

Ригідність артерій, серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури і власні дані)

В.О. Сергієнко

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. В огляді представлені сучасні дані про методи визначення, діагностичну значимість змін параметрів жорсткості артерій, зокрема результатів артеріографічного визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), амбулаторного індексу жорсткості аорти (АІЖА), індексу аугментації в аорті (ІА ао) та ІА на плечовій артерії (ІА бр) при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), цукровому діабеті (ЦД), кардіоваскулярній формі діабетичної автономної невропатії (ДАНС). Представлені результати власних досліджень визначення параметрів жорсткості артерій, концентрації циркулюючого інсуліну (ІРІ), N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові, структурно-функціонального стану міокарда в 65 хворих на ЦД 2 типу, із них 12 пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ, 14 хворих із субклінічною стадією ДАНС, 18 – із функціональною, 21 – із функціонально-органічною. Встановлено, що ЦД 2 типу без ССЗ характеризується тенденцією до підвищення жорсткості артерій; субклінічна стадія – підвищеною ШППХ ао; функціональна – підвищенням ІА ао і ІА бр, ШППХ, АІЖА; функціонально-органічна – підвищеними і патологічними змінами ригідності артерій. ДАНС супроводжується підвищенням інсулінової резистентності, вмісту ІРІ, NT-proBNP. Існує пряма кореляційна залежність між концентрацією NT-proBNP і збільшенням маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), ШППХ; ШППХ і ММЛШ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД 2 типу з кардіоваскулярною формою автономної невропатії.

Ключові слова: жорсткість артерій, інсулінова резистентність, мозковий натрійуретичний пептид, структурно-функціональний стан міокарда, кардіоваскулярна форма діабетичної автономної невропатії.

Цукровий діабет (ЦД), насамперед 2 типу, є третьою [після артеріальної гіпертонії (АГ) і хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС)] за значенням причиною розвитку вираженої хро-

нічної серцевої недостатності (ХСН). Патогенез приєднання і/або прогресування уражень міокарда при ЦД 2 типу, а також в осіб старших вікових груп із ЦД 1 типу є досить складним і пов'язаний із впливом традиційних чинників ризику ІХС [вік, есенціальна АГ, дисліпопротеїнемія (ДЛП) і гіперхолестеринемія, ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), порушення ге-

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
e-mail: serhiyenko@inbox.ua

мореологічних властивостей крові] і розвитком специфічних змін при ЦД (ендо- і/або екзогенна ІР, порушення ліпідного обміну, нефропатія зі вторинною АГ, макро- і мікроангіопатії, ранній розвиток атеросклерозу) [1,2].

Відомо, що існуючі для оцінки серцево-судинного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) шкали (Фремінгемська, SCORE, PROCAM і т.д.) недостатньо повно його прогнозують. У зв'язку з цим ведеться пошук нових, об'єктивніших маркерів ризику, одним з яких є жорсткість (ригідність) артерій [1]. Активно досліджуваним напрямком патогенезу серцево-судинної патології є вивчення пружно-еластичних властивостей судинного русла, підвищення жорсткості якого розглядається в якості незалежного чинника ризику ССЗ [2]. У даний час увага дослідників направлена на неінвазивне вимірювання рівня тиску в аорті і поєднаних із ним показників, які віддзеркалюють жорсткість артерій. Зацікавленість зумовлена тим, що центральний аортальний тиск (цСАТ) і ригідність артерій часто є кращими предикторами ССЗ, ніж периферичний АТ. Посилення жорсткості артерій істотно впливає на показники співвідношення систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), а внаслідок підвищення ригідності судинної стінки відбувається зниження демпфуючої функції великих артерій і передчасне повернення в кровоплин відбитої хвилі. Поєднання цих патологічних феноменів сприяє підвищенню САТ, одночасному зниженню ДАТ, і, відповідно, збільшенню пульсового тиску (ПАТ) [3]. Жорсткість артерій є незалежним чинником прогнозу фатальних і нефатальних подій з боку серцево-судинної системи, загальної летальності як у пацієнтів з АГ, так і в загальній популяції [4]. Результати низки досліджень продемонстрували тісну залежність між частотою розвитку серцево-судинних ускладнень і станом магістральних судин, у тому числі з показниками ригідності артерій, у хворих з АГ [5]. Зокрема встановлено, що жорсткість артерій – сильніший прогностичний чинник ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті у хворих з АГ, ніж класичні фактори [6]. З метою оцінки ригідності артерій застосовують ряд неінвазивних методик, які розподіляють на три основні групи: визначення змін ділянки артерії до тиску розтягування (місцева жорсткість артерій); визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) (регіональна жорсткість артерій); аналіз пульсової хвилі (системна жорсткість артерій) [7].

Проведення ультразвукового дослідження і

магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяє визначати показники місцевої жорсткості артерій, а також ШППХ, однак ці методи потребують дорогого обладнання (особливо у випадку МРТ) та високого рівня технічної експертизи, що ускладнює їх широке практичне застосування з метою масового скринінгу ССЗ. ШППХ також можна оцінити, використовуючи спеціальне обладнання, у тому числі осцилометричне, об'ємне плетизмографічне і фотоплетизмографічне. Ці пристрої, із метою оцінки регіональної ригідності артерій, дозволяють вимірювати показники пульсової хвилі у двох периферійних ділянках, або проводити одночасний запис ЕКГ і визначення параметрів пульсової хвилі на периферійній ділянці [7]. Отже, існуючі методи оцінки жорсткості артерій у більшості своїй трудомісткі, припускають наявність складної, стаціонарної апаратури, дорогі варіанти, що перешкоджає впровадженню цих методів у клінічну практику.

У зв'язку з цим, особливо привабливим новим методом оцінки ригідності артерій є неінвазивна артеріографія, яка може використовуватись для проведення скринінгових досліджень. Метод дозволяє уточнити ступінь структурно-функціональних змін судин у хворих із ССЗ; швидко і неінвазивно оцінити «артеріальний вік» пацієнта, визначити програму профілактики та лікування, проводити моніторинг гемодинамічних ефектів лікарських препаратів [3]. Отже неінвазивна артеріографія може бути цінним методом стратифікації чинників ризику ССЗ і застосовуватися в комплексному розрахунку сумарного ризику ССЗ у безсимптомних пацієнтів.

В останні роки для контурного аналізу пульсових хвиль, наближених до центрального пульсу, використовується супрасистолічний метод реєстрації сфігмограм, який реалізований у приладі Arteriograph (Tensiomed, Угорщина). Мікропульсації реєструються в оклюзійній манжеті, яка накладається на плечову артерію, при цьому запис мікропульсацій АТ проводиться за короткочасної повної зупинки кровоплину в плечовій артерії, що досягається за рахунок підвищення тиску в манжеті до величини, яка перевищує САТ на 35 мм рт.ст. Пульсації, які реєструються за цих умов, відображають аналогічні в дузі аорти. В основі визначення ШППХ за цим методом є час надходження відбитої хвилі, який відповідає часові проходження пульсової хвилі від гирла аорти до основного місця відбиття і зворотньо. При цьому основним місцем відбиття є біфуркація

ОГЛЯДИ

аорти. Крім того, метод дозволяє визначати також індекс посилення відбитої хвилі величини пульсового (ПАТ ао) і систолічного тиску в аорті (САТ ао) [8,9].

В останній час активно обговорюється обґрунтування можливості використання нового чинника ризику ССЗ, який міг би стати більш перспективним у плані прогнозу, ніж метаболічний синдром (МС), а саме синдром судинного старіння. Процеси підвищення жорсткості артерій, обумовлені зниженням вмісту еластину і збільшенням концентрації колагену в стінках судин, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку з порушенням ендотелій-опосередкованої вазодилатації, відомі при фізіологічному старінні, однак ряд чинників здатні прискорити цей процес. ШППХ і параметри, що характеризують жорсткість судин, можуть бути одним із маркерів судинного старіння [3].

Зниження еластичності судинного дерева визнається маркером підвищеного ризику виникнення ССЗ і є предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень в осіб з уже верифікованими захворюваннями. Вимірювання жорсткості артерій розглядають як доцільний тест для оцінки серцево-судинного ризику, у першу чергу, для пацієнтів, у яких ураження органів-мішеней не верифіковано при стандартних дослідженнях. Зацікавленість до вивчення жорсткості артерій пов'язана також із тим, що підвищена ригідність артерій у людей із фізіологічним АГ є чинником ризику розвитку АГ у майбутньому. Аналіз результатів визначення ригідності артерій не тільки дозволяє виявити початкові зміни судин, але й відображає процес ураження органів-мішеней [6].

Ригідність артеріальної стінки, один із визнаних на сьогоднішній день варіантів ураження органів-мішеней при АГ, вважається неінвазивним маркером субклінічного атеросклерозу і може бути інтегральним показником серцево-судинного ризику [4]. Оцінка параметрів жорсткості артеріальної стінки і ШППХ рекомендується як один із методів виявлення ураження органів-мішеней у сучасних рекомендаціях [4]. Необхідно зауважити, що зниження ригідності артерій внаслідок адекватних лікувальних заходів – самостійний процес, прямо не пов'язаний із нормалізацією АТ і ліпідного спектра [10].

Отже визначення ШППХ широко використовується в якості неінвазивного методу оцінки приєднання і/або прогресування атеросклерозу. Зокрема повідомляється, що збільшення показників ШППХ є маркером атеросклерозу, який дає можливість надійно передбачити на-

явність і ступінь атеросклеротичного ураження судин [11]. Порушення параметрів ШППХ в аорті (ШППХ ао) може бути предиктором смертності внаслідок ССЗ, ІХС та інсульту. Функціонально-структурні зміни ендотелію модулюють жорсткість артерій, яка передують розвитку атеросклерозу і є незалежним предиктором серцево-судинних подій. Верифікація дисфункції ендотелію може розглядатися в якості раннього і потенційно зворотного кроку в процесах атерогенезу [7]. Порушення ШППХ ао є незалежним предиктором розвитку ІХС та інсульту в безсимптомних пацієнтів, а підвищена ригідність стінки аорти сильно і незалежно пов'язана з атеросклерозом коронарних судин у пацієнтів літнього віку [7].

Аналіз показників ШППХ надає корисну інформацію про механічні властивості артеріального русла, а також може бути використаний для оцінки ендотеліальної функції [7]. Важливість вивчення пружно-еластичних властивостей артерій у розвитку та прогресуванні ССЗ визначається тим, що ШППХ може слугувати незалежним маркером серцево-судинного ризику, предиктором коронарних подій, є одним з основних параметрів, що характеризують розтяжність аорти, обов'язкових чинників для стратифікації серцево-судинного ризику [4].

Таким чином, результати низки досліджень свідчать, що збільшення жорсткості артерій є незалежним чинником ризику розвитку і прогресування ССЗ [12]. Відомо, що стінка артерій є однією з провідних органів-мішеней, які уражаються при атеросклерозі, а ЦД посилює його перебіг і в більш ранні терміни призводить до вираженої дисфункції ендотелію судин, прискореного розвитку ангіопатій [13]. Повідомляється, що підвищення жорсткості артерій у хворих на ЦД розвивається раніше, ніж приєднання ангіопатій [14]. Однак дослідження змін ригідності артерій у хворих на ЦД із високим ризиком серцево-судинних ускладнень нечисленні, носять попередній характер і вимагають подальшого детального вивчення.

Збільшення ШППХ усього на 1 м/с підвищує ризик смерті на 10%, у зв'язку з чим величина ШППХ виступає незалежним предиктором розвитку ССЗ і загальної серцево-судинної смертності [8]. Хоча зв'язок між жорсткістю аорти і частотою розвитку ускладнень залишається безперервним при всіх значеннях, порогова величина ШППХ > 12 м/с вважається надійним критерієм для виявлення значущих змін функції аорти в людей середнього віку з АГ, а прогностичне значення ШППХ найбільш

важливе на початковій стадії АГ [4].

Підвищення ШППХ (жорсткості артерій) пов'язано з ендотеліальною дисфункцією, запаленням, атеросклерозом і кальцинозом, а також є незалежним чинником виникнення коронарних подій і серцево-судинної смертності [15]. Вік і рівень АГ є двома основними чинниками, що визначають підвищення жорсткості артеріальної стінки [5]. Збільшення ригідності корелює з віком, ДЛП, гіперурикемією, гіперглікемією, абдомінальним ожирінням, ендотеліальною дисфункцією [16]. На сучасному етапі наукових досліджень чітко встановлено, що розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) супроводжується структурно-функціональною перебудовою серцево-судинної системи, що охоплює міокард і різні сегменти судинного русла. Найпростішим методом оцінки пружно-еластичних властивостей артерій при ГХ є визначення ШППХ. Поряд із цим, проводять аналіз основних показників, що характеризують криву пульсової хвилі [3, 15].

Ригідність артерій залежить від вираженості атеросклеротичних змін, швидкості і ступеня вікової інволюції еластину і фібуліну, вікового підвищення жорсткості колагену, генетично обумовлених особливостей еластинових волокон; рівня АТ, а також локалізації судин [2]. Збільшення ригідності аорти і міокарда розцінюється як універсальна відповідь на вплив різноманітних факторів [6].

В епідеміологічних дослідженнях продемонстровано негативну прогностичну роль підвищення ШППХ у людей літнього віку. При цьому ШППХ виступала як сильніший прогностичний чинник, на відміну від рівня АТ, у тому числі ПАТ. Причини настільки істотного зв'язку між жорсткістю судинної стінки і прогнозом також двоякі. З одного боку, підвищення ригідності артерій супроводжується збільшенням цСАТ і підвищенням навантаження на життєво важливі органи. З іншого, підвищення ШППХ може віддзеркалювати приєднання і/або прогресування атеросклеротичного процесу, оскільки відомо, що заміщення еластину колагеном і проліферація гладеньком'язових клітин сприяє прогресуванню атеросклерозу. Еластин є найстабільнішим білком організму людини, а його період напівжиття становить близько 40 років. Незважаючи на таку стабільність, на шостому десятку людського життя відбувається поступова фрагментація еластинових волокон і пластинок, що супроводжується змінами позаклітинного матриксу у вигляді гіперпродукції колагену і відкладання Ca^{2+} . Цей дифузний дегенеративний процес призво-

дить до підвищення жорсткості судин еластичного типу та зростання ПАТ [12]. Взаємовідносини між впливами вікових і «гіпертонічних» змін на судинну стінку надзвичайно складні. Це пов'язано з тим, що ряд патофізіологічних змін однонаправлені (збільшення вмісту колагену), а інші мають різноспрямовані ефекти, що ускладнює інтерпретацію результатів обстеження хворих. Зокрема, податливість судинної стінки [12] може збільшуватися при АГ і знижується з віком. Крім АГ, безліч традиційних чинників ризику можуть сприяти підвищенню жорсткості судин, зокрема ДЛП, куріння, гіперглікемія тощо [9,12].

Наявність підвищеної ригідності артерій у хворих із досягнутим цільовим рівнем АТ – важливий незалежний чинник серцево-судинного ризику, а нормалізація показників жорсткості артерій є додатковим важливим критерієм ефективності лікування [3]. Одним із перспективних напрямів наукових досліджень на сьогоднішній день є вивчення можливості корекції підвищеної ригідності артерій в осіб без АГ, але з високим ризиком її розвитку [2,8]. Це пов'язано з тим, що зміна параметрів жорсткості судинної стінки нерідко передують клінічній маніфестації АГ і має прогностичне значення щодо серцево-судинних подій [9]. При цьому, як правило, рекомендації про необхідність оцінки стану органів-мішеней стосуються пацієнтів з АГ, а в ряді випадків – хворих на цукровий діабет. Одночасно, порушення ШППХ та інших параметрів, що віддзеркалюють стан судинної стінки, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і мікроальбумінурія досить поширені в загальній популяції, особливо серед осіб, які мають інші чинники ризику, такі як куріння, ДЛП, а також істотно залежать від віку. При цьому внесок окремих чинників ризику у структуру подібних порушень у пацієнтів із фізіологічним АТ вивчений недостатньо [2].

Метаболічні та/або функціональні порушення властивостей стінки артерій розцінюються в якості патофізіологічного зв'язку між ЦД і ризиком ССЗ та/або пошкодженням органів-мішеней. Повідомляється, що посилення жорсткості артерій у пацієнтів із ЦД 2 типу, яка верифікована згідно з показниками ШППХ, є незалежним предиктором серцево-судинної смертності і незалежно пов'язане з показниками співвідношення альбумін/креатинін, нирковою недостатністю [17,18].

A. Nemes et. al. [19] проведений аналіз результатів ехокардіографічного визначення особливостей деформації, еластичності та по-

ОГЛЯДИ

казників амбулаторного індексу жорсткості аорти (АІЖА), артеріографічного визначення параметрів ШППХ та індексу аугментації (ІА) у 25 здорових добровольців. Оцінка стану автономної функції проводилась за допомогою визначення 5 стандартних кардіоваскулярних тестів. Встановлено, що в обстежених добровольців спостерігається низька і/або помірна кореляція між показниками зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого дихання, як найбільш чутливого кардіоваскулярного тесту в оцінці парасимпатичної функції; зі ШППХ ($r=-0,431$, $p=0,032$), деформацією ($r=0,594$, $p=0,002$), еластичністю ($r=0,407$, $p=0,043$) і АІЖА ($r=-0,453$, $p=0,023$). Показники коефіцієнта Вальсальви і шкали оцінки вегетативної нейропатії (ANS) корелюють зі ШППХ ($r=-0,557$, $p=0,004$ і $r=-0,421$, $p=0,036$ відповідно) і ІА ($r=-0,461$, $p=0,020$ і $r=-0,385$, $p=0,057$ відповідно), а ANS корелює з параметрами АІЖА ($r=-0,457$, $p=0,022$). Водночас, не виявлено жодного кореляційного зв'язку між показниками кардіоваскулярних тестів, які характеризують, в основному, функції симпатичної системи та параметрами жорсткості аорти ($p>0,05$ для усіх кореляцій).

Результати обстеження 50 хворих на ЦД 2 типу і 21 пацієнта з порушенням глюкозолерантного тесту (ГТТ) встановили, що при ЦД спостерігається більш значне підвищення показників ШППХ ($9,7\pm 2,4$ і $8,2\pm 1,4$ м/с, $p<0,01$) і серцево-судинної вегетативної дисфункції (кількість балів серцево-судинних автономних рефлексів, які оцінювались згідно з визначенням параметрів варіабельності ритму серця – відповідно $2,3\pm 1,3$ і $1,6\pm 1,0$, $p<0,01$). Встановлено, що показники концентрації N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові корелюють із параметрами цСАТ і САТ на плечовій артерії (САТ бр) ($r=0,74$, $p<0,001$ і $r=0,66$, $p<0,001$ відповідно), ШППХ ао ($r=0,43$, $p<0,01$), ІА ($r=0,55$, $p<0,0001$) і функцією вегетативної нервової системи (ВНС, $r=0,37$, $p<0,01$). Множинний регресійний аналіз серед пацієнтів із ЦД виявив, що підвищення цСАТ є чітким предиктором зміни концентрації NT-proBNP у хворих на ЦД 2 типу без клінічних ознак дисфункції ЛШ. Автори вважають, що зміни гемодинамічних властивостей великих артерій є провідними чинниками в розвитку дисфункції ЛШ [20]. Водночас, обстеження хворих на ЦД 1 типу не виявило кореляційного взаємозв'язку між концентрацією HbA1c і показниками ШППХ ($r=0,072$, $p=0,59$). Ми згодні

з думкою S. Liatis et. al. [21], що одноразове визначення вмісту HbA1c, проведене через кілька років після маніфестації ЦД, може не відображати загальний тягар «токсичних» ефектів гіперглікемії, які спостерігались протягом усього перебігу захворювання.

Повідомляється, що зменшення еластичності великих артерій і дисфункція ВНС з'являються вже на момент верифікації ЦД. Виникають питання: 1). Що первинне: вегетативна дисфункція і/або жорсткість великих артерій? 2). Який причинно-наслідковий зв'язок існує між дисфункцією ВНС і жорсткістю великих артерій? Запропоновано дві гіпотези: ригідність артерій може призвести до дисфункції ВНС міокарда, або, навпаки, кардіоваскулярна форма діабетичної автономної нейропатії (ДАНС) сприяє приєднанню і/або прогресуванню жорсткості стінки великих артерій. Крім того, процеси зменшення еластичності великих артерій і ДАНС можуть розвиватися паралельно, з урахуванням наслідків старіння і «токсичних» ефектів гіперглікемії [21].

Одним із можливих механізмів, який може пояснити першу гіпотезу, є порушення функцій барорецепторів, що індуються підвищеною жорсткістю стінки артерій. З іншого боку, дисфункція серцево-судинної вегетативної автономної системи може змінювати еластичність стінки артерії, впливаючи на судинний тонус великих артерій. Зокрема, у дослідженнях на тваринах показано, що цілісність ВНС відіграє важливу роль у збереженні пружно-еластичних властивостей аорти [22]. Проте відомо, що експериментальні дослідження супроводжуються гострою модуляцією змін стану ВНС, тоді як у пацієнтів із ЦД спостерігається хронічний, поступовий, кумулятивний ефект [21]. Іншим механізмом, який, можливо, залучений у процеси індукції жорсткості артерій та розвитку вегетативної дисфункції, є збільшення ЧСС. Дійсно, збільшення ЧСС *per se*, незалежно від змін активності ВНС, сприяє розвитку жорсткості артерій. Однак показано, що нормалізація показників ЧСС у хворих на ЦД 1 типу не впливає на параметри кореляції між діастолічною функцією ЛШ і ШППХ. Отже, асоціація між парасимпатичною дисфункцією та жорсткістю артерій не опосередкована збільшенням ЧСС. Нарешті, зміни вегетативного тонуусу можуть призвести до жорсткості артерій завдяки трофічним впливам, що сприяє змінам структури судин [21].

У дослідженні Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study показано, що ДАНС проспективно пов'язана з підвище-

ною жорсткістю артерій у 18-річних пацієнтів із ЦД 1 типу, які хворіють на ЦД із дитинства. Автори вважають, що ДАНС може відігравати значну роль у патофізіології розвитку жорсткості артерій у таких пацієнтів. Основним обмеженням даного дослідження є його крос-секційний дизайн і незначна кількість обстежених пацієнтів. До речі, останнє з обмежень було частково подолане однорідною характеристикою хворих, зокрема, наявністю стійкої компенсації захворювання і, найголовніше, відсутністю верифікованих макро- і мікросудинних ускладнень ЦД [23]. За результатами дослідження S. Liatis та співавт. [21], вегетативна функція міокарда у хворих на ЦД 1 типу, зокрема парасимпатична активність, виражені зміни ЧСС при диханні, сильно корелюють із жорсткістю великих артерій. Найцікавіше, що ці зміни виявлено в молодих пацієнтів без наявності АГ в анамнезі, із відносно короткою тривалістю захворювання і відсутністю верифікованих макросудинних і/або ниркових ускладнень.

Оцінка жорсткості судинної стінки як фактора ризику ССЗ має певні особливості. З одного боку, зв'язок між підвищенням ШППХ ао і ризиком серцевих і мозкових ускладнень добре доведений [24,18]. Більше того, за даними Фремінгемського дослідження, включення оцінки результатів визначення ШППХ до стандартних шкал ризику підвищує їх інформативність [25]. З іншого боку, є певна невідповідність між очікуваним зв'язком показників жорсткості артерій, чинниками ризику ССЗ та результатами епідеміологічних досліджень. Зокрема повідомляється, що жорсткість судинної стінки підвищується з віком, за наявності АГ, ЦД та ГХ [25]. З іншого боку, встановлено, що тільки вік і рівень АТ є чіткими предикторами ШППХ, а внесок інших чинників ризику ССЗ незначний [26]. Навіть ЦД супроводжувався підвищенням показників ригідності артерій лише в ~50% досліджень, при цьому зміни цих параметрів виявились незначними [3].

Зв'язок жорсткості судин із показниками ліпідного обміну вивчений значно менше. Повідомляється, що гіпертриацилгліцеринемія (гіперТГ) достовірно підвищує жорсткість судин у чоловіків, однак цей ефект не підтверджений у жінок [27]. Виявлено незалежний зв'язок ШППХ із рівнем холестерину, але спостерігається відсутність зв'язку між рівнем ТГ і показниками ІА, що також, можливо, пояснюється статевими відмінностями серед обстежених пацієнтів [12]. У більшості досліджень не виявлено зв'язку між ШППХ і рівнем холестерину та

навіть ожирінням. Результати ультразвукового дослідження судин дозволяють стверджувати про наявність чіткого зв'язку між жорсткістю артерій та іншими ураженнями органів-мішеней, зокрема гіпертрофією ЛШ і потовщенням комплексу інтима-медіа [28]. Більшість дослідників пояснюють такий зв'язок самостійним внеском збільшення ригідності артерій у ремоделювання міокарда і прискорення атерогенезу, що супроводжується підвищенням ризику ССЗ. Більше того, результати ряду досліджень переконливо свідчать, що фіброз периферійних судин поєднується з фіброзом міокарда [3]. Отже, ймовірно, що фіброзно-еластичне потовщення інтими, збільшення позаклітинного матриксу, підвищення щільності колагену і кальцифікація судин сприяють посиленню жорсткості артерій [29].

В осіб молодого і середнього віку з фізіологічним АТ виявлена достовірна залежність між показниками жорсткості артерій та чоловічою статтю і такими чинниками ризику ССЗ, як куріння та абдомінальне ожиріння. Обтяжена спадковість і помірні ГХ достовірно не впливали на показники ригідності судинної стінки [3]. Повідомляється, що показники ШППХ ао і ШППХ на плечовій артерії (ШППХ бр) позитивно корелюють із вмістом Ca^{2+} в коронарних артеріях і зростають зі збільшенням ступеня кальцифікації останньої [30]. Автори цього дослідження зробили висновок, що параметри каротидно-стегнової ШППХ є кращим предиктором атеросклерозу, ніж сонно-радіальної або стегново-задньовеликогомілкової ШППХ, а аналіз результатів показників каротидно-стегнової ШППХ повинен використовуватись для стратифікації ризику ССЗ у клінічних умовах [30].

Повідомляється, що потовщення комплексу інтима-медіа корелює зі змінами показників ШППХ і АІЖА в нелікованих пацієнтів із ГХ [31]. Результати дослідження, проведених у хворих на ЦД 2 типу, дозволили припустити, що зміни ШППХ пов'язані з мікроальбумінурією [32] і порушенням швидкості клубочкової фільтрації [18]. Значення АІЖА, ШППХ і потовщення комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії вищі в пацієнтів із ЦД 2 типу, однак це не стосується показників ІА ао. Існує позитивна кореляція між потовщенням комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії і параметрами, які використовуються для оцінки ригідності артерій. Вважають, що зміни АІЖА можуть пояснити варіабельність показників потовщення комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії у хворих на

ОГЛЯДИ

ЦД 2 типу, а також у пацієнтів із фізіологічним ГТТ, ІА ао – тільки у хворих на ЦД 2 типу, а ШППХ – у пацієнтів із фізіологічним ГТТ [17]. Результати дослідження показників жорсткості артерій у нелікованих пацієнтів із ГХ дозволяють припустити, що одночасна оцінка трьох неінвазивних показників ригідності артерій (ШППХ, АІЖА і офісного АТ) генерує цінну інформацію про їх зв'язок із субклінічним ураженням органів у нелікованих хворих на ГХ з урахуванням їх добового індексу АТ [3,31].

Отже, визначення і аналіз параметрів ШППХ вважається золотим стандартом оцінки жорсткості артерій [4,33]. Крім того, з метою оцінки ригідності артерій запропоновано визначення АІЖА [34]. Цей показник є похідним регресії схилі ДАТ на САТ, що визначається під час проведення добового моніторингу АТ (ДМАТ) і визначається за формулою: 1-нахил регресії ДАТ/САТ, причому враховуються всі значення АТ, отримані під час проведення ДМАТ. Зміни показників АІЖА чітко корелюють з ураженням органів-мішеней і ШКФ при ГХ [31,17], серцево-судинними подіями і смертністю внаслідок ССЗ [16,34]. Повідомляється, що зміни параметрів АІЖА корелюють із показниками ШППХ, ІА ао та ІА бр і, отже, можуть слугувати маркером жорсткості артерій [16]. Результати скринінгового обстеження 11291 осіб із чинниками ризику ССЗ дозволили зробити висновок, що визначення АІЖА дає цінну прогностичну інформацію, оскільки є предиктором інсульту і серцевої смерті [35], що було підтверджено низкою інших досліджень [16]. Крім того, повідомляється, що патофізіологічні зміни АІЖА є предиктором ССЗ і смертності в 547 пацієнтів із резистентною АГ [26]. Важливим є те, що методика визначення АІЖА характеризується хорошою відтворюваністю, повторюваністю з коефіцієнтами близько 60% [28].

Проте деякі автори вважають, що показник АІЖА залежить від параметрів ПАТ і добового індексу АТ, і, відповідно, не надає нової діагностичної інформації. Зокрема, обстеження пацієнтів із некомпенсованою ГХ виявило, що параметри АІЖА залежать здебільшого від ступеня нічного зниження АТ і слабо пов'язані із ШППХ [31,36]. Одночасно повідомляється, що АІЖА позитивно пов'язаний із показниками протеїнуриї та негативно корелює з кліренсом креатиніну в пацієнтів із нещодавно діагностованою, нелікованою ГХ [36]. Обстеження пацієнтів із ГХ без проведеного медикаментозного лікування виявило, що у хворих із високими

показниками АІЖА спостерігається зниження ШКФ. Автори вважають, що АІЖА є кращим предиктором зниження ШКФ, ніж аналіз результатів ДМАТ [36]. Результати обстеження 554 пацієнтів із ГХ без проведеного медикаментозного лікування виявили, що показники АІЖА корелюють із ШКФ, параметрами потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій і тривалістю продукту напруги Корнелла [17].

Повідомляється, що в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок (аналогічного віку, показниками АТ) судини, як правило, більш ригідні [33]. Крім традиційних чинників ризику, таких як АГ і ДЛП, ймовірно, також певну роль у цих змінах відіграє уремія [37]. Процеси біологічного старіння є важливими чинниками розвитку жорсткості артерій, зокрема літні люди мають схильність до втрати пружних пластинок артерій і збільшення депозитів колагену в судинній стінці. Отже, за умови використання АІЖА в якості маркера жорсткості артерій, проведення кореляційного взаємозв'язку між показниками АІЖА і віком є недоцільним [37].

ПАТ і ступінь нічного зниження АТ (СНЗ АТ) – параметри, що визначаються при проведенні ДМАТ і корелюють із жорсткістю артерій [37]. Повідомляється, що у хворих на ГХ із недостатнім СНЗ АТ спостерігається, згідно з результатами визначення ШППХ, посилення жорсткості судин, що може свідчити про зв'язок між сповільненням нічного зниження АТ та зниженням еластичності артерій [35]. Ці висновки підтверджують результати дослідження у хворих із хронічними захворюваннями нирок і ГХ, в якому встановлено, що СНЗ АТ і ПАТ корелюють із показниками АІЖА і підкреслюють важливість проведення і аналізу результатів АІЖА [33].

Індекс аугментації – індекс приросту пульсової хвилі, характеризує співвідношення амплітуд прямої та відбитої від біфуркації аорти складових пульсової хвилі, є одним із найчастіше використовуваних сурогатних показників розтяжності аорти. Індекс приросту ІА (%) може мати від'ємне значення переважно в молодих людей з еластичними судинами; залежить від інтенсивності відбиття пульсової хвилі, тривалості періоду вигнання крові зі шлуночків серця, часу відбиття пульсової хвилі (час поширення пульсової хвилі від міокарда на периферію і у зворотному напрямку). Чим більша швидкість, тим раніше зустрічається відбита пульсова хвиля з прямою, тим раніше

виникає перший систолічний пік і тим більша відмінність між другим і першим систолічним піком. Інтенсивність відображення залежить від діаметру і еластичності малих артерій і артеріол. ІА збільшується при підвищенні середнього АТ, зменшується при збільшенні ЧСС, негативно корелює з ростом людини, що пояснює вищі значення цього показника в жінок у популяції [5,38]. У разі високої ригідності та/або підвищеної амплітуди відбитої хвилі величина ІА стає позитивною [3,8]. Збільшення показників ІА свідчить про зниження розтяжності артеріальної стінки [36]. Значення ІА як маркера серцево-судинної і загальної смертності в практично здорових людей і пацієнтів із ССЗ, підтверджує наявність асоціації між величиною ІА та підвищенням смертності у хворих із діагностованими ураженнями коронарних артерій [4].

Артеріальна жорсткість, яка оцінюється за допомогою визначення показників ШППХ [25,39], ІА та АІЖА [40], вважається незалежним предиктором ССЗ та смертності в пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також у здорових осіб. Оскільки жорсткість аорти визначає її демпфуючу функцію і ШППХ, а також впливає на рівень ПАТ ао і ІА ао, ці показники можуть бути рекомендовані для її оцінки. Більше того, у зв'язку зі зміною цСАТ під впливом жорсткості стінки судини, останній відрізняється від показників АТ, вимірюваних на плечовій артерії. САТ ао більшою мірою відображає кровоплин у вінцевих і мозкових судинах порівняно з САТ бр і є більш значущим предиктором серцево-судинних ускладнень. Отже, вимірювання ПАТ ао і показників ІА може мати більше значення для характеристики стану серцево-судинної системи, ніж тільки оцінка жорсткості стінки судини за показниками ШППХ. У зв'язку з тим, що цСАТ, ІА та ШППХ, збільшуються з віком, при АГ, ЦД та пов'язані з іншими чинниками, що впливають на жорсткість судин, дані параметри часто використовуються в якості взаємозамінних показників жорсткості судин [6]. Встановлено зв'язок між показниками цСАТ та ДМАТ, а саме: підвищення варіабельності добового АТ асоційоване з більш високим ІА, тиском аугментації і цСАТ, а середньодобовий АТ, індекс часу і площі навантаження АТ – із більш високим тиском аугментації, цСАТ і ПАТ ао [6].

Разом із тим, результати досліджень щодо змін параметрів ІА ао при ССЗ суперечливі [17,24,41], а його значення в клінічній практиці залишається дискусійним. З однієї сторони, повідомляється, що ІА ао, незалежно від

рівня АТ, підвищується з віком, у пацієнтів із гіперхолестеринемією, ЦД 1 типу. Крім того, вважається, що верифікація змін ІА у хворих із кардіоміопатією [33], атеросклерозом і ІХС може слугувати важливим показником і/або незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій [18]. Показано, що ожиріння, особливо абдомінальне, вносить самостійний внесок до змін показників ІА, а саме, сприяє його відносному зниженню. Повідомляється, що МС супроводжується підвищенням ШППХ незалежно від методів її визначення, однак це не позначається на показниках ІА [42]. Аналогічно, наявність МС не супроводжується змінами ІА; не виявлено впливу гіперглікемії і ДЛП на показники ригідності артерій, а основним параметром, що визначає зміни ІА, був рівень АТ [42]. Водночас, повідомляється, що МС пов'язаний з усіма показниками, що характеризують жорсткість артерій; виявлено зв'язок між ожирінням і ригідністю судин, при цьому рівень цСАТ корелює не тільки з ІМТ, а й з показниками об'єму талії. Необхідно зауважити, що в більшості обстежених хворих із МС діагностовано АГ, що не дозволяє виключити вплив цього чинника, так само як і відмінностей за віком [12]. Вважається, що приріст ІА ао на 10% супроводжується збільшенням ризику серцево-судинних подій у 1,28 рази незалежно від інших чинників [5,15,41].

Разом із тим, результати порівняльних досліджень, проведених у хворих із наявністю і/або відсутністю ниркової недостатності [17], практично здорових людей і пацієнтів із ГХ не виявили статистично вірогідних відмінностей у показниках ІА ао [35]. Значення ІА як маркера серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу також піддається сумніву. Зокрема, у пацієнтів із ЦД 2 типу, за відсутності традиційних чинників ризику ССЗ, зміни показників ІА не пов'язані з параметрами ШППХ [43]; не виявлено зв'язку між показниками ІА і масою ЛШ [44]. Крім того, встановлено, що параметри ІА не відрізнялися між групами хворих на ЦД 2 типу і пацієнтів із фізіологічним ГТТ [18]. У хворих на ЦД 2 типу, пацієнтів із фізіологічним і/або порушеним ГТТ спостерігаються статистично достовірні зміни показників ШППХ, але не ІА. Автори вважають, що порушення властивостей артерій у хворих на ЦД 2 типу не можуть бути стратифіковані виключно згідно з визначенням і аналізом показників ІА [43]. Повідомляється, що у хворих на ЦД 2 типу з фізіологічним АТ порівняно з пацієнтами із м'якою АГ не виявлено статистично вірогідного збіль-

ОГЛЯДИ

шення показників ІА [18]. Результати цих досліджень продемонстрували, що ІА ао, ймовірно, не є надійним маркером жорсткості артерій у хворих на ЦД 2 типу.

Відомо, що визначення ІА ґрунтується на відображенні форми хвилі тиску аорти, яка може залежати від комбінованого ефекту аорти і жорсткості периферичних артерій [18]. У хворих на ЦД 2 типу в приєднанні/або прогресуванні порушень функцій артерій беруть участь як великі, так і дрібні артерії. Інкапсуляція просвіту дрібних артерій жировою тканиною здатна сприяти «пом'якшувальному ефекту», який може змінити характеристики відображення хвиль. Ймовірно, що такі зміни просвіту дрібних артерій сприяють розсіюванню пульсової хвилі, зниженню відображення хвиль [7], що може частково пояснити наявність дисоціації між показниками ШППХ і ІА у пацієнтів із ЦД 2 типу.

ДАНС – одне з важких ускладнень ЦД 2 типу, яке діагностується незадовільно, може супроводжуватись вираженою постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда, «раптової» смерті. Отже, ДАНС, яка включає ураження автономних нервових волокон, що іннервують міокард і кровоносні судини, внаслідок порушень ритму ЧСС і гемодинаміки міокарда, є одним із потенційно загрозливих для життя ускладнень ЦД [45,46]. Зокрема близько 65% хворих на ЦД вмирають внаслідок ускладнень ССЗ, які є провідною причиною смерті серед хворих на ЦД 2 типу з ДАНС [46]. Клінічна симптоматика ДАНС часто виявляється за виражених, нерідко незворотних, змінах у міокарді. Отже, рання діагностика ДАНС можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження функціонального стану міокарда [13,14].

Нами обстежено 65 хворих на ЦД 2 типу, із них 12 пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ, 14 хворих із субклінічною, 18 – із функціональною, 21 – із функціонально-органічною стадіями ДАНС. Групи хворих не відрізнялися за віком, індексом маси тіла (ІМТ), супутньою патологією. До контрольної групи залучили 17 практично здорових осіб, зіставних із хворими за віком та ІМТ. Діагноз ДАНС верифікували за змінами, виявленими при проведенні 5 стандартних автономних тестів серцево-судинних рефлексів, ЕКГ, векторкардіографії, добового моніторингу електрокардіограми (Холтер ЕКГ), ДМАТ, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального

стану міокарда [13,14,45,47]. Виділяли субклінічну, функціональну і функціонально-органічну стадії ДАНС [50].

З метою оцінки пружно-еластичних властивостей артерій застосовували метод осцилометрії за допомогою апарату TensioMed™ Arteriograph 24 (Угорщина). Визначали індекс аугментації аорти (ІА ао), індекс аугментації плечової артерії (ІА бр), ШППХ ао, АІЖА, параметри ДМАТ. ЕКГ проводили за допомогою «Юкард-200» (Utas, Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях. Холтер-ЕКГ виконували за допомогою ЕС-3Н (Labtech, Угорщина), ДМАТ – монітора АВРМ-04 (Labtech, Угорщина); ехокардіографію – Siemens Sonoline Versa Plus (Німеччина) відповідно до рекомендацій Комітету по номенклатурі і стандартизації ASE.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, НbА1с – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – за допомогою наборів фірми Immunotech Insulin IRMA (Чехія), NT-proBNP – Biomedica (Австрія); визначали індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР).

Усіма хворими підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації (2004).

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію t Стьюдента і непараметричного критерію U Wilcoxon згідно з ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0).

Результати

Ригідність артерій, залежно від отриманих значень ШППХ та ІА, розцінювалась як оптимальна, нормальна, підвищена та патологічна. Оптимальні значення: ІА бр < -30%, ШППХ < 7 м/с; нормальні значення: -30% < ІА бр < -10%, 7 м/с < ШППХ < 10 м/с; підвищені: -10% < ІА бр < 10%, 10 м/с < ШППХ < 12 м/с; патологічні значення: ІА бр > 10%, ШППХ > 12 м/с [9]. Отримані нами результати свідчать, що в пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованих ССЗ параметри жорсткості артерій знаходились у межах фізіологічної норми, проте спостерігалась тенденція до їх підвищення порівняно з результатами, отриманими в контрольній групі (ІА ао +29,6%, p < 0,05; ІА бр +30,6%, p < 0,01; ШППХ +23,6%, p < 0,001; АІЖА +20,0%, p < 0,05). У 16,7% обстежених пацієнтів даної групи зафіксовано оптимальне значення ІА бр, у 75% – нормальне, у 8,3% – підвищене; у 91,7% – нормальне значення ШППХ, у 8,3% –

підвищене. Серед пацієнтів контрольної групи значення ІА бр у 58,3% випадків знаходилось у діапазоні оптимальних, 41,7% – нормальних меж; ШППХ – 41,7% та 58,3%, відповідно.

Аналіз пульсової хвилі серед пацієнтів із субклінічною стадією ДАНС виявив подальше зростання жорсткості судинної стінки, а саме ІА ао становив +22,1%, $p < 0,05$; ІА бр +41,9%, $p < 0,05$; ШППХ +13,5%, $p < 0,01$; АІЖА +16,7%, $p < 0,05$ по відношенню до результатів, отриманих у пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ. Середні значення ШППХ перевищує фізіологічні та розцінюється як підвищене (10,1 м/с). Серед цих хворих у 7,1% зареєстровано оптимальне значення ІА бр, 50,0% – нормальне, у 42,9% – підвищене; у 42,9% – нормальне значення ШППХ, у 57,1% – підвищене. Середні рівні параметрів ригідності артерій у пацієнтів із функціональною стадією перевищують фізіологічні та розцінюються підвищеними. ІА ао становить +26,2%, $p < 0,01$; ІА бр +66,2%, $p < 0,001$; ШППХ +24,7%, $p < 0,001$; АІЖА +30,6%, $p < 0,01$ порівняно з 2-ою групою. Рівень ШППХ статистично вірогідно відрізняється від аналогічного у хворих із субклінічною стадією (+9,9%, $p < 0,05$). У хворих із функціональною стадією в 55,5% спостерігається фізіологічні показники ІА бр, у 38,9% – підвищені, у 5,6% – патологічні; у 16,7% – фізіологічні параметри ШППХ, у 50,0% – підвищені, у 33,3% – патологічні. Функціонально-органічна стадія характеризується найвищими показниками жорсткості артерій, а саме ІА ао +37,8%, ІА бр +67,6%, ШППХ +37,1%, АІЖА +55,6%, $p < 0,001$ по відношенню до результатів, отриманих у пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованих ССЗ. Рівні ШППХ і АІЖА достовірно відрізняються від аналогічних у пацієнтів із субклінічною (+20,8% і 33,3%, $p < 0,001$) і функціональною стадією ДАНС (відповідно +9,9% і 19,2%, $p < 0,05$).

У пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ рівень ІРІ перевищував аналогічні показники в контрольній групі на 30,9% ($p < 0,01$), НОМА-ІР – на 67,9% ($p < 0,01$); за субклінічної стадії, відповідно, +24,9% ($p < 0,05$) і 29,6% ($p > 0,05$) порівняно з хворими без діагностованих ССЗ; функціональної – +41,3% ($p < 0,001$) та 63,2% ($p < 0,01$) порівняно з субклінічною стадією. Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією інсуліну та параметрами ШППХ ($r = 0,05$, $p < 0,01$). У пацієнтів із функціонально-органічною стадією параметри ІР не визначали, оскільки хворі знаходились на інсулінотерапії. Повідомляється, що гіперінсу-

лінемія і/або інсулінова резистентність, ожиріння, гіперТГ можуть впливати на результати стандартних тестів серцево-судинних рефлексів, показники інтервалу QTc і дисперсії QTc, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTc шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігалось у практично здорових людей під час проведення ГТТ. Ймовірно, можливими молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТРази, утворення NO, пригнічення активності Ca^{2+} -АТРази і активація Na^+/H^+ антипорту. Теоретично, зменшення доступності NO *in vivo*, яка спостерігається під час моделювання гострої гіперглікемії в людей, ймовірно, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймовірно, стимулює електричну нестабільність шлуночків, що призводить до високого ступеня ризику порушень чіткого біологічного ритму і розвитку синдрому «раптової» смерті [14].

У хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ концентрація NT-proBNP була вищою на 16,7%, ніж у осіб контрольної групи ($p > 0,05$); за субклінічної стадії ДАНС – +56,1% відносно контролю ($p < 0,001$), +33,8% – показників у пацієнтів із ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$); за функціональної – +91,3% відносно значень контрольної групи ($p < 0,001$), +64,0% порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$) та +22,5% відносно субклінічної стадії ($p < 0,05$); за функціонально-органічної – +50,0% порівняно з субклінічною ($p < 0,001$), +34,7% – функціональною стадією ($p < 0,01$). Повідомляється, що в пацієнтів із гіпертрофією ЛШ і/або СН концентрація мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) і/або NT-proBNP у крові збільшена. Водночас повідомляють, що підвищений рівень BNP у крові може бути маркером початкових мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії і ретинопатії, достовірним предиктором виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу [48]. Збільшення концентрації NT-proBNP у крові зареєстровано у хворих на ЦД 2 типу з безсимптомною ішемією міокарда порівняно з пацієнтами з ГТТ [49], проте не з'ясовано питання, чи існує взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP і розвитком макро- та/або мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ ММЛШ становила $176,1 \pm 7,1$ г, що на

ОГЛЯДИ

15,3% більше, ніж у контролі ($p < 0,05$); за субклінічної стадії – +17,0 %, порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,05$); функціональної – +52,4% порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$) та +30,2% – субклінічної ($p < 0,001$); функціонально-органічної – +69,3% порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$), +44,7% – субклінічної ($p < 0,001$), +11,1 – функціональної ($p < 0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність між показниками концентрації NT-proBNP та ММЛШ ($r = 0,52$, $p < 0,05$); ШППХ і ММЛШ ($r = 0,59$, $p < 0,01$); ШППХ і NT-proBNP ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДДЛШ) у хворих на ЦД з ІР не залежить від наявності ІХС і покращується при досягненні стійкого контролю метаболізму. АГ, гіпертрофія і ДДЛШ корелюють із показниками ІР та розвитком серцевої недостатності (СН), а поєднання ІР та ЦД можуть свідчити про незадовільний перебіг/прогноз СН. ІР є провідним незалежним чинником ризику ССЗ серед інших, включаючи максимальне споживання O_2 і фракцію викиду ЛШ [14,46] Отже, ІР є патологічним станом, а не маркером погіршення перебігу СН. Порушення ефектів інсуліну, ІР можуть сприяти зменшенню продукції NO, потенціюванню дисфункції ендотелію, апоптозу, порушенню структури кардіоміоцитів [50].

Отже, у хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ спостерігається тенденція до підвищення параметрів жорсткості артерій. Приєднання субклінічної стадії ДАНС супроводжується збільшенням показників ригідності артерій. ШППХ перевищує фізіологічні показники і розцінюється як підвищена. У пацієнтів із функціональною стадією ДАНС спостерігається підвищення параметрів ІА ао і ІА бр, ШППХ і АІЖА, а ШППХ статистично достовірно збільшена порівняно з субклінічною стадією. Функціонально-органічна стадія характеризується переважно підвищеними і патологічними змінами показників жорсткості артерій. ШППХ і АІЖА статистично достовірно збільшені порівняно з субклінічною та функціональною стадією ДАНС. У хворих на ЦД 2 типу з ДАНС спостерігається виразніше збільшення концентрації ІРІ в крові та показників НОМА-ІР. У хворих на ЦД 2 типу з ДАНС встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією інсуліну та параметрами ШППХ ($r = 0,05$, $p < 0,01$). Збільшення вмісту NT-proBNP у крові хворих на ЦД 2 типу корелює з приєднанням субклінічної ДАНС і, отже, може свідчити про наявність субклінічної

ДАНС. У пацієнтів із ЦД 2 типу і ДАНС, збільшення рівня NT-proBNP достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням ММЛШ і ШППХ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД 2 типу з кардіоваскулярною формою автономної невропатії.

Неінвазивна артеріографія може бути цінним методом стратифікації ризику приєднання ДАНС у хворих на ЦД 2 типу і може застосовуватись, на нашу думку, у комплексі заходів щодо розрахунку ризику ССЗ у безсимптомних пацієнтів. Верифікація патофізіологічних змін концентрації NT-proBNP у крові з подальшою оцінкою пружно-еластичних властивостей артерій може стати, на нашу думку, базисом алгоритму ранньої діагностики ДАНС. Доцільно проводити подальші дослідження з метою верифікації особливостей взаємозв'язків між метаболічними та структурно-функціональними змінами міокарда, що дасть можливість покращити ранню діагностику та оптимізувати шляхи корекції виявлених порушень.

Список використаної літератури

1. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (ч. 1) // Атеросклероз и дислипидемии. 2010, № 1, 8-14.
2. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска // Сердце. 2010, 9, № 3 (53), 156–160.
3. Корнева В.А., Отмахов В.В., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // CardioСоматика. 2012, 3, №1, 34-37.
4. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Е.Л. Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії // Укр. мед. часопис. 2011, IX/X, № 5 (85), 57-59.
5. Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты 6-месячного наблюдения. Донецк: Издательский дом «Заславский», 2011. 64 с.
6. Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р., Мишук Н.Е. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией // Укр. кард. ж. 2012, № 10, 58-66.
7. Stoner L., Young J.M., Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis // Int. J. Vasc. Med. 2012, 2012. Available from: <http://www.Hindawi.com/journals/ijvm/2012/>, Article ID 903107, doi:10.1155/2012/903107.
8. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов: Обзор // Артериальная гипертензия. 2010, 16, № 2, 134–143.
9. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Горева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измере-

- ния артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М.: Медика, 2007. 72 с.
10. Олейников В.Э., Матросов И.Б., Борисова Н.В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть I. Кардиология. 2009, № 1, 59-64.
 11. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart // *Circulation*. 2010, 121, N 4, 505-511
 12. Иваненко В.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска // *Артериальная гипертензия*. 2009, 15, № 3, 290-295.
 13. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. 200 с.
 14. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних досліджень) // *Журн. АМН України*. 2010, 16, № 4, 630-650.
 15. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Кушнир С.Н. и др. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. 2013, № 1 (27). С. 9-19.
 16. Kikuya M., Staessen J.A., Ohkubo T. et al. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index the Ohasama study // *J. Hypertens. Res.* 2011, 34, N 3, 314-318.
 17. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Patino-Alonso M.C. et al. Relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011, 10, N 3, 1-8.
 18. Wang Mei-Yeh, Chang Nei-Chung, Liu Ju-Chi, Tsai Pei-Shan. Aortic Augmentation Index is not a Useful Index of Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes // *J. Exp. Clin. Med.* 2011, 3, № 2, 70-73.
 19. Nemes A., Takacs R., Gavaller H. et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2010, 88, N 12, 1166-1171.
 20. Bunce S., Townsend R.P., Steedsand C.J., Ferro C.J. The effects of central arterial pressure and autonomic dysfunction on elevations in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in men with diabetes // *Artery Res.* 2008, 2, Issue2, 60-66.
 21. Liatis S., Alexiadou K., Tsiakou A. et al. Cardiac autonomic function correlates with arterial stiffness in the early stage of type 1 diabetes // *Experimental Diabetes Research Volume* 2011, Article ID 957901, doi:10.1155/2011/957901.
 22. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation*. 2007, 115, N3, 387-397.
 23. Prince C.T., Secrest A.M., Mackey R.H. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes // *Diab. Care*. 2010, 33, N 3, 652-657.
 24. Manisty C., Mayet J., Tapp R.J. et al. Wave reflection predicts cardiovascular events in hypertensive individuals independent of blood pressure and other cardiovascular risk factors: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 56, N 1, 24-30.
 25. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart // *Circulation*. 2010, 121, N4, 505-511.
 26. Muxfeldt E.S., Cardoso C.R.L., Dias V.B. et al. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension // *J. of Hypertension*. 2010, 28, N7, 1547-1553.
 27. Aznaouridis K., Vlachopoulos C., Dima I. Triglyceride level is associated with wave reflections and arterial stiffness in apparently healthy middle-aged men // *Heart*. 2007, 93, N5, 613-614.
 28. Stergiou G.S., Kollias A., Rarra V.C., Roussias L.G. Ambulatory arterial stiffness index: reproducibility of different definitions // *Am. J. Hypertens.* 2010, 23, N2, 129-134.
 29. Chue J.N., Townsend R.P., Steedsand C.J., Ferro C.J. Republished paper: arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences // *Postgrad. Med. J.* 2010, 86, N1019, 560-566.
 30. Tillin T., Chambers J., Malik I., Coady E. Measurement of pulse wave velocity: site matters // *J. Hypertens.* 2007, 25, N2, 383-387.
 31. Triantafyllidi H., Tzortzis S., Lekakis J. et al. Association of target organ damage with three arterial stiffness indexes according to blood pressure dipping status in untreated hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010, 23, N12, 1265-1272.
 32. Choi S.W., Yun W.J., Kim H.Y. et al. Association between albuminuria, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients // *Kidney Blood Press Res.* 2010, 33, N2, 111-118.
 33. Gismondi R.A., Neves M.F., Oigman W., Bregman R. Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Higher in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease // *Internat. J. Hypertens.* 2012, 2012. Available from: <http://www.Hindawi.com/journals/ijvm/2012/>, Article ID 178078, doi:10.1155/2012/178078.
 34. Baumann M., Dan L., Nurnberger J. et al. Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers // *J. of Hypertens.* 2008, 26, N2, 210-214.
 35. Jerrard-Dunne P., Mahmud A., Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index-interchangeable or mutually exclusive measures? // *J. Hypertens.* 2008, 26, N3, 529-534.
 36. Schillaci G., Parati G., Pirro M. et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance // *Hypertension*. 2007, 49, N5, 986-991.
 37. Lee H.Y., Oh B.H. Aging and arterial stiffness // *Circulation J.* 2010, 74, N11, 2257-2262.
 38. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension*. 2009, 54, N2, 409-413.
 39. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 55, N13, 1318-1327.
 40. Palmas W., Pickering T.G., Teresi J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus // *Hypertension*. 2009, 53, N2, 120-127.
 41. McEniery C.M., Spratt M., Munnery M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study // *Hypertension*. 2010, 56, N1, 36-43.
 42. Kovaite M., Petrulioniene Z., Ryliskyte L. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2007,

ОГЛЯДИ

- 50, N3, 123-130.
43. Ogawa O., Hiraoka K., Watanabe T. et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008, 25, N1, 7-11.
 44. Ozasa N., Furukawa Y., Morimoto T. et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes // *Hypertens. Res.* 2008, 31, N1, 425-432.
 45. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010, 33, N10, 2285-2293.
 46. Ziegler D., Zental C.P., Perz S. et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort study // *Diabetes Care.* 2008, 31, N3, 556-561.
 47. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: Метод. реком. К.: Укрпатентінформ, 2011. 22 с.
 48. Debono M., Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? // *Auton. Neurosci.* 2007, 132, N1-2, 1-7.
 49. Babes E., Babes V., Popescu M., Ardelean A. Value of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in detecting silent ischemia and its prognostic role in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // *Acta Endocrinologica (Buc).* 2011, VII, N2, 209-218.
 50. Hamano K., Abe M., Komi R., Kobayasi S. N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2010, 26, N3, 534-539.

Ригидность артерий, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (обзор литературы и собственные данные)

В.А. Сергиенко

Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов

Резюме. В обзоре представлены современные данные о методах определения, диагностической значимости изменений параметров жесткости артерий, в частности результатов артериографического определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), амбулаторного индекса жесткости аорты (АИЖА), индекса аугментации в аорте (ИА ао) и ИА на плечевой артерии (ИА бр) при сердечно - сосудистых заболеваниях (ССЗ), сахарном диабете (СД), кардиоваскулярной форме диабетической автономной невропатии (ДАНС). Представлены результаты собственных исследований определения параметров жесткости артерий, концентрации циркулирующего инсулина (ИРИ), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, структурно - функционального состояния миокарда у 65 больных СД 2 типа, из них 12 пациентов СД 2 типа без верифицированных ССЗ, 14 больных с субклини-

ческой стадией ДАНС, 18 - функциональной, 21- функционально - органической. Установлено, что СД 2 типа без ССЗ характеризуется тенденцией к повышению жесткости артерий; субклиническая стадия - повышенной СРПВ ао; функциональная - повышением ИА ао и ИА бр, СРПВ, АИЖА; функционально - органическая - повышенными и патологическими изменениями ригидности артерий. ДАНС сопровождается повышением инсулиновой резистентности, содержания ИРИ, NT-proBNP. Существует прямая корреляционная зависимость между концентрацией NT-proBNP и увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), СРПВ; СРПВ и ММЛЖ. Полученные результаты позволяют предположить наличие патофизиологических связей между метаболическими, функциональными и структурными нарушениями миокарда у больных СД 2 типа с кардиоваскулярной формой автономной невропатии.

Ключевые слова: ригидность артерий, инсулиновая резистентность, мозговой натрийуретический пептид, структурно-функциональное состояние миокарда, кардиоваскулярная форма диабетической автономной невропатии.

Arterial stiffness, cardiovascular disease and diabetes mellitus (review of literature and own data)

V.O. Serhiyenko

Danylo Halatsky National Medical University, Lviv

Summary. This review presents actual data about the diagnostic methods, value of the arterial stiffness parameters, in particular, the results of arteriographic determination of pulse wave velocity, ambulatory aortic stiffness index (AASI), index of aortic augmentation (IAa) and IA on the brachial artery (IAbr) in cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus (DM), diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). The article contains the original results of a study of arterial wall stiffness parameters, concentrations of circulating insulin (CCI), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), structural-functional state of the myocardium evaluated in 65 patients with type 2 DM, out of which 12 with type 2 DM without verified CVD, 14 patients with subclinical stage, 18 with functional stage, 21 with functional-organic stage of CAN. It has been established that type 2 DM without CVD is characterized by a tendency to increasing arterial stiffness parameters; subclinical stage by an increased PWVao; functional stage by increased IAa and IAbr, PWV, AASI; functional-organic stage by elevated and pathological values of arterial stiffness parameters. CAN is associated with increased levels of CCI, NT-proBNP, insulin resistance parameters.

A direct correlation between NT-proBNP and increased left ventricular mass (LVM), PWV; PWV, and LVM was found. The results obtained suggest the presence of pathophysiological links between metabolic, functional, and structural disorders of the myocardium in patients with type 2 DM and cardiovascular autonomic neuropathy.

Keywords: arterial stiffness, insulin resistance, brain natriuretic peptide, structural-functional state of the myocardium, diabetic cardiovascular form of autonomic neuropathy.