

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Перцева Н.О., 2014
УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
В УСЛОВИЯХ ХОРОШЕЙ КОМПЕНСАЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

Н.О. Перцева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
г. Днепропетровск, Украина

Цель исследования заключалась в количественной оценке маркеров эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией при хорошей компенсации гипергликемии и определении их связи с показателями гемодинамики, функции почек и липидного спектра крови. Проведённый анализ показал, что при хорошей компенсации гипергликемии эндотелиальная дисфункция формируется еще до появления клинико-лабораторных признаков нарушения функции почек и дислипидемических расстройств, что сопровождается достоверным нарастанием концентрации эндотелина-1 (более чем в 4 раза) и почти 3-кратным повышением содержания фактора Виллебранда и тромбомодулина по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хорошая компенсация, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Сочетание сахарного диабета (СД) 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В условиях прогнозируемого возрастания числа больных данного контингента поиск оптимальных методов контроля за АГ и сопряженными состояниями представляется особенно актуальным. В современных условиях профилактика микро- и макрососудистых осложнений у этих больных вполне реальна. Она заключается в интенсивном контроле за многими показателями, характеризующими тяжесть течения и повышенный риск развития осложнений (липидные показатели, уровень гликемии, инсулинорезистентность, показатели функции почек и др.), важнейшим из которых является функция эндотелия [6, 7].

При эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением всех регуляторных свойств стенки сосудов, снижается образование NO, активируется

синтез и секреция эндотелина-1, увеличиваются концентрации фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 и тромбомодулина, а также активируются процессы перекисного окисления липидов [2, 4]. Выраженные гемореологические дефекты определяются уже на ранних стадиях диабетической ангиопатии [5]. Современные представления о патогенезе формирования и развития эндотелиальной дисфункции носят фрагментарный характер и касаются влияния отдельных факторов: гиперхолестеринемии, гипергликемии, высокого напряжения гемодинамического сдвига [3, 5]. Кроме того, отсутствует четкое представление о сочетанном влиянии метаболических и гемодинамических факторов на функциональное состояние эндотелия при СД 2 типа в сочетании с АГ. Нуждаются в изучении вопросы, связанные с состоянием функции эндотелия на доклиническом этапе формирования нефропатических и дислипидемических расстройств.

В связи с этим цель данного исследования заключалась в количественной оценке маркеров эндотелиальной функции у больных СД 2 типа с АГ при хорошей компенсации гипергликемии и определении их связи с показателями гемодинамики, функции почек и липидного спектра крови.

Материалы и методы

В исследование было включено 69 пациентов с СД 2 типа и АГ. Критерием включения в работу являлось наличие хорошей компенсации гипергликемии (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до 7%). В основную группу вошли 37 пациентов, в группу сравнения – 32 больных. Контрольную группу составили 28 волонтеров – практически здоровых лиц. По полу, возрасту и индексу массы тела все группы были сопоставимы между собой.

Кроме общеклинических исследований и определения HbA1c, проводили изучение следующих специальных клинко-лабораторных параметров: концентрации эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина; наличие микроальбуминурии (МАУ); скорость клубочковой фильтрации (СКФ); уровни мочевины и креатинина; концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), а также триглицеридов. Клинико-лабораторные исследования проводили в соответствии с рекомендациями фирм-производителей диагностических тест-систем на основе современных принципов лабораторных технологий [1].

При статистической обработке результатов применяли пакеты лицензионных статистических программ STATISTICA 6.1 и SPSS 13.0. При сравнении исследуемых клинических групп по изученным показателям (в зависимости от их типа статистических распределений) использовались парный *t*-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – критерий Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с СД 2 типа и АГ концентрация HbA1c достоверно превышала средний показатель группы контроля на 43,8% и 45,8% соответственно для группы

сравнения и основной группы, однако у всех больных уровень параметра не превышал предел 7%, что свидетельствовало о хорошей компенсации гипергликемии. Среди 69 пациентов данного контингента антигипертензивное действие предшествующей терапии позволило достигнуть целевых значений систолического артериального давления (САД) ниже 130/80 мм.рт.ст. у 49 (71,0%) больных, что существенно не различалось между исследуемыми клиническими группами, причем значения САД (в отличие от диастолического артериального давления (ДАД) позитивно коррелировали с концентрацией гликированного гемоглобина ($r=+0,55$; $p<0,05$).

Это сопровождалось достоверным нарастанием концентраций эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, характеризующих степень эндотелиальной дисфункции (табл. 1). У большинства больных эти три параметра не выходили за пределы референсного диапазона, но существенно превышали средние значения группы контроля. В частности, в обеих группах больных СД 2 типа и АГ концентрация эндотелина-1 более чем 4-кратно превалировала над контрольным уровнем, уровень фактора Виллебранда – почти втрое. Концентрация тромбомодулина в 2,7 раза (группа сравнения) и 2,8 раза (основная группа) превышала соответствующие контрольные значения. Учитывая тот факт, что тромбомодулин в норме надежно связан с мембраной эндотелиальных клеток и практически отсутствует в циркуляции, есть основания интерпретировать его повышение у больных исследуемого контингента (наряду с возрастанием уровней эндотелина-1 и фактора Виллебранда) как свидетельство развитой эндотелиальной дисфункции даже в условиях качественного гликемического контроля.

С помощью корреляционного анализа установлено, что уровни каждого из указанных показателей эндотелиальной дисфункции имели достоверную позитивную связь между собой, а также с концентрацией гликированного гемоглобина (рис. 1). Уровень HbA1c достоверно коррелировал с величинами САД, альбу-

Таблица 1

Состояние клинико-лабораторных параметров в контрольной группе и у больных СД 2 типа с хорошей компенсацией и АГ, $M \pm m$

Параметры	Группа контроля	Группа сравнения	Основная группа
НbA1c (%)	4,61 ± 0,23	6,63 ± 0,32*	6,72 ± 0,38*
САД (мм.рт.ст.)	122,5 ± 6,9	132,9 ± 9,5	136,1 ± 6,1
ДАД (мм.рт.ст.)	75,2 ± 7,8	75,1 ± 6,3	77,9 ± 5,8
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,19 ± 0,06	0,82 ± 0,11*	0,80 ± 0,04*
Фактор Виллебранда (ед/мл)	0,63 ± 0,09	1,84 ± 0,11*	1,80 ± 0,13*
Тромбомодулин (нг/мл)	2,62 ± 0,48	7,19 ± 0,94*	7,43 ± 1,07*
Гемоглобин (г/л)	141,2 ± 12,7	137,4 ± 9,6	134,1 ± 10,8
Уровень альбуминурии (мг/л)	8,1 ± 1,3	26,2 ± 4,1*	28,9 ± 3,7*
СКФ (мл/хв)	98,1 ± 10,8	93,5 ± 6,1	91,5 ± 5,4
Мочевина (ммоль/л)	5,62 ± 0,96	5,78 ± 0,86	5,80 ± 0,74
Креатинин (ммоль/л)	63,2 ± 8,8	76,5 ± 9,4	76,1 ± 8,3
Общий холестерин (ммоль/л)	4,10 ± 0,62	5,64 ± 0,80	5,74 ± 0,73
ЛПВП (ммоль/л)	1,61 ± 0,35	1,32 ± 0,41	1,33 ± 0,47
ЛПНП (ммоль/л)	2,10 ± 0,41	3,32 ± 0,52*	3,46 ± 0,49*
Триглицериды (ммоль/л)	1,39 ± 0,18	1,98 ± 0,46	2,14 ± 0,59

Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$)

минурии, концентрацией ЛПНП. Также прямая корреляционная связь обнаруживалась между содержанием эндотелина-1 и тромбомодулина с величинами САД, что отражает тесную патогенетическую взаимосвязь между характером повреждения эндотелия и эффективностью предшествующей антигипертензивной терапии у данного контингента больных со стажем АГ 10,1±1,9 лет в группе сравнения и 13,2±2,1 лет в основной клинической группе.

Клинико-лабораторные данные, характеризующие функцию почек у пациентов с СД 2 типа и АГ, существенно не различались между двумя исследуемыми клиническими группами, однако свидетельствовали о начальных нефропатических изменениях у данных больных. В частности, МАУ наблюдалась у 24 (34,8%) пациентов, а средний уровень альбуминурии в 3,2 раза (группа сравнения) и в 3,6 раза (основная группа) превышал контрольные значения. Макроальбуминурия не зафиксирована ни у одного больного. СКФ колебалась в пределах нормы в обеих клинических группах. Концентрация мочевины и креатинина, широко варьируя, у большинства больных не превышали верхней границы референсного интервала.

По результатам корреляционного анализа, между показателями функции почек отмечались существенные прямые связи: уровень альбуминурии коррелировал с концентрациями мочевины (+0,71; $p < 0,05$) и креатинина в крови (+0,55; $p < 0,05$), однако не проявлял существенной взаимосвязи с СКФ, что, на наш взгляд, связано с полифакторностью формирования фильтрационной функции почек у больных с АГ. Подтверждением этого предположения было отсутствие достоверных корреляций показателей СКФ с большинством других изученных клинико-лабораторных параметров, за исключением обратной связи с концентрацией фактора Виллебранда (-0,60; $p < 0,05$).

Особого внимания заслуживает наличие наиболее тесных связей между величинами альбуминурии и уровнем гликированного гемоглобина ($r = +0,76$; $p < 0,05$), концентрациями эндотелина-1 ($r = +0,66$; $p < 0,05$) и фактора Виллебранда ($r = +0,59$; $p < 0,05$). Учитывая то, что альбуминурия достигала уровня 20 мг/л лишь у 34,8% больных с хорошей компенсацией гликемии, четкая корреляция данного параметра с маркерами эндотелиальной дисфункции указывает на его роль не только как показателя функции

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметры
+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. Корреляционная матрица клинично-лабораторных параметров у больных СД 2 типа с хорошей компенсацией и АГ. Перечень параметров: 1 – HbA1c; 2 – САД; 3 – ДАД; 4 – эндотелин-1; 5 – фактор Виллебранда; 6 – тромбомодулин; 7 – гемоглобин; 8 – уровень альбуминурии; 9 – СКФ; 10 – мочевина; 11 – креатинин; 12 – общий холестерин; 13 – ЛПВП; 14 – ЛПНП; 15 – триглицериды. Жирным шрифтом приведены статистически значимые коэффициенты линейной корреляции ($p < 0,05$)

почек, но и как чувствительного индикатора повреждения эндотелия в условиях качественного контроля гликемии у данных пациентов.

Анализ липидемического профиля не обнаружил значительных статистически значимых отличий у пациентов с СД 2 типа с хорошей компенсацией и АГ от средних значений контрольной группы, за исключением уровня холестерина ЛПНП: повышение параметра на 58,1% ($p < 0,05$) в группе сравнения и на 64,8% ($p < 0,05$) у пациентов основной группы. Однако следует заметить, что у большинства обследуемых наблюдалась тенденция к росту концентрации общего холестерина выше целевых значений, предполагаемых рекомендациями ESC (2007), а также повышение степени гипертриглицеридемии на фоне снижения концентрации холестерина ЛПВП.

Результаты корреляционного анали-

за выявили достоверную положительную связь содержания общего холестерина с холестерином ЛПНП, обратную корреляцию – с холестерином ЛПВП. Также тесная отрицательная связь наблюдалась между концентрациями холестерина ЛПВП и ЛПНП ($r = -0,68$; $p < 0,05$); значительная положительная корреляция связывала эти оба параметра с уровнем гипертриглицеридемии, отражая атерогенную триаду дислипидемии у больных СД 2 типа. Обращало на себя внимание существование значительной корреляции между параметрами липидного обмена и показателями эндотелиальной дисфункции – повышенными уровнями эндотелина-1 и тромбомодулина. Учитывая роль эндотелина-1 как одного из наиболее мощных вазоконстрикторов, а также значение тромбомодулина в реализации патологических последствий эндотелиаль-

ной дисфункции, можно сделать предположение о взаимной инициации патогенетических механизмов нарастания дислипидемии у пациентов с АГ даже при хорошей компенсации гипергликемии. Это предположение подтверждалось наличием достоверной корреляционной связи между концентрацией холестерина ЛПНП и уровнем HbA1c у больных группы сравнения ($r=+0,55$) и у пациентов основной группы ($r=+0,55$).

Выводы

У больных СД 2 типа и АГ с хорошей компенсацией гипергликемии эндотелиальная функция испытывает существенное повреждение еще до появления клинико-лабораторных признаков нарушения функции почек и дислипидемических расстройств, что сопровождается достоверным нарастанием концентрации эндотелина-1 (более чем в 4 раза) и почти 3-кратным повышением содержания фактора Виллебранда и тромбомодулина по сравнению с контрольной группой. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции коррелирует с показателями функции почек и липидного профиля крови даже в том случае, если они не выходят за рамки референсных границ.

Литература

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагно-

стике: в 2-х т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.

2. Состояние эндотелиальной функции у подростков с ожирением / Е.И. Ройтман [и др.] // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию клинических кафедр ИМО НовГУ (27 июня 2009 г.). – Новосибирск, 2009. – С. 167-170.
3. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, №12. – P. 1563-1574.
4. Lusher T. F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10 (Suppl. 11). – P. 3-10.
5. 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, №5. – P. 541-549.
6. Prasad A. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition / A. Prasad, S. Husain // Circulation. – 1996. – Vol. 94 (Suppl. 1). – P. 51-61.
7. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323. – P. 27-36.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN GOOD COMPENSATION OF HYPERGLYCEMIA

N.O. Pertseva

The purpose of this study was to quantify markers of endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2 with arterial hypertension in good compensation of hyperglycemia and determining their relation to hemodynamics, renal function and lipid profile. The analysis showed that with good compensation of hyperglycemia endothelial dysfunction is formed before the appearance of clinical and laboratory signs of renal dysfunction and dyslipidemic disorders, accompanied by significant increase in the concentration of endothelin-1 (more than 4 times) and nearly 3-fold increase in the content of von Willebrand factor and thrombomodulin compared with the control group.

Keywords: *diabetes mellitus type 2, good compensation, arterial hypertension, endothelial dysfunction.*

Перцева Н.О. – доц. кафедры госпитальной терапии №2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина.

E-mail: npertseva@dsma.dp.ua.