

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИТАГЛИПТИНА НА ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ, ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Оскола Е. В., Шубина А. Т., Заирова А. Р., Андреевская М. В., Богиева Р. М., Болотина М. Г., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А.

Цель. Изучить динамику показателей жёсткости артерий различных типов, функции почек и почечного кровотока у больных гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (СД-2) на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Материал и методы. В исследование было включено 30 пациентов с декомпенсированным СД-2 ($HbA_{1c} > 7\%$) и ГБ, большая часть из которых имели ИБС. Оценивали динамику показателей углеводного и липидного обменов, показателей жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Результаты. Динамики по показателям жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока среди всех больных из группы терапии ситаглиптином ($n=15$) и группы сравнения ($n=15$) не выявлено. Однако, у больных, достигших компенсации СД-2 на фоне приёма ситаглиптина ($n=8$), отмечено уменьшение индекса жёсткости β плечевой артерии (мышечный тип) на 37% от исходного уровня ($p < 0,01$). Динамики по показателям жёсткости артерий мышечно-эластического и мышечного типов не обнаружено.

Заключение. У больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с СД-2 на фоне сахароснижающей терапии динамики по показателям жёсткости аорты, общей сонной артерии и показателям почечного кровотока в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было. Однако на фоне сахароснижающей терапии с применением ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптина) в течение 6 мес. при условии достижения компенсации СД-2 ($HbA_{1c} < 7\%$), наблюдалось уменьшение жёсткости плечевой артерии (мышечный тип).

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 64–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-64-71>

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, жёсткость артерий, ситаглиптин.

Институт клинической кардиологии ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Москва, Россия.

Оскола Е. В.* — аспирант отд. ангиологии, Шубина А. Т. — к.м.н., н.с. отдела ангиологии, Заирова А. Р. — к.м.н., н.с. отдела новых методов диагностики, Андреевская М. В. — м.н.с., лаборатории ультразвуковых методов исследования того же отдела, Богиева Р. М. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования того же отдела, Болотина М. Г. — врач-эндокринолог, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oelen2010@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ГБ — гипертоническая болезнь, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, ОСА — общая сонная артерия, Пла — плечевая артерия, ПИ — пульсационный индекс, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, РИ — индекс резистивности, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВКф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССТ — сахароснижающая терапия, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, β — индекс локальной жёсткости.

Рукопись получена 19.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

ASSESSMENT OF SITAGLIPTIN INFLUENCE ON ARTERIAL WALL STIFFNESS, RENAL FUNCTION AND RENAL CIRCULATION IN CARDIOVASCULAR PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 2 DIABETES

Oskola E. V., Shubina A. T., Zairova A. R., Andreevskaya M. V., Bogieva R. M., Bolotina M. G., Rogozha A. N., Karpov Yu. A.

Aim. To study dynamics of stiffness parameters in various type arteries, renal function and renal circulation in arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (CHD) with decompensated 2 type diabetes mellitus (DM2) on the sitagliptin therapy during 24 weeks.

Material and methods. Totally 30 patients included, with decompensated DM2 ($HbA_{1c} > 7\%$) and AH, most having also CHD. The dynamics of carbohydrate and lipid metabolisms were assessed, arterial wall stiffness in various structural and functional types, renal function and renal circulation at the background of sitagliptine therapy during 24 weeks.

Results. There was no dynamics by the parameters of arterial wall stiffness in various types of arteries, as in renal function and renal circulation among the patients in sitagliptin ($n=15$) and comparison ($n=15$) groups. However in those achieved compensation of DM2 on sitagliptin ($n=8$) we found a decrease of stiffness index β of brachial artery (muscular type) by 37% from baseline ($p < 0,01$). There was no dynamics of stiffness in muscle-elastic or muscular types of arteries.

Conclusion. In patients with hypertension disease and ischemic heart disease with DM2 on glucoselowering therapy there was no dynamics by the parameters of aortic, common carotid artery stiffness and renal circulation during 6 months follow-up. However on the therapy by dipeptidylpeptidase-4 inhibitor (sitagliptin) during 6 months and compensation of DM2 ($HbA_{1c} < 7\%$) there was a decrease of brachial artery stiffness (muscular type).

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 64–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-64-71>

Key words: diabetes mellitus 2 type, arterial stiffness, sitagliptin.

Institute of Clinical Cardiology FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of HM RF, Moscow, Russia.

Повышение жёсткости сосудистой стенки, как и наличие хронической болезни почек (ХБП), ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) выявляются более высокие показатели жёсткости артерий [1-4] по сравнению с лицами без СД-2, сопоставимыми по возрасту и уровню артериального давления (АД). Повышенная жёсткость артерий эластического и мышечно-эластического типов ассоциируется с развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений СД-2 [2]. Считается, что повышение жёсткости магистральных артерий способствует прогрессированию нефропатии при СД-2. Увеличение жёсткости аорты приводит к повышению центрального пульсового артериального давления. Пульсовая волна, распространяясь на периферию и усиливаясь под влиянием местного сосудистого сопротивления, оказывает повреждающее воздействие на органы-мишени, в том числе на почки. Наиболее ранним признаком поражения сосудов почек при СД-2 является увеличение резистивного индекса (РИ) почечных артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Повышение РИ наблюдается ещё до появления микроальбуминурии и связано с неблагоприятным прогнозом при СД-2 [5, 6].

В настоящее время активно изучается влияние различных групп лекарственных препаратов (в т.ч. сахароснижающих) на показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока. Ингибиторы ДПП-4 обладают такими ангиопротективными эффектами как противовоспалительный и антиатеросклеротический, улучшают функцию эндотелия, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД-2 [7]. По данным экспериментальных исследований, ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптин предотвращал изменения грудной аорты и уменьшал выраженность альбуминурии при диабете [8, 9]. В связи с этим представляет несомненный научный и практический интерес исследования органопротективных эффектов ингибиторов ДПП-4 и, в частности, их влияние на показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока у пациентов с исходно высоким риском ССО: больных СД-2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Целью настоящего исследования было изучение динамики показателей жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов, показателей функции почек и почечного кровотока у больных гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсированным СД-2 на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Материал и методы

Критерии включения пациентов в исследование. В исследование включали больных ГБ с наличием

или отсутствием ИБС в возрасте от 40 до 75 лет с декомпенсированным СД-2 ($HbA_{1c} >7,0\%$). Пациенты получали медикаментозную терапию по поводу ГБ и ИБС в соответствии с общепринятыми рекомендациями ВНОК. Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА) и статинами должна была быть начата не менее чем за 3 мес до включения в исследование, дозы препаратов из этих групп должны были оставаться неизменными на протяжении всего периода наблюдения.

Критериями, исключающими участие пациента в исследовании, были следующие: перенесенные в течение предшествующих 3 мес. сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), наличие перемежающейся хромоты, указания на реваскуляризацию брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в анамнезе, наличие гемодинамически значимых стенозов почечных артерий, недостаточности кровообращения более 2 функционального класса, постоянной формы мерцательной аритмии, изолированной систолической артериальной гипертензии (АГ) и вторичной АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, феохромоцитом), пороков сердца и магистральных сосудов, аневризмы аорты. В исследование также не включали больных с ХБП более 2 стадии (клиренс креатинина менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта), нарушением функции печени (повышение уровня АСТ или АЛТ в 2,5 раза и более по сравнению с нормой), анемией, с острыми воспалительными и системными заболеваниями, с недавними (до 6 мес.) хирургическими вмешательствами, злокачественными новообразованиями в анамнезе. В исследование также не включали больных с наличием выраженных симптомов декомпенсации СД-2 (потеря массы тела, жажда, полиурия), пациентов, получавших терапию ингибиторами ДПП-4 в течение 3 месяцев до включения в исследование и пациентов с наличием противопоказаний к терапии ситаглиптином (реакции гиперчувствительности к ситаглиптину в анамнезе, тромбоцитопения, рецидивирующий панкреатит в анамнезе), а также больных, находящихся на терапии инсулином короткого действия и пациентов, принимающих максимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов (в связи с невозможностью увеличения доз пероральных препаратов и интенсификации инсулинотерапии в соответствии с протоколом исследования).

Протокол исследования. Обследовано 30 больных с ССЗ (ГБ с/без ИБС) и декомпенсированным СД-2 (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $>7,0\%$) до и через 24 недели после коррекции сахароснижающей терапии: добавления к терапии ситаглиптина 100 мг/сут. (15 чел) или коррекции лечения другими сахаросни-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения исходно

| Показатель | Группа терапии ситаглиптином, n=15 | Группа сравнения, n=15 | p |
|---|------------------------------------|------------------------|----|
| Возраст, лет | 63 (60-72) | 66 (58-72) | нд |
| Пол, муж/жен | 7/8 (47/53%) | 5/10 (33/67%) | нд |
| Наличие ИБС, есть/нет | 13/2 (87/13%) | 9/6 (60/40%) | нд |
| Продолжительность СД-2, лет | 7 (5-11) | 5 (2-8) | нд |
| Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. | 136 (128-148) | 140 (128-152) | нд |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. | 82 (73-85) | 80 (73-84) | нд |
| Гликированный гемоглобин, % | 7,9 (7,2-9,0) | 7,5 (7,1-9,1) | нд |

Таблица 2

Динамика показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

| Показатель | Группа терапии ситаглиптином, n=15 | | p | Группа сравнения, n=15 | | p |
|---|------------------------------------|------------------|-------|------------------------|------------------|-------|
| | До лечения | После лечения | | До лечения | После лечения | |
| Индекс массы тела (кг/м ²) | 34 (31-36) | 33 (32-37) | нд | 32 (29-37) | 34 (31-37) | нд |
| САД (мм рт.ст.) | 136 (128-148) | 134 (123-138) | нд | 140 (128-152) | 137 (128-143) | нд |
| ДАД (мм рт.ст.) | 82 (73-85) | 80 (75-86) | нд | 80 (73-84) | 78 (70-82) | нд |
| HbA _{1c} (%) | 7,9 (7,2-9,0) | 7,0 (6,0-8,0) | <0,01 | 7,5 (7,1-9,1) | 7,3 (6,8-7,9) | <0,05 |
| ОХС (ммоль/л) | 4,1 (3,6-4,4) | 4,4 (3,6-4,8) | нд | 5,0 (4,6-6,3) | 4,4 (3,9-5,2) | нд |
| ХС ЛПНП (ммоль/л) | 2,2 (2,0-2,4) | 2,4 (2,0-2,7) | нд | 3,0 (2,1-4,2) | 2,4 (2,2-3,2) | нд |
| ХС ЛПВП (ммоль/л) | 1,1 (0,9-1,3) | 1,2 (1,0-1,3) | <0,01 | 1,0 (0,9-1,2) | 1,1 (1,0-1,2) | нд |
| ТГ (ммоль/л) | 1,7 (1,1-2,5) | 1,7 (0,9-2,1) | нд | 2,2 (1,3-2,7) | 1,8 (1,2-2,5) | нд |
| Показатели функции почек | | | | | | |
| Креатинин (мкмоль/л) | 69,9 (63,2-75,5) | 70,4 (67,4-86) | нд | 65,4 (60,2-88) | 73,1 (67,7-78,7) | нд |
| Клиренс креатинина (мл/мин) | 121 (77-143) | 117 (75-134) | нд | 99 (81-112) | 97,8 (76-104) | нд |
| Отношение альбумин/ креатинин в моче, мг/ммоль Cr | 0,60 (0-0,98) | 0,08 (0-0,96) | нд | 0 (0-1,6) | 0,28 (0-0,79) | <0,05 |
| Показатели почечного кровотока | | | | | | |
| Пульсационный индекс | 1,40 (1,3-1,7) | 1,50 (1,4-1,6) | нд | 1,46 (1,3-1,5) | 1,52 (1,32-1,77) | нд |
| Резистивный индекс | 0,7 (0,67-0,77) | 0,73 (0,68-0,77) | нд | 0,73 (0,67-0,77) | 0,76 (0,74-0,78) | нд |
| Показатели жёсткости артерий | | | | | | |
| СПВкф, м/с | 11,8 (10,2-13,7) | 11,7 (11,0-13,3) | нд | 12,4 (10,9-14,8) | 12,7 (11,3-14,0) | нд |
| Индекс жёсткости β общей сонной артерии | 11,9 (10,1-15,7) | 11,0 (10,1-13,5) | нд | 13,9 (11,5-15,1) | 12,8 (11,3-13,4) | нд |
| Индекс жёсткости β плечевой артерии | 15,3 (9,0-19,7) | 16,2 (8,4-17,4) | нд | 15,2 (10,4-26,4) | 10,9 (6,8-15,8) | нд |

Примечание: данные представлены в виде: медиана (25-й и 75-й процентиля).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

сканирование почечных артерий проводили по стандартной методике на УЗ системе EnVisor (Philips) с использованием мультисекторного датчика (3-5МГц). Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот включал расчёт следующих показателей:

– индекса резистивности (РИ): $РИ = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$;

– пульсационного индекса (ПИ): $ПИ = (V_{max} - V_{min})/V_{mean}$,

где V_{max} — максимальная систолическая скорость, м/с; V_{min} — конечная диастолическая или минимальная скорость (в данной работе во всех слу-

чаях минимальная скорость совпадает с конечной диастолической), м/с; V_{mean}-средняя скорость, м/с. Оценивали не менее трёх качественных спектров, полученных из основного ствола почечной артерии. Затем вычисляли среднее значение показателей трёх спектров [13].

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки динамики показателей после коррекции сахароснижающей терапии использовали критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при p<0,05.

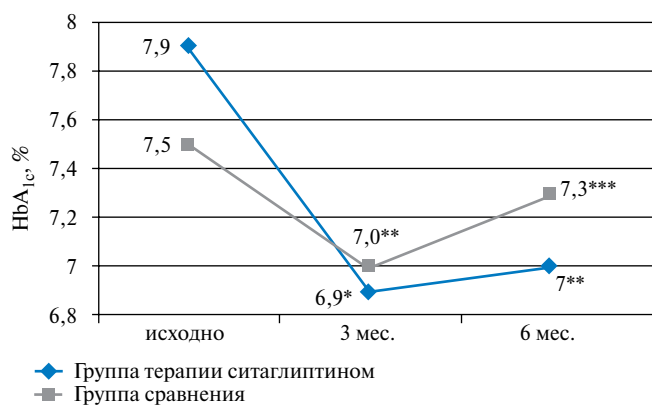


Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне сахароснижающей терапии в группах сравнения.

Примечание: * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05.

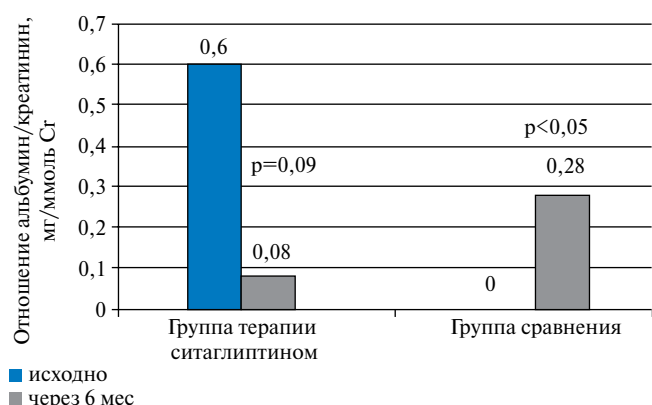


Рис. 3. Динамика соотношения альбумин/креатинин на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах.

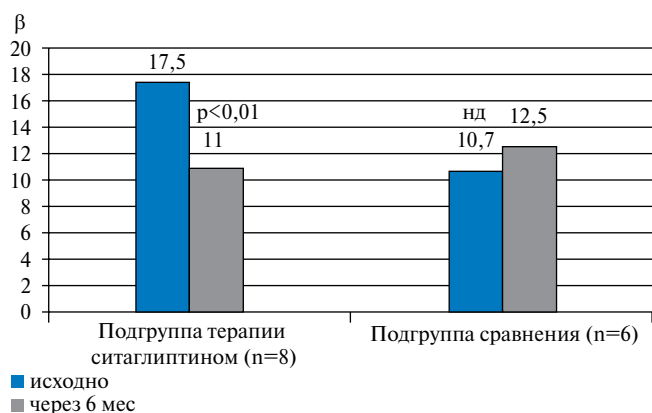


Рис. 4. Динамика индекса жёсткости β плечевой артерии на фоне сахароснижающей терапии у больных, достигших компенсации СД-2.

Результаты

Исходно группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, наличию ИБС, по продолжительности СД-2, уровню АД, измеренному на плечевой артерии, и уровню HbA_{1c} (табл. 1).

Группы были сопоставимы по получаемой терапии ССЗ, включающей приём статинов, ИАПФ (или БРА), β-блокаторов, антагонистов кальция, нитратов, диуре-

тиков и аспирина (при наличии показаний). Группы пациентов были сопоставимы по терапии сахароснижающими препаратами — метформином, ПСМ и пролонгированными формами инсулина (за исключением ситаглиптина) как исходно, так и к моменту заключительного визита. Различий между группами по дозе метформина, принимаемой пациентами, не отмечалось как исходно, так и на момент окончания исследования; медианы изменения дозы метформина (Δ) составили 400 мг и 500 мг, соответственно, (p=0,90).

В обеих группах пациентов на фоне проводимой ССТ отмечалось снижение уровня HbA_{1c}. Через 3 мес в первой группе пациентов медиана уровня HbA_{1c} снизилась на 1 единицу (до 6,9%, p<0,001), а во второй группе — на 0,5 единицы (до 7,0%, p<0,01). Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах пациентов сохранялось достигнутое снижение HbA_{1c}: в первой группе — 7,0%, во второй группе — 7,3% (p<0,01 и p<0,05, соответственно) (табл. 2, рис. 2). При сравнении двух групп по уровню HbA_{1c} как до, так и после лечения, группы достоверно не отличались (p=0,62/p=0,54) (табл. 2, рис. 2).

К моменту окончания периода наблюдения (на визите 6 мес.) была достигнута компенсация СД-2 (достижение целевого уровня HbA_{1c} <7,0%) у 8 больных из группы терапии ситаглиптином и у 6 пациентов из группы сравнения (p=0,45).

Значимых изменений индекса массы тела и уровня АД за период наблюдения не отмечено ни в одной из групп исследования (табл. 2).

В группе ССТ с применением ситаглиптина наблюдалось увеличение уровня холестерина ЛПВП на 8,3% (p<0,01) (табл. 2). В группе сравнения достоверной динамики по показателям липидного обмена не наблюдалось (табл. 2).

По показателям фильтрационной функции почек (креатинин, клиренс креатинина) динамики в обеих группах не отмечено (табл. 2) В группе терапии ситаглиптином значение медианы показателя микроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин) уменьшилось на фоне лечения в 7,5 раз, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,09). В группе сравнения, напротив, отмечено некоторое увеличение этого показателя за период наблюдения — на 0,28 единиц (p<0,05) (табл. 2, рис. 3).

Динамики по показателям почечного кровотока (РИ и ПИ) в исследуемых группах не отмечено (табл. 2).

По показателям жёсткости аорты (СПВкф), общей сонной и плечевой артерий за период наблюдения динамики в группах исследования в целом не наблюдалось (табл.2).

Дополнительно были проанализированы изучаемые показатели среди пациентов, достигших компенсации СД-2 (HbA_{1c} <7%) на фоне проводимой ССТ (n=8/6 человек).

У больных, достигших компенсации диабета на фоне ССТ с применением ситаглиптина, отмечено уменьшение индекса жёсткости β плечевой артерии (мышечный тип) на 37% от исходного уровня ($p < 0,01$) (рис. 4).

С учётом полученных данных, дополнительно была проанализирована динамика уровня HbA_{1c} . Уровень HbA_{1c} у больных из группы терапии ситаглиптином, достигших компенсации, снизился на 16% от исходного, а у больных из группы сравнения динамика была менее выраженной — на 8% (рис. 5).

Обсуждение

В обеих группах больных проводилась коррекция сахароснижающей терапии с использованием метформина и ПСМ, пациенты основной группы дополнительно принимали ситаглиптин.

Улучшение показателей углеводного обмена наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе терапии ситаглиптином HbA_{1c} снизился на 0,9 единиц (%) ($p < 0,01$), а в группе сравнения — на 0,2 единицы (%) ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, что согласуется с данными литературы о снижении уровня HbA_{1c} на 0,5-1 единицу при терапии ингибиторами ДПП-4 [14]. В группе терапии ситаглиптином отмечено увеличение уровня ЛПВП на 8,3% ($p < 0,01$). Доза метформина в обеих группах была увеличена в равной степени ($p = 0,90$), что не позволяет связать увеличение уровня ЛПВП с влиянием метформина [15]. Положительное влияние на липидный спектр препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 выявлено и в работе Matikainen N. и др., в которой уменьшение постпрандиальных уровней холестерина и триглицеридов отмечено на терапии вилдаглиптином [16].

В нашем исследовании изучались показатели жёсткости артерий различных структурно-функциональных типов на фоне коррекции сахароснижающей терапии (исходно и через 6 мес. наблюдения). Оценивались также показатели функции почек и почечного кровотока с учётом влияния жёсткости артерий (особенно жёсткости аорты) и связанной с этим повышенной пульсационности кровотока на микроциркуляторное русло органов мишеней, в том числе почек.

За период наблюдения динамики по показателям жёсткости артерий в группе терапии ситаглиптином ($n = 15$) и группе сравнения ($n = 15$) не отмечено. И только в подгруппе пациентов, достигших компенсации СД-2, на фоне ССТ с применением ситаглиптина, отмечено достоверное уменьшение показателя локальной жёсткости плечевой артерии (β Пла) на 37% ($p < 0,01$). Тогда как в подгруппе пациентов, достигших компенсации на фоне терапии, не включающей ситаглиптин, динамики показателей жёсткости артерий не отмечено.

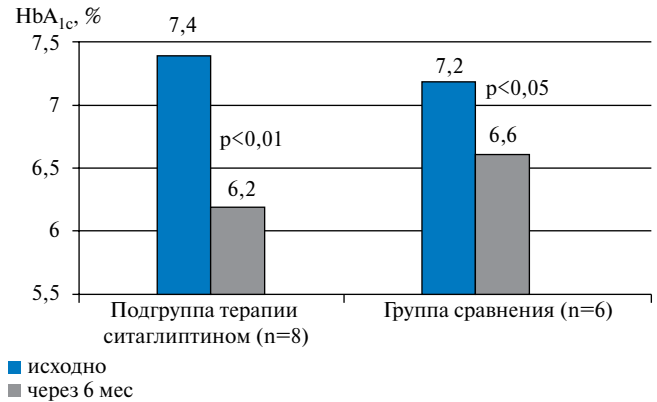


Рис. 5. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне сахароснижающей терапии среди больных, достигших компенсации СД-2 в группах сравнения.

Обращает на себя внимание то, что исходно среди пациентов первой подгруппы отмечались более высокие показатели жёсткости плечевой артерии: индекс β Пла был выше на 39% по сравнению с пациентами другой подгруппы. Возможно, это связано с большей длительностью заболевания СД-2 у пациентов этой подгруппы: 5 (3,5-9,5) лет против 3,5 (2-8) лет. Однако, эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,57$). Кроме того, дополнительный поквартильный анализ показал, что у пациентов первой подгруппы с более высокими значениями HbA_{1c} ($> 8\%$) отмечались и самые высокие значения индекса β Пла: 35,85 и 32,85, тогда как среди пациентов второй подгруппы исходно не было больных с уровнем $HbA_{1c} > 8\%$, что может объяснять и более низкие показатели жёсткости артерий мышечного типа в этой подгруппе. В свою очередь, динамика показателей жёсткости плечевой артерии у больных, достигших компенсации СД-2 на фоне ССТ с применением ситаглиптина, может быть связана с более выраженным снижением уровня HbA_{1c} : в первой подгруппе уровень HbA_{1c} снизился на 16%, тогда как во второй подгруппе — на 8% от исходного.

Динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типа (аорта, общая сонная артерия) за период наблюдения не отмечалось, в том числе и у больных, достигших компенсации СД-2. По-видимому, полученные результаты объясняются тем, что жёсткость артерий мышечного типа в значительной степени определяется функциональной составляющей, связанной с сосудистым тонусом, и может быстрее реагировать на изменения метаболических показателей.

Результаты нашего исследования не позволяют связать снижение жёсткости ПА со специфическим влиянием терапии ситаглиптином. Вероятнее всего, динамика показателей жёсткости плечевой артерии у пациентов, достигших компенсации СД-2 на фоне терапии с применением ситаглиптина, объясняется

более выраженной динамикой показателей углеводного обмена на фоне лечения в этой подгруппе пациентов. Однако нельзя исключить возможное влияние ещё неизученных эффектов ситаглиптина, связанных с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Уменьшение жёсткости плечевой артерии может быть связано со снижением инсулинорезистентности, уменьшением активности окислительного стресса, процессов воспаления и фиброза на фоне компенсации диабета [17-19]. Как известно, ситаглиптин, а также саксаглиптин и вилдаглиптин улучшают функцию эндотелия благодаря восстановлению биодоступности NO [20, 21], что может вносить позитивный вклад в изменение функционального компонента формирования жёсткости артерий, особенно мышечного типа.

Важнейшими детерминантами жёсткости аорты являются гемодинамический фактор, связанный с уровнем АД, и структурный компонент, связанный с развитием фиброзных изменений сосудистой стенки, которые, в свою очередь, ассоциируются с возрастом, наличием ССЗ и эндокринными нарушениями (гипотиреоз, СД-2) [22, 23]. Общая сонная артерия (ОСА) — сосуд мышечно-эластического типа — занимает промежуточное положение. В формировании жёсткости ОСА участвует как структурный (преимущественно), так и функциональный компоненты. Уменьшение показателей жёсткости аорты (СПВ) закономерно наблюдается при изменении уровня АД. Однако в нашем исследовании значимых изменений уровня АД за период наблюдения не отмечалось, так как уже при включении в исследование больные находились на гипотензивной терапии.

Таким образом, отсутствие динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типа (аорта и ОСА) на фоне компенсации СД-2 можно объяснить тем, что изменение структурного компонента жёсткости указанных артерий (особенно аорты), связанного с фиброзными изменениями сосудистой стенки, требует более длительного времени лечения и наблюдения. Так, в ADDITION-Denmark study среди общей популяции больных, большая часть из которых имели ИБС и СД-2, было отмечено уменьшение жёсткости аорты по показателю СПВкф через 6 лет интенсивного мультифакторного лечения по сравнению с рутинным лечением [24]. Возможно у больных СД-2 без ССЗ (атеросклероз, ИБС и ГБ) период, в течение которого можно ожидать динамики показателей жёсткости аорты, может быть менее продолжительным.

В нашем исследовании в обеих группах (n=15/15 человек) не выявлено динамики показателей почечного кровотока (пульсационный и резистивный индексы), что также может быть связано с недостаточно продолжительным периодом наблюдения.

У больных, принимавших ситаглиптин, отмечено уменьшение медианы альбуминурии в 7,5 раз, хотя динамика показателя альбуминурии в этой группе не достигла статистически значимого уровня (p=0,09). В то же время, в группе сравнения отмечено некоторое увеличение медианы альбуминурии (на 0,28 единиц, p<0,05). Количество больных с микроальбуминурией (согласно диагностическим критериям International Diabetes Federation [10]) за время наблюдения в группе терапии ситаглиптином не изменилось (1 пациент), тогда как в группе сравнения возросло с 3 до 5 пациентов. Полученные результаты могут быть связаны с более выраженной динамикой показателей углеводного обмена в группе терапии ситаглиптином: уровень HbA_{1c} снизился на 12% от исходного, тогда как в группе сравнения — на 3% от исходного. Таким образом, результаты, полученные в группе сравнения, могут отражать прогрессирование альбуминурии за время наблюдения на фоне недостаточной компенсации углеводного обмена. В работе Nattori S. также имеются данные о достоверном снижении МАУ на терапии ситаглиптином в течение 6 мес, что может быть как следствием уменьшения гликемии и процессов воспаления, так и ещё неизученных дополнительных эффектов, связанных с увеличением уровня ГПП-1 [25]. Результаты исследования не позволяют связать динамику МАУ в группах сравнения с изменением жёсткости артерий и пульсационности гемодинамики, так как динамика жёсткости сосудистой стенки и показателей почечного кровотока за период наблюдения по группам исследования в целом не наблюдалось. Динамика уровня МАУ в течение 6 мес. периода наблюдения может быть связана с интенсивностью воздействия гипергликемии непосредственно на клубочковый аппарат почек.

Заключение

У больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с СД-2, получающих гипотензивную, антиангинальную и липидснижающую терапию, на фоне коррекции сахароснижающей терапии динамики показателей жёсткости аорты, общей сонной артерии и показателей почечного кровотока в течение 6 мес. наблюдения отмечено не было.

На фоне сахароснижающей терапии с применением ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина) в течение 6 мес. при условии достижения компенсации СД-2 (HbA_{1c}<7%), наблюдалось уменьшение жёсткости плечевой артерии (сосуд мышечного типа).

Благодарности. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

Литература

1. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; (106): 2085-90.
2. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, et al. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 472-476. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
3. Della-Morte D, Ricordi C, Guadagni F, et al. Measurement of subclinical carotid atherosclerosis may help in predicting risk for stroke in patients with diabetes. *Metab Brain Dis* 2013; 28(3): 337-339. DOI: 10.1007/s11011-013-9385-3.
4. Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, et al. Elastic properties of the vessels, the indicators of renal function and renal blood flow in patients with coronary heart disease, hypertension and related type 2 diabetes. *Saharnyj diabet* 2014; (3): 96-106. doi: 10.14341/DM2014396-106. Russian (Оскола Е. В., Шубина А. Т., Заирова А. Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2014; (3): 96-106. doi: 10.14341/DM2014396-106).
5. Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi* 2007; 28(1): 69-79.
6. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, et al. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int. J. Nephrol* 2012; Article ID139565. doi: 10.1155/2012/139565.
7. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am CollCardiol* 2012; 59(3): 265-76.
8. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, et al. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol. Res* 2011; 63(5): 383-8. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.003.
9. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2012; 340(2): 248-255. doi: 10.1124/jpet.111.186866.
10. International Diabetes Federation. Chapter 14: Kidney damage. *Global Guideline for Type 2 Diabetes* 2005; 54-58. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/GGT2D%2014%20Kidney%20damade.pdf>.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; (27): 2588-605.
12. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; (23): 878-83.
13. Puttermans T, Nemery C. Diabetes: the use of color Doppler Sonography for the assessment to vascular complications. *Eur J Ultrasound* 1998; 7(1): 15-22.
14. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. The consensus of the Board to the Russian Association of Endocrinologists (RAE) for the initiation and intensification of hypoglycemic therapy of type 2 diabetes. *Saharnyj diabet* 2011; 4: 6-17. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа. *Сахарный диабет* 2011; 4: 6-17).
15. Shubina AT, Demidova IJu, Chernova NA, et al. Metabolic Syndrome X: the possibility of using metformin. *Russkij medicinskij zhurnal* 2001; 9 (2): 77-81. Russian (Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А. и др. Метаболический синдром X: возможности применения метформина. *Русский медицинский журнал* 2001; 9 (2): 77-81).
16. Matikainen N, Taskinen MR. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med* 2012; 30 (6): 756-7. doi: 10.1111/dme.12094.
17. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1178-82.
18. Araki T, Emoto M, Teramura M, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006; 55(8): 996-1001.
19. Nagayama D, Saiki A, Endo K, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract* 2010;64(13):1796-1801. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x.
20. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J. Atheroscler. Thromb* 2011; 18(9): 774-83.
21. Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension* 2012; 60(3): 833-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195115.
22. Andreevskaja MV, Rogoza AN, Saidova MA, et al. Determination of the pulse wave velocity in the aorta using duplex ultrasonography. *Kardiologicheskij vestnik* 2014; 3: 75-83. Russian (Андреевская М.В., Рогоза А.Н., Саидова М.А. и др. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиологический вестник* 2014; 3: 75-83).
23. Rjabceva OJu, Oriova JaA, Blankova ZN, et al. The state of the vascular wall in postmenopausal women with hypothyroidism and hypertension. *Terapevticheskij arhiv* 2013; 10: 64-9. Russian (Рябцева О.Ю., Орлова Я.А., Бланкова З.Н. и др. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертензией. *Терапевтический архив* 2013; 10: 64-9).
24. Johansen NB, Charles M, Vistisen D, et al. Effect of intensive multifactorial treatment compared with routine care on aortic stiffness and central blood pressure among individuals with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2207-14. doi: 10.2337/dc12-0176.
25. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2011; 58(1): 69-73.