Н.О. Перцева

КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ДОБРОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРОТЯГОМ 1 РОКУ ЛІКУВАННЯ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ

ВСТУП

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [2, 7]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ і супутніх станів видається надто актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- та макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі багатьох показників, найважливішим з яких є функція ендотелію [8-10].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність запобігання органним ураженням, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [6]. 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 показано, що застосування лозартану порівняно з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більш ніж удвічі рівня сироваткового креатиніну на 25% і ризику розвитку термінальної ниркової недостатності на 28% протягом 3,4 року [6].

Отже, сьогодні триває активний пошук оптимальних способів корекції ендотеліальної дисфункції [4, 5], і вже зараз її ступінь враховують, добираючи адекватну терапію серцево-судинних захворювань. Проте вимагає подальшого уточнення кількісна оцінка маркерів функції ендотелію та їх динаміки протягом тривалого лікування АГ із використанням БРА II у хворих на ЦД 2-го типу.

Мета даного дослідження – визначення динаміки змін ступеня ендотеліальної дисфункції у хворих із доброю компенсацією ЦД 2-го типу й АГ у період корекції артеріального тиску із використанням БРА II протягом 1 року.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено лікування й обстеження 69 хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією глікемії з АГ (жінок – 54, чоловіків – 15) протягом 1 року. Пацієнтів розподілили на основну групу та групу порівняння. Обидві клінічні групи були порівнянними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії було залучено антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан. У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично значуще від показників у хворих основної групи.

Крім загальноклінічного обстеження та визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), визначали вміст маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, чинника Віллебранда та тромбомодуліну), а також рівень альбумінурії. Клініко-лабораторні вимірювання 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 [1].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень 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 підставі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою впливу проведеної терапії за методом Снедекора [3]. Згідно з процедурою ANOVA проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (девіат, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження динаміки клініко-лабораторних характеристик показало, що протягом тривалого лікування (впродовж 1 року) середній рівень HbA1c у крові пацієнтів із доброю компенсацією ЦД 2-го типу й АГ вірогідно перевищував показник групи контролю на всіх етапах дослідження, проте в усіх 69 хворих вдавалося забезпечити добру компенсацію вуглеводного обміну – на рівні, нижчому від 7% глікованого гемоглобіну. Суттєвої різниці між досліджуваними клінічними групами за рівнем HbA1c не спостерігалося (рис. 1).

У хворих обох досліджуваних клінічних груп не відзначено статистично вагомих змін систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) порівняно з початковими значеннями та контрольними показниками (рис. 2). Через 3 місяці дослідження в обох групах пацієнтів змін САТ і ДАТ не спостерігалося, проте гіпотензивний ефект проведеної терапії із застосуванням БРА II впродовж 6 місяців лікування дозволив досягти цільових значень тиску у 32 із 37 хворих основної групи, що становило 86,5% і значно перевищувало вихідний відсоток. У групі порівняння у даний термін частка пацієнтів із цільовими цифрами АТ складала 71,9%, як і на початку дослідження. Через 1 рік спостережень у хворих на ЦД із доброю компенсацією глікемії в основній клінічній групі цільового АТ було досягнуто у 91,9% випадків, у групі порівняння – у 84,4%.

Дослідження рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції, значно підвищених на початку дослідження у більшості хворих в обох клінічних групах, показало їх суттєву динаміку протягом тривалої терапії. Зокрема, через 3 і 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання концентрації ендотеліну-1 (рис. 3), проте через 9 місяців дослідження відбулося вірогідне зниження концентрації означеного чинника у пацієнтів основної групи (на 31,3%). Наприкінці спостереження у даних хворих редукція вмісту ендотеліну-1 становила 36,3% ($p<0,05$), у групі порівняння – 20,7% ($p<0,05$). Слід відзначити, що всі отримані зміни параметра відбувались у межах референтного діапазону, але на всіх етапах спостереження, включаючи кінцевий, вірогідно перевищували середню концентрацію ендотеліну-1 у контрольній групі.

Визначення концентрації чинника Віллебранда у динаміці терапії хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією виявило надзвичайну стійкість його підвищеного рівня протягом тривалого лікування: в

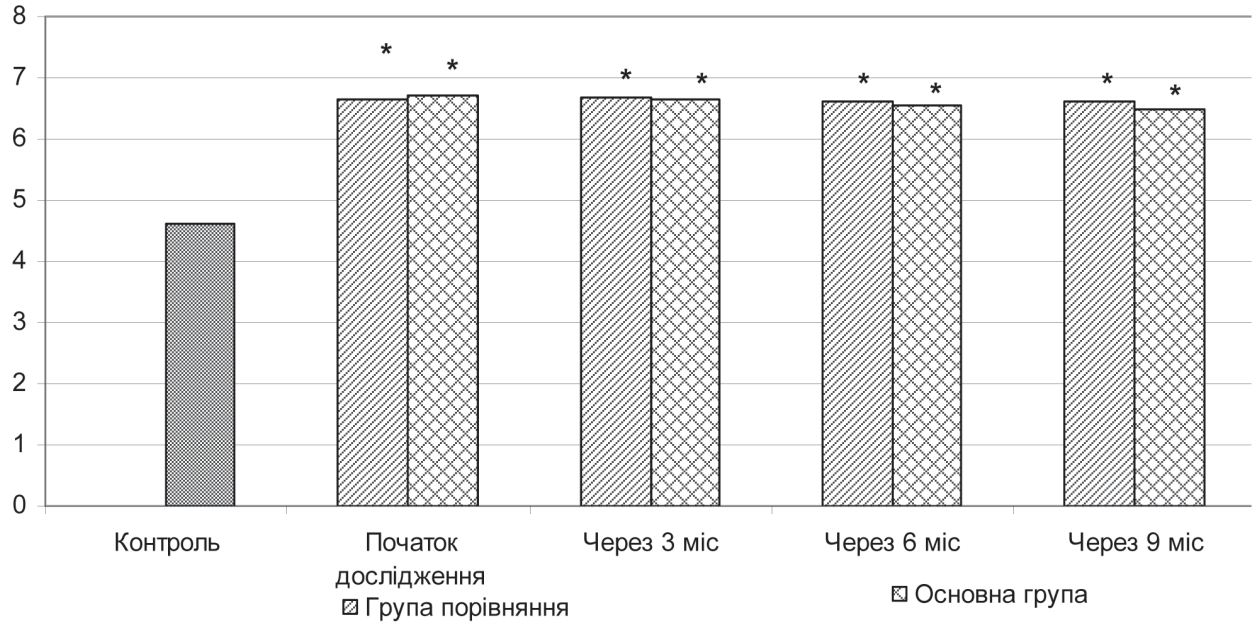

Рис. 1. *Динаміка змін рівня HbA1c (%) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ:*
** – вірогідна різниця з показником групи контролю (p<0,05).*

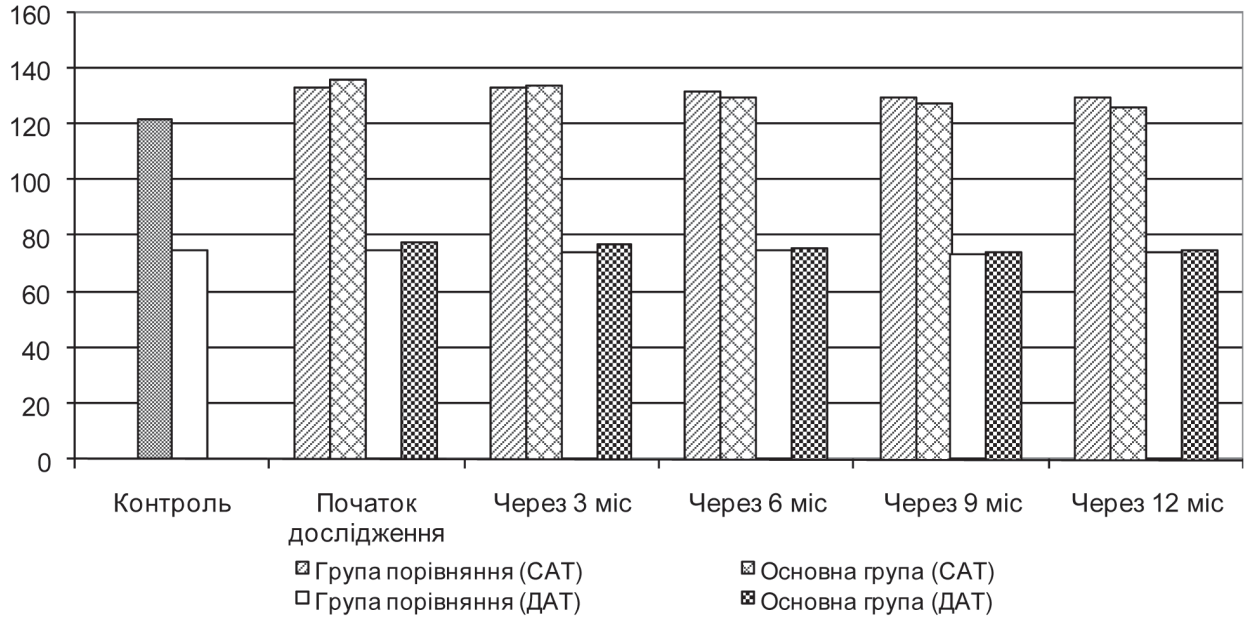

Рис. 2. *Динаміка змін САТ і ДАТ (мм рт. ст.) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ.*

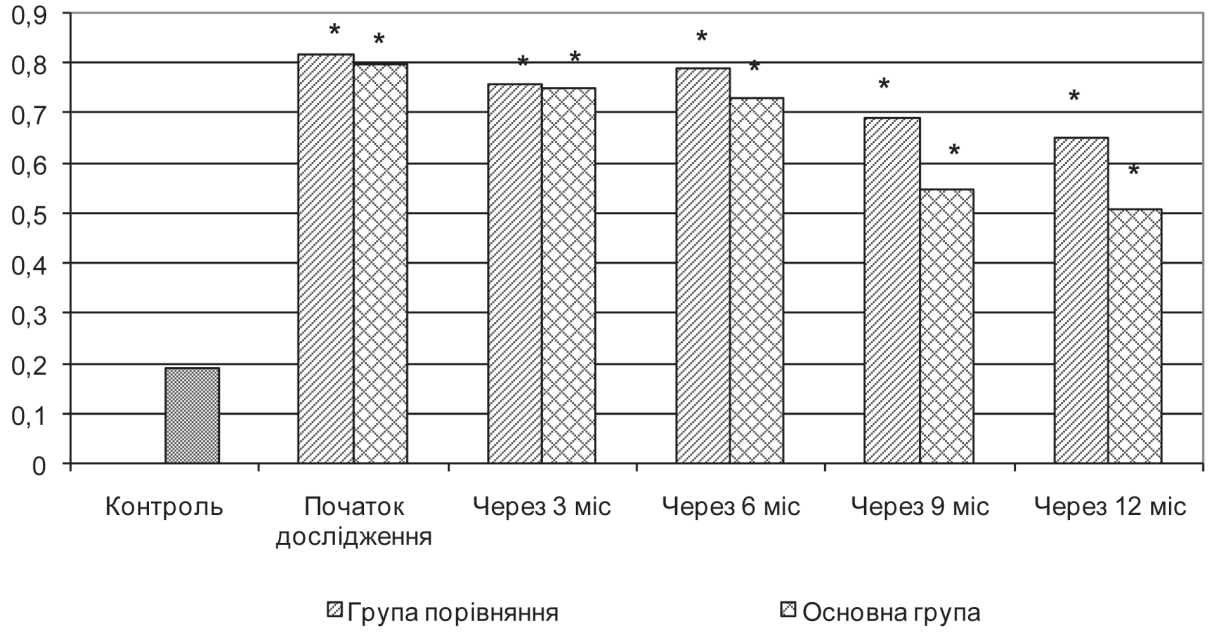

Рис. 3. *Динаміка змін рівня ендотеліну-1 (фмоль/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ: * – вірогідна різниця з показником групи контролю (p<0,05).*

обох клінічних групах протягом 9 місяців не відбувалося суттєвих змін параметра (рис. 4). Лише наприкінці року проведеної терапії із застосуванням БРА II середній у даній клінічній групі рівень суттєво знизився порівняно з початковим на 32,2% і у більшості пацієнтів був у межах референтного діапазону.

Динаміка рівня тромбомодуліну (одного з маркерів ендотеліальної дисфункції) співпадала з динамікою концентрації ендотеліну-1. По-перше, вміст тромбомодуліну був значно підвищеним на початку дослідження і через 3 місяці лікування у більшості хворих в обох клінічних групах. По-друге, протягом тривалої терапії впродовж 1 року спостерігалася істотна динаміка параметра (рис. 5). Так, у перші 6 місяців лікування відбувалися незначні коливання концентрації тромбомодуліну, проте через 9 місяців дослідження відбулося зниження його концентрації у пацієнтів основної групи на 37,8% (p<0,05) порівняно з вихідним рівнем. Через

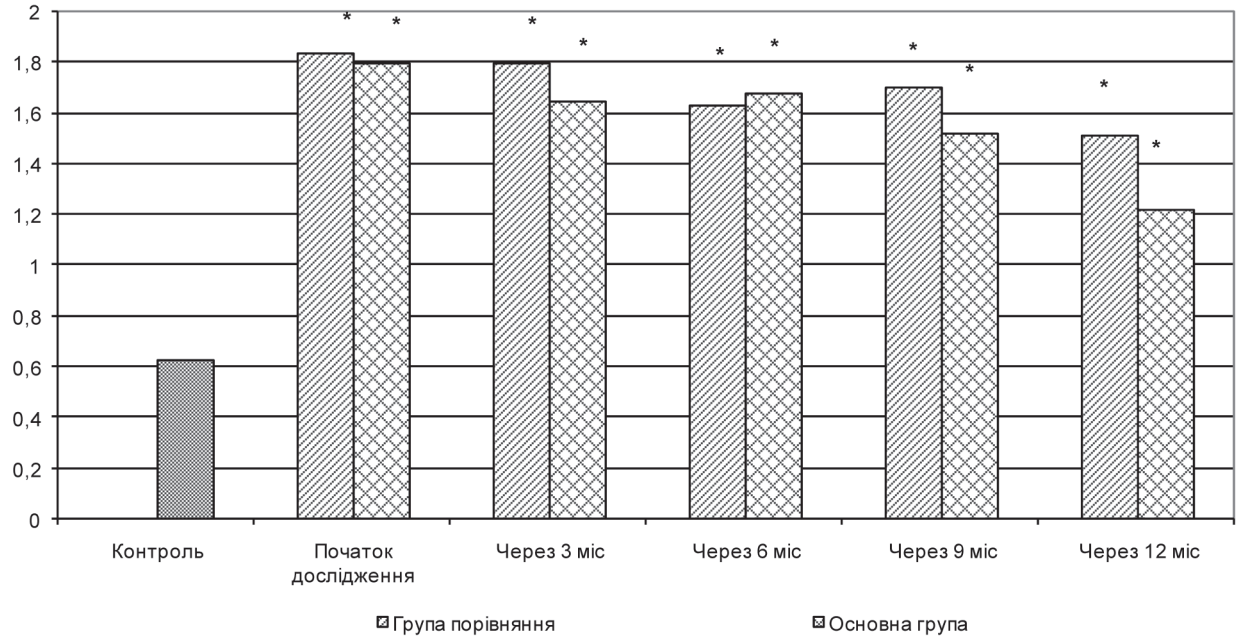

Рис. 4. *Динаміка змін рівня чинника Віллебранда (од/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ: * – вірогідна різниця з показником групи контролю (p<0,05).*

1 рік лікування у даних хворих редукція вмісту тромбомодуліну склала 48,6% (p<0,05), у групі порівняння – 33,3% (p<0,05). У більшості пацієнтів зміни параметра відбувалися близько верхньої межі референтного діапазону, але на всіх етапах спостереження вірогідно перевищували середню концентрацію тромбомодуліну в контрольній групі.

Залежність суттєвої динаміки ступеня ендотеліальної дисфункції від ефективності тривалої антигіпертензивної терапії підтверджено результатами однофакторного дисперсійного аналізу. У результаті аналізу з'ясувалося, що найбільший вплив на варіювання та редукцію початково підвищеного рівня ендотеліну-1 справляло лікування із залученням БРА II (80,7%; p<0,01), хоча стандартна терапія також мала результатом позитивну динаміку параметра, але меншою мірою (66,4%; p<0,05). Аналогічний за структурою та силою вплив

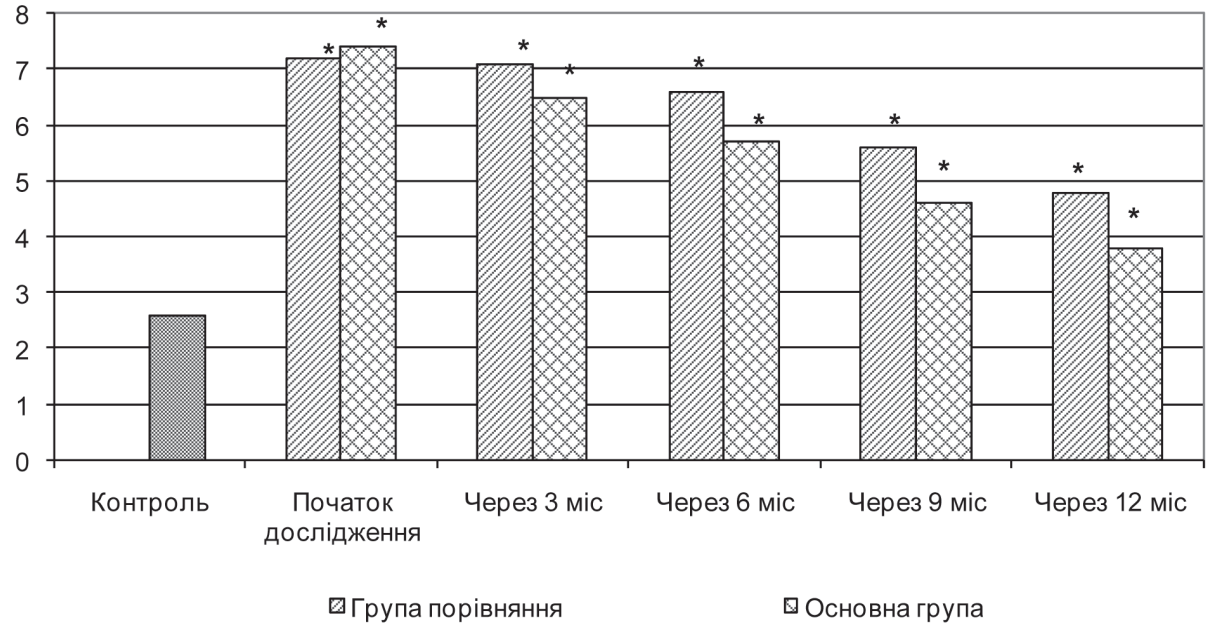

Рис. 5. *Динаміка змін рівня тромбомодуліну (нг/мл) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ: * – вірогідна різниця з показником групи контролю (p<0,05).*

спостерігався також для тромбомодуліну (табл. 1). Проведена терапія продемонструвала дещо менший ефект на варіювання концентрацій чинника Віллебранда, без вірогідної розбіжності цього показника в досліджуваних клінічних групах.

Визначення рівнів альбумінурії, які у 34,8% випадків на початку дослідження перевищували 20 мг/л, показало їх суттєву динаміку протягом тривалої терапії. Так, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії у хворих, які отримували стандартну терапію, але у пацієнтів основної групи ефект лікування із використанням БРА II приводив до статистично значущого зниження параметра: через 3 місяці – на 23,1%, через 6 місяців – на 51,3%, через 9 місяців – на 56,4%, наприкінці дослідження – на 64,1%. У хворих групи порівняння позитивна динаміка рівнів альбумінурії була більш стриманою, проте також свідчила про досягнення суттєвого нефропротекторного ефекту (рис. 6).

Таблиця 1

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

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
HbA1c	26,8	19,3
САТ	20,3	6,7
ДАТ	8,1	15,4
Ендотелін-1	66,4 *	80,7 **
Чинник Віллебранда	59,0 *	64,5 *
Тромбомодулін	74,3 *	87,6 **
Рівень альбумінурії	76,0 *	81,8 **

Примітка: ** – статистична вірогідність впливу за рівня значущості 0,05; ** – статистична вірогідність за рівня значущості 0,01.*

Загалом у групі порівняння не вдалося викликати регресію МАУ у 6 з 32 хворих (18,8%), в основній клінічній групі – у 5 з 37 пацієнтів (13,5%). Макроальбумінурії не було зафіксовано в жодного з хворих обох клінічних груп.

ВИСНОВКИ

1. Стандартна антигіпертензивна терапія у хворих із доброю компенсацією гіперглікемії протягом 1 року супроводжується зниженням рівня тромбомодуліну (на 67,3%; $p<0,05$) відносно початкових значень на тлі стабільних концентрацій ендотеліну-1 і чинника Віллебранда та регресією мікроальбумінурії у 81,2% випадків.
2. Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з якісним глікемічним контролем обумовлює ефективну редукцію ендотеліальної дисфункції за трьома досліджува-

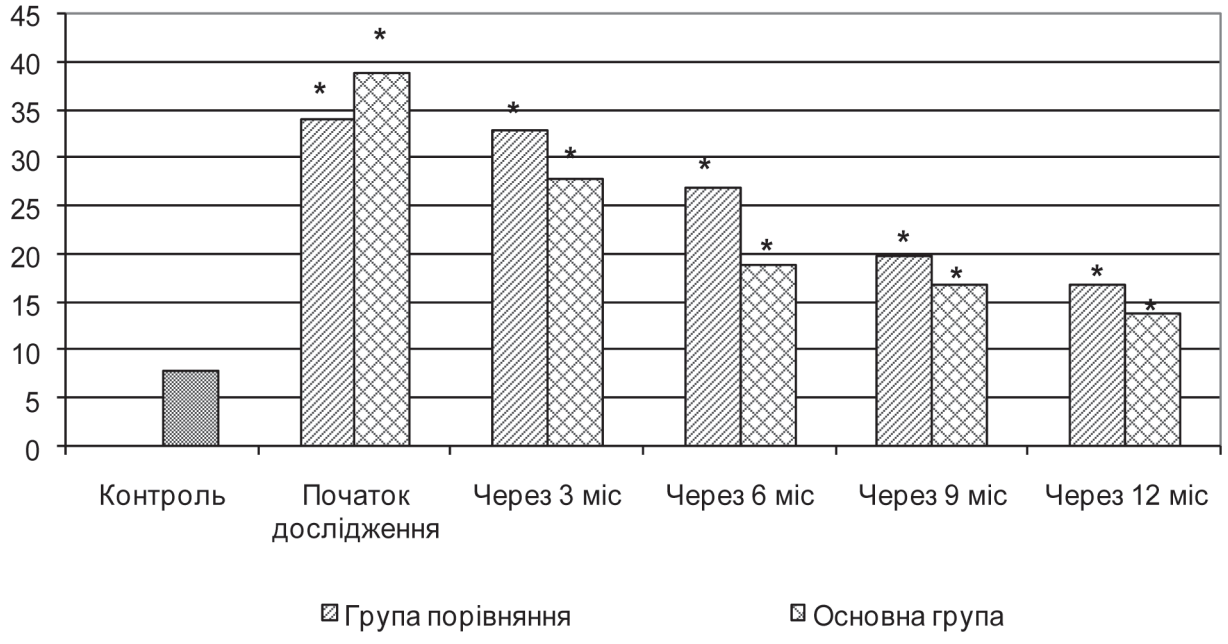

Рис. 6. *Динаміка змін рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2-го типу з доброю компенсацією та АГ: * – вірогідна різниця з показником групи контролю (p<0,05).*

ними маркерами починаючи з 6-го місяця лікування, забезпечує регресію мікроальбумінурії у 86,5% випадків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *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.
2. *Зимин Ю.В.* Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15-20.
3. *Снедекор Д.У.* Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Д.У. Снедекор; [пер. с англ.]. – М.: Мир, 1961. – 262 с.
4. 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.
5. *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 [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 13. – P. 1349-1354.
6. 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 [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861-869.
7. *Epstein M.* Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
8. *Lusher T.F.* Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 3-10.
9. *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.
10. *Xu J.* Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

РЕЗЮМЕ

Количественная оценка эндотелиальной дисфункции у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией в течение 1 года лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II

Н.О. Перцева

Целью данного исследования было определение динамики изменений степени эндотелиальной дисфункции у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией при коррекции артериального давления с использованием антагонистов рецепторов ангиотензина II в течение 1 года. Стандартная антигипертензивная терапия у больных с хорошей компенсацией гипергликемии в течение 1 года сопровождалась снижением уровня тромбомодулина (на 67,3%; p<0,05) относительно начальных значений на фоне стабильных концентраций эндотелина-1 и фактора Виллебранда и регрессией микроальбуминурии в 81,2% случаев. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с качественным гликемическим контролем обусловливало эффективную редукцию эндотелиальной дисфункции по трем исследуемым маркерам начиная с 6-го месяца лечения, обеспечивало регрессию микроальбуминурии в 86,5% случаев.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хорошая компенсация, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

SUMMARY

Quantitative evaluation of endothelial dysfunction in patients with a good compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension during 1 year of treatment with angiotensin II receptor antagonists

N. Pertseva

The purpose of this study was to determine the dynamics of changes in the degree of endothelial dysfunction in patients with good compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension in the correction of blood pressure with involvement of angiotensin II receptor antagonists for 1 year. The standard antihypertensive therapy in patients with good compensation for 1 year is accompanied by a reduction of thrombomodulin (by 67.3%; p <0.05) with reverence to the preliminary values for the background of stable concentrations of endothelin-1 and von Willebrand factor and regression of microalbuminuria in 81.2% patients. The apply of angiotensin II receptor antagonists in patients with good glycemic control determines the effective reduction of endothelial dysfunction in the three studied markers ranging from the 6th month of treatment, provides regression of microalbuminuria in 86.5% patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, good compensation, arterial hypertension, endothelial dysfunction, angiotensin II receptor antagonists.

Дата надходження до редакції 03.09.2014 р.