

# ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

В.П. Денисенко

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, гемодинаміка, лікування.

Тривалість життя хворих на цукровий діабет (ЦД) зросла у кілька разів. Та водночас з'явилася нова проблема — проблема судинних ускладнень [1, 4, 9, 10]. Розвиток діабетичної нефропатії (ДН) в більшості випадків призводить до формування хронічної ниркової недостатності [5, 6].

У літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі цукрового діабету вже дістав назву «діабетичне серце» [1, 4].

Значних змін у міру прогресування ДН зазнає судинна система головного мозку, клінічним виявом яких є енцефалопатія, що може закінчуватися церебральними катастрофами [7, 10].

Завдання медикаментозного лікування при ДН і нефрогенній артеріальній гіпертензії (АГ) полягає не лише в зменшенні системного артеріального тиску, а й у забезпеченні адекватного кровотоку в головних органах-мішенях [2, 3, 7, 11, 12], що може істотно зменшити ризик судинних ускладнень.

Мета роботи — з'ясувати зміни судинної системи головних органів-мішеней, а саме серця, нирок та головного мозку, у хворих на прогресуючу ДН у взаємозв'язку та під впливом антигіпертензивної органопротекторної терапії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 360 хворих на ЦД з ДН I—V стадії за класифікацією С.Е. Mogensen (1983), середній вік —  $(53,4 \pm 6,1)$  року. Групу порівняння становили 80 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II і III стадій відповідного віку. До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб віком  $(26,2 \pm 3,4)$  року.

Серцеву гемодинаміку вивчали методом кількісної ехокардіографії з розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за L. Teicholz et al. (1972). Оцінювали такі показники: кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, індекс маси міокарда (ІММ), фракцію викиду (ФВ), індекс жорсткості міокарда лівого шлуночка (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка. Для оцінення діастолічної функції лівого шлуночка у всіх хворих вивчали трансмітральний кровотік методом імпульсної доплерехокардіографії. Визначали

відношення  $V_e/V_a$  (де  $V_e$  — максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а  $V_a$  — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення), час уповільнення періоду раннього наповнення ( $T_{упов.}$ ), час ізоводемичного розслаблення (IVRT) та кінцеводіастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ).

Функціональний стан нирок визначали за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта. Нирковий кровотік вивчали за допомогою методу доплерографії. Із кількісних характеристик ренального кровотоку ми використовували індекс резистентності (RI), який відображає стан стінки судин та їхню еластичність і ступінь опору [2, 9]. Показник обчислювали за формулою:

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$$

де  $V_{max}$  — максимальна швидкість артеріального потоку, мм/с,  $V_{min}$  — кінцева діастолічна швидкість артеріального потоку, мм/с.

Церебральну гемодинаміку вивчали за допомогою транскраніальної доплерехографії, оцінювали стан кровотоку за основними екстра- та інтракраніальними артеріями.

Терапію проводили з використанням інгібіторів АПФ (ІАПФ) лізиноприлу і периндоприлу та антагоніста рецепторів до ангіотензину II (АРА) лосартану як у монотерапії та і в комбінації. Спостерігали за хворими на менше одного року.

Результати дослідження оброблено методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних статистичних програм Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз стану кардіальної гемодинаміки до лікування показав, що у хворих із ДН передусім уже на початкових етапах визначається вірогідно більша величина ІЖМ порівняно з групою пацієнтів із гіпертонічною хворобою (на 5,1 %) та контрольними значеннями (на 20,6 %) (табл. 1). Наступною в часі зміною стану кардіальної гемодинаміки є істотне порушення діастолічної функції ЛШ саме за рахунок підвищення ІЖМ. На цю закономірність вказує характер змін профілю трансмітрального кро-

Таблиця 1. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ДН, ГХ і контрольної групи в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 80)	Діабетична нефропатія до лікування (n = 360)	У динаміці лікування лозартаном протягом року (n = 42)	У динаміці лікування ІАПФ протягом року (n = 76)
ҚДО, мл	126,865 ± 3,426	137,416 ± 5,037	143,600 ± 3,310	141,328 ± 3,335	140,342 ± 2,089
КСО, мл	42,641 ± 2,655	57,471 ± 5,978*	73,981 ± 5,626#	70,124 ± 4,154	71,236 ± 4,247
МШП, см	0,87 ± 0,03	1,21 ± 0,02*	1,14 ± 0,01*	1,04 ± 0,02	1,09 ± 0,02
ЗСЛШ, см	0,88 ± 0,02	1,18 ± 0,01*	1,13 ± 0,05*	1,10 ± 0,03	1,12 ± 0,04
ІММ, ум.од.	94,44 ± 11,6	176,7 ± 27,2*	157,5 ± 35,5*	124,6 ± 18,8&	128,2 ± 32,2&
ҚДТ, мм рт. ст.	8,628 ± 0,257	10,659 ± 0,487*	11,831 ± 0,619*	10,348 ± 0,633	10,734 ± 0,534
ФВ, %	66,389 ± 1,736	58,137 ± 2,109	48,481 ± 2,529*	50,142 ± 4,243	49,523 ± 3,347
ІЖМ, ум.од.	6,8 ± 0,3	7,8 ± 0,1	8,2 ± 0,2*	8,498 ± 0,3	8,576 ± 0,3
ТНЛШ, мм рт. ст.	12,154 ± 0,451	15,461 ± 0,790	17,954 ± 0,348	15,247 ± 0,321	16,666 ± 0,534
Ve:Va, ум.од.	1,477 ± 0,058	1,193 ± 0,052*	0,919 ± 0,059#	1,193 ± 0,052&	1,123 ± 0,036&
T <sub>упов.</sub> , мс	0,139 ± 0,006	0,175 ± 0,008*	0,205 ± 0,007#	0,171 ± 0,007&	0,175 ± 0,008*
IVRT, мс	0,074 ± 0,002	0,093 ± 0,004	0,109 ± 0,005	0,092 ± 0,006	0,093 ± 0,004

Примітка. \* Вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ );

# Вірогідність відмінностей порівняно з показниками при ГХ ( $p < 0,05$ ).

& Вірогідність відмінностей порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

вотоку: вірогідно менше значення співвідношення Ve:Va, ніж у хворих на АГ та в контрольній групі, значно більша тривалість часу сповільнення ранньодіастолічного потоку та періоду ізволюмічного розслаблення. Дослідження також продемонструвало, що при ДН значимо підвищується кінцеводіастолічний тиск ЛШ, а також тиск наповнення ЛШ.

На такому тлі вже на ранніх стадіях діабетичної нефропатії (ДН I—II стадії), зокрема і в пацієнтів без АГ, формується гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, яка швидко прогресує в разі гіпертензії.

Із III стадії у хворих на ДН виявляється прогресуюча дилатація лівих відділів серця. Величина КСО ЛШ у пацієнтів із ДН є найбільшою серед обстежених.

У хворих на ДН порушується систолічна функція лівого шлуночка. Так, фракція викиду ЛШ на 27,0 % нижча порівняно з контрольною групою, та на 16,6 % менша ніж у хворих з гіпертонічною хворобою ( $p < 0,001$ ).

Аналіз підгруп пацієнтів із ДН демонструє прогресуюче збільшення ҚДО і КСО та зменшення

ФВ, залежне від стадії нефропатії та тривалості хвороби [1].

Для визначення стану нирок і контролю лікування хворих на ДН та АГ з-поміж ряду показників судинного кровотоку ми обрали коефіцієнт RI, оскільки він найменше залежить від показників центральної гемодинаміки, не залежить від функціонального звуження судин, зумовлених активністю ренін-ангіотензинової системи, і це практично єдиний із показників ниркового кровотоку, який змінювався вже через 7—10 діб від початку лікування. Різні дослідники дають показники норми RI, які дещо відрізняються. Ми взяли за норму RI  $0,61 \pm 0,06$  [8], яку верифіковано в достатній кількості спостережень.

Встановлено прогресуюче підвищення RI в міру прогресування ДН від нормальних значень до величин, що більше ніж у 3 рази перевищують цей показник ( $p < 0,01$ ) при ДН від III стадії (табл. 2). При цьому величина коефіцієнта істотно не залежала від абсолютних значень артеріального тиску, але на рівень RI впливав сам факт наявності АГ.

Таблиця 2. Індекс резистентності судин нирок у хворих на діабетичну нефропатію в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

RI	Контроль (n = 20)	ДН I (n = 48)	ДН II (n = 46)	ДН III (n = 54)
До лікування	0,58 ± 0,06	0,88 ± 0,05	1,22 ± 0,07*	1,54 ± 0,08*
Через 2 тиж лікування	—	0,78 ± 0,05	0,81 ± 0,05#	1,12 ± 0,09#

Примітка. \* Вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

# Вірогідність відмінностей порівняно з відповідними даними до лікування ( $p < 0,05$ ).

Найбільш значущий показник функціонального стану нирок — ШКФ (табл. 3), компенсаторно зростає при початкових стадіях ДН і вірогідно знижується в міру зростання стадії хвороби. Не виявлено суттєвої (кореляційно доведеної) залежності ШКФ від величини RI та від рівня артеріального тиску, що вказує на поліфакторність формування ШКФ, нирковий кровотік у якому є лише одним, можливо, і не найвизначальнішим чинником.

У хворих на ДН із різними стадіями дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) вивчено стан церебральної гемодинаміки. Привертає увагу доволі ранній розвиток анатомічних змін судин головного мозку. Дослідження внутрішньої сонної артерії (ВСА) і хребетної артерії (ХА) в екстракраніальних відділах показало, що у хворих із ДЕ I стадії, яка асоціювалася із ДН I—II стадії (86 пацієнтів), переважно були ізольовані ураження ВСА (34 % хворих) або ХА (27 %). В усіх випадках стенози не перевищували 50 %, отже, були гемодинамічно незначними. Відповідно у внутрішньочерепних артеріях не виявлявся дефіцит лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) порівняно з параметрами вікової норми. Дослідження колатерального кровотоку (КК) у пацієнтів із ДЕ I стадії показало у 32 % випадків функціонування передньої з'єднувальної артерії (ПЗА) в один бік, у 22 % випадків у два боки, у 24 % — функціонування задньої з'єднувальної артерії (ЗЗА).

У хворих із ДЕ II стадії, що асоціювалася з ДН II—III стадії, виявлялося переважання спільного ураження ВСА і ХА (54 %) над ізольованим ураженням ВСА (14 %) і ХА (25 %). У структурі уражень визначалося зростання ролі гемодинамічно значущих стенозів і оклюзій. Величина ЛШК у внутрішньочерепних судинах корелювала із мірою функціонування КК. При функціонуванні ПЗА у 45 % випадків спостерігалось зниження ЛШК у середній мозковій артерії (СМА) на боці ураження, від 25 до 35 %, одночасно підвищувалася ЛШК по обох передніх мозкових артеріях (ПМА). За нефункціонування ПЗА рівнозначне зниження ЛШК у СМА виявлялося у 69 % хворих. У разі двобічного ураження ВСА спостерігалось функціонування ЗЗА, що супроводжувалося помірним підвищенням ЛШК в ЗМА і основній артерії (ОА).

У всіх хворих із ДЕ III стадії, яка асоціювалася з ДН III—V стадії, реєстрували гемодинамічно значущі ураження ВСА в поєднанні зі стенозами ХА. У внутрішньочерепних судинах виявлялося значне зниження ЛШК, найістотніше в СМА. При ДЕ III стадії

не було перетоку по ПЗА в обидва боки, і лише у 8 % випадків перетік здійснювався в один бік, що свідчило про недостатність внутрішньочерепної компенсації, що зумовлено не тільки кількістю уражень екстракраніальних відділів артерій, а й змінами інтракраніальних судин. Аналіз темпів розвитку ДЕ засвідчив, що зміни церебральної гемодинаміки при ЦД розвиваються за типом атеросклеротичної енцефалопатії, але на відміну від неї більше виражені ( $p < 0,05$ ) і характеризуються значно вищим коефіцієнтом прогресування (3:1 за Е. Frindler) [11].

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що є стійкі прямі кореляційні зв'язки між прогресуванням ДН, ступенем ремоделювання серця, особливо показниками ІЖМ, КДО та ФВ. Істотну пряму кореляцію виявлено між стадією ДН та рівнем RI, пряму кореляцію — між стадіями ДН та різними стадіями ДЕ, стійку зворотну кореляцію — між прогресуванням ДН та зниженням величини ЛШК внутрішньомозковими артеріями. Водночас кореляція між вираженням змін судинного русла органів-мішеней та величиною АТ була значно меншою, а значимих взаємозв'язків між параметрами церебрального та кардіального кровотоку не виявлено.

Аналіз ефективності лікування пацієнтів із ДН та помірною АГ ІАПФ і АРА виявив, що частота досягнення цільового АТ через 1 рік лікування ІАПФ становила 76 %, через 1 рік лікування лосартаном — 78 %. Та слід зазначити, що частину хворих без серцевої недостатності (26 %) лікували комбінацією препаратів, що дало підвищити ефективність терапії до 88 %.

Визначено суттєвий кардіопротекторний ефект терапії протягом 1 року спостереження за хворими (табл. 1). З наведених даних випливає здатність препаратів викликати регресію ГЛШ, про що свідчить вірогідне зниження ІММ та істотне зменшення товщини міокарда ЛШ. Окрім того, виходячи з параметрів трансмітрального кровотоку, в більшості пацієнтів (48 %) нормалізується діастолічна функція міокарда. Дослідження показало також зниження кінцевого діастолічного тиску ЛШ на 9—10,0 %, а також тиску наповнення ЛШ — на 14—15 %. Слід зазначити, що аналогічна терапія у хворих на АГ дає вираженіший результат, як за гіпотензивною дією ( $p < 0,05$ ), так і за впливом на кардіокінетику.

Особливий інтерес викликає ІЖМ, який у цієї категорії хворих не змінювався, що свідчить про його незалежне існування від активності ренін-ангіотензинової системи на відміну від інших показників.

Таблиця 3. Швидкість клубочкової фільтрації у хворих на діабетичну нефропатію до та після лікування ( $M \pm m$ ), мл/хв

Контроль (n = 20)	ДН I—II (n = 126)		ДН III—IV (n = 144)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
126 ± 12	174 ± 24*	136 ± 9#	78 ± 11*	106 ± 12#

Примітка. \* Вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

# Вірогідність відмінностей порівняно з відповідними даними до лікування ( $p < 0,05$ ).

Не піддавався медикаментозній корекції ІЖМ, що вказує на незалежність цього параметра від стану ренін-ангіотензинової системи.

Під час вивчення стану нирок простежувався односторонній нефропротекторний ефект терапії, який виявлявся нормалізацією ШКФ (табл. 3). У процесі антигіпертензивної та нефропротекторної терапії RI може змінюватися в доволі широкому діапазоні вже через 5—7 діб від початку лікування, досягаючи вірогідних значень через 2—4 тиж, що збігається з термінами стаціонарного спостереження (табл. 2).

У дослідженні встановлено, що досягнення цільових значень АТ не завжди збігається зі зниженням RI. У 15 % обстежених після досягнення АТ цільових значень RI зменшувався менше ніж на 10 %, а інколи навіть зростає. Динамічне спостереження за цією категорією хворих продемонструвало прогресування ДН, що свідчило про недостатню нефропротекторну дію лікарських засобів та зростання ризику і потребувало модифікації лікування цих пацієнтів.

У динаміці лікування не визначено значимого церебропротективного ефекту застосованих препаратів. Невірогідне підвищення ЛШК по мозкових артеріях залежало лише від рівня АТ.

## ВИСНОВКИ

Для хворих на ДН характерно: підвищення жорсткості міокарда, суттєва діастолічна дисфункція міокарда, подальший розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та ранній розвиток дилатації порожнин серця і зниження його інотропної функції.

ІЖМ не змінюється в динаміці тривалої терапії, що свідчить про формування жорсткості міокардіального каркаса без участі ренін-ангіотензинової системи.

Нирковий кровотік при ДН прогресивно погіршується за рахунок зростання RI, але не корелює з рівнем клубочкової фільтрації.

У хворих на ДН встановлено швидкопрогресуючі зміни судин головного мозку та розвиток ДЕ, асоційовані зі стадією нефропатії.

Терапія протягом року оптимізує анатомію міокарда, стан кардіальної кінетики та ренальний кровотік, та істотно не впливає на церебральну гемодинаміку. Рівень ефективності вивчених лікарських засобів приблизно однаковий, проте комбінована терапія, судячи з річної тенденції, дає кращі результати за монотерапією.

Перспективним для подальшого дослідження є пошук комбінацій гіпотензивних препаратів, які б змогли зменшити жорсткість міокарда та поліпшити церебральний кровотік.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Денисенко В.П. Гемодинаміка у хворих на діабетичну нефропатію // Укр. терапев. журн.— 2005.— № 3.— С. 58—61.
2. Добрынина М.В. Состояние почечной гемодинамики (по данным доплерографии) у детей с гломерулонефритом, осложненным артериальной гипертензией // Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2007.— № 1.— С. 30—36.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. Лечение артериальной гипертензии при паренхиматозных заболеваниях почек // Здоров'я України.— 2004.— № 6 (91).— С. 28—29.
4. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.— К.: Здоров'я, 2002.— 320 с.
5. Иванов Д.Д. Диабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // Ліки України.— 2002.— № 6 (59).— С. 6—8.
6. Иванов Д.Д. Диабетическая болезнь почек // Клиническая практика.— 2008.— № 3 (24).— С. 86—88.

7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.— К., 2008.— 80 с.

8. Точий И.И. Эпителиально-мезенхимальная трансформация — фактор развития фиброза при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа — результат дефицита eNOS и механического стресса // Внутрішня медицина.— 2007.— № 6.— С. 30—36.

9. Цветовая дуплексная сонография: Практическое руководство / Под ред. М. Хофера.— М.: Медицинская литература, 2007.— 108 с.

10. Bahlmann F.H., De Groot K., Mueller O. Stimulation of endothelial progenitor cells. New putative therapeutic effects of angiotensin II receptor antagonist // Hypertension.— 2005.— Vol. 45 — P. 526—529.

11. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // Am. J. Kidney Dis.— 2003.— Vol. 41.— P. 1—9.

12. Rafii S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration // Nat. Med.— 2003.— Vol. 9.— P. 702—712.

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

В.П. Денисенко

Обследовано 20 здоровых лиц, 80 — больных гипертонической болезнью и 360 — с диабетической нефропатией. У пациентов изучена кардиальная, почечная и церебральная гемодинамика в процессе лечения. Анализ полученных результатов показал, что при диабетической нефропатии происходит существенное ремоделирование сосудистой системы изученных органов-мишеней. Со стороны сердца уже на начальных этапах повы-

шается уровень жесткости миокарда и развивается гипертрофия левого желудочка сердца. На этом фоне достаточно быстро формируются нарушения диастолической и систолической функций сердца. Отмечено выраженное повышение резистентности сосудов почек на фоне изменения показателей функциональной активности мочевыделительной системы. Со стороны головного мозга установлено быстро прогрессирующее развитие стенозов и окклюзий сосудистого русла. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II положительно действуют на процессы ремоделирования сердца, улучшают перфузию почек, но существенно не влияют на церебральный кровоток.

## FEATURES OF REMODELING OF VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

V.P. Denisenko

20 healthy persons, 80 patients with hypertension and 360 patients with diabetic nephropathy were surveyed. Cardial, renal and cerebral hemodynamics in the progress of treatment of these patients was studied. The analysis of the results has shown that essential remodeling of the vascular system of the target members under study occurs in case of diabetic nephropathy. As for the heart, the hardness of the myocardium increases and the hypertrophy of the left ventricle develops as early as at the initial stages. At this background, the infringements of diastolic and systolic functions of the heart quickly develop. The expressed increase of the resistance of kidney vessels at the background of change of parameters of urinary system functional activity was marked. As for the brain, rapidly progressing stenoses and occlusions of the vascular bed were registered. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors antagonists produce positive effect on the processes of heart remodeling, improve kidney perfusion but have no essential impact on the cerebral blood flow.