

Перцева Н.О., Чуб Д.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на цукровий діабет залежно від ендотеліальної дисфункції

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(2):131-137. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130556

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) — захворювання, що супроводжується оксидативним стресом, хронічним неспецифічним запаленням, пошкодженням судинної стінки, ендотеліальною дисфункцією. Особливістю перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД є більш раннє формування діабетичної хвороби нирок (ДХН). Сьогодні здійснюється пошук маркерів ендотеліальної дисфункції, що дозволять виявляти ДХН на ранніх стадіях, коли зміни в нирках потенційно оборотні. **Метою** роботи було дослідити показники добового профілю артеріального тиску у хворих на ЦД та визначити їх взаємозв'язки з показниками швидкості клубочкової фільтрації й ендотеліальної функції за рівнем показників TGF- β , (transforming growth factor beta-1 — трансформуючий фактор росту бета-1) та VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 — васкулярна молекула судинної адгезії 1). **Матеріали та методи.** У дослідження включені 124 хворі на ЦД, із них 66 пацієнтів із ЦД 1-го типу, 58 — із ЦД 2-го типу. **Результати.** Рівні показників ендотеліальної функції TGF- β , та VCAM-1 у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів кількісно залежали від показника швидкості клубочкової фільтрації. Між показниками ендотеліальної функції TGF- β , VCAM-1 та показниками добового моніторингу артеріального тиску виявлені сильні та середньої сили кореляційні зв'язки, у зв'язку з чим комплекс показників добового моніторингу артеріального тиску та наявність ендотеліальної дисфункції можна вважати ранніми ознаками прогресування ДХН. **Висновки.** Для добового профілю артеріального тиску у хворих на ЦД на ранніх стадіях діабетичної нефропатії характерне вірогідне порушення циркадних ритмів. Недостатнє нічне зниження артеріального тиску у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу характеризує наявність прогресування діабетичної нефропатії за показниками добового індексу артеріального тиску.

Ключові слова: діабетична хвороба нирок; маркери ендотеліальної дисфункції; швидкість клубочкової фільтрації; добове моніторування артеріального тиску

Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри ендокринології «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях», державний реєстраційний номер 0116 U004964. Шифр ІН 02.16.

Вступ

Сьогодні цукровий діабет (ЦД) розглядається як захворювання, що супроводжується оксидативним стресом, хронічним неспецифічним запаленням, пошкодженням судинної стінки, ендотеліальною дисфункцією (ЕД). ЦД найчастіше супроводжується наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), що поясню-

ється спільними патогенетичними механізмами розвитку — інсулінорезистентністю (ІР) і пов'язаною з нею гіперінсулінемією. Сполучною ланкою між ІР і кардіоваскулярними захворюваннями розглядається ЕД [1]. Особливістю перебігу АГ у хворих на ЦД є більш раннє формування діабетичної хвороби нирок (ДХН) — невід'ємного компонента кардіоренального континууму, що визначає взаємозалежність патологічних процесів серцево-судинної системи і нирок [2].

Сьогодні золотим стандартом діагностики діабетичної нефропатії (ДН) є визначення альбумінурії (АУ). Проте початкові структурні і функціональні

порушення, що розвиваються задовго до проявів АУ, залишаються невизначеними. Відомо, що поява АУ свідчить про наявність склерозу 20–25 % нефронів, а прогресування до стадії протеїнурії — про втрату від 50 до 70 % клубочків нирок [3]. Такі зміни свідчать про необоротне ураження нирок, коли ефективність терапії вкрай обмежена, і прогресивне зниження фільтраційної функції стає неминучим. Доклінічна діагностика ДН, а отже, можливість призначення патогенетичної терапії та уповільнення прогресування патології нирок залишаються надзвичайно актуальною проблемою. Сьогодні ведеться пошук маркерів ЕД, що дозволять виявляти ДН на ранніх стадіях, коли зміни в нирках потенційно оборотні.

TGF- β_1 (transforming growth factor beta-1 — трансформуючий фактор росту бета-1) розглядається як один із ключових медіаторів пошкодження нирок. У дослідженнях доведено, що TGF- β_1 є важливим медіатором у розвитку хронічних захворювань нирок, які характеризуються накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) у клубочках (гломерулярний фіброз, гломерулосклероз) та трубчастому інтерстиції (тубулоінтерстиційний фіброз) [4, 5]. Гломерулосклероз — основна причина зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), і всі три основні типи клубочкових клітин (подоцити або вісцеральні епітеліальні клітини, мезангіальні й ендотеліальні клітини) беруть участь у фіброгенному процесі. Дія TGF- β_1 обумовлена подоцитопенією, спричиненою апоптозом подоцитів та їх відшаруванням від основи клубочкової мембрани, гіпертрофією мезангіальних клітин, епітеліально-мезенхімальною трансформацією з утворенням гломерулярних міофібробластів, які є основним джерелом ПКМ.

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 — васкулярна молекула судинної адгезії 1) опосередковує адгезію циркулюючих лейкоцитів (не належать до нейтрофілів), моноцитів, еозинофілів, базофілів до ендотелію з подальшою трансендотеліальною міграцією. ЕД — один із найперших етапів атерогенезу, а VCAM-1 розглядається як ранній маркер розвитку атеросклерозу [6]. На думку S. Blankenberg і співавт., VCAM-1 — вірогідний показник високого ризику смертності від серцево-судинних захворювань [7]. Підвищений рівень VCAM-1 асоціюється не тільки з коронарним атеросклерозом, а й з поширеним атеросклеротичним ураженням судин. Доведено, що підвищений рівень VCAM-1 належить до предикторів розвитку хронічної ниркової недостатності у хворих на ЦД 1-го типу [8]. Розвиток хронічної ниркової недостатності передбачає наявність та прогресування АГ. Згідно з багатоцентровими дослідженнями успішний контроль АТ на рівні, що не перевищує 130/80 мм рт.ст., дозволяє уникнути швидкого прогресування судинних ускладнень ЦД і продовжити життя пацієнта.

Отже, необхідність вивчення змін показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на ЦД залежно від вираженості ЕД обумовлена можливістю виявлення їх тісного взаємозв'язку та використанням як предикторів прогресування ДХН.

Мета роботи: дослідити показники добового профілю артеріального тиску у хворих на цукровий діабет та визначити їх взаємозв'язки з показниками швидкості клубочкової фільтрації та ендотеліальної функції.

Матеріали та методи

У дослідження включено 124 хворі на ЦД, із них 66 хворих на ЦД 1-го типу, 58 — на ЦД 2-го типу. Набір проводили в ендокринологічному відділенні ВСП «Клініка медичної академії» (м. Дніпро) у 2016–2017 рр. Серед хворих було 68 жінок і 56 чоловіків віком від 18 до 64 ($33,0 \pm 5,6$) років. Анамнез ЦД — від 3,5 до 25 ($12,0 \pm 6,3$) років. Хворі були розподілені на три групи залежно від ШКФ: група 1 — ШКФ 90 мл/хв/1,73 м² та вище; група 2 — ШКФ 89–60 мл/хв/1,73 м²; група 3 — ШКФ 59–45 мл/хв/1,73 м². У кожній групі виділено дві підгрупи: підгрупа 1 — хворі на ЦД 1-го типу, підгрупа 2 — хворі на ЦД 2-го типу. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, які істотно не відрізнялися за віковими і статевими характеристиками від хворих груп дослідження, що дозволило коректно їх порівнювати за іншими параметрами.

Клініко-лабораторне дослідження включало: визначення рівня креатиніну в сироватці крові за допомогою набору «СпайнЛаб» (Україна), ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Ендотеліальну функцію визначали за показниками TGF- β_1 та VCAM-1 на базі діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) за допомогою наборів реактивів виробництва Bender Medsystems та BCM Diagnostics.

ДМАТ здійснювали за допомогою портативного автоматичного монітора «ВАТ41-2» (Україна). Дослідження починалося о 10-й годині ранку і закінчувалося через добу, АТ вимірювали з 10-ї до 23-ї години і з 7-ї до 10-ї години наступного дня кожні 15 хвилин, а з 23-ї до 7-ї години — кожні 30 хв. Для аналізу добового профілю АТ використовували показники: середні значення систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) за 24 години, за день і ніч; для кількісного визначення навантаження тиском — індекси часу САТ (ІЧ гіперСАТ, ІЧ гіпоСАТ), і ДАТ (ІЧ гіперДАТ, ІЧ гіпоДАТ); добовий індекс АТ (ДІАТ) (відсоткове відношення різниці середнього АТ вдень і вночі до середнього АТ вдень). При розрахунку добового індексу використовували індивідуальні часові рамки «день — ніч». При розрахунку показників навантаження тиском за верхню межу норми в денний час брали 140/90 мм рт.ст., у нічний — 120/80 мм рт.ст.

Дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) із програмною надбудовою AtteStat та програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний

№ AGAR909E415822FA). Для описання вибіркового ненормального розподілення кількісних ознак використовували медіану (Me) й інтерквартильний розмах (25 %; 75 %); для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками — кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Коефіцієнт кореляції в діапазоні $0,7 \leq |\rho| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ — на зв'язок середньої сили; $0 < |\rho| < 0,3$ — на слабкий кореляційний зв'язок [9].

Результати

Хворі усіх груп дослідження порівняно з групою контролю мали вірогідно ($p < 0,05$) вищі показники рівнів білків TGF- β_1 та VCAM-1, що свідчить про наявність у них дисфункції ендотелію. Результати дослідження стану показників ЕД у хворих груп дослідження залежно від ШКФ наведені в табл. 1.

У всіх групах дослідження TGF- β_1 та VCAM-1 були вищими в середньому в 1,3 та 1,21 раза відповідно в підгрупах ЦД 2-го типу, що свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію в цих хворих. Кількісно TGF- β_1 та VCAM-1 збільшувались при зниженні ШКФ незалежно від типу ЦД. Так, у підгрупі з ЦД 1-го типу TGF- β_1 був вищим на 57,0 % у другій групі і на 78,7 % — у третій групі порівняно з групою 1. У підгрупі ЦД 2-го типу TGF- β_1 у другій групі був вищим на 30 % і на 64,2 % — у третій групі порівняно з групою 1. У підгрупі ЦД 1-го типу VCAM-1 у другій групі був вищим на 16,2 % і на 46,2 % — у третій групі порівняно з групою 1. У підгрупі ЦД 2-го типу VCAM-1 у другій групі був вищим на 18,3 % і на 47,4 % — у третій групі порівняно з групою 1. Доведено, що розбіжності в групах дослідження за показниками TGF- β_1 ($p_{1-2} = 0,001$;

$p_{1-3} < 0,001$) та VCAM-1 ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$) статистично значущі. Визначено, що показники TGF- β_1 та VCAM-1 корелюють із ШКФ оберненим сильним кореляційним зв'язком ($\rho = -0,56$, $p < 0,001$, та $\rho = -0,51$, $p < 0,001$ відповідно).

Таким чином визначено, що стан ЕД за показниками рівнів білків TGF- β_1 та VCAM-1 змінюється залежно від ШКФ. Чим нижча ШКФ, тим вищими стають показники TGF- β_1 та VCAM-1, що свідчить про прогресування дисфункції ендотелію.

Результати ДМАТ у групах дослідження наведено в табл. 2.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у першій групі хворих визначені такі особливості щодо показників ДМАТ. У підгрупі хворих на ЦД 1-го типу не виявлено хворих з АГ за показниками середнього САТ та середнього ДАТ. Також за показником ДІАТ визначено, що 28,0 % хворих цієї підгрупи були з over-dipper типом добового ритму АТ, 9,5 % — з non-dipper, 62,5 % — з dipper. У підгрупі ЦД 2-го типу в 38,8 % хворих виявлена АГ за показником добового індексу АТ: 33,0 % пацієнтів були з non-dipper типом добового ритму АТ, 16,0 % — з night-piker, 51,0 % — з dipper. У зв'язку з цим вірогідні відмінності між підгрупами групи 1 були виявлені за показниками: максимального САТ ($p < 0,001$); максимального ДАТ ($p < 0,001$); ІЧ гіперСАТ вдень ($p < 0,001$); ІЧ гіпоСАТ вночі ($p < 0,001$). Більш виражені зміни циркадного ритму та наявність АГ у хворих із ЦД 2-го типу ще на етапі нормальної або підвищеної ШКФ можна пояснити сукупністю факторів гіперінсулінемії, ІР та атеросклеротичного ураження судин, які потенціюють дію один одного та призводять до більш ранньої порівняно з хворими на ЦД 1-го типу появи АГ.

Таблиця 1. Показники ендотеліальної дисфункції хворих на ЦД 1-го та 2-го типів залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показники Me (25 %; 75 %)	ЦД 1-го типу	ЦД 2-го типу	p	Група контролю	p
Група 1 (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ²)					
TGF- β_1 , нг/мл	16332,34 (13422,76; 18015,52)	28934,6 (17118,26; 39332,34)	0,003	9526,572 (5726,05; 11557,6)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
VCAM-1, пг/мл	674,54 (539,97; 764,75)	811,75 (740,45; 901,92)	0,004	551,2272 (493,914; 717,593)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Група 2 (ШКФ 89–60 мл/хв/1,73 м ²)					
TGF- β_1 , нг/мл	37998,89 (29927,94; 39147,93)	41633,59 (39664,41; 48309,88)	$< 0,001$	9526,572 (5726,05; 11557,6)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
VCAM-1, пг/мл	805,04 (698,73; 982,51)	993,6223 (796,69; 1213,26)	$< 0,001$	551,2272 (493,914; 717,593)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Група 3 (ШКФ 59–45 мл/хв/1,73 м ²)					
TGF- β_1 , нг/мл	76838,11 (61207,08; 82426,8)	80840,4 (71987,8; 87414,63)	$< 0,001$	9526,572 (5726,05; 11557,6)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
VCAM-1, пг/мл	1255,708 (966,53; 1520,31)	1544,27 (1201,13; 1865,97)	$< 0,001$	551,2272 (493,914; 717,593)	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$

Примітки: p — розбіжності між підгрупами з різним типом ЦД за критерієм Манна — Уїтні; p_{1-2} — між підгрупою ЦД 1-го типу і групою контролю; p_{1-3} — між підгрупою ЦД 2-го типу і групою контролю.

Таблиця 2. Показники ДМАТ у хворих на ЦД груп дослідження залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показники Me (25%; 75%)	Група 1 (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ²)		Група 2 (ШКФ 89–60 мл/хв/1,73 м ²)		Група 3 (ШКФ 59–45 мл/хв/1,73 м ²)		Порівняння між групами			
	ЦД 1-го типу	ЦД 2-го типу	р	ЦД 1-го типу	ЦД 2-го типу	р		ЦД 1-го типу	ЦД 2-го типу	р
Середній САТ, мм рт.ст.	124 (122; 130)	134 (124; 144)	0,005	126 (122; 136)	137,5 (128; 147)	0,001	143 (137; 147)	146 (140; 154)	0,15	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Середній ДАТ, мм рт.ст.	78 (75; 84)	80,5 (72; 86)	0,693	82 (78; 86)	87,5 (83; 93)	0,003	89,5 (86; 95)	92,5 (88; 97)	0,192	$p_{1-2} = 0,015$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
Максимальний САТ, мм рт.ст.	135 (133; 141)	159,5 (151; 168)	< 0,001	142 (137; 146)	162 (154; 169)	< 0,001	165,5 (157; 182)	171 (158; 183)	0,634	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Максимальний ДАТ, мм рт.ст.	90 (87; 92)	96 (94; 99)	< 0,001	92 (88; 96)	101 (97; 104)	< 0,001	102 (98; 111)	102 (98; 112)	0,86	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Ч гіперСАТ вдень, %	0 (0; 4)	14,55 (2,7; 22,69)	< 0,001	5 (0; 12,4)	33,7 (13,48; 52,7)	< 0,001	33,45 (24; 38,4)	36,9 (33,2; 54)	0,112	$p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Ч гіперДАТ вдень, %	1,2 (0; 5)	4,93 (2,3; 16)	0,022	0 (0; 4,9)	24,25 (6,4; 39,1)	< 0,001	27,75 (19,4; 36,4)	36,8 (27,6; 47,4)	0,084	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Ч гіперСАТ вночі, %	0 (0; 2)	2,86 (0; 27)	0,099	3,8 (0; 15,4)	51,4 (34,2; 87)	< 0,001	31,36 (22,5; 42)	33,85 (27,1; 54,2)	0,289	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$
Ч гіперДАТ вночі, %	0 (0; 1,51)	3,13 (0; 18)	0,032	1,8 (0; 19,3)	38,5 (9,64; 60,32)	< 0,001	31,05 (23,8; 48)	38,05 (25,4; 49,1)	0,308	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,004$
Ч гіпоСАТ вдень, %	11 (7,14; 14)	0 (0; 0)	< 0,001	1 (0; 5)	0 (0; 0)	0,138	0 (0; 2,2)	0 (0; 2,21)	0,775	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ч гіпоДАТ вдень, %	7 (4; 17)	1 (0; 8,2)	0,002	3,2 (1,6; 14)	1 (0; 9,14)	0,247	0 (0; 1,09)	0 (0; 1,8)	0,714	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Ч гіпоСАТ вночі, %	9 (0,23; 11,85)	0 (0; 0)	< 0,001	0 (0; 10)	0 (0; 0)	0,058	0 (0; 1,31)	0 (0; 1,31)	1	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ч гіпоДАТ вночі, %	14 (2; 22)	1,59 (0; 5,36)	0,035	0 (0; 24)	4,11 (0; 15)	0,768	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,838	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$

Примітки: р — розбіжності між підгрупами з різним типом ЦД за критерієм Манна — Уїтні; порівняння між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса.

Аналіз кореляційних зв'язків у групі 1 виявив, що показник $TGF-\beta_1$ корелює оберненими зв'язками середньої сили з ДІАТ ($\rho = -0,32$; $p = 0,047$), ІЧ гіпоСАТ вдень ($\rho = -0,45$; $p = 0,004$); прямими зв'язками середньої сили із середнім САТ ($\rho = 0,4$; $p = 0,013$); максимальним САТ ($\rho = 0,48$; $p = 0,002$), максимальним ДАТ ($\rho = 0,32$; $p = 0,045$), ІЧ гіперСАТ вдень ($\rho = 0,5$; $p = 0,001$), ІЧ гіперДАТ вдень ($\rho = 0,39$; $p = 0,013$), ІЧ гіперСАТ вночі ($\rho = 0,38$; $p = 0,018$); ІЧ гіперДАТ вночі ($\rho = 0,36$; $p = 0,023$). Розбіжності за рівнем $TGF-\beta_1$ у підгрупах хворих із ЦД різного типу підтверджені результатами кореляційного аналізу ($\rho = 0,48$; $p = 0,002$).

Кореляційний аналіз у групі 1 виявив, що показник VCAM-1 корелює оберненими зв'язками середньої сили з ДІАТ ($\rho = -0,48$; $p = 0,002$). Прямі зв'язки середньої сили виявлено для VCAM-1 із середнім САТ ($\rho = 0,39$; $p = 0,015$), максимальним САТ ($\rho = 0,45$; $p = 0,004$), максимальним ДАТ ($\rho = 0,44$; $p = 0,005$), ІЧ гіперСАТ вдень ($\rho = 0,46$; $p = 0,004$), ІЧ гіперСАТ вночі ($\rho = 0,4$; $p = 0,011$).

У другій групі хворих визначені такі особливості показників ДМАТ. У підгрупі ЦД 1-го типу АГ виявлено у 26 % хворих. За показником ДІАТ визначено, що 8,6 % хворих даної підгрупи були з *over-dipper* типом добового ритму АТ, 34,7 % — з *non-dipper*, 4,7 % — з *night-piker*, 52,0 % — з *dipper*. У підгрупі ЦД 2-го типу в 68,18 % хворих виявлена АГ. За показником ДІАТ визначено, що 50,0 % хворих даної підгрупи були з *non-dipper* типом добового ритму АТ, 27,3 % — з *night-piker*, 23,7 % — з *dipper*. Вірогідні відмінності ($p < 0,001$) у підгрупах групи 2 були виявлені за показниками середнього САТ, середнього ДАТ, максимального САТ, максимального ДАТ, ІЧ гіперСАТ вдень, ІЧ гіперДАТ вдень, ІЧ гіперСАТ вночі, ІЧ гіперДАТ вночі, які були в підгрупі ЦД 2-го типу вищими.

Аналіз кореляційних зв'язків у групі 2 виявив, що показник $TGF-\beta_1$ корелює оберненими зв'язками середньої сили з ДІАТ ($\rho = -0,44$; $p = 0,003$), середньою частотою середніх скорочень вночі ($\rho = -0,39$; $p = 0,007$), ІЧ гіпоСАТ вдень ($\rho = -0,32$; $p = 0,031$); прямими зв'язками середньої сили з максимальним САТ ($\rho = 0,38$; $p = 0,010$), максимальним ДАТ ($\rho = 0,4$; $p = 0,007$), ІЧ гіперСАТ вдень ($\rho = 0,34$; $p = 0,022$), ІЧ гіперДАТ вдень ($\rho = 0,34$; $p = 0,024$), ІЧ гіперСАТ вночі ($\rho = 0,47$; $p = 0,001$). Розбіжності за рівнем $TGF-\beta_1$ у підгрупах хворих другої групи з ЦД різного типу підтверджено результатами кореляційного аналізу ($\rho = 0,59$; $p < 0,001$).

Кореляційний аналіз у групі 2 виявив, що показник VCAM-1 корелює оберненими зв'язками середньої сили з ДІАТ ($\rho = -0,48$; $p = 0,002$); прямими зв'язками середньої сили із середнім САТ ($\rho = 0,39$; $p = 0,015$), максимальним САТ ($\rho = 0,45$; $p = 0,004$), максимальним ДАТ ($\rho = 0,44$; $p = 0,005$), ІЧ гіперСАТ вдень ($\rho = 0,46$; $p = 0,004$), ІЧ гіперСАТ вночі ($\rho = 0,4$; $p = 0,011$).

У третій групі хворих визначені такі особливості щодо показників ДМАТ. У підгрупі ЦД 1-го типу АГ виявлена в 63,6 % хворих. За показником ДІАТ визначено, що 59,0 % хворих даної групи були з *non-*

dipper типом добового ритму АТ, 22,7 % — з *night-piker*, 18,3 % — з *dipper*. У підгрупі ЦД 2-го типу в 94,44 % хворих виявлена АГ. За показником добового індексу АТ визначено, що 66,6 % даної підгрупи були з *non-dipper* типом добового ритму АТ, 33,3 % — з *night-piker*, 0,01 % — з *dipper*. Вірогідних відмінностей за іншими показниками ДМАТ між підгрупами групи 3 виявлено не було.

При зниженні ШКФ показники ДМАТ значно погіршувались незалежно від типу ЦД. Так, у підгрупі ЦД 1-го типу групи 3 кількість хворих з АГ становила 63,6 %, тоді як у групі 1 хворих з АГ виявлено не було. У групі 3 кількість хворих із *non-dipper* типом добового ритму АТ на 83,8 % більша, а кількість пацієнтів із *dipper* типом на 70 % менша, ніж у групі 1. Різке збільшення частоти виявлення АГ та порушення циркадних ритмів у хворих груп дослідження обумовлене активацією реїн-ангіотензин-альдостеронової системи через прогресуючу ДХН.

У групі 3 виявлено статистично значущі обернені зв'язки $TGF-\beta_1$ із ДІАТ ($\rho = -0,43$; $p = 0,006$), прямі — із середнім САТ ($\rho = 0,47$; $p = 0,002$) та середнім ДАТ ($\rho = 0,51$; $p = 0,001$). VCAM-1 корелював прямими зв'язками з максимальним САТ ($\rho = 0,36$; $p = 0,024$), ІЧ гіперСАТ вночі ($\rho = 0,37$; $p = 0,020$), ІЧ гіперДАТ вночі ($\rho = 0,32$; $p = 0,045$); оберненими зв'язками з ДІАТ ($\rho = -0,48$; $p = 0,002$).

Обговорення

Наявність порушень циркадних варіацій АТ багатьма авторами розглядається як маркер ураження органів-мішеней [10]. У проведеному дослідженні визначено, що добовий профіль АТ у хворих на ЦД характеризувався прогресуванням порушення циркадного ритму відповідно до зниження ШКФ.

Результатами дослідження показників ДМАТ 124 хворих на ЦД доведено, що при зниженні ШКФ у групах дослідження незалежно від типу ЦД збільшувалась кількість хворих із недостатнім нічним зниженням АТ (при ЦД 1-го типу — 43,8 %, при ЦД 2-го типу — 74,1 % випадків).

Більшість науковців сьогодні розглядають фактори ендотеліальної функції як можливі ранні маркери прогресування ДН при ЦД [11–13]. Результатами проведеного дослідження на достатній кількості фактичного матеріалу доведено, що стан ендотеліальної функції за показниками $TGF-\beta_1$ та VCAM-1 погіршувався залежно від ШКФ. Важливо, що вірогідні відмінності ($p < 0,005$) цих факторів порівняно із здоровими ($p < 0,005$) та в групах дослідження ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$) були визначені в групі хворих на ЦД без клінічних ознак ДН. Таким чином, динаміка показників ендотеліальної дисфункції $TGF-\beta_1$ та VCAM-1 може бути раннім маркером прогресування ДН.

Висновки

1. Для добового профілю АТ у хворих на ЦД на ранніх стадіях ДН (стадії гіперперфузії та нормальної або підвищеної ШКФ) характерне вірогідне ($p < 0,005$) порушення циркадних ритмів. У групах хворих на ЦД 1-го та 2-го типу були визначені збільшення кількості

пацієнтів із non-dipper та night-piker типом добового ритму АТ залежно від підвищення рівня ШКФ: від 7,5 та 20,0 % при ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² і до 27,5 та 60,5 % при ШКФ 59–45 мл/хв/1,73 м².

2. Недостатнє нічне зниження АТ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу характеризує наявність прогресування ДН за показниками ДМАТ ($p = 0,018$).

3. Рівні показників ендотеліальної функції VCAM-1 та TGF- β_1 у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу кількісно залежать від показника ШКФ. Уже на стадії гіперперфузії та підвищеного рівня ШКФ показники відрізнялися вірогідно ($p < 0,005$) від показників здорових осіб. Між показниками ендотеліальної функції VCAM-1 та TGF- β_1 та показниками ДМАТ виявлені сильні та середньої сили кореляційні зв'язки, у зв'язку з чим комплекс показників ДМАТ та наявність ендотеліальної дисфункції можливо вважати ранніми ознаками прогресування ДН.

Актуальність подальших наукових досліджень. У подальших дослідженнях представляється важливим визначити особливості добового ритму АТ у хворих на ЦД залежно від віку, статі та стажу ЦД. Важливим є і визначення препаратів та схем лікування, які б сповільнювали темпи диспропорційного приросту систолічного АТ та підвищення пульсового АТ як маркерів прогресування діабетичних ускладнень. Актуальним є і визначення способу оцінки показника достатнього зниження АТ у нічний час у хворих на ЦД, який в поєднанні з показниками ендотеліальної функції міг би розглядатися як ранній критерій прогресування діабетичної нефропатії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev.* 2016 Jan;21(1):11-23. doi: 10.1007/s10741-015-9515-6.
2. Evseeva MV, Kalaeva VV. Clinical and pathogenetic aspects of cardiorenal relationships on background of type 2 diabetes. *Sibirskoe medicinskoje obozrenie.* 2016;(98):5-12. (in Russian).

3. Pasiachko NV, Pankiv IV, Vatsyk LM. Clinical value of microalbuminuria in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2011;4(36):59-62. (in Ukrainian).

4. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res.* 2012 Jan;347(1):141-54. doi: 10.1007/s00441-011-1275-6.

5. Meng X, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Jun;12(6):325-38. doi: 10.1038/nrneph.2016.48.

6. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

7. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(12):1336-1342. PMID: 11560847.

8. Triñanes J, Salido E, Fernández J, et al. Type 1 Diabetes Increases the Expression of Proinflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in the Artery Wall of Candidate Patients for Kidney Transplantation. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):427-33. doi: 10.2337/dc11-1665.

9. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application package STATISTICA. Moscow: Media-Sfera; 2006. 312 p. (in Russian)

10. Aksit E, Gursul E, Aydin F, Samsa M, Ozcelik F. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. *Cardiovasc J Afr.* 2017 Jan/Feb 23;28(1):14-18. doi: 10.5830/CVJA-2016-045.

11. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb;63(2 Suppl 2):S39-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.048.

12. Futrakul N, Chanakul A, Futrakul P, Deekajorndech T. Early stage of vascular disease and diabetic kidney disease: an underrecognized entity. *Ren Fail.* 2015;37(8):1243-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1073054.

13. Rossi GP, Seccia TM, Barton M, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part II: Role in disease conditions a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Mar;36(3):462-471. doi: 10.1097/HJH.0000000000001600.

Отримано 09.02.2018 ■

Перцева Н.О., Чуб Д.И.

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

Особенности суточного профиля артериального давления у больных сахарным диабетом в зависимости от эндотелиальной функции

Резюме. *Актуальность.* Сахарный диабет (СД) — заболевание, сопровождающееся оксидативным стрессом, хроническим неспецифическим воспалением, повреждением сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией. Особенностью течения артериальной гипертензии у больных СД является более раннее формирование диабетической болезни почек (ДБП). В настоящее время ведется поиск маркеров эндотелиальной дисфункции, которые позволят выявлять ДБП на ранних стадиях, когда изменения в почках потенциально обратимы. *Целью* данной работы было исследовать показатели суточного профиля артериального давления у больных СД и определить их

ческой болезни почек (ДБП). В настоящее время ведется поиск маркеров эндотелиальной дисфункции, которые позволят выявлять ДБП на ранних стадиях, когда изменения в почках потенциально обратимы. *Целью* данной работы было исследовать показатели суточного профиля артериального давления у больных СД и определить их

взаимосвязь с показателями скорости клубочковой фильтрации и эндотелиальной функции по уровню показателей TGF- β_1 (transforming growth factor beta-1 — трансформирующий фактор роста бета-1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 — васкулярная молекула сосудистой адгезии 1). **Материалы и методы.** В исследование включены 124 больных СД, из них 66 пациентов с СД 1-го типа, 58 — с СД 2-го типа. **Результаты.** Уровни показателей эндотелиальной функции TGF- β_1 и VCAM-1 у больных СД 1-го и 2-го типов количественно зависели от показателя скорости клубочковой фильтрации. Между показателями эндотелиальной функции TGF- β_1 , VCAM-1 и показателями суточного мониторинга артериального давления выявлены сильные и средней силы корреляционные связи, в

связи с чем комплекс показателей суточного мониторинга артериального давления и наличие эндотелиальной дисфункции можно считать ранними признаками прогрессирования ДБП. **Выводы.** Для суточного профиля артериального давления у больных СД на ранних стадиях диабетической нефропатии характерно достоверное нарушение циркадных ритмов. Недостаточное ночное снижение артериального давления у больных СД 1-го и 2-го типов характеризует наличие прогрессирования диабетической нефропатии по показателям суточного индекса АД.

Ключевые слова: диабетическая болезнь почек; маркеры эндотелиальной дисфункции; скорость клубочковой фильтрации; суточный мониторинг артериального давления

N.O. Pertseva, D.I. Chub

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The features of 24-hour ambulatory blood pressure in patients with diabetes mellitus depending on endothelial dysfunction

Abstract. Background. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus (DM) plays a main role in the earlier formation of diabetic kidney disease (DKD). Endothelial dysfunction is considered to be a process based on the development of diabetic complications. It is important to study the markers, which gives the opportunity to identify DKD in early stage. Objective: to evaluate 24-h ambulatory blood pressure data in patients with DM and its correlation with estimated glomerular filtration rate and endothelial dysfunction. **Materials and methods.** The endothelial function was determined by the levels of transforming growth factor-beta 1 (TGF-b1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). There were 124 patients with DM (66 with type 1 and 58 with type 2) under observation. **Results.** Levels of endothelial function (TGF-b1 and VCAM-1) indexes in patients with type 1 and type 2 DM depended on glomeru-

lar filtration rate. Between the indexes of endothelial function (TGF-b1, VCAM-1) and the 24-hour ambulatory blood pressure, there is strong and average correlation, therefore, parameters of 24-hour ambulatory blood pressure and presence of endothelial dysfunction can be considered as early signs of DKD progression in patients with DM. **Conclusions.** 24-hour ambulatory blood pressure in patients with DM on the early stages of diabetic nephropathy is characterized by significant circadian rhythm disorders. The insufficient night decline of blood pressure in patients with type 1 and type 2 DM characterizes the presence of diabetic nephropathy progression according to the indexes of 24-h ambulatory blood pressure.

Keywords: diabetic kidney disease; endothelial dysfunction markers; glomerular filtration rate; 24-h ambulatory blood pressure monitoring