

М.Е. Стаценко*, М.В. Деревянченко, М.Н. Титаренко, О.Р. Пастухова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Цель: изучить функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 больных АГ II-III стадии в возрасте от 40 до 65 лет: 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа (основная группа) и 60 пациентов с АГ без СД (контрольная группа). Изучали эндотелиальную функцию и функциональное состояние почек. **Результаты.** Проводили параллельный анализ показателей плазменного и органного (мочевого) компонента эндотелия во взаимосвязи с оценкой функционального состояния почек. Обнаружено статистически значимое увеличение концентрации эндотелина 1 (ЭТ-1) в сыворотке крови и уменьшение метаболитов оксида азота (NO) в моче у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с больными АГ без СД 2 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). При оценке функционального состояния почек отмечены более высокие значения протеинурии (ПУ), альбуминурии (АУ), а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в основной группе по сравнению с контрольной ($775,2 \pm 40,2$ vs $476,5 \pm 32,9$ мг/г, $323,3 \pm 9,7$ vs $190,6 \pm 13,1$ мг/г и $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p < 0,05$). Установлены достоверные корреляции между функциональным состоянием эндотелия и почек. **Заключение.** Исследование показывает, что при сопоставимых цифрах САД офисное и ДАД офисное среди пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ без СД 2 типа. Результаты оценки мочевого и плазменного компонентов эндотелиальной функции параллельно с анализом функционального состояния почек позволяет высказать предположение о том, что прогноз больного АГ в сочетании с СД 2 типа определяет не столько исходное значение АД, сколько состояние органов-мишеней (эндотелия, почек).

Ключевые слова: повреждение почек, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Abstract

Aim: To study endothelial function and renal function in patients with arterial hypertension (AH) combined with diabetes mellitus (DM) type 2. **Materials and methods.** The study included 120 patients with arterial hypertension stage II-III in age from 40 to 65 years: 60 diabetic hypertensive patients (study group) and 60 non-diabetic hypertensive patients (control group). We studied endothelial and renal function. **Results.** We carried out a parallel analysis of the plasma parameters and organs (urine) component of endothelium in relation to the assessment of renal function. We found a statistically significant increase in the concentration of endothelin 1 (ET-1) in serum and decrease of nitric oxide metabolites (NO) in the urine of hypertensive patients with type 2 diabetes compared with those without type 2 diabetes ($1,81 \pm 0,07$ vs $1,54 \pm 0,07$ pg / ml and $654,7 \pm 45,9$ vs $792,1 \pm 39,4$ M, respectively). In assessing renal function had higher values of proteinuria (PU), albuminuria (AU), as well as reduced glomerular filtration rate (GFR) in the intervention group compared with the control ($775,2 \pm 40,2$ vs $476,5 \pm 32,9$ mg / g, $323,3 \pm 9,7$ vs $190,6 \pm 13,1$ mg / g $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ ml / min / 1.73 m², respectively, $p < 0.05$). There were significant correlation between endothelial and renal function. **Conclusion.** The study shows that while the comparable values of SBP office and DBP office the severity of endothelial dysfunction was significantly higher among patients with hypertension combined with type 2 diabetes compared to patients with hypertensive patients without type 2 diabetes. The results of evaluation of the urinary and plasma components of endothelial function in parallel with the analysis of renal function lets to assume that the forecast of hypertensive patients with type 2 diabetes determines not only from the initial value of BP, as the state of the target organ (endothelium, kidney).

Key words: renal dysfunction, endothelial dysfunction, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus.

АГ — артериальная гипертензия, АУ — альбуминурия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПУ — протеинурия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭТ-1 — эндотелин-1

Введение

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа является дисфункция эндотелия [1–4]. При сочетании АГ и СД 2 типа степень выраженности ее увеличивается. Эндотелиальная дисфункция усиливает нарушения местного ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между вазодилататором — оксидом азота — NO и вазоконстриктором — эндотелином-1 (ЭТ-1) с преобладанием эффектов последнего [5–7].

На сегодняшний день недостаточно изученными остаются вопросы взаимоотношений между состоянием эндотелия и нарушением функции почек у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, что и обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить функциональное состояние эндотелия и почек у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследование включено 120 больных АГ II–III стадии в возрасте от 40 до 65 лет. Основную группу составили 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2 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 таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных ($M \pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
Число больных, n	60	60
Мужчины, абс. числа (%)	20 (33,3%)	15 (25%)
Женщины, абс. числа (%)	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	91,4±1,5
ЧСС, уд./мин	71,6±1,5	62,8±1,2*
HbA1c, %	7,5±0,2	4,8±0,2*

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; HbA1c — гликированный гемоглобин, * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Физическое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом ИМТ. Кроме того, у обследуемых подсчитывалась ЧСС.

Эндотелиальную функцию изучали по концентрации метаболитов NO в сыворотке крови и в моче — определяли колориметрическим методом по совокупности метаболитов NO³⁻ и NO²⁻ с помощью реакции Грисса (BioVision, США); уровню ЭТ-1 в сыворотке крови и в моче — определяли количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&D Systems, США & Канада).

Функциональное состояние почек оценивали путем определения протеинурии (ПУ) по соотношению протеинурия/креатинин в утренней порции мочи (пирогалловым красным методом с помощью наборов реагентов для определения белка в моче «Белок-ПГК-Ново», ЗАО «Вектор-Бест», Россия на биохимическом анализаторе «Роки», Белоруссия), экскреции альбумина с мочой — альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин — 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия)), креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2-УХЛ 4.2, Россия и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s., Чехия) с расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов Nycocard® HbA1c, Axis-Shield, Норвегия на Nycocard® ридере II (Axis-Shield, Норвегия).

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ «Microsoft Excel 2003». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее 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 11.03.2013 г.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании проводился параллельный анализ показателей плазменного и органного (моче-

вого) компонента эндотелия во взаимосвязи с оценкой функционального состояния почек. Обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и уменьшение NO в моче у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с больными АГ без СД 2 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) — табл. 2.

При оценке функционального состояния почек отмечены более высокие значения ПУ, АУ, а также снижение СКФ в основной группе по сравнению с контрольной ($775,2 \pm 40,2$ vs $476,5 \pm 32,9$ мг/г, $323,3 \pm 9,7$ vs $190,6 \pm 13,1$ мг/г и $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ мл/мин/ $1,73$ м² соответственно, $p < 0,05$) — табл. 3. Полученные данные объясняются более выраженным повреждением почечного клубочка и эндотелия в изучаемой группе пациентов в сравнении с контрольной [3]. При этом процент лиц с ХБП с расчетной СКФ (ρ СКФ) 30–60 мл/мин/ $1,73$ м² достоверно выше среди больных с АГ и СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной АГ (53,3 vs 0% соответственно), что свидетельствует о высокой распространенности ХБП с ρ СКФ 30–60 мл/мин/ $1,73$ м² у больных АГ и СД 2 типа и является маркером поражения органа-мишени — почек [3, 9].

Установлены достоверные корреляции между функциональным состоянием эндотелия и почек: концентрацией ЭТ-1 в крови и 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.

Таблица 2. Показатели эндотелиальной функции включенных в исследование больных ($M \pm m$)

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

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3. Функциональное состояние почек включенных в исследование больных ($M \pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
ПУ, мг/г	$775,2 \pm 40,2$	$476,5 \pm 32,9^*$
АУ, мг/г	$323,3 \pm 9,7$	$190,6 \pm 13,1^*$
СКФ (СКД ЕРІ)	$59,2 \pm 1,2$	$74,6 \pm 1,8^*$
ХБП с ρ СКФ (СКД ЕРІ) 30–60 мл/мин/ $1,73$ м ² , %	53,3	0**

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$), ** — различия между группами достоверны ($p < 0,001$).

Заключение

Исследование показывает, что при сопоставимых цифрах САД офисное и ДАД офисное среди пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ без СД 2 типа. Результаты оценки мочевого и плазменного компонентов эндотелиальной функции параллельно с анализом функционального состояния почек позволяет высказать предположение о том, что прогноз больного АГ в сочетании с СД 2 типа определяет не столько исходное значение АД, сколько состояние органов-мишеней (эндотелия, почек).

Ⓐ

Список литературы:

1. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В., Титаренко М.Н. и др. Дисфункция эндотелия — мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический Архив* 2013; 9: 57–62.
2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический Архив* 2014; 86(8): 90–93.
3. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Эндотелиотропные и нефропротекторные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *РФК* 2014; 10(3): 283–287.
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2015; 3: 4–8.
5. Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55(4): 221–32.
6. Tomić M., Galesić K., Morović-Vergles J. et al. The role of endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of hypertension in diabetic patients. *Coll Antropol* 2008; 32(1): 93–8.
7. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 233–246.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
9. 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.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов