



УДК 615 : 616. 61 – 611. 133

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

**Л.И. КНЯЗЕВА**  
**А.В. БОНДЫРЕВА**  
**Л.А. КНЯЗЕВА**  
**М.А. СТЕПЧЕНКО**  
**Н.А. БОРИСОВА**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

В данной статье представлены результаты исследования структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА), показателей активности иммунного воспаления у 85 больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Более выраженные структурно-функциональные изменения ОСА определены у больных с протеинурической стадией диабетической нефропатии. Также установлено достоверно более высокое содержание в сыворотке крови больных с протеинурической стадией диабетической нефропатии моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), трансформирующего фактора роста (ТФР- $\beta$ 1), фактора роста фибробластов (ФРФ) в сравнении с их уровнем при альбуминурической стадии заболевания. Выявлено, что фиксированная комбинация лизиноприла (20 мг) и амлодипина (10 мг) обладает корригирующим влиянием на структурно-функциональные параметры ОСА, показатели иммунного статуса, функциональное состояние почек при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, структурно-функциональные свойства общих сонных артерий, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1, лизиноприл, амлодипин.

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). В последние годы ДН заняла лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности в индустриально развитых странах [2, 5]. Клиническими признаками структурных изменений почечной ткани при ДН служат выявление микроальбуминурии (МАУ), а в последующем и протеинурии [1, 2]. Результаты исследований, проведенных в последние годы, убедительно показали, что МАУ является не только фактором риска прогрессирования ДН, но и предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости. Следует подчеркнуть, что наличие микроальбуминурии удваивает риск сердечно-сосудистых катастроф, а также увеличивает общую смертность больных СД 2 типа в 2,8 раза [2]. Известно, что артериальное русло при СД является основным органом-мишенью, структурно-функциональное состояние которого, напрямую определяет развитие сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование ДН.

В последние годы много внимания уделяется изучению состояния эластических артерий, демпфирующих колебания давления и превращающих пульсирующий кровоток в постоянный [3]. Одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий атеросклероза и механизмов структурных изменений крупных сосудов является измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), общей сонной артерии (ОСА) [12]. По данным популяционных исследований, увеличение ТИМ сонных артерий служит прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий [7]. С этих позиций представляет интерес изучение структурно-функциональных свойств ОСА у больных сахарным диабетом 2 типа с ДН.

Важно отметить роль воспалительных клеток в развитии гломерулярного и интерстициального фиброза при СД. Существенное значение в этом процессе отводится провоспалительным цитокинам, факторам роста [4]. Однако существует целый ряд вопросов, касающихся механизмов формирования кардиоренального континуума и связанных с ним сердечно-сосудистых катастроф у больных диабетической нефропатией. Что определяет актуальность изучения механизмов патологического ремоделирования сосудистой стенки при ДН. Важным аспектом этой проблемы является изучение свойств применяемых в лечении ДН антигипертензивных препаратов влиять на механизмы повышения жесткости артериального русла. В этой связи представляло интерес проведение оценки эффективности антигипертензивных препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – лизиноприла и антагониста кальция – амлодипина на ригидность сосудистого русла при ДН.

Основанием для применения комбинации амлодипина и лизиноприла при ДН явились доказанная высокая эффективность лизиноприла при поражении органов-мишеней у больных СД, включая восстановление функции поврежденного гломерулярного эндотелия, уменьшение



альбуминурии [10] и установленное антисклеротическое действие амлодипина при сердечно-сосудистой патологии [6].

В связи с чем, целью работы явилось изучение влияния фиксированной комбинации антагониста кальция амлодипина (10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (20 мг) на показатели жесткости сосудистой стенки и иммунного статуса у больных с диабетической нефропатией.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 85 больных СД 2 типа, среди них 40 мужчин (47%) и 45 женщин (53%). Средний возраст составил  $41 \pm 6,5$  лет. Длительность СД 2 типа у обследованного контингента колебалась от 1 года до 15 лет (до 10 лет – у 40 больных, у 45 пациентов длительность СД составила от 10 до 15 лет). Степень тяжести течения и фазы компенсации сахарного диабета определялись согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] с учетом клинико-лабораторных признаков (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина), данных осмотров окулиста и невролога. Распределение больных проводилось в зависимости от выраженности ДН на основании классификации И.И. Дедова и М.В. Шестаковой (2000 г.). В обследование были включены 2 группы больных: 1-ая ( $n=50$ ) с альбуминурией, средний уровень микроальбуминурии у больных этой группы составил  $149,8 \pm 5,2$  мг/сут; 2-ая ( $n=35$ ) с протеинурией (суточная протеинурия не превышала  $1,1 \pm 0,3$  г/сут).

Критериями включения в исследование являлись следующие: СД 2 типа с альбуминурической и протеинурической стадиями диабетической нефропатии, удовлетворительный контроль СД (гликемия натощак  $< 7,0$  ммоль/л; гликемия постпрандиальная  $< 19,0$  ммоль/л;  $HbA_{1c} < 7\%$ ); скорость клубочковой фильтрации не менее 60 мл/мин, АГ не выше 1 степени; информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения являлись: нестабильная компенсация СД ( $HbA_{1c} > 10\%$ ); хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; диабетическая нефропатия I-II, V стадии.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил  $40,2 \pm 6,3$  лет.

Количественное содержание МСР-1 изучали иммуноферментным методом с использованием тест-систем (ОМБ, г. Москва), концентрацию ТФР- $\beta 1$  определяли иммуноферментным методом (ОМБ, г. Москва), ФРФ исследовали иммуноферментным методом (Biosource Gmрh, Belgium).

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в М-режиме. Измерение ТИМ общей сонной артерии осуществлялось в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон. Рассчитывалось среднее и максимальное значение ТИМ, величина комплекса от 0,9 до 1,2 мм рассматривалась как его увеличение, а максимальное утолщение более 1,2 рассценивалось как наличие бляшки.

Для оценки структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) определялся индекс жесткости (stiffness index B) по формуле:  $\beta = \log (САД/ДАД)/(\Delta Д/Д)$  (усл. ед.), где Д – диаметр артерий,  $\Delta Д$  – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД [3].

Лечение больных включало: диету – диетотерапию; пероральные сахароснижающие препараты, производные сульфанилмочевины второй генерации глибенкламид (манинил – 5,0) – 30 пациентов, гликлазид (диабетон) – 25 человек, комбинированную терапию (манинил 5,0 + сиофор 850) – 30 больных. После определения исходных параметров терапия больных ДН была дополнена фиксированной комбинацией антагониста кальция амлодипина (10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (20 мг) в течение 12 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 8.0 for Windows.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для оценки процессов ремоделирования сосудистого русла проведено изучение структурно-функциональных свойств общих сонных артерий у больных ДН (табл. 1). Было выявлено, что состояние стенки ОСА у больных с различной стадией заболевания имеет свои особенности. Толщина КИМ у больных с альбуминурической стадией заболевания ДН превышала показатель в контрольной группе на 9,2% ( $p < 0,05$ ), при этом была на 11,3% ( $p < 0,05$ ) меньше данной величины при протеинурической стадии ДН. Диаметр ОСА оказался практически нормальным при альбуминурической стадии заболевания ( $6,2 \pm 0,1$  мм); у больных с протеинурической стадией диаметр ОСА был выше контроля на 7,5% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что диаметр ОСА при альбуминурической стадии был на 4,1% ( $p < 0,05$ ) меньше данной величины у больных с протеинурической стадией ДН.



Таблица

**Структурно-функциональные показатели стенки общих сонных артерий у больных диабетической нефропатией**

Показатели	Больные ДН		
	Контроль (n=20)	Альбинурическая стадия(n=50)	Протеинурическая стадия (n=35)
	1	2	3
Диаметр ОСА, мм	6,1±0,2	6,2±0,1* <sup>1</sup>	6,5±0,2* <sup>1</sup>
Комплекс интима-медиа, мм	0,74±0,1	0,84±0,2* <sup>1</sup>	0,94±0,2* <sup>1</sup>
Индекс жесткости, усл. ед.	4,7±0,3	5,6±0,5* <sup>1</sup>	6,4±0,3* <sup>1,2</sup>

Определение индекса жесткости ОСА у больных альбинурической стадией заболевания показало его увеличение на 9,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При прогрессировании заболевания (протеинурическая стадия ДН) индекс жесткости на 28,9% был выше контроля. Установлено наличие прямых связей между индексом жесткости ОСА и тяжестью ДН ( $\chi^2=14,9$ ,  $p < 0,05$ ); величиной КИМ и тяжестью заболевания ( $\chi^2=12,8$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у больных ДН структурных изменений ОСА, прогрессирующих с тяжестью заболевания.

Надо отметить важное значение в инициации воспаления эндотелия сосудистой стенки моноцитов, макрофагов, адгезии и миграции моноцитов в сосудистую стенку, превращения их в макрофаги с последующей активацией липидов. Известно, что МСР-1 является одним из цитокинов, ответственных за миграцию моноцитов в интиму в местах формирования атеросклеротических бляшек, также отражает активность иммунного воспаления и активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. Уровень МСР-1 в сыворотке крови рассматривается в качестве маркера субклинического атеросклеротического поражения сосудистого русла [15]. Определение содержания МСР-1 при ДН показало его увеличение в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) при протеинурической стадии ДН в сравнении с контролем (109,2±4,1 пг/мл) и в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) – с показателем при альбинурической стадии. В последние годы внимание исследователей привлекает изучение ростовых факторов в формировании сердечно-сосудистой патологии. Надо отметить, что уровень ТФР- $\beta_1$  рассматривается в качестве независимого предиктора смертности в группе пациентов с хронической почечной недостаточностью [12, 14]. При этом продукция ФРФ играет важную роль в усилении и продлении воспалительной реакции, стимуляции развития процессов фиброза в сосудистой стенке, процессах ангиогенеза [9]. Определение содержания ФРФ у больных ДН с альбинурической стадией установило его достоверное увеличение в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой (2,9±1,1 пг/мл). Наибольший уровень ФРФ 6,6 пг/мл ( $p < 0,05$ ) определен в сыворотке крови больных с протеинурической стадией ДН. Выявлено повышение сывороточной концентрации ТФР- $\beta_1$  у больных СД 2 типа с прогрессированием нефропатии, так при протеинурической стадии ДН уровень ТФР- $\beta_1$  составил 122,4±3,5 пг/мл и был достоверно выше, чем при альбинурической стадии ДН (112,4±3,6 пг/мл) и в контрольной группе (40,9±6,9 пг/мл).

Установлено наличие достоверных прямых корреляционных связей между уровнем ФРФ и показателями ремоделирования сосудистого русла (диаметром ОСА, КИМ ОСА, индексом жесткости), коэффициенты корреляции соответственно составили:  $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ ;  $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ;  $r=0,39$ ;  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ установил наличие прямых связей между МСР-1, диаметром ОСА, КИМ ОСА и индексом жесткости ( $r=0,39$ ;  $p < 0,05$ ;  $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ;  $r=0,51$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Также выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем ТФР- $\beta_1$  и диаметром ОСА ( $r=0,54$ ;  $p < 0,05$ ), ТФР- $\beta_1$  и КИМ ОСА ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ); ТФР- $\beta_1$  и индексом жесткости ( $r=0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, проведенный многофакторный анализ выявил наличие достоверной сопряженности между показателями иммунного статуса и структурно-функциональными параметрами ОСА, что свидетельствует о патологической роли активности иммунного воспаления в развитии ремоделирования артериального русла у больных ДН.

У всех обследованных больных на фоне применения фиксированной комбинации амлодипина (10 мг) и лизиноприла (20 мг) средний уровень систолического АД не превышал 134,8±4,2 мм.рт.ст., диастолического – 81,4±3,2 мм.рт.ст. Изучение уровня МАУ и протеинурии после 6 месяцев комбинированной терапии показало уменьшение данных показателей на 35,1% и 12,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно в сравнении с исходными данными. Отмечено достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с альбинурической стадией



нефропатии с  $77,0 \pm 5,3$  мл/мин до  $88,9 \pm 5,1$  мл/мин после проведенного лечения. При протеинурической стадии ДН после терапии лизиноприлом СКФ составила  $74,8 \pm 4,9$  мл/мин, однако достоверно не отличалась от исходного значения ( $71,5 \pm 4,2$  мл/мин); установлено также снижение суточной протеинурии до  $0,8 \pm 0,1$  г/сут., уровень МАУ уменьшился до  $109,2 \pm 6,3$  мг/сут. ( $p < 0,05$ ).

Анализ показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства общих сонных артерий после лечения амлодипином и лизиноприлом у больных ДН с альбуминурией, показал уменьшение диаметра ОСА на 5,1%. Также установлено достоверное уменьшение толщины КИМ у больных ДН с протеинурией и альбуминурией на 11,1% ( $p < 0,05$ ) и 12,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом толщина КИМ при альбуминурической стадии ДН после лечения отличалась от контрольной на 3,1% ( $p < 0,05$ ), при ДН с протеинурией эта разница составила 6,2% ( $p < 0,05$ ). После проведенной терапии индекс жесткости у больных ДН с альбуминурией не отличался от контроля, при ДН с протеинурией отмечено его снижение на 12,1% ( $p < 0,05$ ) при сохранении достоверной разницы с показателями контрольной группы на 14,8% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о регрессе признаков ремоделирования стенки ОСА у больных ДН после лечения амлодипином, в большей степени при альбуминурической стадии ДН.

Оценка уровня ростовых факторов, МСР-1 после 6 месяцев терапии у больных ДН с альбуминурической стадией показала, достоверное снижение уровня ФРФ на 46,4%, МСР-1 на 58,6%. При протеинурической стадии уменьшение уровня ФРФ составило 38,4%, МСР-1 29,4% ( $p < 0,05$ ); концентрация ТФР- $\beta$ , снизилась в 1,4 раза при альбуминурической стадии и в 1,2 раза – при протеинурической стадии ДН.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у исследуемых антигипертензивных препаратов плейотропных противовоспалительных, вазопротективных и органопротективных действий, которые во многом обусловлены свойствами лизиноприла снижать продукцию ангиотензина II, обладающего цитокининдуцирующей активностью, приводящей к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, ростовых факторов и т.д., определяющих активность процессов воспаления в сосудистой стенке, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и жесткости артериального русла [6, 10]. Механизмы противовоспалительного действия амлодипина заключаются в увеличении продукции оксида азота, обладающего мощным эндотелиопротективным и противовоспалительным влиянием, приводящим к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, торможению окисления ЛПНП, снижению экспрессии молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина [8, 11]. Что определяет эффективность корректирующего действия фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла на показатели иммунного статуса, ремоделирование сосудистого русла при ДН.

#### **Выводы.**

1. У больных диабетической нефропатией имеют место нарушения структурно-функциональных свойств общей сонной артерии (увеличение толщины комплекса интима-медиа, диаметра ОСА и индекса жесткости), прогрессирующее с тяжестью заболевания.
2. При диабетической нефропатии повышено содержание в сыворотке крови ТФР- $\beta$ , ФРФ, МСР-1, коррелирующее с показателями ремоделирования сосудистого русла.
3. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла обладает корректирующим влиянием на показатели иммунного статуса, ремоделирования сосудистой стенки, большая эффективность терапии определена при альбуминурической стадии диабетической нефропатии.

#### **Литература**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. – М., 2009. – выпуск 4. – 103 с.
2. Бондарь, И.А. Ранние маркеры диабетической нефропатии / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Клиническая нефрология. – 2010. – №2. – С. 60-65.
3. Бартош, Л.Ф. Состояние стенки артерий эластического типа у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка / Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова // Арт. гипертензия. – 2009. – Т15. – №3. – с. 297-299.
4. Бондарь, И. А. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста в-1 на ранних стадиях диабетической нефропатии / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, А. П. Надев // Тер. архив. – 2008. – №1. – С. 52-54.
5. Дедов, И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И.Сунцов// М., 2008. – С. 3-6.
6. Карпов, Ю.А. Оптимальное лечение артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: аргументы в пользу комбинации периндоприла, аргинина и амлодипина / Ю.А. Карпов // Consilium medicum. – 2010.- №5. – С. 51-54.
7. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. ВНОК // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – №10(6). – С. 46-47.



8. Максимов, М.Л. Возможности лабораторной диагностики в оценке активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / М.Л. Максимов // Тер. архив. – 2010. – №6. – С. 77-80
9. Насонов, Е.Л. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 1999. – №3. – С. 66-73
10. Ткачий, Н.В. Возможные решения проблемы полиморбидности при артериальной гипертензии путем применения ингибиторов АПФ / Н.В. Ткачий // Кардиология. – 2010. – №22 (18). – С. 1372-1377.
11. Фомин, В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний / В.В. Фомин // Терап. архив. – 2010. – №6. – С. 72-77.
12. Aortic pressure augmentation established coronary predicts adversw cardiovascular artery disease / Chirnos J. A., Zambrano J.P., Chakko S. et all // Hypertension. – 2005. – №45. – P.980-985
13. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> Watching the Risk Symposium 13<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> European Stroke Conferenses, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Mearis et al. // Cerebrovasc. Dis. 2007. – №23. – P. 75-80.
14. Viedt, C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does in more than simply attract monocytes? / C.Veedit, S.R. Orth // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – 17. – P.2043-2047
15. Wilkinson, I. B. Nitric oxide regulates local arterial destensibility in vivo / I. B. Wilkinson, A. Quasem // Circulation. – 2009. – Vol. 105 (2). – P. 213-217.

## **IMPACT OF TREATMENT ON IMMUNE STATUS PARAMETERS AND ARTERIAL VASCULATURE REMODELING PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

**L.I. KNYAZEVA**  
**A.V. BONDYREVA**  
**L.A. KNYZEVA**  
**M.A. STEPCHENKO**  
**N.A. BORISOVA**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

This article presents the results of comparative evaluation of blood serum levels of proinflammatory cytokines (interleukins – IL-6, IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), leptin, adiponectin, hs C-reactive protein and vasculature rigidity parameters in 62 patients with gout, depending on the presence of metabolic syndrome (MS). Prominent changes of researched immune status parameters and arterial vasculature structural-functional properties were determined in patients with gout and metabolic syndrome. We carried out the evaluation of impact of losartan treatment on immune status parameters, adipose tissue hormones' levels and arterial vasculature structural-functional properties in examined patients, which revealed that losartan, besides its antihypertensive activity, also had a corrective impact on immune status parameters and arterial rigidity parameters, as well as leptin and adiponectin levels in patients with gout and MS.

Keywords: gout, metabolic syndrome, proinflammatory cytokines, leptin, adiponectin, vasculature rigid-elastic properties, losartan.