

# ЗМІНИ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ЛІПІДІВ КРОВІ У ХВОРИХ З ПОГАНОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ПРОТЯГОМ 1 РОКУ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Н.О. Перцева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Підвищений ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, який спостерігається при поєднанні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та артеріальної гіпертензії (АГ), обумовлює необхідність активного пошуку оптимальних способів їх корекції [1, 2, 3]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів є особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, у тому числі пов'язаними з розладами функції ендотелію, нирок, дисліпідемією [4, 5, 6].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність попередження органних уражень, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. У декількох крупних 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 у порівнянні з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більш ніж удвічі, рівня сироваткового креатиніну на 25% і на 28% ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 3–4 років [7].

Проте, сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [8, 9]. Крім того, потребують вивчення пи-

тання, пов'язані зі станом нефропатичних і дисліпідемічних розладів протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією глікемії.

**Мета** даного дослідження полягає у визначенні динаміки змін ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з поганою компенсацією ЦД 2-го типу і АГ при корекції артеріального тиску із залученням БРА II протягом 1 року.

**Матеріали та методи.** Проведено лікування і обстеження 78 хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією глікемії з АГ (жінок – 65, чоловіків – 13) протягом 1 року. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів I-адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження рівня альбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрацій сечовини і креатиніну, а також визначення ліпідемічного спектра – рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження виконували на початку дослідження, через 3, 6, 9

і 12 місяців лікування у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [10].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Вірогідність розходжень між вибірками визначали з урахуванням парного t-критерію Стюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів виконували на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу фактора проведеної терапії за методом Снедекора [11]. Згідно з процедурою ANOVA, проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (дев'ят, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

**Результати та їх обговорення.** Визначення рівнів альбумінурії, які у 75,3% хворих з поганою компенсацією гіперглікемії на початку дослідження перевищували 20 мг/л, показало істотні відмінності між основною клінічною групою і групою порівняння у динаміці протягом тривалого лікування АГ. Зокрема, через 3 місяці терапії в обох групах пацієнтів спостерігалися незначні коливання альбумінурії (рис. 1).

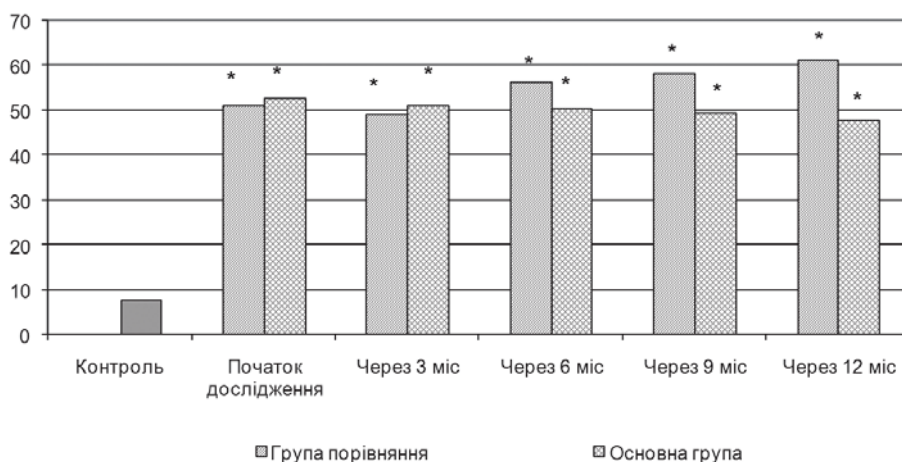
Через 6 місяців спостереження у хворих, що отримували стандартну терапію АГ, відбувалося зростання рівня альбумінурії у середньому на 10,2% відносно вихідного значення, через 9 місяців – на 13,7%, наприкінці дослідження – на 19,5% ( $p < 0,05$ ). В основній групі хворих із залученням до антигіпертензивної терапії БРА

І рівень альбумінурії протягом 1 року лікування достовірно перевищував показник контрольної групи, проте у 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 7 хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією гіперглікемії і АГ з початковою макроальбумінурією рівень альбумінурії протягом терапії впродовж 1 року знизився до 115–165 мг/л.

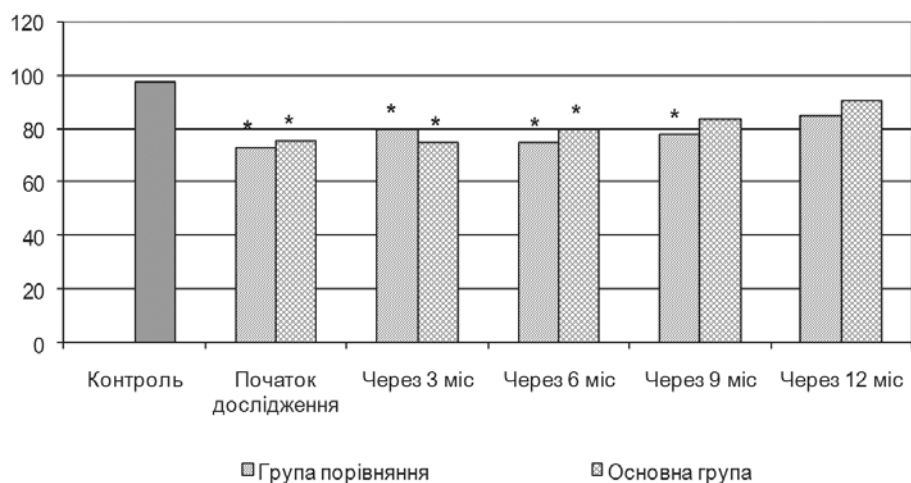
На тлі поганої компенсації гіперглікемії достовірно знижена ШКФ на початку дослідження у хворих групи порівняння утримувалась на вихідному рівні впродовж 9 місяців лікування, у пацієнтів основної групи – до 6-го місяця терапії. Через 1 рік середній показник ШКФ не відрізнявся суттєво від величини групи контролю (рис. 2).

Через 3 місяці лікування концентрація сечовини залишалась на достовірно підвищеному рівні як в основній групі (на 48,2%), так і у хворих групи порівняння (на 51,8%). Починаючи з 6-го місяця проведеної терапії підвищення рівнів сечовини втрачало статистичну вагомість порівняно з контрольним значенням (рис. 3). Наприкінці дослідження зниження вмісту сечовини крові у хворих основної групи відповідно до початкових величин становило – 29,0 ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів групи порівняння досягало – 15,4% ( $p < 0,05$ ).

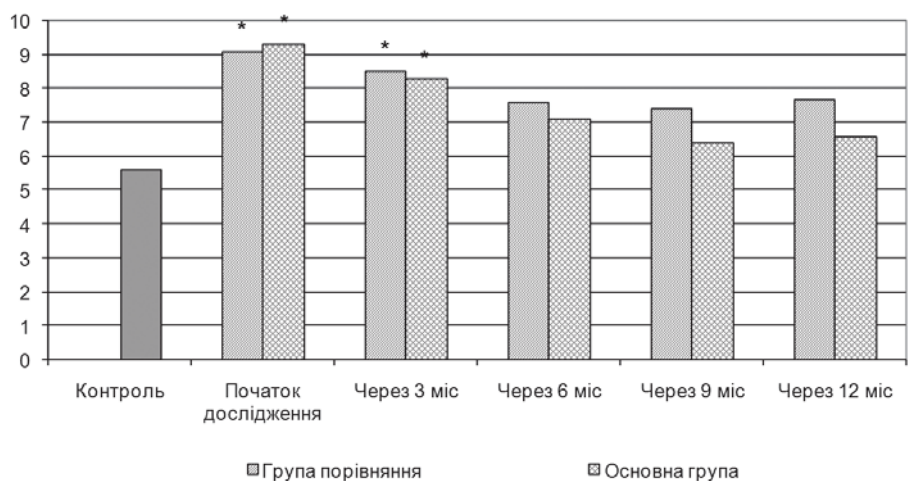
Аналогічна динаміка за спрямованістю змін та термінами їх проявів спостерігалась при ви-



**Рис. 1.** Динаміка змін рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ )



**Рис. 2.** Динаміка змін ШКФ (мл/хв) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ )



**Рис. 3.** Динаміка змін концентрації сечовини (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ )

значенні концентрації креатиніну в обох досліджуваних клінічних групах (рис. 4), що добре узгоджувалось з динамікою зниження ступеня альбумінурії та з відновленням ШКФ. У цілому, відносна нормалізація показників функції нирок протягом 1 року лікування спостерігалась у 39,2% хворих групи порівняння і у 53,8% пацієнтів основної клінічної групи.

Проведення дисперсійного аналізу ANOVA показало, що у пацієнтів з поганою компенсацією ЦД 2-го типу фактор тривалої терапії АГ із застосуванням БРА II не мав істотного впливу на варіювання рівня альбумінурії (табл. 1), що віддзеркалювало стабільний рівень параметра впродовж 1 року дослідження. Навпаки, на фоні проведення стандартної антигіпертензивної терапії сила впливу на варіювання мікроальбумінурії залишалась на помірному рівні (69,8%;  $p < 0,05$ ), що, ймовірно, пов'язано з поступовою негативною динамікою показника.

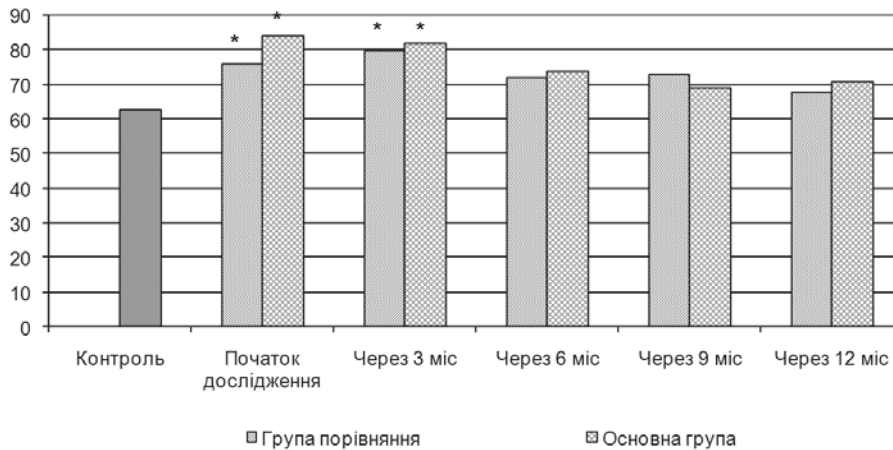
Фактор проведеної стандартної терапії АГ не визначав коливань інших досліджуваних показників функції нирок (ШКФ, концентрацій сечовини і креатиніну). Сила впливу терапії із залученням БРА II у даних хворих, на відміну від пацієнтів з якісним глікемічним контролем, досягала статистично вагомого рівня (54,6%;  $p < 0,05$ ), що відповідало загальній динаміці нормалізації параметра.

У пацієнтів із незадовільним глікемічним контролем на початковому етапі дослідження і протягом лікування аналіз ліпідемічного профілю крові виявив суттєві статистично вагомі відрізнення від середніх значень контрольної групи. Зокрема, значно підвищена концентрація загального холестерину у хворих групи порівняння зберігалась через 3 місяці терапії і, починаючи від 6-го місяця дослідження, навіть зростала. Наприкінці спостереження у цих хворих концентрація загального холестерину перевищува-

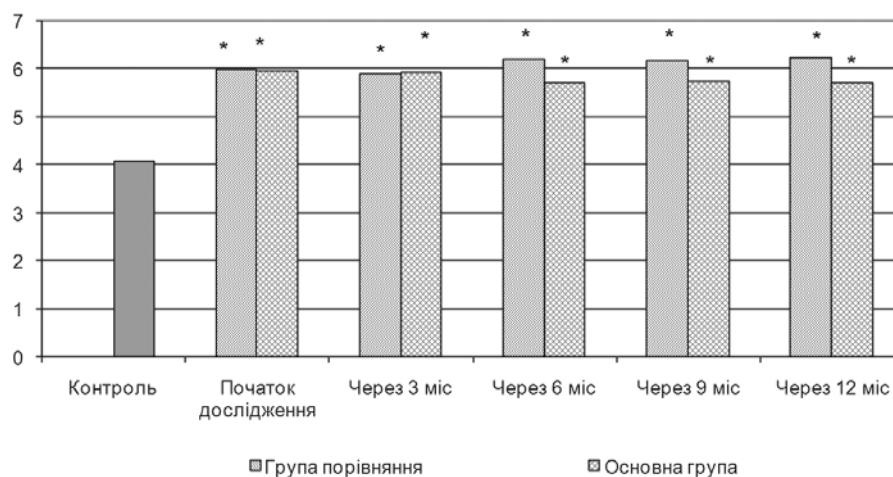
ла контрольний рівень на 52,0% ( $p < 0,05$ ). За умов застосування БРА II загальна динаміка параметра, навпаки, виявляла тенденцію до зниження, хоча у переважній більшості хворих обох клінічних груп протягом тривалої терапії спостерігалось перевищення цільових значень рівня загального холестерину (рис. 5).

Концентрація холестерину ЛПВЩ за рахунок широкого варіювання не відрізнялася від контрольних величин у статистично вагомому ступені на початку дослідження і протягом 1 року лікування (рис. 6).

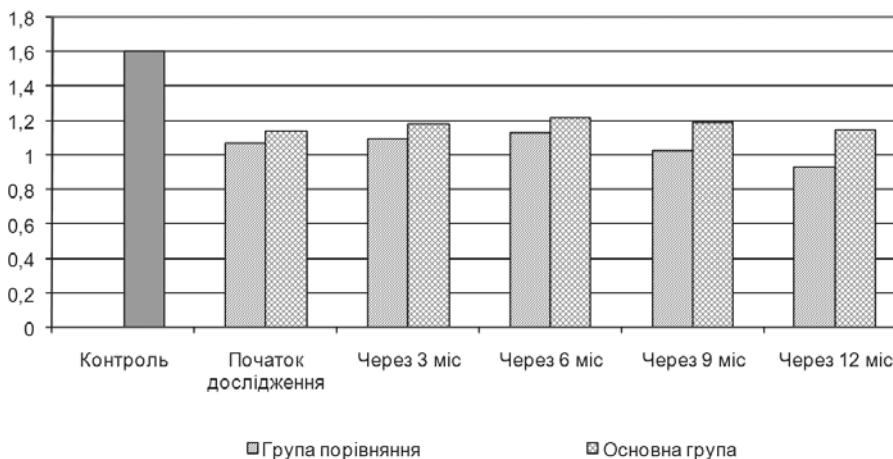
Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ щодо контрольних величин, навпаки, було віро-



**Рис. 4.** Динаміка змін концентрації креатиніну (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ )



**Рис. 5.** Динаміка змін концентрації загального холестерину (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ



**Рис. 6.** Динаміка змін концентрації ЛПВЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ



гідним на всіх етапах гіпоглікемічної терапії (рис. 7). У хворих основної групи протягом 1 року лікування спостерігалось стабільне перевищення контролю у межах 68–71%. У пацієнтів групи порівняння відбувалось поступове зростання початкового рівня холестерину ЛПНЩ, яке наприкінці дослідження становило +79,1% ( $p < 0,05$ ) відповідно до контрольного значення.

Аналогічні за напрямком і інтенсивністю зміни визначались при вивченні динаміки концентрації тригліцеридів (рис. 8). На фоні стандартної терапії АГ спостерігалось поступове підвищення середнього рівня параметра відносно початкового значення. У хворих основної клінічної групи із залученням до корекції АГ БРА II відзначалася зворотна тенденція. Через 12 місяців дослідження середній рівень тригліцеридів перевищував контрольну величину в основній групі на 80,0% ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 118,6% ( $p < 0,05$ ).

За результатами дисперсійного аналізу, в обох клінічних групах хворих з поганою компенсацією гіперглікемії залежність варіювання параметрів помірної сили у динаміці проведеної терапії спостерігалась відповідно до концентрації загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, варіювання концентрації холестерину ЛПВЩ не залежало у вірогідному ступені від лікування в обох клінічних групах (див. табл. 1).

#### Висновки.

1. У хворих на ЦД 2-го типу і АГ з поганою компенсацією гіперглікемії адекватна цукрознижувальна терапія на фоні стандартного лікування АГ протягом 1 року дозволяє викликати регресію мікроальбумінурії у 18,6% пацієнтів поряд із збереженням виразного ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів.

2. Цукрознижувальна терапія у групі хворих на ЦД 2-го типу з вихідною поганою ком-

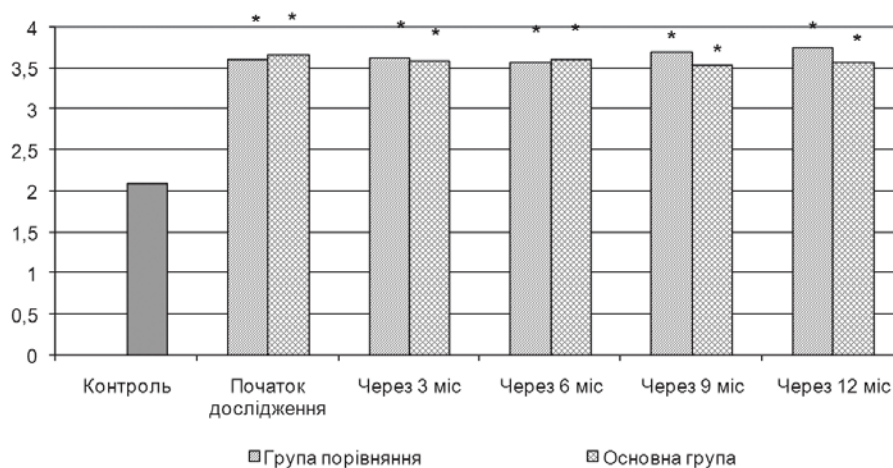


Рис. 7. Динаміка змін концентрації ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ )

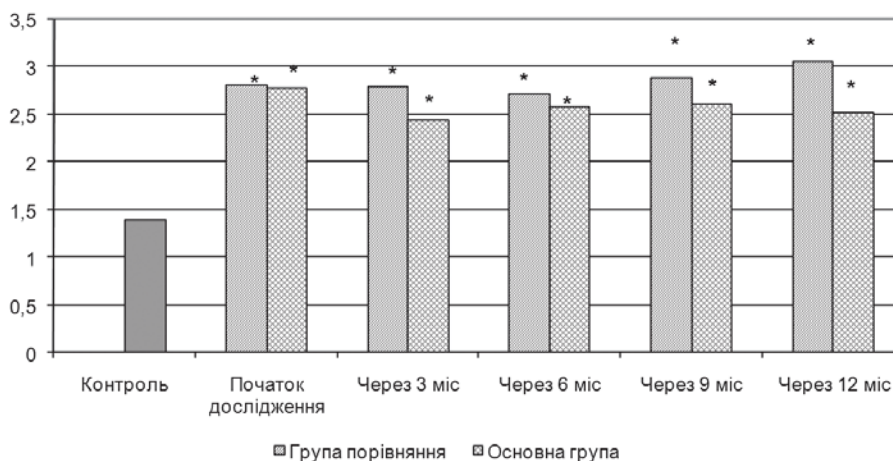


Рис. 8. Динаміка змін концентрації тригліцеридів (ммоль/л) у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ

Вплив терапії протягом 1 року на варіювання клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацією і АГ за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за критерієм Снедекора (%)

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Рівень альбумінурії	69,8 *	42,4
ШКФ	38,1	54,6 *
Сечовина	29,0	38,3
Креатинін	40,2	33,8
Загальний холестерин	60,6 *	52,1 *
Холестерин ЛПВЩ	31,2	18,6
Холестерин ЛПНЩ	53,8 *	60,3 *
Тригліцериди	66,9 *	51,2 *

Примітки: \* – статистична достовірність сили впливу при рівні значущості 0,05;

\*\* – статистична достовірність при рівні значущості 0,01.

пенсацією, що отримували блокатори рецепторів ангіотензину II для лікування АГ, супроводжується регресією мікроальбумінурії у 23,3%

пацієнтів. Протягом 1 року лікування у хворих даного контингенту відбувається стабілізація показників ліпідемічного профілю.

### Список літератури

1. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15–20.
2. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
3. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – V. 15, Suppl. 2. – P. 55–62.
4. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
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. – V. 13. – P. 18–24.
6. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – V. 13. – P. 1266–1286.
7. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. Zeeuw [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 861–869.
8. 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. – V. 34, N 12. – P. 1563–1574.
9. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – V. 7, N 5. – P. 541–549.
10. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
11. Снедекор Д.У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Снедекор Д.У.; [пер. с англ.]. – М. : Мир, 1961. – 262 с.

## Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ЛИПИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЛОХОЙ КОМПЕНСАЦИЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.О. Перцева

Цель данного исследования заключалась в определении динамики изменений степени нефропатических и дислипидемических нарушений у больных с плохой компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией при коррекции артериального давления с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II в течение 1 года. Проведено обследование и лечение 78 больных с плохой компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией (женщин – 65, мужчин – 13). В основной группе больных уровень альбуминурии достоверно превышал показатель контрольной группы, однако при добавлении к стандартной антигипертензивной терапии блокаторов ангиотензина II на 1 год у большинства пациентов динамика микроальбуминурии свидетельствовала о нефропротективном эффекте. У больных с плохой компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией адекватная сахароснижающая терапия на фоне стандартного лечения гипертонии в течение 1 года позволяет вызвать регрессию микроальбуминурии у 18,6% пациентов наряду с продолжающейся выраженной степенью нефропатических и дислипидемических нарушений. Сахароснижающая терапия в группе больных сахарным диабетом 2-го типа с исходной плохой компенсацией, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II для лечения артериальной гипертензии, сопровождается регрессией микроальбуминурии у 23,3% пациентов. В течение 1 года лечения у больных данного контингента происходит стабилизация показателей липидемического профиля.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, плохая компенсация, артериальная гипертензия, нефропатия, дислипидемия, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

## Адреса для листування

Перцева Наталія Олегівна  
E-mail: npertseva@dsma.dp.ua

## Summary

CHANGES OF RENAL FUNCTION AND PLASMA LIPIDS AND IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH POOR GLYCEMIC CONTROL DURING 1 YEAR OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS THERAPY FOR ARTERIAL HYPERTENSION

N.O. Pertseva

The purpose of this study was to determine the dynamics of changes in the degree of nephropathic and dyslipidemic disorders in patients with a poor compensation for type 2 diabetes mellitus and hypertension in the correction of blood pressure using angiotensin II receptor antagonists for 1 year. 78 patients with type 2 diabetes with poor glycemic control (women – 65, men – 13) were examined and treated for arterial hypertension during 1 year. Albuminuria was significantly higher in patients with type 2 diabetes than in the control group, but after receiving angiotensin II medication for arterial hypertension over 1 year most patients showed deterrent effect of therapy on the development of nephropathy. In patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension with poor compensation of hyperglycemia adequate hypoglycemic therapy beside standard treatment of hypertension for 1 year lets cause regression of microalbuminuria in 18.6% of patients, along with the continuing severe degree of nephropathic and dyslipidemic disorders. Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with poor control, receiving angiotensin II receptor antagonists for the treatment of hypertension, accompanied by regression of microalbuminuria in 23.3% of patients. Within 1 year of treatment in this group of patients there is astabilization of lipidemic profile indicators.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, poor compensation, arterial hypertension, nephropathic and dyslipidemic disorders, angiotensin II receptor antagonists.