

УДК 612.67:611.13:612.396:612.397.21

Вплив порушень вуглеводного обміну та ожиріння на функціональний стан ендотелію судин різного діаметра в осіб віком понад 50 років

О.В. Коркушко, В.П. Чижова, І.А. Антонюк-Щеглова, В.Б. Шатило, Ю.Б. Журавльова

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисфункція ендотелію, предіабетичні порушення вуглеводного обміну, стандартний оральний глюкозотолерантний тест, агрегація тромбоцитів, мікроциркуляція

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – одна з основних проблем внутрішньої медицини. Експерти прогнозують, що кількість хворих на ЦД 2-го типу сягне 550 млн у 2030 р., причому половина хворих навіть не знатимуть про свій стан [13, 19, 20].

На жаль, недостатньо уваги приділяється висвітленню проблеми предіабету, який поєднує порушення глікемії натще, порушення толерантності до глюкози, гестаційний діабет та еуглікемічну резистентність до інсуліну. Доведено, що з віком зростає частота виявлення предіабету від 8,8 % у чоловіків і 11 % у жінок середнього віку до 24,3 % у чоловіків і 34,7 % у жінок віком понад 85 років [17]. У 5 % пацієнтів з предіабетом упродовж року розвивається ЦД 2-го типу [20].

З огляду на це вивчення особливостей перебігу предіабетичних порушень, які є проміжними між здоров'ям та патологією, особливо в осіб віком понад 60 років, може сприяти запобіганню розвитку не лише ЦД 2-го типу, а і його наслідків (фатальних та нефатальних судинних катастроф). Адже відомо, що предіабетичні порушення – це значущий чинник ризику серцево-судинних захворювань, а тому вони потребують подальшого вивчення, особливо в геріатрично-му аспекті [14, 16].

Одним із головних механізмів розвитку серцево-судинних подій є ендотеліальна дисфункція. У деяких дослідженнях показано наявність

дисфункції ендотелію в осіб старшого віку без ЦД 2-го типу [18]. Проте не відомо, дисфункція ендотелію – це наслідок чи причина порушень обміну глюкози. Є роботи, в яких показано, що дисфункція ендотелію може передувати розвитку інсулінорезистентності або супроводжувати цей стан [12]. Питання про взаємозв'язок між ендотеліозалежною вазодилатацією на рівні мікро- та макросудин і предіабетом у осіб віком понад 60 років потребує проведення додаткових досліджень.

Мета роботи – оцінити функціональний стан ендотелію в осіб віком понад 50 років залежно від наявності та ступеня порушення вуглеводного обміну, а також від величини індексу маси тіла.

Матеріал і методи

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України та принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті й ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 9 від 11 червня 2013 р.). Своє добровільне рішення про участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди.

При відборі здорових осіб за допомогою клінічних та інструментальних методів заперечували наявність патології серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму.

Усього відібрано й проведено комплексне обстеження 63 осіб віком 50–74 роки, серед них 35 здорових без порушень вуглеводного обміну та 28 хворих з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну.

Обстеження передбачало такі дослідження:

- антропометричні вимірювання;
- стандартний оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ);
- визначення концентрації в плазмі крові глюкози та інсуліну натщесерце, на 30-й, 60-й та 120-й хвилині ОГТТ;
- визначення індексу HOMA (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance);
- оцінку функціонального стану ендотелію.

Антропометричні вимірювання передбачали визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії. Масу тіла визначали медичними вагами «РП-150МГ» з точністю до 0,1 кг в осіб у легкому одязі без взуття. Зріст вимірювали з точністю до 0,5 см в осіб без взуття. ІМТ вираховували як відношення маси тіла (в кілограмах) до зросту (в метрах у квадраті). Окружність талії вимірювали сантиметровою стрічкою в положенні стоячи без одягу на талії після звичайного видиху – посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки (стандарт ВООЗ).

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали ртутним сфігмоманометром Erkameter 3000 (Німеччина) на плечовій артерії відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії у спокійній обстановці після 5-хвилинного відпочинку. Вимірювання проводили на обох руках тричі з інтервалом більше 1 хв. Визначали середнє арифметичне значення показників АТ. До уваги брали руку з вищими показниками АТ.

Концентрацію глюкози в плазмі визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330, використовуючи реагенти «Глюкоза» набору Bio LATEST Lachema Diagnostica в лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний ОГТТ за методикою ВООЗ (1999) та

Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (1997) [16].

Тест проводили на тлі не менш ніж 3-денної лікарняної дієти (вміст вуглеводів близько 250–300 г, але не менше 150 г) і звичайної фізичної активності. Перший забір венозної крові для визначення базальних рівнів глюкози та інсуліну проводили вранці натще після 10–14 год нічного голодування. Далі обстежуваний випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250–300 мл води, протягом 2–5 хв. Після вживання глюкози проводили забір крові через 30, 60 та 120 хв, оскільки саме ці періоди найбільш показові для характеристики функціонального стану інсулярного апарату підшлункової залози. Під час проби заборонялося куріння та виконання фізичних навантажень.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (1997) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові через 2 год після навантаження глюкозою був менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще був менше 7,0 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах 7,8–11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як порушену толерантність до глюкози незалежно від віку обстежених [16].

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) для визначення інсуліну *in vitro* в крові. Дослідження крові з використанням імуноферментних методик проводили в лабораторії патології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Для визначення інсулінорезистентності виходили індекс HOMA за формулою [14]:

$$\text{Індекс HOMA} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Цей індекс тісно корелює з результатами еуглікемічного клемп-методу. Значення індексу HOMA 2,77 та більше є одним із широко застосовуваних у клінічних дослідженнях маркерів інсулінорезистентності.

Для оцінки стану ендотелію великих судин виконували пробу з післяоклюзійною реактивною гіперемією за класичною методикою D.S. Celermajer [10]. Пацієнтам проведено обстеження на ультразвуковому апараті Aplio 400 (Toshiba, Японія) з використанням височастотного лінійного датчика з центральною частотою 8 МГц і мультичастотами від 6 до 12 МГц.

Дослідження проводили рано вранці в кімнаті з комфортною температурою ($\approx 22^\circ$), після 30 хв відпочинку.

При проведенні проби вимірювали вихідний діаметр плечової артерії на 2–3 см проксимальніше ліктьового згину, потім перетискали плечову артерію манжетю тонометра, тиск в якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 40–50 мм рт. ст. Компресія плечової артерії тривала протягом 4 хв, після чого проводили швидку її декомпресію і визначали діаметр плечової артерії через 30 с та 60 с. Приріст діаметра розраховували за формулою:

$$\Delta D = ((\text{максимальний діаметр плечової артерії після декомпресії} - \text{початковий діаметр}) / \text{початковий}) \times 100 \%$$

Нормальною реакцією вважали дилатацію артерії при пробі з післяоклюзійною реактивною гіперемією більше ніж на 10 % від початкового діаметра. Менше її значення або вазоконстрикцію вважали патологічними, вони свідчили про зниження вазомоторної функції ендотелію.

Також вивчено стан ендотелію судин на рівні мікроциркуляторного судинного русла. Для цього застосовували методику лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), що дозволяє реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі середньої треті внутрішньої (волярної) поверхні передпліччя і контролювати реакцію мікросудин при функціональних пробах, що використовують для визначення функціонального стану ендотелію судин.

В основі методу ЛДФ лежить вимірювання доплерівської компоненти в спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) у мікросудинах [6]. Сигнал ЛДФ кількісно характеризує кровотік у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венулах). Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія Transonic Systems Inc, США). Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О.В. Коркушко та В.Ю. Лішневською [4]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку на волярній поверхні передпліччя у початковому стані (ОШШКвих). Потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетю, в якій тиск перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм

рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин унаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. В цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШКмакс) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень. Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Стан мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви вивчали із застосуванням телевізійної щільної лампи виробництва Zeiss (Німеччина) з реєстрацією зображення на ПК і подальшою обробкою за допомогою комп'ютерної програми, розробленої та впровадженої у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Одержані шляхом морфометричного аналізу показники мікроциркуляції опрацьовували за бальною шкалою, що дозволяє характеризувати якісно-кількісні зміни мікроциркуляторного русла [8]. Враховували зміни мікросудин, а також позасудинні та внутрішньосудинні зміни. Окремо розраховували судинний кон'юнктивальний індекс, позасудинний кон'юнктивальний індекс та внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс, а також загальний кон'юнктивальний індекс, що дорівнює сумі балів усіх індексів.

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA («Біола», РФ) турбідиметричним методом [2]. Забір крові для дослідження здійснювали в силіконову пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію в об'ємному співвідношенні 1 : 9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці 0,38 %). Використовували плазму, багату на тромбоцити. Оцінювали також рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів за кривими світлопропускання. Як індуктори використовували АДФ у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л.

Враховуючи те, що показники мали розподіл, наближений до нормального, дані наведено у форматі $M \pm m$. Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, США). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$ [9].

Таблиця 1
Характеристика груп обстежених

Показник	Без порушень вуглеводного обміну (n=35)	З порушеннями вуглеводного обміну (n=28)
Вік, роки	62,80±1,84	61,80±1,44
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,00±0,72	31,40±0,75
Окружність талії, см	97,90±2,07	99,90±1,59
Глюкоза в плазмі крові, ммоль/л		
Натще	4,73±0,08	5,70±0,12*
Через 60 хв ОГТТ	7,11±0,34	9,00±0,63*
Через 120 хв ОГТТ	5,37±0,21	7,40±0,33*
Площа під кривою концентрації глюкози, ммоль · л ⁻¹ · хв ⁻¹	740,11±23,00	957,70±36,27*
Інсулін у плазмі крові, мкОД/мл		
Натще	14,04±2,82	14,07±2,26
Через 60 хв ОГТТ	60,71±24,35	70,60±8,87
Через 120 хв ОГТТ	20,62±3,64	57,70±6,82*
Індекс НОМА	2,50±0,45	3,90±0,58*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб без порушень вуглеводного обміну (P<0,05).

Результати та їх обговорення

За результатами стандартного ОГТТ до групи з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну відібрано 28 осіб, у яких концентрація глюкози в плазмі натще була в межах 5,6–6,9 ммоль/л та/або концентрація глюкози в плазмі через 120 хв ОГТТ становила від 7,8 до 11 ммоль/л. До групи здорових без порушень вуглеводного обміну увійшли 35 осіб, у яких концентрація глюкози в плазмі натще була менше 5,6 ммоль/л і через 120 хв ОГТТ – менше 7,8 ммоль/л. Дані, отримані при обстеженні обох груп, наведено в табл. 1.

Групи не відрізнялися за такими показниками, як вік, співвідношення чоловіків та жінок, маса тіла, ІМТ, окружність талії. Водночас у групі з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну концентрація глюкози через 60 і 120 хв стандартного ОГТТ була статистично значуще вищою порівняно з групою здорових осіб без порушень вуглеводного обміну. Групи відрізнялися за показниками площі під кривою концентрації глюкози, концентрації інсуліну в плазмі, індексу НОМА, які також були вищими в осіб з предіабетичними порушеннями.

Одним із наслідків інсулінорезистентності є стан гіперінсулінемії. В умовах гіперінсулінемії

Таблиця 2
Показники функціонального стану ендотелію при пробі з перетисканням плечової артерії

Діаметр плечової артерії	Без порушень вуглеводного обміну (n=35)	З порушеннями вуглеводного обміну (n=28)
До компресії, мм	3,80±0,11	3,79±0,12
Після компресії, мм	4,32±0,13	4,01±0,10
Приріст, %	15,00±0,92	12,40±1,02

активується симпатична нервова система, що сприяє підвищенню судинного тону, коли чутливість судинної стінки до пресорних впливів катехоламінів значно зростає і розвивається дисфункція ендотелію [15]. У наших попередніх роботах показано, що в осіб з порушеною толерантністю до глюкози наявний підвищений тонус симпатичного відділу автономної нервової системи [5]. Деякі автори також довели, що висока активність симпатичного відділу автономної нервової системи спостерігається в осіб з надлишковою масою тіла [1, 3, 7]. Це дозволяє погодитися з думкою Р. Richard та співавторів (1993), які вважають, що первинним у патогенезі порушеної толерантності до глюкози при старінні можна розглядати порушення вегетативного балансу, на тлі чого розвиваються порушення вуглеводного обміну. Більше того, відомо, що такі зміни супроводжуються зростанням концентрації вільних радикалів у тканинах і руйнуванням брадикініну [1]. Своєю чергою це може впливати на потокозалежну вазодилатацію як великих судин (плечової артерії), так і судин на рівні капілярного русла, що виявлено нами.

При оцінюванні функціонального стану ендотелію великих судин (плечової артерії) спостерігали тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції в осіб віком понад 50 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Так, виявлено, що приріст діаметра плечової артерії в осіб з порушенням вуглеводного обміну має тенденцію до зниження (табл. 2).

Аналізуючи результати проби з реактивною гіперемією методом ЛДФ, виявили дисфункцію ендотелію в обстежених з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну – у них дещо менші показники максимальної ОШШК та різниці між максимальною і початковою ОШШК (табл. 3). Тривалість відновлювального періоду також менша в осіб віком понад 50 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну, що вказує на зменшення вазодилатації, яка,

Таблиця 3

Об'ємна швидкість шкірного кровотоку при пробі з пост-оклюзійною реактивною гіперемією

Показник	Без порушень вуглеводного обміну (n=35)	З порушеннями вуглеводного обміну (n=28)
ОШШК _{вих.} мл/хв на 100 г тканини	1,10±0,04	1,10±0,07
ОШШК _{макс} на піку реакції, мл/хв на 100 г тканини	6,60±0,47	6,00±0,51
Приріст ОШШК на піку реакції, мл/хв на 100 г тканини	5,10±0,49	4,80±0,46
Час відновлення ОШШК, с	116,21±6,96	103,10±11,6

ймовірно, обумовлена як зниженою секрецією NO, так і станом гіперінсулінемії. У цих осіб амплітуда кривої, що відображає ОШШК, також значно нижча порівняно з особами віком понад 50 років без порушень вуглеводного обміну.

Результати проби з реактивною гіперемією свідчать, що в осіб старших вікових груп з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну певним чином порушується функція ендотелію на рівні мікроциркуляторної ланки судинного русла.

Як відомо, ендотелій поряд із судиноруховою функцією відповідає за антиадгезивний, антиагрегантний, антикоагулянтний та фібринолітичний ефекти [11]. За наявності дисфункції ендотелію як при старінні, так і за умов предіабету можуть виникати порушення антитромбоген-

Таблиця 4

Агрегаційна активність тромбоцитів у осіб старших вікових груп

Показник	Без порушень вуглеводного обміну (n=35)	З порушеннями вуглеводного обміну (n=28)
Спонтанна агрегація, %	3,45±0,49	3,94±0,44
Адреналін-індукована агрегація, %	50,25±4,26	65,46±5,11*
АДФ-індукована агрегація, %	49,26±5,22	62,24±5,75

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким в осіб без порушень вуглеводного обміну ($P < 0,05$).

них властивостей ендотеліоцитів, що є одним із чинників підвищення ризику розвитку судинної патології в осіб старших вікових груп. За результатами дослідження агрегації тромбоцитів (табл. 4) виявлено підвищений рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів в осіб старших вікових груп з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Тобто внаслідок порушення антиагрегаційної функції ендотелію зростає тромбогенний потенціал крові.

Відомо, що порушення вуглеводного обміну часто асоціюються з наявністю ожиріння. Тому при подальшому аналізі отриманих результатів виділено групи осіб без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) та з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Результати наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Показники індексу НОМА, функціонального стану ендотелію та агрегаційної активності тромбоцитів у осіб старших вікових груп

Показник	Без порушень вуглеводного обміну (n=35)		З порушеннями вуглеводного обміну (n=28)	
	$IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ (n=17)	$IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (n=18)	$IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ (n=10)	$IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (n=18)
Індекс НОМА	2,08±0,40	3,00±0,56	2,40±0,51	5,30±0,82*#&
Діаметр плечової артерії до компресії, мм	3,60±0,60	3,91±0,62	3,60±0,64	3,83±0,56
Діаметр плечової артерії після компресії, мм	4,23±0,62	4,41±0,62	4,14±0,51	4,24±0,49
Приріст діаметра плечової артерії, %	17,50±1,71	13,10±1,05*	13,00±1,11*	11,60±1,16*
ОШШК, мл/хв на 100 г тканини	1,10±0,06	1,00±0,05	1,10±0,05	1,10±0,08
ОШШК _{макс} на піку реакції, мл/хв на 100 г тканини	6,90±0,41	6,30±0,65	6,10±0,61	5,70±0,24*
Приріст ОШШК на піку реакції, мл/хв на 100 г тканини	5,80±0,68	4,90±0,68	5,00±0,57	4,60±0,44
Час відновлення ОШШК, с	125,10±10,10	107,30±9,61	132,70±13,87	86,50±8,98*
Спонтанна агрегація, %	3,75±0,54	3,44±0,85	3,75±0,76	3,60±0,79
Адреналін-індукована агрегація, %	45,25±5,26	39,46±5,11	48,60±5,95	63,45±5,11*
АДФ-індукована агрегація, %	51,00±5,22	55,24±5,75	70,84±7,33*	74,64±6,98*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: * – в осіб без порушень вуглеводного обміну з $IMT < 30 \text{ кг}$ ($P < 0,05$); # – в осіб без порушень вуглеводного обміну з $IMT \geq 30 \text{ кг}$ ($P < 0,05$); & – в осіб з порушеннями вуглеводного обміну з $IMT < 30 \text{ кг}$ ($P < 0,05$).

Так, при $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ спостерігаються статистично значущі зміни функціонального стану ендотелію. При пробі з перетисканням плечової артерії на рівні макро- та мікроциркуляції реєстрували статистично значуще зниження приросту діаметра плечової артерії та $OШШК_{\text{макс}}$ на піку реакції. Також знижений час відновлення показників до початкового рівня. Вказані зміни засвідчують наявність ендотеліальної дисфункції на рівні великих та дрібних судин. Це супроводжується також підвищеною адреналін- та АДФ-індукованою агрегацією тромбоцитів, що свідчить про підвищення тромбогенного потенціалу крові.

Віддзеркаленням виявлених змін є капіляроскопічна вітальна біомікроскопія судин бульбарної кон'юнктиви.

Комп'ютерна капіляроскопія належить до неінвазивних методів дослідження на відміну від морфологічних методик і дозволяє оцінити практично весь спектр параметрів мікроциркуляції (периваскулярний набряк, наявність сладж-феномена, ліпідних вкраплень і оцінити морфометричні показники периферичної ланки судинного русла), що робить її актуальною і доступною в клінічній практиці. Розглядаючи мікроциркуляцію в різних органах і тканинах як єдину систему, що реагує на патогенні впливи однаково якісно, хоча і по-різному – кількісно, можна вважати, що вивчення стану мікроциркуляції в конкретній ділянці дає уявлення про її стан у цілому.

Так, у всіх обстежених осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну відзначено зменшення діаметра артеріол та збільшення частоти виявлення периваскулярного набряку та сповільненого кровотоку. Якісні показники капіляроскопічної картини бульбарної мікроциркуляції відрізняються за наявності предіабету. Так, у осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну у всіх відділах мікроциркуляторного русла (венули, артеріоли, капіляри) виявлено порушення мікрогемодинаміки у вигляді посилення нерівномірності діаметра судин і наявності їх звивистості (особливо венул), наявності спазму артеріол і дилатації венул зі зниженням у результаті цього артеріоло-венулярного коефіцієнта до $1 : 4 - 1 : 5$. Ці зміни спостерігаються у 63 % обстежених із предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну на тлі ожиріння. Також відзначено зменшення кількості капілярів, що функціонують, на одиницю площі бульбарної кон'юнктиви та виникнення в результаті цього

безсудинних ділянок, особливо в перилімбальній зоні. Позасудинні зміни бульбарної мікроциркуляції в осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну представлені поодинокими мікрогеморагіями, що трапляються в 1–3 % випадків, а також помірно вираженим периваскулярним набряком. Внутрішньосудинні зміни бульбарної мікроциркуляції превалюють у групі осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну і характеризуються наявністю сладж-синдрому, який виникає в артеріолах, посткапілярних венулах і капілярах, що зумовлює підвищення показника внутрішньосудинного індексу. Перераховані вище зміни виявилися у збільшенні показника загального кон'юнктивального індексу за рахунок судинного, позасудинного і внутрішньосудинного індексів.

На *рис. 1* представлено капіляроскопічну картину практично здорового чоловіка віком 66 років без ожиріння, без порушень вуглеводного обміну. Співвідношення діаметрів артеріол та відповідних венул $1 : 2 - 1 : 3$, діаметр судин рівномірний, виражена сіткоподібна структура судин, добре виражений судинний компонент. У $1 \text{ мм}^2 - 12$ капілярів, які функціонують, кровотік гомогенний, прискорений.

На *рис. 2* наведено фрагмент капіляроскопічної картини пацієнта віком 69 років з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну. Відношення діаметрів артеріол та відповідних венул $1 : 3$, діаметр судин нерівномірний, виражена сіткоподібна структура судин та спазм судин артеріолярної ланки. У $1 \text{ мм}^2 - 10$ капілярів, що функціонують, кровотік гомогенно-зернистий, уповільнений, в артеріолах та капіля-

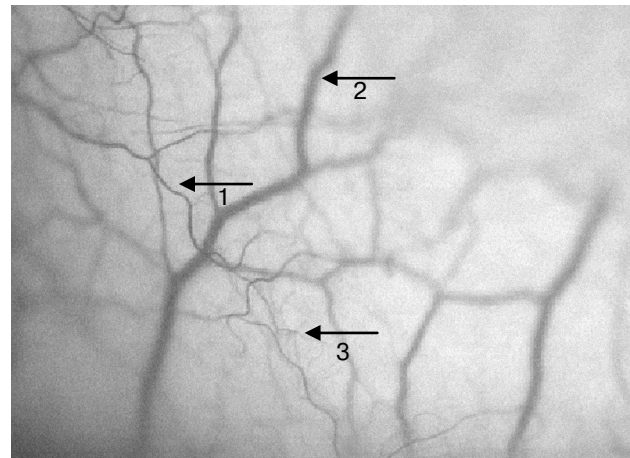


Рис. 1. Прижиттєва капіляроскопія у осіб без порушень вуглеводного обміну. 1 – артеріоли, 2 – венули, 3 – капіляри.

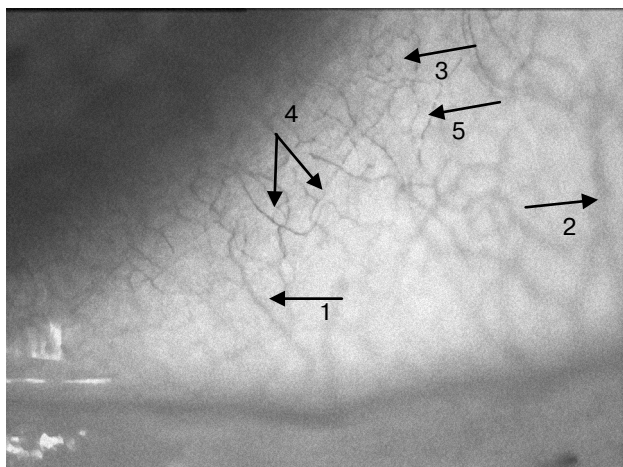


Рис. 2. Прижиттєва капіляроскопія в осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. 1 – артеріоли, 2 – венули, 3 – капіляри, 4 – спазм артеріоли, сладж-феномен, 5 – мікротромби в капілярах.

рах спостерігаються сладж-феномен та мікротромби.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що особи віком понад 50 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну мають порушення функціонального стану ендотелію як великих судин, так і судин мікроциркуляторної ланки судинного русла. Ці зміни (дисфункція ендотелію) більш виражені на рівні мікроциркуляторної ланки судинного русла, особливо в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м². Виявлені порушення значно впливають на реологічні властивості крові, спричиняючи активацію тромбоцитарного гемостазу.

На наш погляд, виявлені зміни обумовлюють несприятливий вплив предіабетичних порушень вуглеводного обміну на розвиток і перебіг у подальшому серцево-судинної патології та ЦД 2-го типу.

Все вищезазначене свідчить про необхідність використання профілактичних заходів з метою запобігання прогресуванню виявлених змін і тим самим – розвитку патології серцево-судинної системи та ЦД 2-го типу.

Висновки

1. В осіб віком понад 50 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну та індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² зареєстровано статистично значуще зростання індексу інсулінорезистентності

порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну та з індексом маси тіла < 30 кг/м².

2. В осіб віком понад 50 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну відзначено тенденцію до зниження приросту діаметра плечової артерії при пробі з перетисканням (хоча показник лишається в межах норми ($\geq 10\%$)) та об'ємної швидкості шкірного кровотоку при пробі з реактивною гіперемією.

3. Дисфункція ендотелію великих судин та судин мікроциркуляторної ланки системи кровообігу має більш виражений характер у осіб похилого віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну та індексом маси тіла ≥ 30 кг/м²: у них зменшений показник приросту діаметра плечової артерії при пробі з перетисканням, а також менші показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку та часу відновлення об'ємної швидкості шкірного кровотоку після перетискання при пробі з реактивною гіперемією.

4. За умов порушення функціонального стану ендотелію в осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну та індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² відзначено зростання тромбогенного потенціалу крові.

5. Особи з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну та індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² мали більш значні зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла: у всіх відділах мікроциркуляторного русла (венули, артеріоли, капіляри) виявлено порушення мікрогемодинаміки у вигляді посилення нерівномірності діаметра судин і наявності їх звивистості (особливо венул), наявності спазму артеріол і дилатації венул, сладж-феномена та мікротромбів. Ці зміни спостерігали в 63% обстежених.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – О.К., В.Ч., В.Ш.; збір матеріалу, написання тексту – В.Ч., І.А.–Щ., Ю.Ж.; огляд літератури – О.К., В.Ч., І.А.–Щ., Ю.Ж. Усі автори зробили значний внесок у написання цієї статті та схвалили її остаточну версію.

Література

1. Баевский Р.М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.

2. Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д. и др. Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза. Сборник инструкций.– М., 2010.– 96 с.
3. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома ИР или метаболического синдрома Х // Кардиология.–1998.– № 6.– С. 71–81.
4. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку.– Деклараційний патент на винахід (UA 46415A).– № 2001074868; Заявл. 11.07.2001. Опубл. 15.05.2002.– Бюл. № 5.
5. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В., Чижова В.П. Стан автономної регуляції серцево-судинної системи при інсулінорезистентності та порушеній толерантності до вуглеводів у практично здорових людей старше 60 років // Укр. терапевт. журн.– 2010.– № 2.– С. 5–11.
6. Крупаткин А.И., Крупаткина А.И., Сидорова В.В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей.– М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.– 256 с.
7. Лупанов В.И. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // Рос. мед. журн.– 2003.– Т. 11, № 6.– С. 18–24.
8. Малая Л.Т. Микляев И.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии.– Харьков: Вища школа.– 1977.– 232 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М.: МедиаСфера, 2002.– 312 с.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340 (8828).– P. 1111–1115.
11. Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathology.– 2000.– Vol. 90.– P. 244–254.
12. Hsueh W.A., Quinones M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance // Am. J. Cardiol.– 2003.– Vol. 92 (Suppl.).– P. J10 –J17.
13. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care.– 1998.– Vol. 21.– P. 1414–1431.
14. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I. Diagnosing insulin resistance in the general population // Diabetes Care.– 2001.– 24.– P. 460–464.
15. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med.– 1998.– Vol. 105.– P. 32S–39S.
16. Ryden L., Standl E., Bartnik M. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28 (1).– P. 88–136.
17. Stolk R.P., Pols H.A., Lamberts S. et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study // Am. J. Epidemiol.– 1997.– Vol. 145 (1).– P. 24–32.
18. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women // Hypertension.– 1996.– Vol. 28.– P. 576–582.
19. Tian H., Pan C., Lu J. Prevalence and risk factors of hypertension and coronary heart disease in the subjects with abnormal glucose metabolism // Cien. Saude Colet.– 2010.– Vol. 15 (1).– P. 1073–1080.
20. World Health Organization Media Centre. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed 2010 Sep 26.

Надійшла 20.07.2016 р.

Влияние нарушений углеводного обмена и ожирения на функциональное состояние эндотелия сосудов разного диаметра у лиц старше 50 лет

О.В. Коркушко, В.П. Чижова, И.А. Антонюк-Щеглова, В.Б. Шатило, Ю.Б. Журавлева

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить функциональное состояние эндотелия у лиц старше 50 лет в зависимости от наличия и степени нарушения углеводного обмена и величины индекса массы тела.

Материал и методы. Обследовано 63 человека в возрасте 50–74 лет, среди них 35 здоровых и 28 больных с предиабетическими нарушениями углеводного обмена. При проведении стандартного орального глюкозотолерантного теста определяли концентрацию глюкозы (глюкозооксидазным методом) и инсулина (иммуноферментным методом) в плазме крови. Также рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА, площадь под кривой глюкозы, показатели агрегационной активности тромбоцитов, функционального состояния эндотелия сосудов разного диаметра, проводили прижизненную биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы.

Результаты. Предиабетические нарушения углеводного обмена ассоциируются с незначительным ухудшением функции эндотелия на уровне крупных сосудов и развитием дисфункции эндотелия на уровне микроциркуляторного звена сосудистого русла, повышением агрегационной активности тромбоцитов при наличии у больных ожирения ($P < 0,05$). При проведении прижизненной капилляроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы наблюдали замедление скорости кровотока и сладж-феномен во всех отделах периферического сосудистого русла (венулах, артериолах, капиллярах). Нарушения микроциркуляции у лиц с предиабетом на фоне ожирения являются независимыми факторами дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза у лиц старших возрастных групп.

Выводы. У лиц старше 50 лет с предиабетическими нарушениями углеводного обмена развивается эндотелиальная дисфункция на уровне микроциркуляторного сосудистого русла, которая, вероятно, предшествует раз-

виту эндотелиальной дисфункции на уровне крупных сосудов. У лиц с предиабетическими нарушениями углеводного обмена увеличивается тромбогенный потенциал крови и имеют место патологические изменения микроциркуляторного звена сосудистого русла. Эти изменения более выражены у лиц с ожирением.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, предиабетические нарушения углеводного обмена, стандартный оральный глюкозотолерантный тест, агрегация тромбоцитов, микроциркуляция.

The influence of disturbances of the carbohydrate metabolism and obesity upon functional state of endothelium of different caliber vessels in subjects over 50 years old

O.V. Korkushko, V.P. Chizhova, I.A. Antonyuk-Scheglova, V.B. Shatilo, J.B. Zhuravlyova

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to estimate functional status of the endothelium depending on changes of carbohydrate metabolism and body mass index in subjects over 50 years old.

Materials and methods. The study involved 63 subjects, age 50–74 years, including 35 healthy subjects and 28 patients with prediabetes changes of carbohydrate metabolism. Standard glucose-tolerance test was performed, blood concentrations of glucose and insulin were measured. We also calculated insulin resistance index (HOMA-IR), the area under glucose curve, the indicators of the platelet aggregation, the functional status of endothelium, performed vital biomicroscopy of the vessels of bulbar conjunctiva.

Results. Prediabetes changes of the carbohydrate metabolism were associated with slight deterioration of endothelial function at the level of large vessels and the development of endothelial dysfunction at microcirculatory section of vasculature, along with increased platelet aggregation in obese patients ($P < 0,05$). Conducting vital capillaroscopy of bulbar conjunctiva we revealed slowing of the flow rate and sludge phenomena in venules, arterioles and capillaries.

Conclusions. Elderly subjects with prediabetes reveal evolving endothelial dysfunction at microcirculatory level, which probably precedes endothelial dysfunction at the level of large vessels. Thrombogenicity is increased in subjects with prediabetes. Pathological changes of microcirculation were found as well, being more pronounced in patients with obesity.

Key words: endothelial dysfunction, prediabetes, standard oral glucose-tolerant test, platelet aggregation, microcirculation.