

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.633.962.3-06:616.379-008.64+616.12-008.331.11-085

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, С. А. Косых

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. А. С. Аметов) РМАПО МЗ и СР РФ

В исследовании участвовали 30 больных сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии и начинающейся стадией диабетической нефропатии (III стадия по классификации С. Mogensen). Целью исследования являлась оценка терапевтического влияния нового суперселективного β-блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья развития ангиопатий у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. По результатам исследования на фоне 16 нед терапии препаратом небиволол отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии, АД, атерогенности сыворотки крови, активности перекисного окисления липидов, увеличение базальной секреции оксида азота эндотелием сосудов и как следствие вышеперечисленного уменьшения уровня микроальбуминурии.

Ключевые слова: небиволол, NO, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия.

The study covered 30 patients with type 2 diabetes mellitus associated with mild and moderate arterial hypertension and beginning diabetic nephropathy (Stage III in accordance with the classification developed by С. Mogensen). The purpose of the study was to evaluate the therapeutic effect of the new superselective β-blocker nebivolol (nebilet) having NO-modulating activity on the pathogenetic links of the development of angiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Sixteen-week nebivolol therapy caused a significant decrease in the level of glycemia, blood pressure, and serum atherogenicity, and the rate of lipid peroxidation and an increase in basal vascular endothelial secretion of nitric oxide, resulting in diminished microalbuminuria.

Key words: nebivolol, nitric oxide, microalbuminuria, diabetic nephropathy.

Значение микроальбуминурии (МАУ) при сахарном диабете (СД) 2-го типа многогранно. В последние годы получено множество убедительных доказательств того, что МАУ у больных СД 2-го типа ассоциируется не только с развитием диабетической нефропатии (ДН), но и с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Установлено, что только 3–8% больных СД 2-го типа умирают от уремии, в то время как 58% — от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 9]. Связь МАУ с высоким риском сердечно-сосудистой смертности легко объяснима, так как отдельные звенья патогенетической цепи развития ДН, такие как системная гипертензия, гликемия (показатель гликозилированного гемоглобина — Hb A_{1c}), дислипидемия, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисфункция эндотелия, являются также независимыми маркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы при изучении патогенеза сосудистых осложнений СД (как микро-, так и макро-) все большее внимание исследователи уделяют дисфункции эндотелия сосудов как наиболее ранней фазе повреждения [10, 11]. Степень повреждения функционального состояния эндотелия напрямую коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений СД. Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота (NO). NO является мощным вазопрогекторным веществом, синтез которого значительно снижен при СД [3, 4, 6].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния нового высокоселективного β-блокатора третьего поколения небиволола (небилета) с

NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья развития ангиопатий у больных СД 2-го типа и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

В исследование включили 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) СД 2-го типа и АГ (средний возраст 62,97 года). Длительность СД составила $9,27 \pm 1,54$ года, длительность АГ — $16,57 \pm 1,99$ года. Критериями исключения являлись тяжелая неконтролируемая АГ (АД > 200/110 мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие тяжелых (по мнению исследователя) отдаленных осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (индекс массы тела $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Средний уровень систолического АД (сАД) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., диастолического (дАД) — $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст.

Уровень Hb A_{1c} определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio-Rad" (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы этих препаратов корректировали в начале исследования и оставляли неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

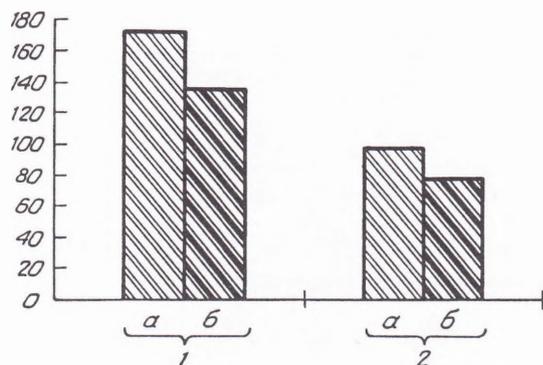


Рис. 1. Динамика показателей АД (в мм рт. ст.) на фоне 16 нед терапии небивололом.

1 — сАД; 2 — дАД. Здесь и на рис. 2—5: а — до лечения; б — после лечения.

Для диагностики МАУ использовали тест-полоски "Микраль-тест" (фирмы "Roch") для полуколичественного определения альбумина в моче. Уровень МАУ определяли как среднее 3 измерений в течение 2 нед (при условии положительного анализа как минимум в 2 измерениях).

Содержание липидов крови (общего холестерина — ОХ), триглицеридов — ТГ, липопротеидов высокой плотности — ЛПВП) определяли прямым методом, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) — по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ — ЛПВП — ЛПОНП.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе "Spectrofluorometer-320". Уровень МДА рассчитывали в наномолях на 1 мг белка (метод Лоури).

Уровень NO определяли по суммарному содержанию в плазме стабильных метаболитов NO (нитритов и нитратов) спектрофотометрически с использованием реакции Грисса.

Функцию эндотелия оценивали по его сосудодвигательной активности в пробе с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии по стандартной методике, предложенной D. Celermajer и соавт. [5].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали равным 0,05. Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего.

Исследование являлось открытым, нерандомизированным, последовательным, с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок — обучение в "школе контроля диабета". За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменяли гипотензивные препараты. После выполнения преду-

смотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (небилет; фирма "Берлин Хеми — Менарини Фарма ГмбХ", Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения удовлетворительного гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 нед.

Результаты и их обсуждение

Влияние 16 нед терапии небивололом на гемодинамические и метаболические факторы развития ДН. Исходный средний уровень АД у включенных в исследование больных соответствовал II стадии АГ с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сАД $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., дАД $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Показатели углеводного обмена больных свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации СД (уровень гликемии натощак $7,4 \pm 0,29$ ммоль/л, HbA_{1c} $9,27 \pm 0,31\%$). У больных имели место гиперхолестеринемия (исходный уровень ОХ составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л), гипертриглицеридемия (уровень ТГ $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л). Уровень холестерина ЛПВП соответствовал нижней границе нормы ($0,9 \pm 0,04$ ммоль/л). Отмечалось увеличение уровня холестерина ЛПНП ($3,56 \pm 0,23$ ммоль/л) и ЛПНОП ($1,21 \pm 0,05$ ммоль/л).

Через 16 нед терапии небивололом у 24 (80%) пациентов были достигнуты целевые цифры АД, средний уровень сАД по группе составил $133,75 \pm 1,59$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$), дАД — $79,82 \pm 0,9$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 1). У 64% пациентов целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в рамках крупномасштабного Фремингемского исследования, повышение сАД более 150 мм рт. ст. у больных СД сопровождается таким же риском формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, как и повышение сАД более 195 мм рт. ст. у больных, не имеющих СД. Поэтому устранение системной гипертензии и достижение целевых показателей уровня АД у 80% больных имело принципиальное значение для

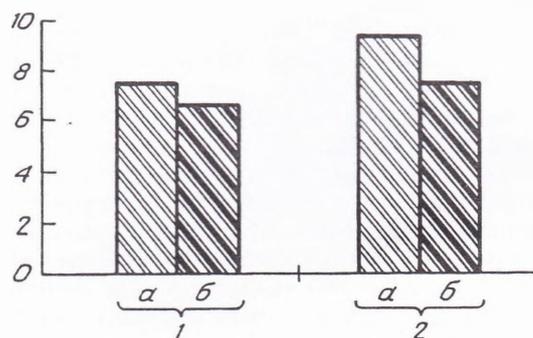


Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 нед терапии небивололом. 1 — уровень гликемии натощак (в ммоль/л); 2 — уровень HbA_{1c} (в %).

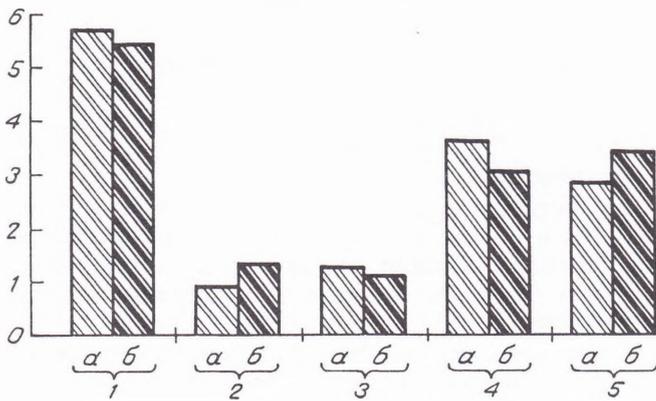


Рис. 3. Динамика показателей (в ммоль/л) липидного обмена на фоне 16 нед терапии небивололом. 1 — ОХ; 2 — ЛПВП; 3 — ЛПОНП; 4 — ЛПНП; 5 — ТГ.

уменьшения риска как прогрессирования ДН, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак — $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) и уровня Hb A_{1c} — $7,39 \pm 0,29\%$ (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$). Значение этих показателей приблизилось к целевому уровню (рис. 2).

Достоверно повысился уровень холестерина ЛПВП — $1,34 \pm 0,46$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$), нормализовался уровень холестерина ЛПНП — $2,99 \pm 1,63$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,03$) (рис. 3).

В настоящее время существует достаточно много подтверждений важной роли нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании ДН. Описана четкая корреляционная взаимосвязь между уровнем МАУ и ОХ, а также ЛПНП. Ряд авторов отмечали увеличение уровня ТГ и ЛПНОП при развитии МАУ. J. Moorhead и J. Diamond установили существование полной аналогии между процессом формирования нефросклероза и механизмом атеросклероза сосудов [7, 8].

Влияние 16 нед терапии небивололом на интенсивность свободнорадикального окисления липидов и функциональное состояние эндотелия сосудов. Все пациенты, участвующие в исследовании, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствовал уровень МДА в плазме, показатель которого составил $0,78077 \pm 0,2$ нмоль/мг белка, что зна-

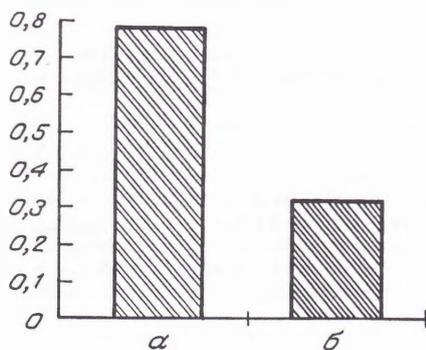


Рис. 4. Динамика уровня (в нмоль/мг белка) МДА на фоне 16 нед терапии небивололом.

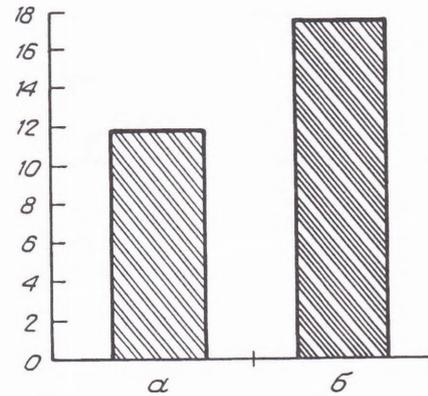


Рис. 5. Динамика изменения уровня NO (в мкМ) на фоне 16 нед терапии небивололом.

чительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

При проведении манжеточной пробы исходно у всей группы больных, участвующих в исследовании, были выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадоксальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ мкМ, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня МДА в плазме — $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 4).

Наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6 (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,06$), однако данные не достигли достоверного уровня, что, по-видимому, указывает на необходимость проведения более продолжительного лечения.

К концу 16-недельной терапии небивололом было установлено достоверное увеличение уровня нитритов плазмы — $17,63 \pm 4,97$ мкМ (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 5) по сравнению с исходными показателями в этой же группе.

Нарушение NO-продуцирующей способности эндотелия тесно коррелирует с развитием ангиопатий и прежде всего с процессом атерогенеза. Недостаточная продукция NO эндотелием приводит не только к сниженной релаксации сосудов и их спазму, но и к повышенной проницаемости сосудов для белков и липопротеинов, ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, беспрепятственной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы приводят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии (в частности ДН),

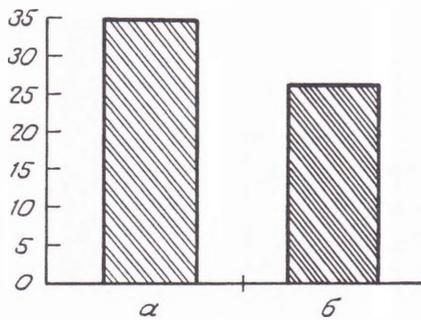


Рис. 6. Динамика изменения уровня МАУ на фоне 16 нед терапии небивололом.

так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах [4].

Динамика уровня МАУ за 16 нед терапии небивололом. Среди больных, включенных в исследование, у 30% пациентов была диагностирована МАУ. По уровню МАУ пациенты распределились следующим образом: исходный уровень МАУ до 20 мг/л имели 13% больных (1-я группа), 20–50 мг/л — 17% (2-я группа).

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня МАУ. У 75% больных 1-й группы экспресс-тест определения уровня альбумина в моче дал отрицательный результат, у 60% больных 2-й группы уровень МАУ стал составлять менее 20 мг/л (рис. 6).

Таким образом 16-недельное применение нового высокоселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью в группе пациентов с СД 2-го типа и АГ оказало значительное влияние на многие звенья патогенетической цепи развития ангиопатий, в частности ДН (гемодинамические и метаболические факторы, активность реакций окислительного стресса, способность эндотелия сосудов к синтезу NO). Подтверждением вышеизложенного явилось достоверное уменьшение уровня МАУ через 16 нед терапии препаратом.

Выводы

1. Через 16 нед терапии суперселективным β -блокатором небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2-го типа и АГ у 80% пациентов были достигнуты целевые значения АД.

2. Достижение целевых цифр АД на фоне применения небиволола сопровождалось достоверным уменьшением уровня гликемии и атерогенных фракций липидов, снижением выраженности оксидантного стресса.

3. Восстановление NO-продуцирующей функции эндотелия у больных СД 2-го типа и АГ на фоне терапии небивололом сопровождалось достоверным уменьшением уровня МАУ, что свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
3. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
4. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 992–1006.
5. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
6. Guigliano D., Ceriello A., Paolisso G. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257–266.
7. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, Suppl. 3. — P. 142–145.
8. Kapelrud H., Bangstad H. J., Dahl-Jorgensen K. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 675–678.
9. Schmitz A. // Acta Diabetol. — 1992. — Vol. 29. — P. 47–69.
10. Stehouwer C. D. A., Lambert J., Donker A. J. M., van Hinsbergh V. W. M. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 34. — P. 55–68.
11. Touyz R. M. // Curr. Hypertens. Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 98–105.

Поступила 07.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.611-004-02:616.379-008.64]-07:616.633.962.9

И. А. Бондарь¹, В. В. Климонтов¹, А. П. Надеев¹, Л. Б. Ким²

ЭКСКРЕЦИЯ ГИДРОКСИПРОЛИНА С МОЧОЙ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ КОЛЛАГЕНА III, IV И VI ТИПОВ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

¹Новосибирская государственная медицинская академия, ²ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины (дир. — член-корр. РАМН В. А. Шкурупий) СО РАМН, Новосибирск

Цель работы — изучить метаболизм коллагена и аккумуляцию коллагена III, IV и VI типов в клубочках почек у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с ранними стадиями нефропатии. У 57 больных СД и 15 здоровых лиц определяли экскрецию пептидно-связанного и свободного гидроксипролина с мочой. У 17 больных проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов почек с помощью моноклональных антител к коллагену III, IV и VI типов. Контролем служили почки 10 здоровых лиц, погибших от несчастных случаев. Значительное увеличение экскреции с мочой пептидно-связанного гидроксипролина обнаружено у больных СД с микро- и микроальбуминурией. Избыточная аккумуляция в клубочках коллагена IV и VI типов выявлена у 8 и 7 пациентов соответственно. Интерстициальный коллаген III типа обнаружен в клубочках у 9 больных, в то время как в контроле он отсутствовал. Полученные данные свидетельствуют о значительной интенсификации обмена коллагена и аккумуляции коллагена III, IV и VI типов в почечных клубочках у больных СД 1-го типа с ранними стадиями диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, метаболизм коллагена, коллаген III, IV, VI типа, гломерулосклероз.