

УДК 616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.61-008.6:611.018.74:612.397

Н.О. Перцева

ЗВ'ЯЗОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗІ СТУПЕНЕМ УШКОДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК І ЛІПІДЕМІЧНИМ ПРОФІЛЕМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 2
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044 Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: npertseva@dsma.dp.ua

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, функція нирок, ліпідемічний профіль, взаємозв'язок

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, endothelial dysfunction, renal function, lipidemic profile, relationship

Реферат. Связь эндотелиальной дисфункции со степенью повреждения функции почек и липидемическим профилем у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией. Перцева Н.О. В работе проведено определение взаимосвязей между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек и липидемическим профилем у 234 больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией в зависимости от качества гликемического контроля. Показано, что углубление эндотелиальной дисфункции у больных с недостаточной и плохой компенсацией плотно коррелирует со степенью нефропатических и дислипидемических нарушений. У данных пациентов происходит достоверное увеличение уровня альбуминурии, уменьшение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентраций мочевины и креатинина. На фоне плохой компенсации гипергликемии содержание общего холестерина липопротеидов низкой плотности повышается на 73,3% ($p < 0,05$), гипертриглицеридемия вдвое превышает контрольные значения. У больных сахарным диабетом 2 типа с плохой компенсацией наиболее существенные корреляционные связи наблюдаются между концентрацией эндотелина-1 и уровнем микроальбуминурии ($r = +0,79$), а также содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = +0,81$). Концентрация тромбомодулина находится в прямой корреляции с микроальбуминурией ($r = +0,76$), гиперхолестеринемией ($r = +0,80$) и гипертриглицеридемией ($r = +0,83$), что свидетельствует об усилении взаимодействия между патогенетическими звеньями, которые обуславливают углубление эндотелиальной дисфункции, нефропатических и дислипидемических нарушений по мере возрастания гипергликемии.

Abstract. Relationship of endothelial dysfunction with degree of renal function damage and lipidemic profile in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Pertseva N.O. In the article defining relationship between endothelial dysfunction, the degree of renal and lipidemic profile damage in 234 patients with type 2 diabetes mellitus with hypertension was carried depending on the quality of glycemic control. It is shown that the deepening of endothelial dysfunction in patients with insufficient and poor compensation tightly correlates with the degree of renal and lipidemic disorders. In these patients there was a significant increase in the level of albuminuria, reduction in glomerular filtration rate, increase of concentrations of urea and creatinine. Against the background of poor hyperglycemia, compensation total cholesterol, low density lipoprotein content increases by 73,3% ($p < 0.05$), hypertriglyceridemia twice exceeds the control values. In patients with type 2 diabetes mellitus with poor compensation the most significant correlation links were observed between the concentration of endothelin-1 and the level of microalbuminuria ($r = +0,79$), as well as the content of low density lipoprotein cholesterol ($r = +0,81$). Thrombomodulin concentration is in direct correlation with microalbuminuria ($r = +0,76$), hypercholesterolemia ($r = +0,80$) and hypertriglyceridemia ($r = +0,83$), indicating to increasing interaction between the pathogenetic mechanisms which cause depression of endothelial dysfunction, renal and dyslipidemic disorders with increasing hyperglycemia.

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [3, 5, 7]. За умов прогнозованого зростання числа хворих такого контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх

станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макро-судинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, найважливішим з яких виступає функція ендотелію [10, 11].

При ендотеліальній дисфункції, яка характеризується порушенням всіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активується синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окиснення ліпідів [2, 8]. Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії [9]. Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6, 9]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Потребують вивчення питання, пов'язані зі станом функції ендотелію на доклінічному етапі формування нефропатичних і дисліпідемічних розладів.

Мета – визначення взаємозв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок і ліпідемічним профілем у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією залежно від якості глікемічного контролю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Клініко-лабораторне дослідження проведене у 234 хворих на ЦД 2 типу з АГ, у тому числі з доброю компенсацією глікемії – у 69 пацієнтів (жінок – 54, чоловіків – 15), з недостатньою компенсацією – у 87 пацієнтів (жінок – 73, чоловіків – 14), з поганою компенсацією – у 78 хворих (жінок – 65, чоловіків – 13). У кожній з клінічних груп пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння, які були зіставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. 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 таких спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження

проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Парний кореляційний аналіз проводили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції з наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі доброї компенсації ЦД 2 типу у хворих з АГ концентрація HbA1c достовірно перевищувала середній показник групи контролю на 43,8% і 45,8% відповідно для групи порівняння і основної групи. Серед 69 пацієнтів цього контингенту антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень АТ (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) у 49 (71,0%) хворих, причому значення САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,55$; $p<0,05$). Це супроводжувалось достовірним зростанням концентрацій ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну, що характеризують ступінь ендотеліальної дисфункції. У більшості хворих означені три параметри не виходили за межі референсного діапазону, але суттєво перевищували середні значення групи контролю. Зокрема, в обох групах хворих ЦД 2 типу і АГ концентрація ендотеліну-1 більше ніж 4-разово превалювала над контрольним рівнем, рівень фактора Вілебранда – майже втричі, концентрація тромбомодуліну у 2,7 разу (група порівняння) і 2,8 разу (основна група) перебільшувала відповідні контрольні значення. Враховуючи той факт, що тромбомодулін у нормі надійно пов'язаний з мембраною ендотеліальних клітин і практично відсутній у циркуляції, є підстави інтерпретувати його підвищення у хворих досліджуваного контингенту (поряд зі зростанням рівнів ендотеліну-1 і фактора Вілебранда) як свідчення розвинутої ендотеліальної дисфункції навіть за умов якісного глікемічного контролю.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що рівні кожного із зазначених показників ендотеліальної дисфункції мали достовірний позитивний зв'язок між собою, а також з концентрацією глікованого гемоглобіну (рис. 1). Рівень HbA1c достовірно корелював з величи-

нами САТ, альбумінурії, концентрацією ЛПНЩ. Також прямий кореляційний зв'язок виявлявся між вмістом ендотеліну-1 і тромбомодуліну та величинами САТ, що віддзеркалює тісну патогенетичну взаємозалежність між характером уш-

кодження ендотелію та ефективністю попередньої антигіпертензивної терапії у цього контингенту хворих зі стажем АГ 10,1±1,9 року у групі порівняння та 13,2±2,1 року в основній клінічній групі.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
+0,55	+0,22	+0,71	+0,63	+0,78	-0,12	+0,76	-0,27	+0,13	+0,24	+0,25	-0,19	+0,67	+0,30	1
	+0,14	+0,80	-0,07	+0,69	+0,06	+0,16	-0,30	+0,21	-0,04	-0,12	-0,23	+0,62	+0,51	2
		+0,11	+0,21	+0,36	-0,09	-0,11	+0,14	+0,09	+0,08	+0,20	+0,06	+0,12	-0,14	3
			+0,69	+0,74	-0,22	+0,66	-0,21	+0,17	+0,28	+0,71	-0,09	+0,70	+0,17	4
				+0,84	-0,10	+0,59	-0,60	+0,04	-0,09	+0,08	-0,17	+0,07	+0,25	5
					+0,31	-0,14	+0,11	+0,58	+0,20	+0,63	-0,54	+0,66	-0,14	6
						+0,29	-0,16	+0,23	+0,11	+0,24	-0,29	-0,14	+0,20	7
							-0,23	+0,71	+0,55	+0,21	+0,11	+0,18	+0,04	8
								+0,18	+0,26	+0,32	-0,05	+0,30	+0,26	9
									+0,76	+0,19	+0,18	-0,10	-0,15	10
										-0,05	-0,23	+0,25	+0,23	11
											-0,58	+0,74	-0,08	12
												-0,68	+0,47	13
													+0,58	14

Рис. 1. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ на початку дослідження

Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ, суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами, проте свідчили про помірні нефропатичні зміни у цих хворих. Зокрема, на початку дослідження МАУ спостерігалась у 24 (34,8%) пацієнтів, а середній рівень альбумінурії у 3,2 разу (група порівняння) та у 3,6 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія не була зафіксована в жодного хворого. ШКФ коливалась у межах норми в обох клінічних групах. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референсного інтервалу.

За результатами кореляційного аналізу, між показниками функції нирок відзначалися суттєві прямі зв'язки: рівень альбумінурії корелював з концентраціями сечовини ($r = +0,71$; $p < 0,05$) і креатиніну у крові ($r = +0,55$; $p < 0,05$), проте не виявляв суттєвої взаємозалежності з ШКФ, що, на наш погляд, пов'язано з поліфакторністю формування фільтраційної функції у хворих з

АГ. Підтвердженням цього припущення була відсутність достовірних кореляцій показників ШКФ з більшістю інших вивчених клініко-лабораторних параметрів, за виключенням зворотного зв'язку з концентрацією фактора Вілебранда ($r = -0,60$; $p < 0,05$).

На особливу увагу заслуговує наявність найбільш тісних зв'язків між величинами альбумінурії і рівнем глікованого гемоглобіну ($r = +0,76$; $p < 0,05$), концентраціями ендотеліну-1 ($r = +0,66$; $p < 0,05$) і фактора Вілебранда ($r = +0,59$; $p < 0,05$). Зважаючи на те, що альбумінурія досягала рівня 20 мг/л лише у 34,8% хворих з доброю компенсацією глікемії, чітка кореляція цього параметра з маркерами ендотеліальної дисфункції вказує на його роль не лише як показника ниркової функції, а й чутливого індикатора ушкодження ендотелію за умов якісного контролю глікемії у цих пацієнтів.

На початковому етапі дослідження аналіз ліпідемічного профілю крові не виявив значних статистично вагомих відмінностей у пацієнтів з ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ від

середніх значень контрольної групи, за виключенням рівня холестерину ЛПНЩ: підвищення параметра на 58,1% ($p < 0,05$) у хворих групи порівняння і на 64,8% ($p < 0,05$) у пацієнтів основної групи. Проте слід зауважити, що у більшості обстежуваних спостерігалася тенденція до зростання концентрації загального холестерину вище цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007), а також підвищення ступеня тригліцеридемії на тлі зниження концентрації холестерину ЛПВЩ.

Результати кореляційного аналізу виявили достовірний позитивний зв'язок вмісту загального холестерину з холестерином ЛПНЩ, зворотну кореляцію – з холестерином ЛПВЩ. Також тісний негативний зв'язок спостерігався між концентраціями холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ ($r = -0,68$; $p < 0,05$); значна позитивна кореляція зв'язувала ці обидва параметри з рівнем тригліцеридемії, відображаючи атерогенну триаду дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу. Привертало увагу існування значної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції – підвищеними рівнями ендотеліну-1 і тромбомодуліну (рис. 1). Зважаючи на роль ендотеліну-1 як одного з найбільш потужних вазоконстрикторів, а також на значення тромбомодуліну в реалізації патологічних наслідків ендотеліальної дисфункції, можна зробити припущення про взаємну ініціалізацію патогенетичних механізмів зростання дисліпідемії у пацієнтів з АГ навіть за умов доброї компенсації глікемії. Це припущення підтверджувалось наявністю достовірного кореляційного зв'язку між концентрацією холестерину ЛПНЩ і рівнем глікованого гемоглобіну у хворих групи порівняння та у пацієнтів основної групи ($r = +0,67$).

Визначення клініко-лабораторних параметрів у хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ показало, що концентрація HbA1c у цих пацієнтів коливалась у межах від 7% до 8% і достовірно перевищувала середній рівень групи контролю на 63,8% (група порівняння) і на 66,4% (основна група). Антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень артеріального тиску (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) у 56 (64,4%) хворих з 87 обстежуваних пацієнтів цього контингенту. При цьому рівні САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r = +0,58$; $p < 0,05$). У свою чергу, вміст HbA1c знаходився у щільному прямому зв'язку з показниками ендотеліальної функції, рівнем альбумінурії, концентраціями

загального холестерину і ЛПНЩ, а також ступенем гіпертригліцеридемії.

У хворих основної клінічної групи виявлялися різко підвищені рівні ендотеліну-1 (у 11,2 разу), фактора Вілебранда (у 3,9 разу) і тромбомодуліну (у 3,1 разу) відносно значень групи контролю. Аналогічні зміни спостерігалися у групі порівняння. Ступінь змін рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з недостатньою компенсацією гіперглікемії істотно перевищував такий у пацієнтів з доброю компенсацією, що свідчить про залежність ушкодження ендотелію від концентрації глікованого гемоглобіну.

Крім того, означені маркери посилювали достовірну кореляцію між собою, а також, на відміну від групи пацієнтів з якісною компенсацією гіперглікемії, встановлювали позитивний зв'язок із значеннями артеріального тиску, рівнем альбумінурії і показниками ліпідемічного профілю (рис. 2), що відображає поглиблення взаємодії різних патогенетичних ланок розвитку хвороби у такого контингенту хворих за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.

Клініко-лабораторні показники функції нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ свідчили про помірні нефропатичні зміни у цих хворих і суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами. На початку дослідження МАУ спостерігалась у 45 (51,7%) пацієнтів. При цьому середній рівень альбумінурії у 3,7 разу (група порівняння) та у 3,6 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 2 (2,3%) хворих. ШКФ коливалась у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв у розрахунку за формулою MDRD, тобто відповідала незначно зниженому рівню. Середні значення показника в обох клінічних групах не мали вірогідних відмінностей від контрольної групи. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референсного інтервалу і також суттєво не відрізнялись від контрольних значень.

Парний кореляційний аналіз виявив суттєві зміни у структурі зв'язків між показниками функції нирок і іншими досліджуваними параметрами, які з'являлися у хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії порівняно з групою пацієнтів з доброю компенсацією. Зокрема, між собою показники функції нирок встановлювали достовірні кореляції у парах: МАУ і ШКФ ($r = -0,57$), ШКФ і креатинін ($r = -0,55$). Посилювалися зв'язки між МАУ і рівнем сечовини ($r = +0,83$), між МАУ і концентрацією креатиніну ($r = +0,69$). Також рівень альбумінурії утворював або посилював позитивний кореляційний зв'язок з

концентрацією HbA1c, рівнем САТ, концентраціями всіх досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Зважаючи на те, що альбумінурія перевищувала рівень 20 мг/л більше ніж у половини хворих цієї клінічної групи, посилення існуючих та встановлення нових кореляційних зв'язків МАУ

з означеними клініко-лабораторними параметрами свідчить про підвищення патогенетичної ролі МАУ в розвитку хвороби і, зокрема, про зростання взаємозв'язку між рівнем альбумінурії і ступенем ушкодження ендотеліальної функції на тлі недостатньої компенсації гіперглікемії.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
+0,58	+0,19	+0,79	+0,65	+0,75	+0,23	+0,74	-0,33	+0,20	+0,19	+0,69	-0,37	+0,81	+0,59	1
	+0,26	+0,88	+0,53	+0,67	+0,18	+0,54	-0,08	+0,25	+0,19	+0,49	-0,16	+0,75	+0,53	2
		+0,51	+0,32	+0,65	+0,20	-0,04	+0,22	+0,14	+0,22	+0,06	+0,16	+0,24	+0,19	3
			+0,76	+0,89	+0,07	+0,79	-0,55	+0,06	+0,16	+0,68	-0,14	+0,66	+0,49	4
				+0,80	-0,18	+0,56	-0,64	+0,13	+0,20	+0,52	-0,09	+0,58	+0,36	5
					+0,25	+0,61	+0,18	+0,54	+0,12	+0,66	-0,58	+0,78	+0,55	6
						+0,22	-0,19	+0,32	+0,23	+0,08	-0,16	-0,19	+0,09	7
							-0,57	+0,83	+0,69	+0,51	+0,23	+0,52	+0,49	8
								-0,25	-0,55	+0,28	-0,13	+0,24	+0,28	9
									+0,74	+0,48	+0,28	+0,06	-0,04	10
										+0,17	-0,08	+0,21	+0,14	11
											-0,61	+0,88	+0,53	12
												-0,69	-0,44	13
													+0,75	14

Рис. 2. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ на початку дослідження

Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

На початковому етапі дослідження визначення загального холестерину крові не виявило достовірних відмінностей у пацієнтів з ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи, проте у більшості обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). У цих пацієнтів рівень холестерину ЛПНЩ був підвищеним на 63,8% ($p < 0,05$) у хворих групи порівняння і на 68,6% ($p < 0,05$) у пацієнтів основної групи, в той час як концентрація холестерину ЛПВЩ залишалася без істотних змін відносно групи контролю. На відміну від пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у більшості хворих з недостатньою компенсацією визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% ($p < 0,05$) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% ($p < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу, всі показники ліпідемічного профілю встановлювали тісний зв'язок між собою. На відміну від пацієнтів з якісним глікемічним контролем, у хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії спостерігалися достовірні позитивні кореляції рівня загального холестерину з HbA1c ($r = +0,69$), САТ ($r = +0,49$), маркерами ендотеліальної дисфункції (r від $+0,52$ до $+0,68$), концентрацією сечовини крові ($r = +0,48$) і ступенем МАУ ($r = +0,51$). Аналогічні за структурою та інтенсивністю зв'язки виявлялися також при розрахунку кореляційної матриці по концентраціях холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. Наведені дані свідчать про зростання взаємної ініціалізації патогенетичних механізмів поглиблення дисліпідемії у пацієнтів цього контингенту за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.

У 78 хворих з поганою компенсацією ЦД 2 типу і АГ середній рівень концентрації HbA1c достовірно перевищував контрольні значення на 91,8% (група порівняння) і на 88,5% (основна група). У кожного з пацієнтів концентрація глікованого гемоглобіну перевищувала 8%, що відповідало критеріям поганої компенсації гіперглікемії. Попередня антигіпертензивна терапія без залучення БРА II дозволила досягти цільових значень АТ (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) лише у 25 (31,2%) хворих цього контингенту. Величини САТ позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,60$; $p<0,05$) і з рівнем ДАТ ($r=+0,57$; $p<0,05$). У цих хворих вміст HbA1c знаходився у щільному прямому зв'язку з усіма досліджуваними маркерами ендотеліальної функції з надзвичайно високою

силою кореляції (від $r=+0,85$ до $r=+0,92$). Також, на відміну від групи пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у хворих з поганою компенсацією рівень глікованого гемоглобіну достовірно корелював з усіма показниками функції нирок і параметрами атерогенної тріади дисліпідемії (рис. 3).

Визначення клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу і АГ показало, що при незадовільному глікемічному контролі в основній групі на початку дослідження рівні маркерів ендотеліальної дисфункції були різко підвищеними порівняно з контрольною групою: ендотеліну-1 – у 12,3 разу, фактора Вілебранда – у 4,5 разу, тромбомодуліну – у 3,7 разу. Аналогічні за ступенем і напрямком зміни спостерігалися у групі порівняння.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
+0,60	+0,33	+0,92	+0,85	+0,89	-0,24	+0,74	-0,67	+0,53	+0,64	+0,73	-0,28	+0,87	+0,80	1
	+0,57	+0,87	+0,63	+0,67	+0,24	+0,51	-0,54	+0,62	+0,49	+0,53	-0,17	+0,84	+0,75	2
		+0,55	+0,58	+0,48	-0,20	+0,41	+0,21	+0,18	+0,11	+0,52	+0,31	+0,51	+0,23	3
			+0,87	+0,90	-0,08	+0,79	-0,66	+0,23	+0,70	+0,65	-0,18	+0,81	+0,56	4
				+0,82	-0,06	+0,63	-0,65	+0,12	-0,27	+0,49	-0,30	+0,67	+0,41	5
					+0,23	+0,76	-0,63	+0,56	+0,72	+0,80	-0,72	+0,74	+0,83	6
						+0,17	-0,23	+0,06	+0,14	+0,22	-0,05	-0,12	-0,19	7
							-0,69	+0,84	+0,77	+0,51	+0,38	+0,59	+0,60	8
								-0,58	-0,56	-0,28	+0,23	-0,62	-0,29	9
									+0,82	+0,49	+0,21	+0,60	+0,53	10
										-0,18	-0,04	+0,55	+0,53	11
											-0,76	+0,84	+0,63	12
												-0,79	+0,72	13
													+0,77	14

Рис. 3. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ на початку дослідження

Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p<0,05$).

Порівняно з групами хворих на ЦД 2 типу, які мали добру або недостатню компенсацію гіперглікемії, у пацієнтів з поганою компенсацією значно зростала сила функціональних зв'язків між ступенем ендотеліальної дисфункції та рівнями HbA1c і САТ, а також утворювалася достовірна кореляція з більшістю параметрів, що відображають нефропатичні й дисліпідемічні зміни. Найбільш чутливим параметром, що ха-

рактеризує ушкодження ендотелію, виявився рівень ендотеліну-1, дещо меншою мірою – концентрації фактора Вілебранда і тромбомодуліну. Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ, суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами і свідчили про значні нефропатичні зміни у цих хворих. Зокрема, на початку дослідження МАУ

спостерігалась у 62 (79,5%) пацієнтів; середній рівень альбумінурії у 6,3 разу (група порівняння) та у 6,5 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 7 (9,0%) хворих. Середнє значення ШКФ у пацієнтів групи порівняння на 25,4% ($p < 0,05$) поступалося контрольній величині, у хворих основної групи – на 22,4% ($p < 0,05$). Загалом, ШКФ була незначно зниженою (60-89 мл/хв) у 49 (62,8%) пацієнтів, помірно зниженою (30-59 мл/хв) – у 9 (11,5%) хворих. Концентрації сечовини і креатиніну у більшості хворих перевищували верхню межу референсного інтервалу. У хворих групи порівняння їх середні рівні достовірно перевищували показники групи контролю на 62,1% і 27,1%, у пацієнтів основної групи – на 65,3% і 32,9% відповідно.

За результатами кореляційного аналізу, між показниками функції нирок встановлювалися суттєві зв'язки. Найбільш високі значення коефіцієнтів лінійної кореляції відзначались у парах: МАУ і концентрація сечовини ($r = +0,84$), МАУ і рівень креатиніну ($r = +0,77$), концентрації сечовини і креатиніну ($r = +0,82$). На відміну від хворих з доброю компенсацією гіперглікемії, у пацієнтів з рівнем HbA1c вище 8% спостерігалися достовірні зворотні кореляції між ШКФ і всіма досліджуваними показниками функції нирок (рис. 3). Крім того, більшість цих показників знаходилась у щільному кореляційному зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну, значеннями САТ, маркерами ендотеліальної дисфункції і ознаками атерогенної тріади дисліпідемії, що відображає активну взаємодію між різними ланками розвитку патології у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії.

На початковому етапі дослідження аналіз ліпідемічного профілю крові виявив значні статистично вагомі відмінності у пацієнтів з ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи. Зокрема, середня концентрація загального холестерину в обох клінічних групах на 46,1% ($p < 0,05$) перевищувала контрольний рівень, причому у 70 (87,5%) обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). Концентрація холестерину ЛПВЩ за рахунок широкого варіювання не відрізнялася від контрольних величин у статистично важкому ступені. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ, навпаки, було вірогідним: у групі порівняння – на 71,9%, в основній групі – на 74,3%. При визначенні величини тригліцеридів крові у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії спостерігалось 2-разове перевищення конт-

рольного рівня в обох досліджуваних клінічних групах.

Результати кореляційного аналізу показали достовірний позитивний зв'язок між всіма параметрами ліпідемічного профілю, а також між цими параметрами і більшістю інших досліджуваних клініко-лабораторних характеристик. На відміну від групи пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у хворих з рівнем HbA1c понад 8% різко зростала сила позитивного зв'язку ступеня гіперглікемії з концентраціями загального холестерину ($r = +0,73$; $p < 0,05$), холестерину ЛПНЩ ($r = +0,87$; $p < 0,05$) і тригліцеридів ($r = +0,80$; $p < 0,05$). Привертало увагу утворення щільної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції. Зокрема, найвища сила прямої кореляції визначалась між рівнями ендотеліну-1 і холестерину ЛПНЩ ($r = +0,81$), тромбомодуліну і загального холестерину ($r = +0,80$), тромбомодуліну і тригліцеридів ($r = +0,83$). Ці дані вказують на ущільнення взаємодії між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень у хворих на ЦД 2 типу і АГ з поганою компенсацією гіперглікемії.

ВИСНОВКИ

1. Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з недостатньою і поганою компенсацією щільно корелює зі ступенем нефропатичних і дисліпідемічних порушень. У таких пацієнтів відбувається достовірне зростання рівня альбумінурії, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, підвищення концентрацій сечовини та креатиніну.

2. На тлі поганої компенсації гіперглікемії вміст загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності підвищується на 73,3% ($p < 0,05$), гіпертригліцеридемія удвічі перебільшує контрольні значення. У хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією найбільш істотні кореляційні зв'язки спостерігаються між концентрацією ендотеліну-1 і рівнем мікроальбумінурії ($r = +0,79$), а також вмістом холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($r = +0,81$).

3. Концентрація тромбомодуліну знаходиться в прямій кореляції з мікроальбумінурією ($r = +0,76$), гіперхолестеринемією ($r = +0,80$) і гіпертригліцеридемією ($r = +0,83$), що свідчить про ущільнення взаємодії між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень з мірою зростання гіперглікемії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Терапевт. архив. – 1999. - № 10. – С. 15-20.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 480 с.
6. 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, N 12. – P. 1563-1574.
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. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, N 5. – P. 541-549.
10. 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.
11. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

REFERENCES

1. Alekseev VV, Karpishchenko AI. [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;472. Russian.
2. Ametov AS. [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;704. Russian.
3. Zimin Y. [Arterial hypertension in diabetes mellitus: pathogenesis and treatment characteristics (review)]. Ter. archive. 1999;10:15-20. Russian.
4. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow: Vysshaya shkola, 1990;352. Russian.
5. Dedov II, Shestakova MV, editors. [Diabetes: acute and chronic complications]. Moscow: "Publishing house "Medical Information Agency", 2011;480. Russian.
6. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. Free Rad. Biol. Med. 2003;34(12):1563-74.
7. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. Hypertension. 1997;15(2):55-62.
8. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 1997;10(11):3-10.
9. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009;7(5):541-9.
10. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc. Diabetol. 2013;13:18-24.
11. Xu J, Zou MN. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. Circulation. 2009;13:1266-86.

