

АЛЬБУМИУРИЯ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИЙ ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ*

Кравчун Н. А., Земляниціна О. В., Чернявская И. В., Караченцев Ю. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
kravchunna@mail.ru

Проблема сахарного диабета (СД) и связанных с ним инвалидизирующих микро- и макрососудистых осложнений актуальна уже не одно десятилетие. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов во всех странах. СД увеличивает сердечно-сосудистый риск сравнимо с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [1, 2]. Кроме того, ССЗ являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя, в свою очередь, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности [3, 4].

Концепция сочетания патологии сердца и почек была разработана и принята в 2008 г, тогда же были выделены разные типы кардиоренального синдрома [5, 6]. Вместе с тем, известно, что развитие кардиоренальных нарушений давно привлекает внимание ученых и клиницистов: еще в 1836 г. R. Bright указывал на вероятную связь развития артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца с пораже-

нием почек при нефритах, а Е. М. Тареев в монографиях «Гипертоническая болезнь» (1948) и «Нефриты» (1958) также обсуждал проблему роли почечной дисфункции в генезе АГ, ГЛЖ и развитие «застойной почки» при сердечной недостаточности.

Наиболее частой причиной, обуславливающей патологическую экскрецию белка с мочой, является СД, а его сочетание с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) — наиболее опасно для поражения почек как органов-мишеней. НАЖБП является распространенным хроническим заболеванием, причинная связь которого ассоциирована с ожирением, СД 2 типа, инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией и атеросклерозом, а, следовательно, с высоким кардиоваскулярным риском. Указанные заболевания имеют общие патогенетические механизмы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, а также, в свою очередь, могут потенцировать и утяжелять развитие друг друга [7, 8]. Доказано, что среди больных с СД 2 типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и пери-

*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Встановити особливості гормонально-метаболических та імунологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ госрегистрации 0114U001205).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 13.04.2016.

ферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретинопатии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП [9]. Механизм влияния НАЖБП на кардиоваскулярный риск связан, в первую очередь, с повышенным высвобождением атерогенных провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов печени, пораженной стеатозом [8].

В 1999 г. Всемирной организацией здравоохранения микроальбуминурия была выделена как один из компонентов метаболического синдрома, что свидетельствует о вкладе этого фактора риска в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных СД. Немного позднее экспертами ВОЗ рекомендовано ежегодное определение экскреции альбумина с мочой у больных СД 1 типа старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2 типа не старше 70 лет [10–12].

Использовавшийся ранее термин «микроальбуминурия» экспертами США в настоящее время заменен на «умеренно повышенную альбуминурию». Последняя является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции (ЭД), атеросклероза), и неизменно положительно коррелирует с увеличением ССЗ и смертности. При анализе результатов клинических исследований установлено, что даже самые небольшие уровни повышения экскреции альбумина с мочой прямо ассоциируются со значительным возрастанием риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных, а прогрессирующее в динамике увеличение уровня альбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительно повышенный риск. Необходимо отметить, что в свою очередь, наиболее частыми причинами прогрессирующего нарушения функции почек являются именно АГ и СД, особенно в сочетании с НАЖБП, которыми обусловлено около двух третей новых случаев терминальной почечной недостаточности. Распространенность альбуминурии у больных СД сопоставима с таковой при АГ: по данным различных авторов, она встречается у 10–40 % больных СД

1 типа и у 15–40 % — СД 2 типа [13]. По результатам обсервационного исследования с общим числом участников более 39 тыс. распространенность альбуминурии при СД составляла около 33 %, несколько возрастая на фоне сопутствующей АГ (до 35 %), а также при наличии макро- и/или микрососудистых осложнений (до 38–39 %) [14, 15]. При этом риск развития альбуминурии возрастает с увеличением длительности заболевания. В известном британском исследовании UKPDS альбуминурия была диагностирована у 12 % больных с впервые выявленным СД 2 типа и почти у 30 % с длительностью заболевания более 12 лет. По приблизительным подсчетам частота новых случаев альбуминурии у больных СД колеблется от 1 до 3 % в год [16].

Умеренно повышенная альбуминурия встречается не только при диабетической нефропатии, она является чувствительным и ранним предиктором кардиоваскулярного риска в целом у пациентов с АГ вне зависимости от наличия СД или прежде существующей патологии почек. Умеренно повышенная альбуминурия является независимым фактором сердечно-сосудистого риска и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения почек. Кроме того, альбуминурия ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска — ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом ИР, ГЛЖ, дисфункцией ЛЖ, повышенным уровнем С-реактивного протеина, дислипидемией. В ряде исследований указывается на высокую частоту альбуминурии у людей с ожирением [17]. Так, в исследовании P. Valensi et al. (1996) изучалась распространенность альбуминурии у лиц, страдающих ожирением (при отсутствии СД и патологии почек). Оказалось, что уровень суточной экскреции альбумина у таких пациентов в среднем был гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела. И если у больных с ожирением альбуминурия встречалась в 12,1 % случаев, то при сочетании ожирения с АГ ее распространенность возросла до 19,2 %. При сочетании различных факторов риска, особенно на фоне АГ и/или СД, вероятность нарушения функции почек еще больше возрастает [18].

Следует подчеркнуть, что факторы риска развития альбуминурии можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Из немодифицируемых факторов риска альбуминурии следует назвать мужской пол и пожилой возраст [19].

К настоящему времени имеется достаточная доказательная база, подтверждающая, что своевременное выявление поражения почек при АГ и/или СД и использование нефропротективных подходов в схеме лечения таких больных улучшает прогноз, снижает ССЗ и смертность, равно как и отдалает момент развития необратимых изменений почечной ткани и последующей почечной недостаточности. Так, в 10-летнем проспективном исследовании J. S. Jensen et al. (2000) показали, что наличие микроальбуминурии у лиц с АГ было предиктором развития ишемической болезни сердца [20]. В одном из субисследований LIFE (K. Wachtell et al., 2002) было доказано, что повышенная экскреция белка с мочой четко ассоциирована с ГЛЖ (подтвержденной электрокардиографически), причем независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия СД, приверженности к курению, содержания креатинина в сыворотке крови [21]. Подобные данные были получены и в другом субисследовании LIFE (M. H. Olsen et al., 2004), в котором ГЛЖ оценивалась с помощью эхокардиографии. Согласно результату этого субисследования повышенный уровень соотношения альбумин/креатинин коррелировал с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярной смерти, нефатального инсульта, ИМ) [22].

Исследование HOPE показало, что повышение соотношения альбумин/креатинин в моче на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 5,9% [23].

Кроме того, в исследовании DIABHYCAR (the type 2 DIABetes, HYPertension, microalbuminuria or proteinuria, CArdiovascular events and Ramipril study, 2003) достоверно продемонстрировано, что альбуминурия повышает риск развития сердечной недостаточности [24].

Прогностическая ценность умеренно повышенной альбуминурии для определения

сердечно-сосудистого риска была подтверждена также результатами еще одного крупного популяционного исследования [25]. Особенности этого исследования является то, что в нем принимали участие в основном здоровые лица. На примере этого исследования можно представить ценность скрининга на альбуминурию: обнаружение повышенного уровня экскреции белка с мочой у здорового человека дает возможность определить ранние стадии поражения сосудов атеросклеротическим процессом и выделить группы риска [26]. Подобные результаты были получены и в масштабном проспективном исследовании EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk study, 2004), в котором участвовало более 23 тыс. пациентов. По результатам этой работы наличие альбуминурии указывало на повышенный риск инсульта [27].

Тесную взаимосвязь между альбуминурией и сердечно-сосудистой заболеваемостью удавалось обнаружить даже при очень низких показателях экскреции белка с мочой. Так, в исследовании Copenhagen City Heart-3 риск ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смерти повышался (причем независимо от наличия АГ, СД и патологии почек) уже при уровне альбуминурии > 4,8 мкг/мин, что значительно меньше общепринятого нижнего порога для диагностирования альбуминурии (20 мкг/мин) [28].

Целый ряд других доказательных данных приводит M. Volpe, которые также, указывают на исключительную важность альбуминурии как независимого фактора риска ССЗ и смертности [15]. В настоящее время очевидна определяющая роль дисфункции эндотелия в прогрессировании ССЗ. Нарушение функции эндотелия — инициальное звено сердечно-сосудистого континуума, ведущего пациента от начальных проявлений болезни к смерти [29]. Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм возникновения и прогрессирования АГ, что достоверно подтверждено при применении соответствующих методов исследования периферических, коронарных и почечных артерий [30, 31].

Следовательно, связь ЭД с поражением почек при СД и АГ представляется закономерной, однако детали данной взаимосвязи требуют дальнейшего изучения.

При дисфункции эндотелия происходит нарушение равновесия противоположно действующих медиаторов [32], которое приводит к вазоспазму, пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, а также к нарушению ангиогенеза. Эти изменения наиболее выражены в мелких артериях мышечного типа диаметром 100–300 мкм, которые отвечают за системное сосудистое сопротивление [33]. Основное значение в патогенезе дисфункции эндотелия имеют окислительный стресс [34–37], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксидов, эндотелинов, ангиотензина II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [38, 39].

Представленный обзор литературы позволяет сделать вывод, что альбуминурия — это один из самых надежных и достоверных маркеров дисфункции эндотелиоцитов, позволяющих предсказать высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и развития сердечно-сосудистых осложнений [40, 41]. Альбуминурия — следствие повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий и поэтому определяется как диагностический маркер развития системной ЭД. Последнее подтверждается тем, что наличие альбуминурии, как правило, коррелирует с появлением признаков ЭД при проведении теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (HOORN,

2004), а ЭД характерна для ранних стадий развития атеросклероза и непосредственно связана с повышением сердечно-сосудистого риска [42].

Определяющими факторами в замедлении прогрессирования изменений в почечной ткани являются компенсация углеводного обмена, нормализация липидного спектра крови, коррекция артериальной гипертензии. Вместе с тем, одним из важных направлений нефропротективной терапии является использование препаратов группы гликозаминогликанов (ГАГ), обладающих высокой тропностью к сосудистой стенке и включенные в стандарты терапии диабетической нефропатии (ДН) [43, 44]. В настоящее время одним из наиболее эффективных патогенетических методов коррекции ЭД считается применение ГАГ сулодексида (коммерческое название Vessel Due F). Сулодексид содержит два ГАГ — быструю фракцию гепарина и дерматансульфат, способствующих восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок микрососудов, дающих антитромботический эффект. Преимуществом сулодексида по сравнению с обычным гепарином и низкомолекулярными гепаринами является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь [45–47].

Целью настоящей работы явилось определение динамики альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с СД 1 и 2 типов (как раннего маркера ЭД и предиктора сердечно-сосудистых осложнений) на фоне проводимой патогенетической терапией ГАГ сулодексидом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 пациента, из них 25 пациентов с СД 1 типа (1 группа) и 18 пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (2 группа). Средняя длительность СД — $(14,6 \pm 2,6)$ лет, средний возраст пациентов составил $(44,2 \pm 2,3)$ года.

Всем пациентам проведено клиническое обследование, измерение массы тела, роста. Оценка степени компенсации углеводного обмена проводилась на основа-

нии критериев ВОЗ (1999, 2006). Диагноз НАЖБП был установлен на основании данных УЗИ и биохимических показателей (World gastroenterology organisation global guidelines (Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis), 2012)).

Анализ клинико-биохимических показателей включал определение показателей гликемии в течение суток глюкозооксидазным методом с помощью экспресс-анализа-

тора «Biosen C line» и анализатора глюкозы «Эксан-Г», расчет показателя среднесуточной гликемии, амплитуды гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) проводился колориметрическим методом.

Определение липидного спектра крови включало исследование уровня общего холестерина (ОХС) с помощью набора ООО НПП «Филисит-Диагностика» (Украина), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ферментативным методом с помощью набора «ЛВП-холестерин-Ново» (Россия), расчет холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводился по общепринятым формулам. Уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом, креатинин, мочевины крови и мочи определяли с помощью наборов ООО НПП «Филисит-Диагностика», проводили пробу Реберга. Определение фибриногена в плазме проводилось весовым методом (нормальные величины — 200–400 мг %), фибринолитической активности — методом лизиса эуглобулинов плазмы (нормальные величины — 180–270 мин), проводилось определение протромбинового (тромбопластинового) времени (протромбиновая активность крови здоровых людей равна 93–107 %).

Экскрецию альбумина с мочой определяли при помощи иммуноферментного анализа, нормативные значения альбумина в суточной моче не превышали 30 мг/сутки, а в утренней моче — не более 20 мкг/мл.

Расчет СКФ проводился по уровню креатинина в крови с помощью уравнения СКД-ЕРІ [48]. Для удобства расчета использовалась компьютерная программа.

Для постановки диагноза ДН учитывались наличие экскреции альбуми-

на с мочой или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м.кв., а также сочетание данных процессов. В рекомендациях Американской Диабетической Ассоциации (ADA), 2014 г., как уже было отмечено ранее, предложено заменить устаревшие термины «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» на персистирующую альбуминурию с экскрецией альбумина 30–299 мг/сутки и более 300 мг/сутки с учетом непрерывного характера патологического процесса. Снижение СКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73 м.кв., сохраняющееся 3 месяца и более, независимо от уровня альбуминурии, свидетельствует о наличии ХБП, причем степень снижения СКФ определяет ее стадию.

Всем пациентам наряду с диагнозом СД 1 или 2 типа был установлен диагноз диабетической нефропатии, ХБП в стадии персистирующей альбуминурии.

В план терапии пациентов наряду с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином были включены также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны в стандартных дозировках. Всем пациентам также был назначен сулодексид внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней с последующим пероральным приемом по 1000 ЛЕ в сутки в течение 60 дней.

Полученные результаты были статистически обработаны с вычислением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения. Достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления проводились на компьютере Pentium в среде Windows XP с использованием программного обеспечения Excel XP, STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп отмечалась субкомпенсация углеводного обмена, что удалось достичь применением адекватной сахароснижающей терапии.

У всех обследованных пациентов изначально в среднем по группам отмечались

увеличенные показатели экскреции с мочой, как общего белка, так и альбумина. Протеинурия и альбуминурия были более выражены у пациентов с СД 1 типа. Наличие альбуминурии можно расценить как проявление генерализованной дисфункции эндо-

теля сосудов, реализующейся в повреждении гликокаликса, который выстилает люминальную поверхность капилляров и представляет собой гидратированную структуру, состоящую из ассоциированных с мембраной эндотелиоцитов протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов. Как видно из приведенных в таблице 1 данных, на фоне проводимой терапии отмечалось клинически значимое снижение уровней, как общего белка, так и альбумина в моче, что наряду с увеличением СКФ свидетельствует об улучшении микроциркуляции в почках. Увеличение СКФ наиболее выражено в группе пациентов с СД 2 типа, коморбидным с НАЖБП.

Учитывая особенности проводимой терапии, а именно использование сулодексида, содержащего быструю фракцию гепарина и дерматансульфат, оказывающих антитромботический эффект, представляло интерес изучение некоторых показателей коагулограммы пациентов. Проявлению ДН у пациентов с СД часто сопутствует диабетическая ретинопатия в пролиферативной стадии, нередко с развитием геморрагических очагов на глазном дне. Нельзя забывать об ограничении назначения данного препарата из-за опасности усугубления состояния

сосудов сетчатки: развития геморрагий, геомфталма, отслойки сетчатки у пациентов с СД. Несмотря на то, что в рамках данного исследования мы не ставили задачи определения степени диабетической ретинопатии и состояния глазного дна, но, назначая патогенетическую терапию сулодексидом пациентам с СД, представляло интерес изучение некоторых показателей свертывающей и противосвертывающей системы. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, клинически значимых изменений в показателях коагулограммы в среднем по группам не выявлено. Таким образом, можно предполагать, что назначение сулодексида не способствует развитию геморрагических осложнений и усугублению проявлений диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 и 2 типов.

В связи с эпидемией СД, а соответственно и с прогрессирующим ростом НАЖБП, актуальной является необходимость раннего выявления почечной патологии у этой категории пациентов для стратификации риска кардиальных событий. Окислительный стресс, нарушение синтеза протеогликанов (гепаран-сульфата и дерматан-сульфата), нарушение выработки цитокинов и фак-

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей экскреции белка, СКФ и некоторых показателей почечной пробы у обследованных пациентов

Показатель	1 группа, n = 25		2 группа, n = 18	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Альбумин в моче, мг/сут.	84,6 ± 12,3	52,2 ± 8,6 <i>p</i> < 0,05	44,2 ± 6,4	28,0 ± 5,2 <i>p</i> < 0,05
Белок в моче, г/л	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,05 <i>p</i> < 0,05
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	116,3 ± 5,9	111,5 ± 5,9	110,2 ± 5,2	102,0 ± 4,7
Креатинин в моче, ммоль/сут.	10,9 ± 0,9	11,1 ± 1,3	10,9 ± 0,9	11,0 ± 1,2
Мочевина крови, ммоль/л	6,4 ± 0,9	6,3 ± 0,8	6,7 ± 0,7	6,5 ± 0,8
Мочевина в моче, ммоль/сут.	434,9 ± 24,1	414,3 ± 44,1	428,8 ± 28,2	408,2 ± 32,2
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин·(1,72 м. кв.)	57,6 ± 3,4	62,2 ± 6,0	60,1 ± 4,5	74,4 ± 5,2 <i>p</i> < 0,05
Канальцевая реабсорбция, %	97,5 ± 0,3	96,8 ± 0,8	97,9 ± 0,4	97,2 ± 0,2

П р и м е ч а н и е. *p* — достоверность различий показателя до и после лечения по *t*-критерию Стьюдента.

торов роста, а также вазоактивных факторов (ангиотензин II, эндотелин) наиболее выраженное при СД в сочетании с НАЖБП способствует повышению внутриклубочкового давления, развитию и прогрессированию ХБП. Кроме того, наличие НАЖБП у пациентов с СД способствует выраженной дислипидемии, что усугубляет течение ДН у данного контингента больных.

Согласно гипотезе «нефротоксического» действия липидов, дислипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков, способствует превращению мезангиоцитов в «пенистые клетки», стимулирует пролиферацию мезангиоцитов и повышает продукцию компонентов внеклеточного матрикса клетками клубочков и канальцев. В то же время патология почек способствует развитию и усугублению дислипидемии вследствие усиления синтеза ЛПНП и потери с мочой ферментов, расщепляющих ли-

попротеиды. В связи с вышеизложенным, представляет интерес изучение динамики уровня холестерина и его фракций у пациентов с СД. Полученные данные представлены в таблице 3.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, не было получено клинически значимых изменений показателей липидограммы у пациентов с СД обоих типов на фоне проводимой терапии. Не были достигнуты целевые показатели липидного спектра крови, что можно объяснить как отсутствием значимого влияния проводимой терапии на показатели холестерина и его фракций, так и избыточным синтезом ХС ЛПНП на фоне диабетической нефропатии, что нивелировало положительные эффекты терапии на показатели липидного обмена у пациентов с СД с ХБП.

Информация о современных методах диагностики и лечения СД и его осложне-

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей коагулограммы у обследованных пациентов

Показатель	1 группа, n = 25		2 группа, n = 18	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЧТВ, секунда	27,9 ± 0,7	29,6 ± 0,8	27,7 ± 0,7	29,3 ± 0,8
Протромбиновый индекс, %	96,6 ± 0,9	95,1 ± 1,3	96,5 ± 0,8	95,2 ± 1,2
Концентрация фибриногена, г/л	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,2
Фибрин, мг	13,2 ± 0,9	13,1 ± 1,0	13,1 ± 0,9	13,0 ± 1,1
Фибринолитическая активность, минута	268,1 ± 7,1	237,8 ± 14,3	269,1 ± 8,4	240,6 ± 13,2

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей липидного обмена у обследованных пациентов

Показатель	1 группа, n = 25		2 группа, n = 18	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС, ммоль/л	5,4 ± 0,5	5,9 ± 1,5	6,0 ± 0,7	5,5 ± 2,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,05	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
КА	3,4 ± 0,5	3,8 ± 1,5	3,9 ± 0,6	3,7 ± 2,2
ТГ, ммоль/л	3,6 ± 1,9	2,4 ± 1,5	4,1 ± 1,6	2,8 ± 1,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,5	2,3 ± 0,7	3,2 ± 0,9	2,6 ± 0,6
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,6 ± 0,9	1,1 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,7

ний необхідна для практикуючого врача широкого профіля. Так як ДН может развиваться бессимптомно на протяжении нескольких лет, а такие ее проявления, как общая слабость, снижение аппетита, отеки, головные боли, характерны только для клинически выраженной стадии. Первым доклиническим признаком ДН является персистирующая альбуминурия. Рассматривая альбуминурию как предиктор сердечно-сосудистых событий, можно говорить о целесообразности проведения регулярных тестов определения экскреции белка с мочой не только для пациентов с СД, но и для более широких слоев населения. Количественное определение альбумина в моче позволяет выявить не только риск патологии почек, но и оценить динамику прогрессирования поражения и, соответственно, увеличение сердечно-сосудистого риска. Расчет СКФ и определение альбуминурии являются

доступными маркерами поражения органов-мишеней с высокой прогностической значимостью.

По нашему мнению, особое значение для клинической практики имеет изучение возможных методов нефропротекции, которая наиболее эффективна на этапе функциональных изменений (без органического поражения) и способна не только замедлить, но и приостановить патологический процесс в почках или даже способствовать его обратному развитию.

Несомненно, оптимальный контроль гликемии — основной подход к предупреждению или замедлению прогрессирования осложнений СД 1 и 2 типов. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии ДН является коррекция дисфункции эндотелия путем восстановления структурных изменений гликокаликса и базальных мембран клубочков почек.

ВЫВОДЫ

1. Обоснована необходимость определения и проведена оценка динамики альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (как раннего маркера эндотелиальной дисфункции и предиктора сердечно-сосудистых осложнений).
2. В результате проведенной комплексной терапии с использованием гликозамингликана сулодексида отмечалось

клинически значимое снижение уровней как общего белка, так и альбумина в моче, что наряду с увеличением скорости клубочковой фильтрации свидетельствует об улучшении микроциркуляции в почках. Необходимо отметить, что увеличение скорости клубочковой фильтрации наиболее выражено в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа коморбидным с неалкогольной жировой болезнью печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. *JACC Heart Fail* 2015; 3:136-145.
2. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. *Am J Cardiol* 2010; 105:373-377.
3. McCullough PA, Haapio M, Mankad S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1777-1784.
4. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:810-819.
5. Muhin NA, Moiseev VS. *Vestnik RAMN* 2003; 11:50-55.
6. Ronco G, et al. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711.
7. Chernjavskij VV. *Novosti Mediciny i Farmacii* 2011; 4:354.
8. Targher G, et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-1350.
9. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. *Diabetes Care* 2010; 33:695-700.
10. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, et al. *Amer J Kidney Dis* 1995; 25(2):107-112.
11. Mogenstein CE, Keane WF, Bennett PH, et al. *Lancet* 1995; 346(8982):1080-1084.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Dia-

- betes Advisory Board. Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes* 2013; 37: 212 p.
13. Koskinen J, Kahonen M, Viikari J, et al. *Circulation* 2009; 120(3):229-236.
 14. Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, Lenfant C. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:783-791.
 15. Bramlage P, Böhm Mi, Volpe M, et al. *J Clin Hypertens* 2010; 12(9):666-677.
 16. Must A, Spadano J, Coakley E, et al. *JAMA* 1999; 282:1523-1529.
 17. Vanmolkot F, de Hoon J. *BMC Neurol* 2010; 10:119.
 18. Volpe M. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1):97-108.
 19. Sigitova ON, Arhipov EV. *Vestn Sovremen Klinich Mediciny* 2014; 7(1):103-106.
 20. Jensen JS, Feldt-Rasmussen BE, Strandgaard S, et al. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(32):3773-3777.
 21. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
 22. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, et al. *J Hypertens* 2004; 22(8):1597-1604.
 23. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 24. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(3):855-860.
 25. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. *Circulation* 2002; 106(14):1777-1782.
 26. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. *Circulation* 2006; 113(5): 671-678.
 27. Shohaimi S, Bingham S, Welch A, et al. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(10):1432-1435.
 28. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. *Circulation* 2004; 110(1):32-35.
 29. Bolhovitina OA, Pavlova TV, Poljakov VI, et al. *Med Nauki* 2011; 6:8-13.
 30. Shestakova MV. *RMZh* 2001; 9(2):88.
 31. Shishkin A. *Vrachebnye Vedomosti* 2008; 3(45)6-19.
 32. Liese AD, Hense HW, Brown AA, et al. *J Hum Hypertens* 2001; 15:799-804.
 33. Moss MB, Siqueira MA, Mann GE, et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(2):167-172.
 34. Dzau VJ. *Hypertension* 2001; 37:1047.
 35. Cai H, Harrison DG. *Circ Res* 2000; 87:840.
 36. Galle J, Heermeier K. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2585-2589.
 37. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. *Am J Physiol* 1986; 250:822-827.
 38. Harrison DG. *Clin Cardiol* 1997; 20:11-17.
 39. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:645.
 40. Seely EW. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1858-1861.
 41. Zakaria AS, Rossetti L, Cristina M, et al. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 15:1550-7289.
 42. Van Dam RM, Dekker JM, Nijpels G, et al. *Diabetologia* 2004; 47(12):2152-2159.
 43. Gambaro G, van der Woude FJ. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2):359-368.
 44. Gaddi AV, Cicero AF, Gambaro G. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3:99-105.
 45. Poiubicska A, Staniszewski R, Baum E, et al. *Adv Med Sci* 2013; 58(2):304-310.
 46. Hoppensteadt DA, Fareed J. *Int Angiol* 2014; 33(3):229-235.
 47. Li R, Xing J, Mu X, et al. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:6275-6283.
 48. Levey AS, Stevens LA. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4):622-627.

АЛЬБУМИНУРІЯ ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І РАННІЙ ПРЕДИКТОР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Кравчун Н. О., Земляніцина О. В., Чернявська І. В., Караченцев Ю. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
kravchunna@mail.ru

Обґрунтовано необхідність та проведено оцінку динаміки альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типів (як раннього маркера ендотеліальної дисфункції та предиктора серцево-судинних ускладнень) на тлі патогенетичної терапії глікозамінгліканом сулодексидом. Визначено клінічно значиме зниження екскреції як загального білка, так і альбуміну із сечею, що поряд із збільшенням швидкості клубочкової фільтрації свідчить про поліпшення мікроциркуляції у нирках. Збільшення швидкості клубочкової фільтрації найбільше виражено в групі пацієнтів із ЦД 2 типу коморбідним із неалкогольною жировою хворобою печінки.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет, альбумінурія, ендотеліальна дисфункція, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

АЛЬБУМИНУРИЯ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННИЙ ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кравчун Н. А., Земляниціна О. В., Чернявська І. В., Караченцев Ю. І.

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
г. Харків
kravchunna@mail.ru

Обоснована необхідність визначення та проведена оцінка динаміки альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з СД 1 і 2 типів (як раннього маркера ендотеліальної дисфункції та предиктора серцево-судинних ускладнень) на фоні патогенетичної терапії глікозамінгліканом сулодексидом. Виявлено клінічно значиме зниження екскреції, як загального білка, так і альбуміну з сечею, що поряд із збільшенням швидкості клубочкової фільтрації свідчить про поліпшення мікроциркуляції в нирках. Збільшення швидкості клубочкової фільтрації найбільше виражено в групі пацієнтів з СД 2 типу коморбідним з неалкогольною жировою хворобою печінки.

К л ю ч е в ь е с л о в а: сахарний діабет, альбумінурія, ендотеліальна дисфункція, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

ALBUMINURIA AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND EARLY PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N. A. Kravchun, O. V. Zemlianitsyna, I. V. Cherniavskaya, Yu. I. Karachentsev

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
kravchunna@mail.ru

The necessity to identify was grounded and assesses the dynamics of albuminuria and glomerular filtration rate in patients with type 1 and type 2 diabetes (as an early marker of endothelial dysfunction and a predictor of cardiovascular complication) on the background of pathogenetic therapy with glycosaminoglycans sulodexide was done. Clinically significant reduction in the excretion of both total protein and albumin in the urine was found. It indicates an improvement of microcirculation in the kidney along with an increase in glomerular filtration rate. The increase in the glomerular filtration rate is most pronounced in patients with type 2 diabetes with comorbid non-alcoholic fatty liver disease.

К e y w o r d s: diabetes mellitus, albuminuria, endothelial dysfunction, non-alcoholic fatty liver disease, treatment.