

ВПЛИВ ІНТЕРВАЛЬНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ НА ПАРАМЕТРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З КОМОРБІДНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

О.В. Количева

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) 2- типу залишаються найбільш розповсюдженими коморбідними захворюваннями людства [1]. Захворюваність на ЦД на земній кулі подвоюється кожні 10-15 років, набуваючи характеру неінфекційної епідемії. За даними ВООЗ, в даний час в світі налічується 285 мільйонів хворих на ЦД, а до 2025 р. їх кількість становитиме 380 мільйонів і 435 мільйонів у 2030 р.

За даними численних досліджень, від 25 до 75% хворих з ЦД страждають на АГ, причому у 50-70% випадків гіпертензія передуює порушенню вуглеводного обміну [2]. Як правило, такі пацієнти мають надлишкову масу тіла, порушення ліпідного обміну, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), активацію системного запалення. Роль ЕД визначає не лише формуванням АГ, але й бере участь в патологічних побудовах інсулінорезистентності та процесах формування судинних ускладнень діабету [3]. Сучасні дослідження лише останніми роками почали наближатися до ролі ЕД та можливості її корекції, а тому, продовжуються дослідження визначення її ролі в виникненні і прогресуванні «судинної» патології та пошуки оптимальних методів її медикаментозної і не медикаментозної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводили згідно основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Донецького національного медичного університету ім. М. Горького та є фрагментом теми «Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології» (№ держреєстрації 0108U009884).

Мета дослідження полягала в аналізі впливу одного з сучасних немедикаментозних методів лікування – інтервальної нормобарич-

ної гіпокситерапії (ІНБГТ) на параметри ендотеліальної функції судин у хворих на АГ з коморбідним ЦД 2-го типу.

Матеріал та методи дослідження

До дослідження увійшли 42 пацієнта на АГ з коморбідним ЦД 2-го типу віком від 40 до 60 років. Діагностику і лікування АГ проводили у відповідності до рекомендацій WHO (1996 р.) і Української асоціації кардіологів (2012 р.), ЦД - на підставі рекомендацій (WHO, 2006; Української асоціації ендокринологів, 2013; ADA, 2013) (шифр за МКЗ E11). АГ встановлювали при значеннях систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. 1-й ступінь АГ констатували при рівнях САТ 140-159 мм рт. ст. і/або ДАТ 90-99 мм рт. ст.; 2-й ступінь встановлювали при рівнях САТ 160-179 мм рт. ст. і/або ДАТ 100-109 мм рт. ст. Оптимальними параметрами систолічного тиску крові вважали нижче за 130 мм рт.ст.

Критеріями включення до дослідження вважали: АГ 1-2 стадії і 1-2 ступеня, ЦД 2 типу в стадії компенсації (глікований гемоглобін 6,5-7,0%, максимальний рівень глюкози натщесерце 7,2 ммоль/л).

Критеріями не включення до дослідження були: діабетичне ураження нирок, ниркова недостатність, АГ 3 стадії і 3 ступеня, симптоматичний характер АГ, гострий коронарний синдром і інфаркт міокарда в анамнезі, прогресуюча стенокардія, стабільна стенокардія, клінічно значуща хронічна серцева недостатність.

Методом випадкової вибірки пацієнти були рандомізовані в 2 статистично однорідні за віком ($\chi^2=0,4$, $p=0,33$), статтю ($\chi^2=1,8$, $p=0,28$), тривалістю АГ і ЦД (відповідно $\chi^2=0,9$, $p=0,77$ і $\chi^2=1,7$, $p=0,26$), ступенем ($\chi^2=0,1$, $p=0,87$) і стадією АГ ($\chi^2=2,1$, $p=0,40$), тривалістю АГ ($\chi^2=0,6$, $p=0,52$) і ЦД ($\chi^2=1,6$, $p=0,20$) групи спостереження. До того ж, АГ за часом у всіх досліджених випереджувала дебют ЦД. Перша група (26 хворих) після рандомізації отримувала стандартну медикаментозну антигіпертензивну і цукорзнижуючу терапію (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ або при їх непереносності сартани, діуретики, статини, дезагреганти, бета-адреноблокатори, бігуаніди, меглітініди, глітазони, препарати сульфанілсечовини або їх комбінації). Другій групі (16 пацієнтів), окрім аналогічного медикаментозного лікування додатково проводили щоденні сеанси ІНБГТ тривалістю до 50-60 хвилин протягом 20 днів за допомогою стаціонарних гіпоксикаторів «ГИП 10-1000-0», фірми Трейд Медікал (Росія) та «Тибет-4» фірми «Newlife» (США, Росія).

В процесі проведення дослідження у хворих і здорових імунно-ферментним методом визначали: вміст в сироватці крові ендотеліну-1 (ET1), тромбосану-A2 (TxA2), простагландину I2 (Pgl2), циклічного гуанозинмонофосфату (GMP) і оксиду азоту (NO) (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франція), набори «Amercham pharmacia biotech» (Великобританія) і «ProCon» (Росія)). Концентрацію оксиду азоту визначали за допомогою реактиву Грейса.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програми для статистичного аналізу «Statistica 6».

Отримані результати та їх обговорення

Процес ЕД багато в чому залишається мало вивченим, тим більше при захворюваннях, в формуванні яких беруть участь метаболічні і імунні механізми, що робить цю проблему в контексті розглядання ЦД 2-го типу актуальною. ЕД визначається не тільки як порушення співвідношення вазоконстриктивних і вазодилатуючих речовин, що синтезуються ендотелієм артерій, але й як процес, що веде до зменшення продукування одних та збільшення інших субстанцій [5].

Як виявилось (таблиця), у хворих обох груп всі вихідні параметри речовин, що синтезуються судинним ендотелієм виявилися не відповідними до аналогічних показників у практично здорових людей аналогічного віку та статі. З отриманих даних випливає, що при сукупній патології (АГ і ЦД 2-го типу) формується не лише абсолютний дефіцит біологічних речовин, але й невідповідність вазоконстрикторів і вазодилаторів, що багато в чому визначає більш важкий і більш ранній перебіг синдрому АГ саме у хворих при наявності коморбідного ЦД 2-го типу. Як випливає з отриманих даних, при дослідженій патології відбувається своєрідний зсув ендотеліальних чинників в бік превалювання вазоконстрикторів (ендотеліну 1, тромбосану A2, циклічного гуанілатмонофосфату) на тлі пригнічення синтезу оксиду азоту і простагландину I2. На протязі 20-денного періоду лікування у представників 1-ї групи не було отримано статистично значущих відмінностей досліджуваних показників, мала місце лише слабка тенденція деяких з них до зниження ET1, TxA2, GMP та збільшення оксиду азоту і Pgl2. Дещо інша картина відбувалася в 2-ій групі. Так, статистично достовірні відмінності були отримані до та після лікування практично для всіх досліджуваних показників, проте навіть це не сприяло повному їх відновленню до рівня здорових людей. З цього приводу було б доцільно прослідку-

вати подальшу динаміку цих показників на тлі підтримуючого але досить тривалого лікування, в тому числі і з використанням ІНБГТ.

Таблиця

Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих на АГ, коморбідну з ЦД 2-го типу до та після лікування (M±m)

Показники ендотеліальної функції судин	Етапи лікування	Групи хворих	
		1-а (n=26)	2-а (n=16)
ET1, пг/мл	I	6,8±0,03 ³⁾	6,7±0,05
	II	6,6±0,07 ³⁾	3,3±0,04 ^{1) 2)3)}
TxA2, нг/мл	I	18,6±1,06 ³⁾	18,8±1,09
	II	17,1±1,11 ³⁾	7,9±1,15 ^{1) 2)3)}
Pgl2, нг/мл	I	36,0±2,10 ³⁾	36,1±2,17
	II	37,0±2,13 ³⁾	49,0±2,12 ^{1) 2)3)}
NO, пмоль/л	I	3,6±0,07 ³⁾	3,6±0,08
	II	3,9±0,03 ³⁾	5,8±0,12 ^{1) 2)3)}
GMP, пмоль/мл	I	7,7±0,05 ³⁾	7,8±0,07
	II	7,8±0,06 ³⁾	9,7±0,08 ^{1) 2)3)}

Примітки: етапи лікування: I – до лікування, II – через 20 днів; ¹⁾ – відмінності між аналогічними показниками до та після лікування статистично достовірні; ²⁾ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично достовірні; ³⁾ – відмінності між показниками у хворих і здорових статистично достовірні.

Клінічний перебіг АГ при ЦД 2-го типу має свої особливості. До них відносять відсутність нічного зниження рівня артеріального тиску (АТ), а також має місце гіпертонія з ортостатичною гіпотонією [8]. При цьому відзначається високий рівень АТ в положенні лежачи і його різке зниження при переході хворого в положення сидячи або стоячи. Ортостатичні зміни АТ пов'язані з характерним для ЦД ускладненням - автономною нейропатією, внаслідок якої порушуються іннервація судин і підтримка їх фізіологічного тону, тим більше, що такі зміни відбуваються саме на тлі ЕД, яка сама сприяє посиленню вазоконстрикції, а, відтоді, і додатковому підвищенню АТ [3, 7].

Іншим не маловажним моментом є те, що ЦД сьогодні визначається як комплекс метаболічних порушень, одним з яких є атеросклероз. Добре відомо, що саме від при ЦД набуває агресивного перебігу, а, тому, через наявність великих ланок з наявністю атероматозного процесу, безумовно, виключає з фізіологічного балансу великі площі

й судинного ендотелію, який функціонально стає не здатним продукувати вазоактивні субстанції в фізіологічних концентраціях [5, 6].

Однією з перспективних методик розширення функціональних резервів організму за рахунок збільшення неспецифічної резистентності є адаптація до гіпоксії [4]. Особливо це стосується хворих на АГ, корекція стану яких, на початкових етапах хвороби, може здійснюватися з використанням такого ефективного немедикаментозного способу як ІНБГТ. Встановлено, що під час гіпокситерапії відбувається: поліпшення процесів реполяризації міокарду, наближення параметрів мікроциркуляції до показників здорових осіб, що є вельми важливим саме для хворих на ЦД, поліпшення діастолічних показників лівого шлуночка серця і тенденції до нормалізації його геометрії, наближення у хворих з гіпер- і гіпокінетичними типами гемодинаміки до еукінетичного [6].

Адаптація до гіпоксії призводить до перебудови енергетичного обміну таким чином, що не лише відновлюється окислювальна здатність основного NAD-залежного шляху, але й змінюються кінетичні властивості ферментів дихального ланцюга [5]. Формується підвищення енергетичного і структурного адаптаційного потенціалу організму [4]. В процесі адаптації до гіпоксії відбувається «перехід» фізіологічних систем організму на економічніший рівень функціонування. Це супроводжується зменшенням кисневого попиту тканин, підвищенням здатності дихального центру тривало підтримувати збудження на граничному рівні, збільшенням потужності адренергічної ланки симпато-адреналової системи, здійсненням перебудови гуморальних механізмів регуляції функцій [5]. Дилатація капілярів розглядається першою і найбільш достовірною реакцією судинного русла на самих ранніх стадіях розвитку гіпоксичної гіпоксії [7]. Дилататорна реакція призводить не лише до збільшення площі поперечного розтину судин із відповідним пониженням їх периферичного опору і зростанням пропускної спроможності, але й до збільшення площі дифузійно-адсорбційної поверхні судинних стінок, артеріального і венозного відділів мікроциркуляторного русла, де якраз з найбільшою інтенсивністю і здійснюється транссудинний обмін [8]. Така можливість цього методу є безумовно важливою у хворих з до клінічними стадіями периферичної ангіопатії. У стінках мікросудин діаметром 12 мкм і більше зустрічаються гладком'язові елементи, представлені у ви-

гляді сфінктерів і окремі гладком'язові клітини, а, тому передбачається, що певна частина судин, шунтуючих артеріальні і венозні відділи мікроциркуляторного русла є активно керованими як центральними нейрогуморальними, так і місцевими гуморальними механізмами, що безпосередньо впливають на гладком'язові елементи [8]. Отже, зміну об'ємної швидкості кровотоку в шунтуючих судинах можна розглядати як активно керований процес, що регулює вплив на інтенсивність кровоструму в дрібніших капілярах, що не мають здатності активно змінювати свій просвіт. Слід враховувати збільшення загального розтину мікроциркуляторного русла за рахунок включення в роботу раніше не функціонуючих (так званих «резервних») капілярів [5].

Висновки

1. У хворих на АГ з коморбідним ЦД 2-го типу формуються лабораторні ознаки ЕД, яка проявляється у порушенні співвідношення вазоконстриктивних і вазодилатуючих речовин, які синтезуються судинним ендотелієм.

2. Дизрегуляція утворення вазоактивних субстанцій зберігається на тлі медикаментозного 20-ти денного лікування.

3. Включення до медикаментозного лікування сеансів ІНБГТ сприяє деякій активації синтезу вазодилатуючих субстанцій (перш за все оксиду азоту) та менш інтенсивному пригніченню утворення вазоконстрикторів (ендотеліну1, тромбоксану А2, циклічного гуанозинмонофосфату).

4. В подальшому доцільно було б проаналізувати стан ендотеліальної функції судин при тривалому спостереженні на тлі стандартної медикаментозної терапії та порівняти результати з аналогічним лікуванням та додаванням сеансів гіпокситерапії, а також зіставити рівень ендотеліальних речовин з площею ураження судин атеросклеротичним процесом.

Література

1. Клинические рекомендации по внутренним болезням / Под ред. Ф.И. Белялова. – [6-е. изд.]. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. – 121 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под. ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – 6-й выпуск. – М., 2013. – 120 с.
3. Шестакова М.В. Многокомпонентный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений / М.В. Шестакова // Тер. Архив. – 2006. – № 10. – С. 33-36.

4. Березовский В.Я. Эффект искусственного горного климата на функциональное состояние высоких областей центральной нервной системы у человека / В.Я. Березовский, М.И. Левашов // *Вопр. курортол. физиотер. леч. физкульт.* - 2009. - № 2. - С. 6-9.

5. Бойко Е.П. Уровень метаболитов оксида азота в человеческой сыворотке при острой нормобарической гипоксии / Е.П. Бойко, Е.А. Бурых // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* - 2012. - Т. 98, № 1. - С. 147-154.

6. Роль ограниченного перепроизводства оксида азота в кардиопротективном эффекте адаптации к неустойчивой гипоксии / А.В. Горячева, Л.М. Белкина, О.Л. Терехина [и др.] // *Патол. физиол. экспер. тер.* - 2012. - № 1. - С. 23-28.

7. Класифікація та огляд технічних обладнань для гіпокситерапії / В.О. Лопата, В.Я. Березовський, М.І. Левашов, В.М. Києнко // *Фізіол. журн.* - 2009. - Т. 49, № 2. - С. 100-105.

8. Фазовые переходы в энергетическом метаболизме во время периодической гипоксии / В.И. Портниченко, В.И. Носарь, А.Г. Портниченко [и др.] // *Физиол. журн.* - 2012. - Т. 58, № 4. - С. 3-12.

Резюме

Количева О.В. Вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на параметри ендотеліальної функції судин у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу.

В роботі проаналізовано вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на параметри ендотеліальної функції судин у 42 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом другого типу. При аналізі отриманих результатів було встановлено, що при даній поєднаній патології формується ендотеліальна дисфункція, яка проявляється патологічним співвідношенням вазоконстриктивних і вазодилатуючих речовин ендотеліальних речовин. Встановлені патологічні зміни практично не змінюються при двадцятиденному медикаментозному лікуванні і лише при додаванні сеансів гіпокситерапії відбувається активація синтезу переважно вазодилатуючих субстанцій та менш інтенсивне пригнічення вивільнення вазоконстрикторів.

Ключові слова: інтервальна нормобарична гіпокситерапія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна дисфункція.

Резюме

Колычева О.В. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на параметры эндотелиальной функции сосудов у больных артериальной гипертензией с коморбидным сахарным диабетом 2-го типа.

В работе проанализировано влияния интервальной нормобарической гипокситерапии на параметры эндотелиальной функции сосудов у 42 больных эссенциальной артериальной гипертензией с коморбидным сахарным диабе-

том второго типа. При анализе полученных результатов было установлено, что при данной сочетанной патологии формируются признаки эндотелиальной дисфункции, которая проявляется патологическим соотношением вазоконстриктивных и вазодилатирующих эндотелиальных веществ. Установлены патологические изменения практически не изменяются при двадцатидневном медикаментозном лечении и только при добавлении сеансов гипокситерапии происходит активация синтеза преимущественно вазодилатирующих субстанций и менее интенсивное подавление высвобождения вазоконстрикторов.

Ключевые слова: интервальная нормобарическая гипокситерапия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Kolycheva O.V. Effect interval normobaric hypoxotherapy on the parameters of endothelial function vessels in patients with arterial hypertension with comorbid diabetes mellitus type 2.

The aim of the study was to analyze the effect of interval normobaric hypoxotherapy on the parameters of vascular endothelial function in 42 patients with essential arterial hypertension with comorbid diabetes type 2. In the analysis of the results, it was found that with this comorbidity is formed by endothelial dysfunction, manifested pathological correlation vasoconstrictors/vasodilations agents and endothelial substances. Established pathological changes virtually unchanged at twenty medicinal treatment and only when adding sessions hypoxic activation of synthesis mainly vasodilator substances and less intensive inhibition of the release of vasoconstrictors.

Key words: interval normobaric hypoxotherapy, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, endothelial dysfunction.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин