

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

ПЕРЦЕВА Н.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ДИНАМІКА ПОРУШЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОЧАТКОВОЮ НЕЗАДОВІЛЬНОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПРОТЯГОМ ОДНОГО РОКУ

Резюме. Мета даного дослідження полягає у визначенні динаміки ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих із незадовільною компенсацією цукрового діабету 2-го типу й артеріальною гіпертензією при корекції артеріального тиску із залученням блокаторів рецепторів ангіотензину II протягом одного року. Показано, що адекватна цукрознижувальна терапія на тлі стандартного лікування дозволяє досягти зниження концентрації глікованого гемоглобіну < 8 % у 48,6 % пацієнтів та викликати регресію мікроальбумінурії у 18,6 % пацієнтів, проте в більшості хворих відбувається прогресування ендотеліальної дисфункції із зростанням концентрацій ендотеліну-1 і фактора Віллебранда порівняно з початковими значеннями на 38,3 % ($p < 0,05$) і 27,8 % ($p < 0,05$) відповідно, що в багато разів перевищує контрольні величини. Цукрознижувальна терапія в групі хворих, які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II, забезпечує зниження концентрації глікованого гемоглобіну до 7–8 % у 46,5 % пацієнтів, а також її нормалізацію у 7,0 % хворих, що супроводжується регресією мікроальбумінурії у 23,3 % пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція.

Вступ

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [4]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів стає особливо актуальним. За сучасних умов профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, серед яких одним із найважливіших є функція ендотелію [5, 6].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність запобігання органним ураженням, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, що використовуються із цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту й блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [3]. У декількох великих рандомізованих дослідженнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2-го типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні

RENAAL було показано, що застосування лозартану порівняно з плацебо призводить до зниження протеїнурії на 35 % і зменшення ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом трьох-чотирьох років на 28 % [3].

Отже, сьогодні триває активний пошук оптимальних способів корекції ендотеліальної дисфункції [1, 2], і вже зараз її ступінь враховується при доборі адекватної терапії серцево-судинних захворювань, проте потребує подальшого уточнення кількісна оцінка маркерів функції ендотелію та їх динаміки протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2-го типу.

Мета даного дослідження полягає у визначенні динаміки ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих із незадовільною компенсацією ЦД 2-го типу і АГ при корекції артеріального тиску із залученням БРА II протягом одного року.

Адреса для листування з автором:

Перцева Н.О.
E-mail: npertseva@dsma.dp.ua

© Перцева Н.О., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Матеріали та методи

Проведено лікування й обстеження 78 хворих на ЦД 2-го типу із незадовільною компенсацією глікемії з АГ (жінок — 65, чоловіків — 13) протягом одного року. Пацієнти були розподілені в основну групу й групу порівняння. Обидві клінічні групи були порівнянними за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано в необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був включений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан. У контрольній групі (28 волонтерів — практично здорових осіб) вік та ІМТ також не відрізнялися статистично значимо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження й визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) проводили дослідження концентрацій маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Віллебранда й тромбомодуліну), а також рівня альбумінурії. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку дослідження, через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування відповідно до рекомендацій фірм — виробників діагностичних тест-систем на підставі сучасних принципів лабораторних технологій.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розбіжностей між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу фактора проведеної терапії за методом Снедекора. Згідно з процедурою ANOVA проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (дев'ять, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

Результати та їх обговорення

Визначення динаміки клініко-лабораторних характеристик показало, що протягом тривалого лікування (впродовж одного року) середній рівень концентрації HbA1c у пацієнтів із початковою незадовільною компенсацією ЦД 2-го типу і АГ вірогідно перевищував показник групи контролю на всіх етапах дослідження, причому статистично вагомої різниці між досліджуваними клінічними групами за рівнем HbA1c не спостерігалось (рис. 1). Наприкінці одного року гіпоглікемізуючої терапії в 17 (48,6 %) із 35 хворих групи порівняння (стандартне лікування АГ) спостерігалось зниження концентрації HbA1c

до 7–8 %. При застосуванні в основній групі цукрознижувальної терапії з використанням БРА II для корекції АГ зниження концентрації HbA1c до означеного рівня відзначалось у 20 (46,5 %) із 43 пацієнтів, нормалізація рівня HbA1c (концентрація нижче від 7 %) спостерігалась у трьох (7,0 %) хворих. За даними дисперсійного аналізу, залежність варіювання концентрації HbA1c від впливу тривалої проведеної терапії помірного ступеня спостерігалась як в основній групі (59,1 %; $p < 0,05$), так і в групі порівняння (56,4 %; $p < 0,05$).

При дослідженні середніх рівнів САТ і ДАТ у хворих обох клінічних груп не відзначалось статистично вагомих змін показників порівняно з початковими значеннями й щодо контрольних величин артеріального тиску (рис. 2). Через 3 і 6 місяців дослідження в обох групах пацієнтів змін САТ і ДАТ не спостерігалось, проте гіпотензивний ефект проведеної терапії із застосуванням БРА II впродовж 9 місяців лікування дозволив досягти цільових значень тиску у 20 (46,5 %) хворих основної групи, що перевищувало початковий відсоток. У групі порівняння на той час пацієнтів із цільовими цифрами АТ було лише 11 (31,4 %), як і на початку дослідження. Наприкінці спостереження у хворих на ЦД із незадовільною компенсацією глікемії в основній клінічній групі цільовий рівень АТ був досягнутий у 23 (53,5 %) пацієнтів, у групі порівняння — у 15 (42,9 %) хворих.

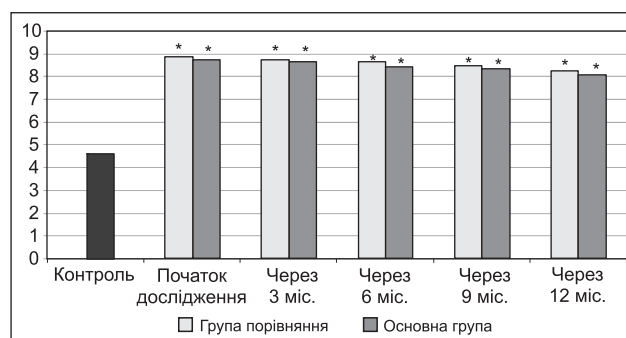


Рисунок 1. Динаміка рівня HbA1c (%) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією і АГ
Примітка: * — вірогідна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

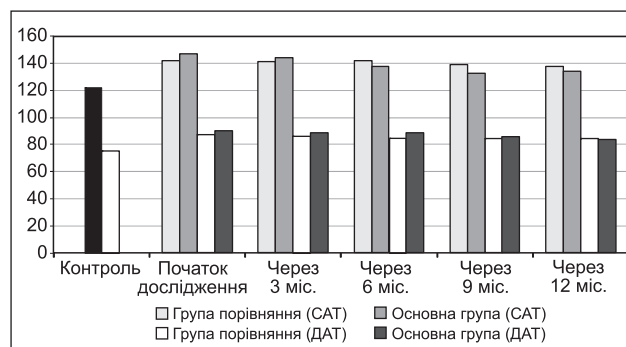


Рисунок 2. Динаміка САТ і ДАТ (мм рт.ст.) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією й АГ

Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, рівні яких були значно підвищеними на початку дослідження в переважній більшості хворих в обох клінічних групах, показало їх суттєву й неоднакову залежно від способу корекції АГ динаміку протягом тривалої терапії. Зокрема, при проведенні стандартної антигіпертензивної терапії спостерігалось поступове зростання концентрації ендотеліну-1 (рис. 3). Рівень маркера наприкінці дослідження значно (у 16,2 раза) перевищував контрольну величину й був на 38,3 % ($p < 0,05$) більшим за початкове значення. На відміну від цього у хворих основної клінічної групи до шостого місяця лікування відбувалося незначне зростання рівня ендотеліну-1, проте через 9 місяців дослідження відзначалося зниження концентрації зазначеного фактора до рівня нижчого, ніж на початку застосування БРА II. Коливання значень параметра на всіх етапах спостереження, включаючи кінцевий, вірогідно перевищували середню концентрацію ендотеліну-1, що встановлена в контрольній групі.

При вивченні динаміки рівня фактора Віллебранда в динаміці терапії хворих на ЦД із незадовільною компенсацією відбувались зміни, принципово схожі на ті, що спостерігались при вивченні ендотеліну-1 (рис. 4). Зокрема, протягом тривалої стандартної антигіпертензивної терапії у хворих із незадовільною компенсацією гіперглікемії відбувалося закономірне зростання параметра, який через 12 місяців спостережень перевищував початковий рівень на 27,8 % ($p < 0,05$), а порівняно з контрольним рівнем був більшим у 5,5 раза. При проведенні терапії АГ із застосуванням БРА II спостерігалась менш стрімка динаміка зростання концентрації фактора Віллебранда порівняно зі стандартною антигіпертензивною терапією, причому після шостого місяця дослідження відзначалося повернення середнього рівня показника до початкових значень.

Визначення концентрації тромбомодуліну як одного з маркерів ендотеліальної дисфункції продемонструвало динаміку, що певним чином відрізнялася від зміни концентрацій ендотеліну-1 і фактора Віллебранда. Зокрема, через 3 і 6 місяців лікування в пацієнтів основної групи спостерігалось вірогідне зниження концентрації тромбомодуліну порівняно з початковим рівнем — на 12,5 і 33,9 % відповідно, у хворих групи порівняння зміни не були статистично вагомими (рис. 5). На всіх етапах спостереження рівень тромбомодуліну в більшості пацієнтів перевищував верхню межу референсного діапазону, отриманого в контрольній групі. Через 1 рік лікування у хворих із незадовільною компенсацією гіперглікемії редукція вмісту ендотеліну-1 відносно початкового рівня становила 51,2 % ($p < 0,05$), у групі порівняння — 28,3 % ($p < 0,05$).

Результати дисперсійного аналізу показали, що при стандартній терапії залежність коливань рівня ендотеліну-1 від фактора проведеної терапії на тлі

суттєвої негативної динаміки його підвищеного рівня мала помірну силу (табл. 1). У даних хворих також спостерігались високі значення критерію Снедекора щодо коливань концентрації фактора Віллебранда й тромбомодуліну (76,3 і 66,1 % відповідно). Навпаки, цукрознижувальна терапія із залученням для корекції АГ БРА II не впливала суттєво на варіювання рівня ендотеліну-1, виявляла помірний за силою вплив на показники фактора Віллебранда (63,1 %; $p < 0,05$)

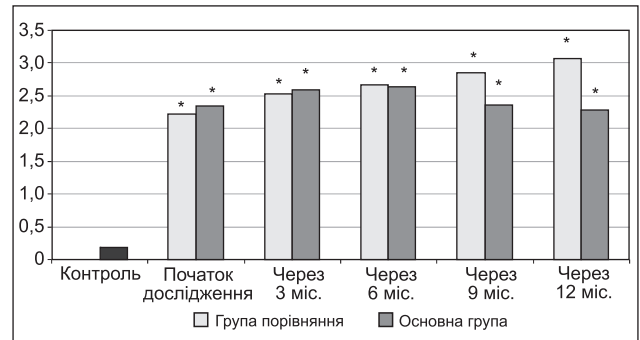


Рисунок 3. Динаміка рівня ендотеліну-1 (фмоль/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією й АГ

Примітка: * — вірогідна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

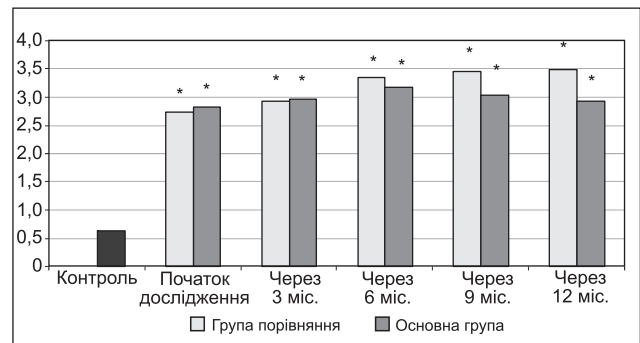


Рисунок 4. Динаміка рівня фактора Віллебранда (од/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією й АГ

Примітка: * — вірогідна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

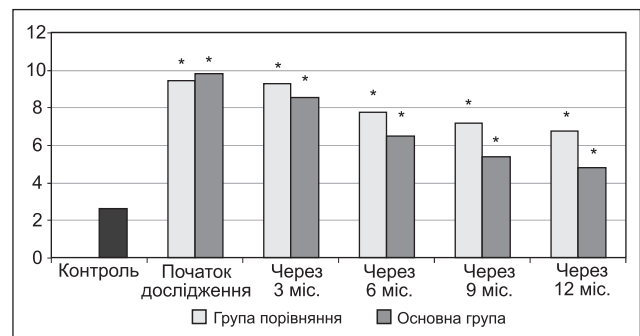


Рисунок 5. Динаміка рівня тромбомодуліну (нг/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією і АГ

Примітка: * — вірогідна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Вплив терапії протягом одного року на зміни клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією й АГ за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за критерієм Снедекора (%)

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
HbA1c	56,4*	59,1*
САТ	28,3	16,8
ДАТ	32,0	19,7
Ендотелін-1	59,3*	38,4
Фактор Віллебранда	76,3*	63,1*
Тромбомодулін	66,1*	78,6**
Рівень альбумінурії	69,8*	42,4

Примітка: * – статистична вірогідність сили впливу при $p < 0,05$; ** – статистична вірогідність при $p < 0,01$.

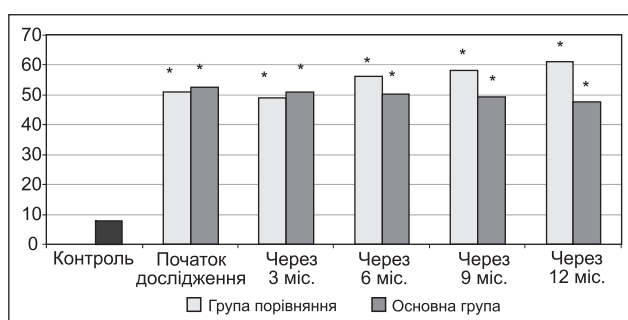


Рисунок 6. Динаміка рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією й АГ

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

і визначала позитивну динаміку рівня тромбомодуліну (78,6 %; $p < 0,01$).

Визначення рівнів альбумінурії, що в 75,3 % хворих із незадовільною компенсацією гіперглікемії на початку дослідження перевищували 20 мг/л, показало істотні відмінності між основною клінічною групою й групою порівняння в динаміці протягом тривалої терапії. Зокрема, через 3 місяці терапії в обох групах пацієнтів спостерігалися незначні коливання альбумінурії (рис. 6).

Через 6 місяців спостереження у хворих, які отримували стандартну терапію, відбувалося зростання рівня альбумінурії в середньому на 10,2 % відносно початкового значення, через 9 місяців — на 13,7 %, наприкінці дослідження — на 19,5 % ($p < 0,05$). В основній групі хворих із залученням до антигіпертензивної терапії БРА II рівень альбумінурії протягом одного року лікування вірогідно перевищував показник контрольної групи, проте в більшості пацієнтів динаміка мікроальбумінурії свідчила про стримувальний ефект терапії щодо розвитку нефропатії. Загалом у групі порівняння вдалося викликати регресію мікроальбумінурії у 18,6 % обстежуваних хворих, у яких вона визначалась на початку дослідження. В основній клінічній групі регресія мікроальбумінурії спостерігалась

у 23,3 % пацієнтів. У всіх семи хворих із ЦД 2-го типу з незадовільною компенсацією гіперглікемії й АГ з початковою макроальбумінурією рівень альбумінурії протягом терапії впродовж одного року знизився до 115–165 мг/л.

Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу і АГ з незадовільною компенсацією гіперглікемії адекватна цукрознижувальна терапія на тлі стандартного лікування АГ протягом одного року дозволяє досягти зниження концентрації глікованого гемоглобіну менше від 8 % у 48,6 % пацієнтів та викликати регресію мікроальбумінурії у 18,6 % пацієнтів, проте в більшості хворих відбувається прогресування рівня ендотеліальної дисфункції із зростанням концентрацій ендотеліну-1 і фактора Віллебранда відносно початкових значень на 38,3 % ($p < 0,05$) і на 27,8 % ($p < 0,05$) відповідно, що в багато разів перевищує контрольні величини.

2. Цукрознижувальна терапія у групі хворих на ЦД 2-го типу з початковою незадовільною компенсацією, які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II для лікування АГ, забезпечує зниження концентрації глікованого гемоглобіну до рівня 7–8 % у 46,5 % пацієнтів, а також її нормалізацію (нижче 7 %) у 7,0 % хворих, що супроводжується регресією мікроальбумінурії у 23,3 % пацієнтів. Протягом одного року лікування у хворих даного контингенту відбувається обмеження зростання вмісту ендотеліну-1 і фактора Віллебранда, знижується концентрація тромбомодуліну на 51,2 % ($p < 0,05$) відносно початкового рівня.

Список літератури

1. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // *Free Rad. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 34, № 12. — P. 1563-1574.
2. Ceriello A. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in

normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello, K. Esposito, L. Piconi // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 13. — P. 1349-1354.

3. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy* / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. De Zeeuw // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 861-869.

4. *Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions* / M. Epstein // *J. Hypertension*. — 1997. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 55-62.

5. *Torimoto K. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus* / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 18-24.

6. *Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction* / J. Xu, M.N. Zou // *Circulation*. — 2009. — Vol. 13. — P. 1266-1286.

Отримано 30.10.14 ■

Перцева Н.О.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины»

**ДИНАМИКА НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИСХОДНОЙ
НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ КОМПЕНСАЦИЕЙ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА В УСЛОВИЯХ
КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II
В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО ГОДА**

Резюме. Цель данного исследования заключается в определении динамики степени эндотелиальной дисфункции у больных с неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией при коррекции артериального давления с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II в течение одного года. Показано, что адекватная сахароснижающая терапия на фоне стандартного лечения позволяет добиться снижения концентрации гликированного гемоглобина < 8 % у 48,6 % пациентов и вызывать регрессию микроальбуминурии у 18,6 % пациентов, однако у большинства больных происходит прогрессирование уровня эндотелиальной дисфункции с нарастанием концентраций эндотелина-1 и фактора Виллебранда относительно исходных значений на 38,3 % ($p < 0,05$) и 27,8 % ($p < 0,05$) соответственно, что многократно превышает контрольные величины. Сахароснижающая терапия в группе больных, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II, обеспечивает снижение концентрации гликированного гемоглобина до 7–8 % у 46,5 % пациентов, а также ее нормализацию у 7,0 % больных, что сопровождается регрессией микроальбуминурии у 23,3 % пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Pertseva N.O.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health
of Ukraine»

**DYNAMICS OF ENDOTHELIAL
FUNCTION IMPAIRMENT
IN PATIENTS WITH INITIAL POOR COMPENSATION
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS
IN CORRECTION OF HYPERTENSION WITH
ANGIOTENSIN II RECEPTOR
ANTAGONISTS DURING A YEAR**

Summary. The purpose of this study is to determine the dynamics of endothelial dysfunction intensity in patients with poor compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension treating with angiotensin II receptor antagonists during a year. It was shown that adequate hypoglycemic standard treatment allowed reduce the concentration of glycated hemoglobin level below 8 % in 48.6 % of patients and cause regression of microalbuminuria in 18.6 % of patients, but most patients had progressive endothelial dysfunction with increased concentrations of endothelin 1 and von Willebrand factor on 38.3 % ($p < 0.05$) and 27.8 % ($p < 0.05$), respectively versus baseline values, which was many times larger than control values. Hypoglycemic therapy in patients treated with angiotensin II receptor antagonists provided a reduction of glycated hemoglobin level to 7–8 % in 46.5 % of patients, and its normalization in 7.0 % of patients, followed by regression of microalbuminuria in 23.3 % of patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypertension, endothelial dysfunction.