

© М.Е.Стаценко, М.В. Деревянченко, М.Н.Титаренко, О.Р.Пастухова, 2014
УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-06:616.61

М.Е. Стаценко¹, М.В. Деревянченко¹, М.Н. Титаренко¹, О.Р. Пастухова¹

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

М.Е. Statsenko, M.V. Derevyanchenko, M.N. Titarenko, O.R. Pastukhova

CARDIORENAL RELATIONSHIPS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

¹Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 120 больных с АГ I–III стадии в возрасте от 40 до 65 лет: 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа (основная группа) и 60 пациентов с АГ без СД (контрольная группа). Проводили суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое исследование, изучали эндотелиальную функцию, эластические свойства артерий, функциональное состояние почек и показатели метаболизма. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов с АГ и СД 2-го типа обнаружены прогностически неблагоприятные изменения суточного профиля артериального давления (АД), достоверно более высокая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с больными с изолированной АГ. В основной группе не выявлено лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ. Увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ э) отмечено в 83,3% случаев среди больных с АГ и СД 2-го типа. Отмечены достоверно более выраженные нарушения эндотелиальной функции, канальцевого, клубочкового аппарата почек при наличии СД 2-го типа. Выраженная инсулинорезистентность (ИР) приводит к метаболическим изменениям – глюкозотоксичности и липидотоксичности у больных с АГ и СД 2-го типа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования подтверждают наличие кардиоренальных взаимосвязей, а также тесных взаимоотношений между ИР и поражением органов-мишеней у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа. ИР может рассматриваться как независимый предиктор поражения сердечно-сосудистой системы и почек. Коррекция ИР будет способствовать оптимизации результатов лечения заболеваний сердца и почек у больных с АГ и СД 2-го типа.

Ключевые слова: кардиоренальные взаимоотношения, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.

ABSTRACT

THE AIM: to study the characteristics of cardiorenal relationships in hypertensive patients with diabetes mellitus (DM) type 2. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 120 patients with arterial hypertension stage I-III in age from 40 to 65 years: 60 diabetic hypertensive patients (study group) and 60 non-diabetic hypertensive patients (control group). We performed ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, studied endothelial function, evaluated the artery stiffness, estimated renal function and metabolic parameters. **RESULTS.** A prognostic unfavorable changes of ambulatory blood pressure profile, a significantly higher incidence of left ventricular hypertrophy (LVH) were found in diabetic hypertensive patients in comparison with non-diabetic hypertensive patients. There were no patients with normal diastolic left ventricular function in the study group. Increased pulse wave velocity (PWV e.) was noted in 83.3 % diabetic hypertensive patients. More severe endothelial dysfunction, tubular and glomerular dysfunction were identified in diabetic hypertensive patients in comparison with non-diabetic hypertensive patients. Severe insulin resistance (IR) led to metabolic changes – glucosetoxicity, lipidotoxicity in diabetic hypertensive patients. **CONCLUSION.** The study shows the presence of cardiorenal interactions and interrelations between IR and target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes. IR can be considered as an independent predictor cardiovascular and renal disease. Accordingly, IR correction will help us to optimize the results of treatment cardiovascular diseases and kidneys diseases in hypertensive patients with type 2 diabetes.

Key words: cardiorenal relationship, insulin resistance, endothelial dysfunction, hypertension, type 2 diabetes.

ВВЕДЕНИЕ

Связь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как кардиологов, так и нефро-

логов [1–6]. Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг

Стаценко М.Е. 400001, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет. Тел.: 8 (8442) 38-53-57; 53-23-35. E-mail: mestatsenko@rambler.ru

– кардиоренальный континуум [7–10]. В многочисленных эпидемиологических, проспективных, ретроспективных клинических и специально спланированных исследованиях была установлена тесная ассоциация между тяжестью почечной дисфункции и возникновением различных кардиоваскулярных событий [11]. В частности, среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью кардиоваскулярная смертность почти в 500 раз выше по сравнению с лицами общей популяции с нормальной функцией почек [12,13]. С другой стороны – хроническая сердечная недостаточность, как потенциально фатальная стадия развития любого сердечно-сосудистого заболевания, часто является ведущей причиной наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с документированной хронической болезнью почек (ХБП) независимо от ее тяжести [13].

Двусторонне направленное взаимоотношение «сердце – почки», при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [14–20].

Выделяют следующие 5 типов КРС:

1. Острый КРС – острое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, острый коронарный синдром, вызвавший острую сердечную недостаточность и затем нарушение функции почек.

2. Хронический КРС – хроническое нарушение функции сердца, ведущее к дисфункции почек, например, хроническая сердечная недостаточность, ведущая к повреждению и нарушению функции почек.

3. Острый ренокардиальный синдром – острое нарушение функции почек, ведущее к дисфункции сердца, например, острая ишемия почек и гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, приводящая к уремической кардиомиопатии.

4. Хронический ренокардиальный синдром – хроническое нарушение функции почек, ведущее к болезни сердца, например, хроническое поражение гломерул и интерстициальной ткани почек со вторично развивающимися гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической сердечной недостаточностью.

5. Вторичный КРС – системные заболевания, приводящие к дисфункции сердца и почек, например, сахарный диабет (СД), сепсис, васкулиты со вторично возникшими поражениями сердца и почек.

Такая классификация КРС правомерна, так как, с точки зрения патогенеза, имеются определенные различия в последовательности событий

континуума при первичном поражении сердца иди почек [21].

Сочетание СД и артериальной гипертензии (АГ) в десятки раз повышает риски развития кардиоваскулярных событий и терминальной хронической почечной недостаточности в сравнении с пациентами, не страдающими АГ [22]. В настоящее время сохраняется неуклонный рост популяции больных с СД 2-го типа во всем мире при недостаточном в большинстве случаев контроле АГ и компенсации СД [22]. АГ при СД 2-го типа является частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) [23]. Поэтому, изучая патогенетические механизмы развития КРС при СД 2-го типа в сочетании с АГ, нельзя не сказать о роли ИР в нарушении структуры и функции сердца и почек.

ИР индуцирует формирование нейропатии, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность [24]. ИР запускает системные и местные (органные и тканевые) вазоконстрикторные реакции, что инициирует развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора – оксида азота (NO), так как 90% синтеза NO происходит не в эндотелии, а в терминалах нервных окончаний сосудов [25]. Это усиливает нарушения местного коронарного и ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между ведущими вазомодуляторами – NO и эндотелином-1 (ЭТ-1) с преобладанием эффектов последнего [26].

Для сердца это реализуется спазмами коронарных сосудов, нарушением трофики кардиомиоцитов, коронарного кровотока, микроциркуляции, гипоксией и ишемией миокарда. Для почек – спазмированием артериол клубочков, нарушением трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксией и ишемией почечной паренхимы.

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие недиагностированной и некорректируемой ИР запускают компенсаторный каскад активации системы «ренин–ангиотензин–альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [27].

Нейропатия сопряжена с активацией системы перекисного окисления липидов – системным оксидативным стрессом, который является мощным фактором, повреждающим клетки канальцевого эпителия и гломерулярного аппарата почек, а также кардиомиоциты [28].

Тесная патогенетическая связь ожирения, ИР, си-

стемного хронического воспаления свидетельствует о значимой роли ИР в реализации еще одного феномена – липидотоксичности [24]. Избыток жирных кислот в условиях накопления триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая кардиомиоциты, ренальный эпителий, приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [29]. В почках метаболиты триглицеридов (керамиды и диацилглицеролы) вызывают и усугубляют повреждение гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию протеинурии (ПУ) как результату функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии.

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли метаболических нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией [22].

Таким образом, изучение кардиоренальных взаимосвязей у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа является актуальной междисциплинарной задачей, контроль за уровнем АД, управление углеводным и липидным обменом позволяют успешно решать задачи современной медицины.

Цель исследования: изучить особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 120 больных с АГ I–III стадии в возрасте от 40 до 65 лет. Основную группу составили 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа, контрольную – 60 пациентов с АГ без СД. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, уровню офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, определение ЧСС, АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом ИМТ.

Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) портативным аппаратом АВРМ «Meditech 04» (Венгрия). Анализировались стандартные показатели СМАД: максимальные, минимальные, средние величины САД, ДАД, ЧСС,

пульсовое АД (ПАД), временные индексы (ИВ) САД и ДАД, вариабельность САД, ДАД в периоды бодрствования, сна и за 24 ч (ВСАД, ВДАД), определялся тип суточной кривой. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ) с использованием традиционных критериев определения выраженности двухфазного ритма: *dipper* при величине СИ 10–20% – норма, *non-dipper* – СИ 0–10% – недостаточное ночное снижение АД, *over-dipper* – СИ >20% – чрезмерное снижение АД ночью, *night-peaker* – СИ <0 – ночная гипертензия [30].

При проведении эхокардиографического исследования («SONOLINE G50», Германия) оценивали структурно-функциональные параметры сердца и выраженность диастолической дисфункции (ДД) согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, III пересмотр [31–33].

Эластические свойства артерий анализировали при измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Использовали индивидуальные расчетные значения нормы с учетом пола и возраста больных. СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ.) и мышечного (СРПВм.) типов рассчитывались как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах соответственно.

Эндотелиальную функцию изучали по концентрации NO в сыворотке крови и моче, а также уровню

Таблица 1

Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных (X±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
Число больных, n	60	60
Мужчины, абс. число (%)	20 (33,3%)	15 (25%)
Женщины, абс. число (%)	40 (66,7%)	45 (75%)
Возраст, лет	61,1±0,8	59,4±0,8
ИМТ, кг/м ²	33,3±0,7	30,8±0,6*
Курящие, абс. числа (%)	8 (13,3)	12 (20,0)
Длительность АГ, лет	16,8±1,4	17,4±1,3
Длительность СД, лет	8,5±1,0	0
САД офисное, мм рт. ст.	161,6±2,8	160,6±3,3
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,2±1,4	91,1±1,5
ЧСС, уд/мин	71,6±1,5	62,8±1,2*

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений, * различия между группами достоверны (p<0,05).

ЭТ-1 в сыворотке крови и моче. Для определения колориметрическим методом совокупности метаболитов NO_3^- и NO_2^- использовали реакцию Грисса («BioVision», США). Концентрацию ЭТ-1 определяли количественным сэндвич-иммуноферментным методом («R&DSystems», США & Канада).

Функциональное состояние почек оценивали путем определения ПУ (колориметрическим методом с помощью наборов «Белок-ПГК-Ново», ЗАО «Вектор-Бест», Россия на биохимическом анализаторе «Роки», Белоруссия), альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа с помощью наборов «NuscoCard®» Микроальбумин, «Axis-Shield», Норвегия на «NuscoCard®» ридере II, «Axis-Shield», Норвегия), уровня β_2 -микроглобулинов в моче (методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием иммуноферментных наборов фирмы «ORGENTEC», Германия), креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2-УХЛ 4.2, Россия и набора реактивов PLIVA-Lachema s., Чехия) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [34].

Концентрацию глюкозы в венозной крови натощак исследовали унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов «NuscoCard®» HbA1c, «Axis-Shield», Норвегия на «NuscoCard®» ридере II («Axis-Shield», Норвегия). Об ИР судили по уровню базального инсулина (определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «DRG», США на биохимическом анализаторе «Униплан», Россия) с последующим расчетом индекса НОМА.

Липидный спектр оценивали ферментативным методом с помощью наборов «ASSEL» (Италия) на биохимическом анализаторе «Liasys» (AMS, Италия). Уровень мочевой кислоты определяли унифицированным колориметрическим методом депротенинизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» ООО «АГАТ-Мед», Россия. Концентрацию калия крови определяли на биохимическом анализаторе «ABL 615/625», «Radiometer» (Нидерланды).

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической

статистики. Использовали пакет статистических программ «Microsoft Excel 2003». Данные представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Получено разрешение Регионального этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения № 192 – 2014 от 11.03.2014 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов СМАД (табл. 2) выявлено, что ВСАД сут, днем и ночью, а также ВДАД сут и днем были достоверно выше у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа по сравнению с больными с изолированной АГ ($18,5 \pm 0,9$ vs $14,5 \pm 0,4$, $17,8 \pm 0,9$ vs $15,4 \pm 0,5$, $17,2 \pm 1,3$ vs $13,4 \pm 0,4$; $14,5 \pm 0,8$ vs $10,2 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,9$ vs $12,6 \pm 0,4$ мм рт. ст. соответственно). Процент лиц с повышенными значения-

Таблица 2

Показатели СМАД включенных в исследование больных ($M \pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
САД среднее, мм рт. ст.	146,6±2,9	146,3±2,4
ДАД среднее, мм рт. ст.	88,8±1,6	89,8±1,7
ЧСС средняя, уд/мин	74,5±1,2	73,0±1,6
ПАД среднее, мм рт. ст.	57,8±1,9	56,5±1,9
ИВ САД день, %	56,0±4,1	59,3±5,2
ИВ ДАД день, %	51,0±3,5	51,1±4,5
ИВ САД ночь, %	70,7±4,0	68,5±4,8
ИВ ДАД ночь, %	46,7±4,3	46,7±4,5
СИ САД, %	6,3±1,1	7,6±1,0
СИ САД <10%, %	75,0	36,7**
СИ ДАД, %	8,5±1,2	8,2±1,5
СИ ДАД <10%, %	48,3	50,0
ВСАД сут, мм рт. ст.	18,5±0,9	14,5±0,4*
ВСАД сут > 15,2, %	71,7	28,3**
ВДАД сут, мм рт. ст.	14,5±0,8	10,2±0,2*
ВДАД сут > 12,3, %	58,3	0
ВСАД день, мм рт. ст.	17,8±0,9	15,4±0,5*
ВСАД день > 15,5, %	60,0	56,7
ВДАД день, мм рт. ст.	15,0±0,9	12,6±0,4*
ВДАД день > 13,3, %	65,0	28,3**
ВСАД ночь, мм рт. ст.	17,2±1,3	13,4±0,4*
ВСАД ночь > 14,8, %	43,3	28,3*
ВДАД ночь, мм рт. ст.	10,8±0,7	9,4±0,3
ВДАД ночь > 11,3, %	33,3	14,2**
ВУП САД, мм рт. ст.	48,6±3,2	49,9±2,0
ВУП ДАД, мм рт. ст.	36,7±1,8	34,3±1,5
СУП САД, мм рт. ст./ч	44,0±5,5	29,7±3,0*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	39,8±5,2	35,7±4,8

Примечание. ВУП САД – величина утреннего подъема САД, ВУП ДАД – величина утреннего подъема ДАД, СУП САД – скорость утреннего подъема САД, СУП ДАД – скорость утреннего подъема ДАД, * различия между группами достоверны ($p < 0,05$), ** различия между группами достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3

Морфофункциональные параметры сердца включенных в исследование больных (X±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
ФВ ЛЖ, Sympson, %	60,1±1,4	68,0±0,4*
ИММЛЖ, г/м ²	126,1±4,0	93,3±3,4*
ГЛЖ, %	70	16,7**
ОТС, %	42,3±0,7	41,7±0,5
Е/А	0,92±0,03	1,0±0,03*
DT, мс	237,0±5,2	213,4±6,3*
IVRT, мс	115,7±3,3	103,9±4,2*
Нормальная ДФ, %	0	48,3
Стадия ДД I, %	96,7	51,7**
Стадия ДД II, %	3,3	0
Стадия ДД III, %	0	0

Примечание. ОТС – относительная толщина стенок, Е/А – соотношение пика Е к пику А, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюметрического расслабления, ДФ – диастолическая функция. * различия между группами достоверны (p<0,05); ** различия между группами достоверны (p<0,001).

Таблица 4

Эластические свойства артерий включенных в исследование больных (X±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
СРПВ э., м/с	10,8±0,3	9,2±0,3*
СРПВ э. >нормы, %	83,3	50,0**
СРПВ м., м/с	9,4±0,3	7,9±0,2*
СРПВ м. >нормы, %	58,3	8,3**

* Различия между группами достоверны (p<0,05); ** различия между группами достоверны (p<0,001).

ми ВСАД сут и ночью, а также ВДАД сут, днем и ночью статистически значимо выше у пациентов основной группы, чем контрольной. Выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между ВСАД сут. и уровнем АУ: r=0,52 (p<0,05), ВДАД сут. и АУ (r=0,49, p<0,05).

При анализе распределения больных по СИ САД выявлено, что количество пациентов с кривой non-dipper и night-peaker выше в основной группе, чем в контрольной (75,0 vs 36,7% соответственно, p<0,001). Обнаружены достоверные обратные корреляции между СИ ДАД и уровнем β₂-микроглобулинов в моче (r=-0,41), СИ ДАД и уровнем АУ (r=-0,27).

Установлено, что СУП САД выше среди больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа по сравнению с больными с АГ без СД 2-го типа (44,0±5,5 vs 29,7±3,0 мм рт. ст./ч соответственно, p<0,05). Выявлены тесные корреляционные взаимоотношения средней силы между СУП САД и концентрацией АУ (r=0,47, p<0,05).

При оценке структурно-функциональных параметров сердца (табл. 3) отмечены достовер-

ные различия в систолической функции сердца: фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) была ниже в основной группе, чем в контрольной (60,1±1,4 vs 68,0±0,4% соответственно, p<0,05). Установлены обратные корреляции между ФВ и уровнем β₂-микроглобулинов в моче (r=-0,21, p<0,05), ФВ и уровнем ПУ (r=-0,48, p<0,05).

Группы различались по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ): 126,1±4,0 у больных с АГ и СД 2-го типа vs 93,3±3,4 г/м² у больных с АГ без СД 2-го типа, p<0,05. Определены корреляционные зависимости между ИММЛЖ и уровнем β₂-микроглобулинов в моче (r=0,26, p<0,05), ИММЛЖ и ПУ (r=0,39, p<0,05).

Процент лиц с ГЛЖ статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной (70 vs 16,7%) (рисунок).

Среди больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа I стадия ДД (замедленной релаксации) встречалась в 96,7 vs 51,7% среди больных с изолированной АГ (p<0,001). Только у пациентов основной группы встречали и II стадию ДД (псевдонормализации) – 3,3%.

При анализе эластичности сосудистой стенки (табл. 4) выявлено достоверное повышение СРПВ э. и СРПВ м. у больных с АГ и СД 2-го типа по сравнению с больными с АГ без СД 2-го типа (10,8±0,3 vs 9,2±0,3 и 9,4±0,3 vs 7,9±0,2 м/с соответственно). Установлены корреляции между СРПВ м. и уровнем ПУ (r=0,27, p<0,05).

Таблица 5

Показатели эндотелиальной функции включенных в исследование больных (X±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
NO в сыворотке крови, мкМ	25,4±3,6	26,9±1,8
ЭТ-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,81±0,07	1,54±0,07*
NO в моче, мкМ	654,7±45,9	792,1±39,4*
ЭТ-1 в моче, пг/мл	0,21±0,02	0,22±0,03

* Различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 6

Функциональное состояние почек включенных в исследование больных (X±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
ПУ, мг/л	349,8±23,0	320,9±19,4
АУ, мг/г	31,0±9,3	27,2±11,0*
АУ, %	26,2	16,7
β ₂ -микроглобулины в моче, мг/л	0,51±0,05	0,38±0,03*
СКФ (СКД-ЕПИ), мл/мин/1,73 м ²	59,2±1,2	74,6±1,8*
Больные с рСКФ (СКД-ЕПИ) 30–60 мл/мин/1,73 м ² , %	53,3	0

* Различия между группами достоверны (p<0,05); ** различия между группами достоверны (p<0,001).

При оценке эндотелиальной функции (табл. 5) обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и уменьшение NO в моче у больных с АГ и СД 2-го типа по сравнению с больными с АГ без СД 2-го типа ($1,81 \pm 0,07$ vs $1,54 \pm 0,07$ пг/мл и $654,7 \pm 45,9$ vs $792,1 \pm 39,4$ мкМ соответственно). Установлены достоверные корреляции между концентрацией ЭТ-1 в крови и функциональным состоянием почек: креатинином крови ($r=0,44$), АУ ($r=0,32$); концентрацией NO в крови и креатинином крови ($r=-0,45$), АУ ($r=-0,34$), СКФ ($r=0,27$) соответственно.

При анализе функционального состояния почек отмечены более высокие значения АУ и β_2 -микроглобулинов в моче, а также снижение СКФ в основной группе по сравнению с контрольной ($31,0 \pm 9,3$ vs $27,2 \pm 11,0$ мг/г, $0,51 \pm 0,05$ vs $0,38 \pm 0,03$ мг/л и $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p < 0,05$) – табл. 6. При этом процент лиц с ХБП с расчетной СКФ (рСКФ) 30–60 мл/мин/1,73 м² достоверно выше среди больных с АГ и СД 2-го типа по сравнению с больными с изолированной АГ (53,3 vs 0% соответственно).

При оценке состояния углеводного обмена (табл. 7) выявлены статистически значимые различия между группами по концентрации глюкозы крови натощак ($9,2 \pm 0,4$ в основной группе vs $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л в контрольной группе) и по уровню HbA1c ($7,5 \pm 0,2$ в основной группе vs $4,8 \pm 0,2$ % в контрольной группе).

При анализе степени выраженности ИР у боль-

Таблица 7

Показатели метаболизма включенных в исследование больных ($X \pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$9,2 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,2^*$
HbA1c, %	$7,5 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2^*$
Мочевая кислота, ммоль/л	$328,4 \pm 9,6$	$305,7 \pm 9,5$
Триглицериды, ммоль/л	$2,2 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,5 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,2^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,04$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,29 \pm 0,1$	$2,81 \pm 0,1^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,07$
Индекс атерогенности, у.е.	$3,7 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$
Калий, ммоль/л	$4,8 \pm 0,07$	$4,8 \pm 0,07$

Примечание. ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; * различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

ных с АГ и СД 2-го типа установлено, что уровень базального инсулина ($20,4 \pm 1,3$ ЕД/мл) и индекс НОМА ($8,3 \pm 0,7$ у.е.) значимо превышали нормальные величины.

В основной группе обнаружены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между индексом НОМА и САД среднее ($r=0,2$), СРПВ э. ($r=0,61$), концентрацией NO в моче ($r=-0,45$), NO в крови ($r=-0,54$), ЭТ-1 в крови ($r=-0,54$), СКФ ($r=-0,63$) соответственно.

При оценке липидного спектра общий холестерин и ХС-ЛПНП были выше в основной группе, чем в контрольной ($5,5 \pm 0,1$ vs $5,0 \pm 0,2$ ммоль/л и $3,29 \pm 0,1$ vs $2,81 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно).

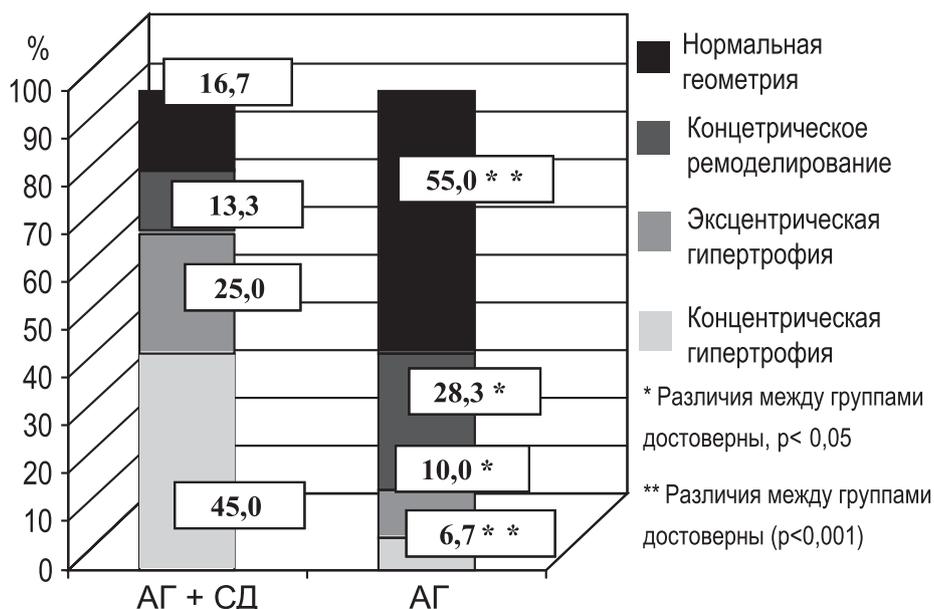


Рисунок. Типы ремоделирования ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают прогностически более неблагоприятные изменения суточного профиля АД у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа по сравнению с больными с изолированной АГ при сопоставимых цифрах САД среднее и ДАД среднее. Среди пациентов с АГ и СД 2-го типа достоверно чаще по сравнению с пациентами с АГ без СД 2-го типа встречаются наиболее неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ: концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. При этом в основной группе не выявлено лиц с нормальной ДФ ЛЖ, что свидетельствует о раннем развитии диастолической сердечной недостаточности у лиц с АГ в сочетании с СД 2-го типа. Повышение СРПВ э. в 83,3% случаев среди больных с АГ и СД 2-го типа является независимым прогностическим маркером в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [35, 36]. Сочетание АГ и СД 2-го типа увеличивает степень выраженности дисфункции эндотелия, что проявляется повышением концентрации ЭТ-1 в крови и параллельным снижением концентрации метаболитов NO, в моче [26]. Отмечены достоверно более выраженные изменения как со стороны канальцевого, так и со стороны клубочкового аппарата почек у пациентов с АГ и СД 2-го типа по сравнению с пациентами с АГ без СД 2-го типа. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² у больных с АГ и СД 2-го типа, что является маркером тяжелого поражения органа-мишени – почек. Выраженная ИР приводит к метаболическим изменениям – глюкозотоксичности, липидотоксичности у больных с АГ и СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают наличие кардиоренальных взаимосвязей, а также тесных корреляционных взаимоотношений между ИР и поражением органов-мишеней у больных с АГ в сочетании с СД 2-го типа. ИР может рассматриваться как независимый предиктор и сердечно-сосудистых, и почечных заболеваний. Соответственно коррекция ИР будет способствовать оптимизации результатов лечения заболеваний сердца и почек у больных с АГ и СД 2-го типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дзяк ГВ, Каплан ПА. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. *Почки* 2012; 1: 9-19
2. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как

независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (4): 7-17

3. Батюшин ММ, Врублевская НС. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология* 2010; 14(4):27
4. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ и др. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на диализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006; 5:45-50
5. Серов ВА, Шутов АМ, Сучков ВН и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2008; 3-4: 214–218
6. Iwanaga Y, Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers. *Circ J* 2010; 74: 1274-1282
7. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39-46
8. Кобалава ЖД, Дмитрова ТБ. Кардиоренальный синдром. *РМЖ* 2003; 11 (12): 699-702
9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
10. Merhaut S, Trupp RJ. Cardiorenal dysfunction. *AACN Advanced Critical Care* 2010; 21: 357-364
11. Soni S, Fahuan Y, Ronco C, Cruz DN. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure. *Biomarkers Med.* 2009; 3 (5): 549-560
12. Berl T, Henrich W. Kidney-Heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18
13. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121 (23): 2592-600
14. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539
15. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-711
16. Goh CY, Ronco C. Cardio-renal syndromes. *Journal of Renal Care* 2010; 36 [Suppl. 1]: 9-17
17. Viswanathan G, Gilbert S. The Cardiorenal syndrome: making the connection. *Intern J Nephrol* 2011; ID 283137
18. Мухин НА, Моисеев ВС. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн РАМН* 2003; 11: 50-55
19. Shah BN, Greaves K. The Cardiorenal Syndrome. *Intern J Nephrol* 2011; ID 920195
20. Longhini C, Molino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 12-21
21. Харченко ЕП. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах. *Тер арх* 2013; 1: 85-91
22. Рабочая группа Российского кардиологического общества, Научного общества нефрологов России, Российской ассоциации эндокринологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского научного медицинского общества терапевтов. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. М., 2013; 1-59
23. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога. *Фарматека* 2013; 16: 52-57
24. Тюзиков ИА. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек. *Сахарный диабет* 2014; 1: 47-56
25. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ* 2001; 9 (2): 88-101
26. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Островский О.В. Титаренко МН и др. Дисфункция эндотелия – мишень для

комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Тер арх* 2013; 9: 57-62

27. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 148-158

28. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats. *Kidney Inter* 2001; 59 (4): 1342–1353

29. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1560-1566

30. Рогоза АН. Суточное мониторирование артериального давления. *Функциональная диагностика* 2004; 4: 29-44

31. Рабочая группа ОССН, РКО и РНМОТ. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013; 7 (81): 379-472

32. Рабочая группа ВНОК и ОССН. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2010; 1 (57): 3-62

33. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219

34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612

35. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241

36. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.04.2014 г.

Принята в печать: 26.06.2014 г.