

Д. А. Милютина-Якушева, Е. Э. Константинова, А. В. Муравьев

Исследование состояния микроциркуляции у женщин среднего возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа

Целью исследования явилось изучение характера изменений состояния микроциркуляции у женщин трудоспособного возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 45 пациенток трудоспособного возраста с компенсированным и 49 пациенток с некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что у всех пациенток независимо от уровня компенсации заболевания отмечаются нарушения состояния микроциркуляции, которые касаются ее сосудистого и внутрисосудистого компонентов, повышения агрегационной способности эритроцитов, нарушения транспортной функции системы микроциркуляции. При этом у женщин с некомпенсированной формой заболевания степень проницаемости микрососудов, агрегационная способность эритроцитов и выраженность внутрисосудистых нарушений микроциркуляции выше, чем у женщин с компенсированным сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: микроциркуляция, транспорт кислорода, агрегация эритроцитов, сахарный диабет 2 типа.

D. A. Milutina-Jakusheva, E. E. Konstantinova, A. V. Muraviov

Study of Microcirculation of Middle Age Women with the Compensated and Noncompensated Diabetes of 2-d Type

The purpose of the research was to study the changes of microcirculation of able-bodied age women with the compensated and noncompensated diabetes of 2-d type. 45 able-bodied age patients with the compensated and 49 patients with the noncompensated diabetes of 2-d type were examined. It is defined that all the patients not depending on the level of disease compensation have infringements of microcirculation concerning its vascular and intravascular components, increasing erythrocytes' aggregative capacity, infringements of the transport function of the microcirculation system. Women with the noncompensated form of disease have a higher degree of transmissivity of microvessels, erythrocytes' aggregative capacity and expressiveness of intravascular infringements of microcirculation than women with the compensated diabetes of 2-d type.

Keywords: microcirculation, oxygen transport, erythrocytes' aggregation, diabetes of 2-d type.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, поскольку эта болезнь характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью. По прогнозам ВОЗ к 2025 году число больных СД увеличится более чем в 2 раза и достигнет уровня в 300 миллионов [11, 12]. Наиболее опасной является тенденция к омоложению данного контингента больных, то есть большинство пациентов с СД составляют люди в возрасте от 45 до 64 лет. Несмотря на известные механизмы развития и прогрессирования заболевания, кардинально решить эту проблему пока не удается. Усовершенствование медикаментозной терапии позволяет на много лет продлить жизнь миллионам пациентов [15], но при этом количество осложнений диабета возрастает прямо пропорционально длительности заболевания. Одним

из грозных осложнений диабета является развитие сердечно-сосудистой патологии [11].

К настоящему времени показано, что диабетические микро- и макроангиопатии являются основными причинами инвалидизации и смертности пациентов с сахарным диабетом [7, 11, 12, 20]. Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в возрасте до 60 лет у них в 3–6 раз выше, чем у лиц без диабета [10]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин с СД2 увеличивается в 2–3 раза, у женщин – в 3–7 раз [10, 17]. Это обусловлено тем, что основные нарушения метаболизма, характерные для сахарного диабета, приводят в конечном итоге к дегенерации периферических нервов и снижению проводимости по нервным волокнам [13]. Вследствие активизации прооксидантных систем организма при сахарном диабете происходит повреждение эндотелия и мембранных структур клеток крови [1, 2, 9, 16]. Результаты многочислен-

ных исследований свидетельствуют о том, что повышение частоты атеросклеротических поражений коронарных, периферических и церебральных сосудов у пациентов с СД2 обусловлено наличием основных факторов риска, таких как диабетическая дислипотеинемия, гипертензия и ожирение, которые практически всегда имеют место у больных с СД2 [19, 20]. При этом до настоящего времени звенья патогенеза формирования микрососудистых нарушений до конца не изучены.

Известно, что наиболее ранние признаки воздействия указанных метаболических нарушений на состояние сердечно-сосудистой системы проявляются на уровне микроциркуляции. Это выражается не только в изменении морфологии микроциркуляторного русла, нарушениях нервной регуляции на уровне микроциркуляции, но и в изменении соотношения между доставкой и утилизацией кислорода в ткани. Однако данные литературы о закономерностях изменения параметров транспорта кислорода у больных СД2 очень немногочисленны. В то же время такая информация может иметь научную и практическую значимость как с точки зрения изучения тонких механизмов развития и прогрессирования заболевания, так и с позиции повышения эффективности лечения его сосудистых осложнений.

Цель работы – изучить характер изменений состояния микроциркуляции у женщин трудоспособного возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Для оценки характера нарушений микроциркуляции и гемореологии в зависимости от уровня компенсации СД2 было обследовано 133 женщины, из которых 45 пациенток трудоспособного возраста с компенсированным СД2 (КСД2) – группа 1f (средний возраст $48,6 \pm 3,5$ лет; уровень гликемии натощак в среднем по группе $5,82 \pm 0,21$ мм/л; HbA1c – $5,37 \pm 0,21$ %); 49 женщин с некомпенсированным СД2 (НСД2) – группа 2f (средний возраст $48,1 \pm 3,6$ лет; уровень гликемии натощак в среднем по группе $7,02 \pm 0,35$ мм/л; HbA1c – $6,52 \pm 0,31$ %) и 39 практически здоровых женщин – группа 3f (средний возраст $46,5 \pm 4,6$ лет; уровень гликемии натощак в среднем по группе $4,81 \pm 0,35$ мм/л; HbA1c – $5,4 \pm 0,23$ %).

Диагноз СД2 устанавливался на основании обследования в специализированных медицинских учреждениях (Минский городской эндок-

ринологический диспансер, Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения) в соответствии с протоколами МЗ РБ (2006, 2009 гг.). Пациентов включали в исследование после консультации эндокринолога.

Всем лицам, участвующим в исследовании, проводили тщательное клинико-инструментальное обследование, включающее эхокардиографию, электрокардиографию, велоэргометрическую пробу, суточное мониторирование ЭКГ и АД, офтальмоскопию сетчатки, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, почечных артерий и артерий нижних конечностей, биохимический, включая измерение уровня гликированного гемоглобина, и общий анализы крови.

Деформируемость эритроцитов (ДЭ) оценивалась по индексу ригидности (ИРЭ), измеренному методом фильтрации 2 % суспензии клеток через мембранные ядерные фильтры с диаметром пор 3 мкм [4].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) исследовали с помощью прибора для измерения СОЭ фирмы “Drager & Heerhorst GmbH & Co. ЛП” (Германия), характеристики которого удовлетворяют рекомендациям Международного общества клинической гемореологии. Кровь забирали в пластиковую стерильную пробирку. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (5 ед./мл крови). Для исследования отбирали 2 мл стабилизированной крови и помещали в стеклянный капилляр диаметром 3 мм и длиной 200 мм, после чего по шкале капилляра определяли двухчасовой (СОЭ₂) показатель скорости оседания эритроцитов. С учетом данных литературы показатель скорости оседания эритроцитов через один (СОЭ₁) час был использован для косвенной оценки начальной скорости образования эритроцитарных агрегатов, а скорость оседания красных клеток через 2 часа (СОЭ₂) – для оценки степени агрегации эритроцитов.

Исследование микроциркуляции проводили с использованием метода компьютеризированной конъюнктивальной биомикроскопии [3]. Оценивали состояние сосудистого, вне- и внутрисосудистого компонентов микроциркуляторного русла.

Параметры транспорта кислорода определяли методом неинвазивной оксиметрии в условиях манжеточной пробы с использованием кислородного монитора TCM2. При этом оценивали следующие показатели: TcPO₂, мм рт. ст. – парциальное напряжение кислорода в ткани; V₁, мм рт. ст. /с – скорость утилизации кислорода в тка-

ни; LP, с – латентный период ишемической пробы; V_2 , мм рт. ст. / с – скорость восстановления напряжения кислорода после компрессии; dQ – коэффициент тепловой девиации при компрессионной пробе.

В протоколе наблюдения отмечался клинический статус, данные клинико-инструментального обследования.

Критериями исключения из исследования в соответствии с протоколом являлись: наличие артериальной гипертензии, нейтропения или тромбоцитопения, печеночные или гематологические нарушения, связанные с применением медикаментов, применение бета-блокаторов, проведение терапии, направленной на коррекцию нарушений липидного обмена, гемореологии, гемостаза, микроциркуляции менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Excel и Statistic 6.0. Статистическую достоверность результатов оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные литературы и результаты собственных исследований [5, 16] свидетельствуют о том, что для определения характера микроциркуляторных нарушений на ранних стадиях формирования осложнений СД2 необходимо учитывать гендерные различия. В данной работе представлены результаты исследования показателей микроциркуляции, гемореологии, транспорта кислорода у женщин трудоспособного возраста с впервые выявленным СД2 без поражения органов-мишеней.

При исследовании показателей гемореологии установлено, что в группах 1f, 2f и 3f средние значения показателя ИРЭ составили $11,84 \pm 1,2$; $13,3 \pm 1,4$ и $15,86 \pm 1,6$ отн. ед.; $COЭ_1$ – $26,3 \pm 2,44$; $27,6 \pm 2,1$ и $14,1 \pm 1,2$ мм/ч; $COЭ_2$ – $53,4 \pm 4,9$; $65,7 \pm 5,8$ и $46,5 \pm 4,2$ мм/2ч соответственно, то есть агрегационная способность эритроцитов у пациенток с СД2 достоверно выше, чем у практически здоровых женщин ($p^{1f-3f} < 0,05$; $p^{2f-3f} < 0,01$), при этом данный показатель у женщин с некомпенсированным СД2 достоверно выше, чем с компенсированным ($p^{1f-2f} < 0,01$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что повышение агрегационной спо-

собности красных клеток становится значимым у пациентов с неадекватным метаболическим контролем СД2 и усугубляется при развитии ангиопатий нижних конечностей [18]. Эти изменения функционального состояния красных клеток крови могут быть обусловлены усилением окислительной активности у данной категории пациентов и могут вносить свой вклад в формирование нарушений транспортной функции системы микроциркуляции.

При исследовании морфологических характеристик микроциркуляции у женщин трудоспособного возраста с СД2 без поражения органов-мишеней установлено, что количество функционирующих капилляров у них, независимо от компенсации СД2, достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. У пациенток с СД2, независимо от степени компенсации заболевания, количество артериоло-венулярных анастомозов, степень извитости микрососудов, выраженности периваскулярного отека, неравномерности калибра микрососудов и внутрисосудистых нарушений выше, чем у практически здоровых женщин (табл. 1). При этом у практически здоровых женщин внутрисосудистые нарушения в артериолах в отличие от пациенток с СД2 отсутствуют. При сравнительном анализе данных показателей между группами пациенток с некомпенсированным и компенсированным СД2 установлено, что в группе 2f количество функционирующих капилляров ниже, а артериоло-венулярных анастомозов выше, чем в группе 1f. При этом в обеих группах пациенток с СД2 количество функционирующих капилляров ниже, а артериоло-венулярных анастомозов выше, чем в группе контроля. Степень извитости капилляров у женщин с СД2 значительно выше, чем при компенсированной форме заболевания и в группе контроля. Показатели степени неравномерности калибра микрососудов между группами пациенток с СД2 не различаются и выше, чем у практически здоровых женщин. В то же время у пациенток групп 1f и 2f степень выраженности периваскулярного отека не различается и выше, чем в группе контроля. Степень выраженности сладж-феномена и микротромбоза в группе 2f выше, чем у пациенток группы 1f ($p^{1f-2f} < 0,001$), и в обеих группах женщин с СД2 эти показатели выше, чем у практически здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели состояния морфологии микроциркуляторного русла ($X \pm S_x$)

Показатель	Группа 1f	Группа 2f	Группа 3f	p^{1f-2f}
количество функционирующих капилляров, баллы	$2,68 \pm 0,09^{*****}$	$2,82 \pm 0,11^{*****}$	$2,01 \pm 0,05$	НД
неравномерность калибра микрососудов, баллы	$0,86 \pm 0,07^{*****}$	$0,91 \pm 0,08^{*****}$	$0,5 \pm 0,04$	НД
количество артериоло-венулярных анастомозов, баллы	$2,74 \pm 0,1^*$	$3,09 \pm 0,12^{*****}$	$2,53 \pm 0,06$	$< 0,05$
меандрическая извитость венул, баллы	$0,54 \pm 0,05^{*****}$	$0,55 \pm 0,03^{*****}$	$0,5 \pm 0,03$	НД
меандрическая извитость капилляров, баллы	$0,36 \pm 0,02^{***}$	$0,56 \pm 0,04^{*****}$	$0,33 \pm 0,02$	$< 0,001$
выраженность периваскулярного отека, баллы	$0,65 \pm 0,07^{*****}$	$0,63 \pm 0,04^{*****}$	$0,35 \pm 0,03$	НД
суммарный показатель степени выраженности сладж-феномена, баллы	$2,5 \pm 0,11^{*****}$	$3,27 \pm 0,17^{*****}$	$1,8 \pm 0,09$	$< 0,001$
суммарный показатель степени выраженности микротромбоза, баллы	$1,35 \pm 0,06^{*****}$	$1,73 \pm 0,07^{*****}$	$0,63 \pm 0,02$	$< 0,001$

Примечание: различия по отношению к группе практически здоровых лиц достоверны при уровне значимости: * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,02$; **** $p < 0,01$; ***** $p < 0,001$; **** * $p < 0,001$.

Как известно, морфология микроциркуляторного русла, характер кровотока в микрососудах, функциональное состояние клеток крови в значительной мере определяют эффективность доставки кислорода к тканям [5, 8]. Поэтому оценка особенностей состояния транспортной функции системы микроциркуляции является важнейшей составляющей в исследовании факторов риска развития сосудистых осложнений СД2 на ранней стадии. В результате оценки параметров утилизации и транспорта кислорода в группах женщин установлено, что у пациенток с СД2, независимо от степени его компенсации, уровень напряжения кислорода в ткани ниже, чем у практически здоровых женщин. Скорость утилизации кислорода у женщин с компенсированным СД2 выше, чем у пациенток с некомпенсированной формой заболевания и практически здоровых лиц. При этом в группе 2f этот показатель ниже, чем в группе контроля. Скорость восстановления кислорода у пациенток с НСД2 ниже, чем при компенсированной форме заболевания и в контрольной группе. Показатель объемного кровотока наиболее низкий в группе пациенток с компенсированным СД2. При сравнительном анализе данных показателей между группами пациенток с некомпенсированным и компенсированным

СД2 установлено, что между группами 1f и 2f достоверных различий по уровню напряжения кислорода в ткани и латентному периоду ишемической пробы нет. При этом имеют место достоверно более высокие значения скорости как потребления ($p^{1f-2f} < 0,01$), так и восстановления ($p^{1f-2f} < 0,01$) кислорода в ткани у пациенток с компенсированным СД2 по сравнению с группой женщин с некомпенсированным СД2 (табл. 2). Следует отметить, что, несмотря на более низкое количество функционирующих капилляров, более высокую степень агрегации эритроцитов и выраженность внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, у пациенток групп 1f и 2f по сравнению с группой контроля уровень напряжения кислорода в ткани, хотя и ниже, чем у здоровых женщин, но находится в пределах нормальных значений. Как показал анализ полученных данных, более высокая скорость восстановления кислорода у женщин с компенсированным СД2 достигается за счет преобладания капиллярного кровотока на уровне микроциркуляции (более высокие значения количества функционирующих капилляров, более низкие значения артериоло-венулярных анастомозов и dQ). В то же время у пациенток с НСД2 нормальный уровень напряжения кислорода в ткани обеспечивается,

несмотря на преобладание шунтового кровотока на уровне микроциркуляции (уменьшение количества функционирующих капилляров, увеличение артериоло-веноулярных анастомозов и dQ), за

счет снижения скорости его потребления, с одной стороны, и увеличения площади обмена (повышение извитости капилляров), с другой.

Таблица 2

Показатели транспорта кислорода ($X \pm S_x$)

Показатель	Группа 1f	Группа 2f	Группа 3f	p^{1f-2f}
$TcPO_2$, мм. рт. ст.	44,8 \pm 4,32	45,2 \pm 3,39	51,6 \pm 5,12	НД
LP_2 , с	12,4 \pm 1,23	15,1 \pm 1,43	14,5 \pm 1,29	НД
V_1 , мм. рт. ст./с	1,47 \pm 0,12	0,84 \pm 0,07 ^{****}	1,21 \pm 0,11	< 0,001
V_2 , мм. рт. ст./с	0,82 \pm 0,07 ^{***}	0,62 \pm 0,05 ^{****}	0,85 \pm 0,08	< 0,05
dQ , отн. ед.	22,3 \pm 2,12 ^{***}	30,8 \pm 2,76	31,8 \pm 3,12	< 0,02

Примечание: различия по отношению к группе практически здоровых лиц достоверны при уровне значимости: * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,02$; **** $p < 0,01$; ***** $p < 0,001$; ***** $p < 0,0001$.

Таким образом, у женщин трудоспособного возраста с СД2 без поражения органов-мишеней по сравнению с группой практически здоровых лиц имеют место предпосылки к нарушению транспортной функции системы микроциркуляции: повышенная агрегация эритроцитов, снижение количества функционирующих капилляров, увеличение степени выраженности внутрисосудистых нарушений микроциркуляции. При этом у женщин с НСД2 эти изменения выражены в большей степени, чем при компенсированной форме заболевания. Однако, как было отмечено выше, уровень напряжения кислорода в ткани между группами пациенток с СД2 не различается, и его значения находятся в пределах нормы. Как показал анализ полученных данных, нормальный уровень обеспеченности тканей кислородом у пациенток с компенсированным СД2 осуществляется за счет более высокой капилляризации тканей по сравнению с некомпенсированной формой заболевания. В то время как у женщин с НСД2 имеет место компенсаторный

механизм, направленный на увеличение площади обмена и обеспечивающий нормальный уровень кислорода в ткани у данной категории пациенток.

Выводы

У женщин трудоспособного возраста особенности формирования ранних сосудистых осложнений СД2 заключаются в нарушении состояния микроциркуляции, которые касаются ее сосудистого и внутрисосудистого компонентов, а также повышению агрегационной способности эритроцитов.

При этом у женщин с СД2 уровень напряжения кислорода в ткани выше и находится в пределах нормальных значений. Это достигается у пациенток с компенсированной формой заболевания за счет более высокой капилляризации тканей, у женщин с НСД2 – за счет компенсаторного механизма, направленного на увеличение площади обмена и обеспечивающего нормальный уровень кислорода в ткани

Библиографический список

1. Буйдина, Т. А. Влияние диабета и метформина на процессы свободнорадикального окисления и структурные особенности фосфолипидного состава эритроцитарных мембран при инсулиннезависимом сахарном диабете [Текст] / Т. А. Буйдина, Г. С. Козлов, М. И. Балаболкин // Сов. Мед. – 1991. – №7. – С. 14–16.
2. Ефимов, А. С. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями [Текст] / А. С. Ефимов, В. Г. Науменко // Пробл. Эндокринологии. – 1985. – №1. – С. 6–9.
3. Константинова, Е. Э. Метод конъюнктивальной биомикроскопии с использованием устройства с ви-

деокамерой УВ-SL-85 для щелевых ламп в оценке состояния микроциркуляции при сердечно-сосудистой патологии [Текст] / Е. Э. Константинова, Н. Л. Цапаева. – Минск, 2001.

4. Лисовская, И. Л. Анализ геометрических параметров и механических свойств эритроцитов методом фильтрации через мембранные ядерные фильтры. II Экспериментальная проверка математической модели [Текст] / И. Л. Лисовская, Ф. И. Атаулоханов, Е. Г. Тужилова, В. М. Витвицкий // Биофизика. – 1994. – № 39 (5). – С. 864–871.

5. Милютина, Д. А. Характер изменения состояния микроциркуляции и параметров гемореологии у мужчин и женщин с СД 2 типа / Д. А. Милютина, Е. Э.

Константинова, Е. В. Миронова, Н. Л. Цапаева, О. В. Сысоева // Материалы VII Международной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)». – 14–16 июня 2009 г., Ярославль. – С. 35.

6. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия, причины, механизмы, фармакологическая коррекция [Текст] / Н. Н. Петрищев [и др.]. – СПб, 2003.

7. Смирнова, О. М. Гетерогенность сахарного диабета. Особенности дебюта заболевания (классификация, диагностика, лечение, возможность профилактики) [Текст] / О. М. Смирнова [и др.]. – М. : ЭНЦ РАМН, 2001.