1,9)	1,77 (1,07-2,15)	2,57 (1,31-3,81)
ЛПНП, ммоль/л	1,42 (1,15-1,63)	0,69 (0,61-1,49)	1,11 (0,89-1,24)	0,83 (0,64-0,94)
АД, мм рт. ст.	121,16 (103,68-131,74) 70,18 (64,21-80,43)	153,93 (140,16-165,32) 92,50 (85,14-105,16)	157,01 (149,34-165,43) 91,96 (85,14-96,58)	166,06 (158,36-173,04) 94,85 (90,85-98,03)

Таблица 2

Показатели спектрального анализа ЛДФ-граммы у пациентов с нарушениями углеводного обмена (медиана, интерквартильный размах)				
Параметр ЛДФ-граммы	1-я группа (контроль)	2-я группа (НТГ)	3-я группа (СД 2 в.в.)	4-я группа (СД 2 д.т.)
M	2,11 (1,59-2,31)	1,78 (1,96-2,14)	2,19 (1,79-2,71)	1,69 (1,50-2,06)
Сигма	0,37 (0,24-0,54)	0,17* (0,16-0,22)	0,20* (0,15-0,34)	0,18* (0,14-0,25)
Kv	17,65 (9,51-22,76)	8,92* (5,43-9,29)	14,72 (7,68-20,38)	8,09* (7,06-12,46)
Amax LF	0,51 (0,35-0,73)	0,20* (0,18-0,31)	0,23* (0,18-0,44)	0,18* (0,18-0,41)
Amax HF	0,16 (0,10-0,23)	0,11* (0,06-0,12)	0,13 (0,08-0,17)	0,08* (0,06-0,14)
Amax CF	0,12 (0,08-0,14)	0,05* (0,04-0,06)	0,11 (0,04-0,13)	0,04* (0,04-0,05)
Mmin	1,21 (1,08-1,35)	1,62 (0,96-1,95)	1,21 (0,43-1,6)	0,81 (0,58-1,02)
MAV	0,25 (0,12-0,37)	0,11* (0,09-0,13)	0,18 (0,08-0,26)	0,10* (0,09-0,14)
HB	0,73 (0,64-0,75)	0,99* (0,79-1,08)	1,03* (0,82-1,18)	0,71 (0,65-0,88)
PKKоп	301,21 (212,31-485,18)	470,14* (410,71-570,74)	373,14 (249,94-504,42)	336,02 (310,68-413,23)
PKKтп	944,48 (612,53-1276,42)	975,82 (669,81-1058,44)	871,20 (597,25-874,00)	919,10 (248,01-1086,92)

* $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с контролем;

Kv A – коэффициент вариации;

Amax LF – медленные волны флуксуций (LF-ритм);

Amax HF – быстрые волны флуксуций (HF-ритм);

Amax CF – пульсовые волны флуксуций (CF-ритм).

Mmin – уровень биологического нуля.

MAV – миогенная активность вазомоторов.

HB – нейрогенным влиянием, определяющим состояние сосудистого тонуса.

PKKоп – резерв капиллярного кровотока при проведении окклюзионной пробы.

PKKтп – резерв капиллярного кровотока при проведении тепловой пробы.

Умеренный риск развития ангиопатий, согласно критериям Федеральной программы «Сахарный диабет», имеет место уже у пациентов с НТГ (2-я группа) и возрастает по мере усугубления нарушений углеводного обмена у больных 4-й группы (СД 2) до высокой степени риска развития сосудистых осложнений.

Результаты ЛДФ-исследований пациентов с МС отражены в табл. 2.

Уже при НТГ появляются косвенные признаки ишемии тканей: снижен уровень капиллярной перфузии в покое, искажена способность к модуляции кровотока (Kv). Уровень биологического нуля превышает показатели контрольной группы, что, возможно, происходит в связи с открытием коллатералей в привычных условиях ишемии. Значительно угнетена и функция вазомоторов (снижение Amax LF и коэффициента MAV), однако позднее, в дебюте СД 2, наблюдается некоторое улучшение их функционирования. Статистические характеристики состояния капиллярного кровотока в покое (M, σ и Kv) во 2-й группе пациентов снижены по сравнению с контролем, т.е. уровень капиллярной перфузии и вазомоторная активность при НТГ угнетены. У больных СД 2 эти показатели несколько выше, чем при НТГ, что, возможно, связано с терапевтическим вмешательством и компенсаторным усилением кровотока в результате активации механизмов саногенеза. У пациентов с длительным течением СД 2 показатели M, σ и Kv снижаются по сравнению как с контролем, так и с 3-й группой, что, скорее всего, обусловлено истощением компенсаторных механизмов.

Amax LF, показатель, отражающий функциональное состояние вазомоторов (местных регуляторов тканевого кровотока), уменьшается вдвое по сравнению с контролем у всех пациентов с нарушениями углеводного обмена, начиная с НТГ.

Amax HF и Amax CF, характеристики пассивно-

го механизма регуляции у пациентов 2-й и 4-й групп ниже, чем у практически здоровых лиц, но в дебюте СД 2 достигают значений контрольной группы.

Нейрогенные влияния (HB) увеличивают вклад в формирование сосудистого тонуса уже при НТГ и сохраняются стабильно высокими у больных 3-й группы, что клинически проявляется наличием артериальной гипертензии у значительного числа пациентов.

Уровень биологического нуля, отражающий состояние тканевого кровотока в отсутствие артериального притока при проведении окклюзионной пробы (M min), максимален при НТГ, что объясняется, скорее всего, компенсаторным увеличением притока крови за счет раскрытия коллатералей в условиях привычной гипоксии.

Резервные возможности расширения сосудов при проведении окклюзионной пробы (ОП), оцениваемые с помощью показателя резерва капиллярного кровотока (PKKоп), увеличиваются при НТГ, что, отчасти, связано с увеличением количества функционирующих капилляров.

Резервные возможности капиллярного кровотока при проведении пробы с нагреванием максимальны у пациентов с НТГ, так как у них ещё сохранены эластические свойства сосудов, которые постепенно утрачиваются у больных 3-й и 4-й групп.

Результаты исследования микроциркуляции путем биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока приведены в табл. 3.

Изменения архитектоники сосудов, внутрисосудистые и внесосудистые нарушения начинаются у больных с НТГ, возможно, задолго до клинической манифестации СД 2. Продолжительные метаболические изменения при длительном течении СД сопровождаются постепенным ухудшением микроциркуляции тканей.

Таблица 3

Результаты исследования микроциркуляции при биомикроскопии конъюнктивы у пациентов с нарушениями углеводного обмена (медиана, интерквартильный размах)

Конъюнктивальный индекс	1-я группа (контроль)	2-я группа (НТГ)	3-я группа (СД 2 в.в.)	4-я группа (СД 2 д.т.)
КИ 1	8,04 (7,99-10,02)	12,53 (9,52-15,16)	16,36* (12,44-21,28)	19,73* (14,16-23,57)
КИ 2	3,21 (2,86-3,98)	5,41* (3,56-6,78)	6,32* (5,14-7,34)	6,87* (6,14-8,52)
КИ 3	0,00	1,11 (0,49-1,73)	1,34 (0,91-1,77)	1,78* (1,41-2,15)

* $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с контролем;
КИ 1 – изменения архитектоники сосудов;

КИ 2 – внутрисосудистые изменения;
КИ 3 – внесосудистые изменения.

Таким образом, на субклинической стадии нарушения углеводного обмена (у пациентов с НТГ) в рамках МС имеется риск развития сосудистых осложнений средней и высокой степени. ЛДФ позволяет диагностировать у лиц с НТГ функциональные нарушения регуляции сосудистого тонуса, выявляющиеся как в покое, так при нагрузочных пробах (окклюзионной, тепловой). Уже на стадии НТГ у пациентов с помощью КБМС определяются нарушения микроциркуляции, а ЛДФ регистрирует снижение

перфузии тканей, ведущее к их гипоксии. По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена эти процессы усугубляются, что подтверждает их патогенетическую общность. Создается впечатление, что выявленные различия изменений микроциркуляции при нарушенной толерантности к глюкозе, при впервые выявленном СД 2 и при его продолжительном течении носят скорее количественный, чем качественный характер, отражая постепенное прогрессирующее поражение микрососудов.

Литература

1. Дмитриева И.В. Лазерная доплерография при эндокринной патологии // Проблемы практической медицины. – Владимир, 2000 – С.196-197.
2. Казека Г.Р. Метаболический синдром // Серия «Врачебный практикум» – Новосибирск, 2002 – С.3-9.
3. Лобанкова Л.А., Лобджанидзе Т.В., Кобалава Ж.Д. Состояние микроциркуляторного русла у больных АГ и нарушениями регуляции углеводного обмена // Российский Национальный конгресс кардиологов – М., 2003. – С.39.
4. Cunha-Vaz J.G. Начальные проявления поражения сетчатки при сахарном диабете // Международный журнал «Метаболизм» – 2000. – Т. II. – №22. – С.49.
5. Freychet P. Патогенез диабетической ретинопатии: роль эндотелиального фактора роста сосудов // Международный журнал «Метаболизм» – 2000. – Т. II. – №16. – С.47.
6. Kohner E.M., Aldington S.J., Stratton I.M., et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin dependent diabetes mellitus and associated risk factors. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. // Arch Ophthalmol. – 1998. – №116. – P.297-303.
7. Seifalian A.M., Stansby G., Jackson A. et. al. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry and dermographic imaging of assessment of blood flow of human skin // Eur J Vasc Surg 1994. – №8. – P.65-69
8. Viswanathan Mohan Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа: основные принципы профилактики диабетических осложнений // «Диабетология» Международное медицинское издание фармацевтической группы «Сервье». – №17. – С.1-4.
9. Zambon A, Grepaldi G.. Полиметаболический синдром: качественные аномалии липопротеинов // Международный журнал «Метаболизм» по факсу. – 2000. – Т. II. – №14. – С.18.