

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва

### Резюме

В исследовании был оценен терапевтический эффект нового суперселективного  $\beta$ -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. По результатам исследования, на фоне 16 недель терапии препаратом небиволол отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии, артериального давления, уменьшение атерогенности сыворотки крови, уменьшение активности перекисного окисления липидов, увеличение базальной секреции оксида азота эндотелием сосудов и, как следствие всего вышеперечисленного, уменьшение уровня микроальбуминурии.

**Ключевые слова:** небиволол, сахарный диабет 2 типа, оксид азота, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия.

Диабетическая нефропатия (ДН) – это специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к потере фильтрационной и азотовыделительной функции почек и гибели больных от терминальной почечной недостаточности (уремии).

Учитывая широкую распространенность СД в промышленно развитых странах и непрерывный рост заболеваемости СД, прогнозируется существенный рост распространенности диабетического поражения почек. По данным статистики, у 30% больных с впервые диагностированным СД 2 типа выявляется диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, которая в 19% случаев приводит к развитию протеинурии и ХПН [1]. Из 90 % больных СД, вовлеченных в программы по терминальной почечной недостаточности, около половины – пациенты с сахарным диабетом 2 типа [2-4].

Процесс развития ДН можно представить в виде каскада взаимодействия пусковых факторов и «медиаторов» прогрессирования почечной патологии. Пусковой причиной, вызывающей микрососудистые диабетические осложнения, является гипергликемия, которая при сахарном диабете 2 типа, наравне с другими факторами (системная и внутривенная гипертензия, гиперлипидемии, хр. пиелонефрит и др.), способствует развитию диабетической нефропатии. Склероз почечных клубочков происходит в результате утолщения базальной мембраны (БМ), повышения ее проницаемости для белков и других компонентов плазмы, дисфункции эндотелиальных, гладкомышечных и интерстициальных клеток сосудов. Повреждающее воздействие на почки реализуется также и через непосредственных агентов – «медиаторов» прогрессирования ДН, таких как вазоактивные факторы, оксидативный стресс, факторы эндотелия и др. (рис. 1) [1]. В патогенезе ДН в последние годы все большее внимание исследователей уделяется дисфункции эндотелия сосудов

и окислительному стрессу, как этиологическому фактору ее развития.

Под окислительным стрессом понимают такое состояние клетки, при котором происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс окислительно–восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. Роль свободных радикалов (перекись водорода  $H_2O_2$ , супероксидный анион

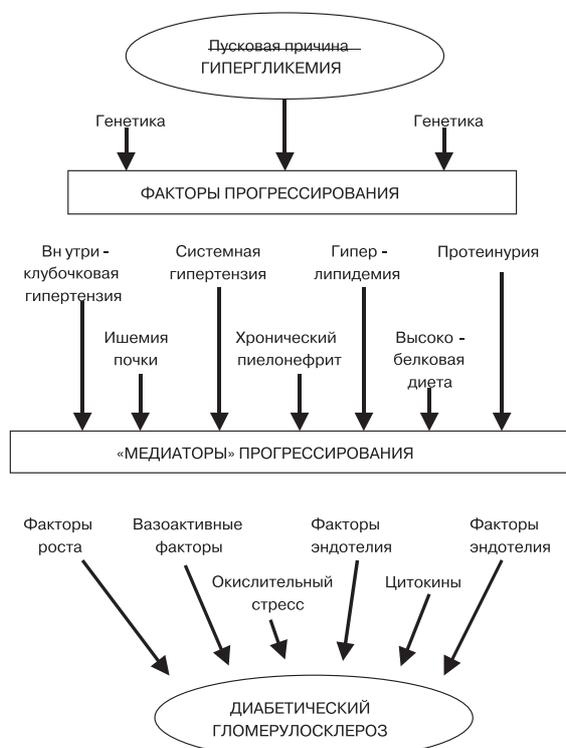


Рис. 1. Патогенез диабетической нефропатии.

**Таблица 1**  
**Вещества, вырабатываемые эндотелием**

Расширяющие/ Суживающие факторы	
Вазодилаторы	Вазоконстрикторы
Оксид азота (NO)	Эндотелин
Э-гиперполярирующий фактор	Ангиотензин II
Простациклины	Тромбоксан A2
Натрийуретический пептид С	Простагландины H2, G2
Модуляторы/ Медиаторы роста	
Способствующие	Ингибиторы
Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO)
Эндотелин	Простациклин
Ангиотензин II	Натрийуретический пептид С
Тромбоцитарный фактор роста	
Инсулиноподобный фактор роста	
Трансформирующий фактор роста Р	
Фактор роста фибробластов	
Модуляторы/ Медиаторы воспаления	
Способствующие	Ингибиторы
Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO)
Альфа-фактор некроза опухоли	
Про- и антитромботические факторы	Активаторы и ингибиторы фибринолиза
Тромбомодулин	Тканевой активатор плазминогена
Фактор фон Виллебранда	Ингибитор тканевого активатора плазминогена – 1
Гепарин-сульфат протеогликан	
Адгезия лейкоцитов	
Е-селектин, Р-селектин, внутриклеточная молекула адгезии – 1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток – 1 (VCAM-1)	

$O_2^-$ , гидроксилы  $OH^-$ , пероксинитрит  $ONOO$  и др.) в организме очень важна: они участвуют в разрушении микроорганизмов и неопластических клеток [5]. Образование свободных радикалов в норме ограничивается ферментной системой антиоксидантной защиты, из которой наиболее важные – каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза.

При сахарном диабете хроническая гипергликемия приводит к возрастанию концентрации свободных радикалов несколькими путями. Во-первых, путем аутоокисления глюкозы, что приводит к образованию кетоальдегида и реактивных соединений кислорода. Во-вторых, путем гликооксидации, в результате чего образуются свободные радикалы и лабильные продукты неферментативного гликозилирования (основания Шиффа). В-третьих, активация полиоловый путь обмена глюкозы, приводящий к дисбалансу соотношения НАДН и  $НАД^+$ , что запускает реакцию образования свободных радикалов [6]. В дополнение к этому, хроническая гипергликемия приводит к нарушениям в антиоксидантных системах. Неэнзиматическое гликирование ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) приводит к снижению и даже полной инактивации их активности, что вторично способствует возрастанию

концентрации свободных радикалов [7, 8]. Свободные радикалы нарушают эндотелий-зависимый баланс коагуляция/ фибринолиз, повышают продукцию трансформирующих факторов роста в (TGF $\beta$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые стимулируют эндотелиальные клетки и подавляют их способность к регенерации после повреждения [10, 11]. Степень повреждения функционального состояния эндотелия напрямую коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений СД.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которая является одновременно передающей поверхностью и барьером между кровью и тканями. Эндотелий выполняет четыре главные циркуляторные функции: расширение и сужение сосудов, регуляцию проницаемости сосудов, регуляцию лейкоцитарной адгезии и взаимодействие сосудов и тромбоцитов, сосудистое ремоделирование. Свое регуляторное воздействие эндотелий осуществляет посредством секреции ряда факторов (табл. 1) [9].

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, наибольшего внимания заслуживает эндотелиальный фактор релаксации или оксид азота (NO). Достаточно указать лишь несколько его функций: регуляция тонуса сосудов, регуляция проницаемости сосудов для макромолекул белков и липидов, блокада пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, блокада адгезии лейкоцитов, блокада адгезии и агрегации тромбоцитов. Поэтому развитие ангиопатий, в первую очередь, связывают с нарушением NO-продуцирующей способности эндотелия.

В условиях СД окислительный стресс способствует повышенной инактивации NO посредством присоединения супероксидного аниона ( $O_2^-$ ). Взаимодействие между этими веществами происходит очень быстро и приводит к образованию пероксинитрита, - вещества, которое обладает выраженными свойствами свободного радикала. Это приводит к повреждению эндотелиальных клеток, стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты, повышает продукцию вазоконстрикторных простаноидов (простагландина PGF2 и тромбоксана A2). В результате повышается сосудистый тонус, что, в свою очередь, способствует повышению проницаемости эндотелия.

Таким образом, для предупреждения развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД и, в частности, диабетической нефропатии, помимо устранения метаболических и гемодинамических факторов, необходима медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия.

Целью исследования была оценка влияния нового суперселективного  $\beta$ -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

## Материал и методы

Для выполнения поставленной задачи в исследовании были включены 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) с СД 2 типа и АГ (средний возраст – 62,97 лет). Длительность СД –  $9,27 \pm 1,54$  лет. Длительность АГ –  $16,57 \pm 1,99$  лет. Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/110 мм рт.ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие тяжелых (по мнению исследователя) отдаленных осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ –  $35,53 \pm 5,42$  кг/м<sup>2</sup>). Средний уровень систолического АД составлял  $171 \pm 2,27$  мм рт.ст., диастолического АД –  $95,83 \pm 0,9$  мм рт.ст. Уровень АД определяли как среднее 3 измерений в положении сидя, после 5-минутного отдыха спустя 24-26 ч. после приема препарата.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diastat» фирмы «Bio – Rad» (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) использовали тест-полоски “Микраль-тест” (фирмы “ROCH”) для количественного определения альбумина в моче. Уровень МАУ определяли как среднее 3 измерений в течение 2 недель (при условии положительного анализа – как минимум в 2 измерениях).

Липиды крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП) определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ – ЛПВП – ЛПОНП.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

Уровень оксида азота определялся по суммарному содержанию в плазме стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов, поскольку в настоящее время

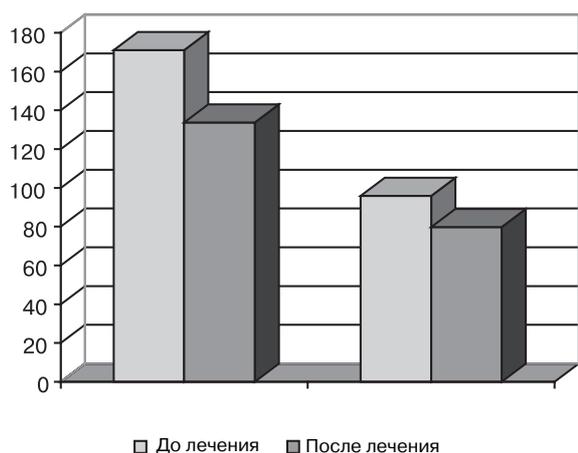
отсутствуют методики, позволяющие прямое определение уровня оксида азота. Причиной этого является высокая нестабильность молекулы NO, являющейся по природе своей свободным радикалом с периодом полужизни всего 6 секунд. Концентрацию нитритов определяли спектрофотометрически с использованием реакции Грисса. Для увеличения степени достоверности полученных результатов за 4 дня до проведения анализа пациентам предписывался определенный образ жизни: исключались продукты, содержащие нитриты или нитраты, интенсивные физические нагрузки, эпизоды инсоляции.

Функцию эндотелия оценивали по его сосудодвигательной активности в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр артерии измеряли в покое и через 30-90 секунд после декомпрессии (период реактивной гиперемии). Нормальной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра в период реактивной гиперемии приближалось к 10% от исходного уровня (более 8,5%).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный t-тест Стьюдента. Достоверными считали значения при  $p < 0,05$ .

Исследование являлось открытым, не рандомизированным, последовательным, с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок – обучение в школе “контроля диабета”. За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам были отменены гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований, все больные получали небиволол (небилет, фирма «Берлин Хеми – Менарини Фарма ГмбХ», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения удовлетворительного гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 недель.

На контрольных визитах (1 раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Уровень HbA1c, МАУ, МДА, липиды крови, нитриты плазмы, дуплексное скани-



**Рис. 2.** Динамика показателей артериального давления на фоне 16 недель терапии небивололом.

рование сосудов определяли 2 раза на первом и последнем визитах.

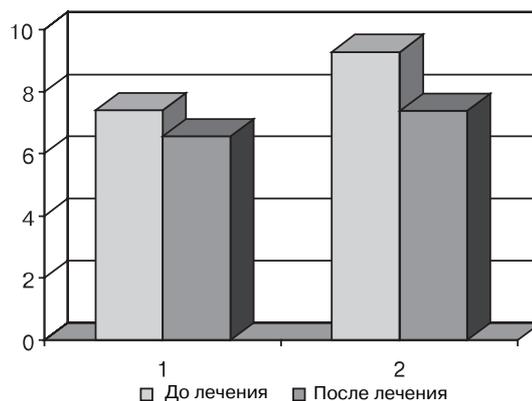
### Результаты исследования

Влияние 16 недель терапии небивололом на гемодинамические и метаболические факторы развития диабетической нефропатии.

Исходный средний уровень АД у включенных в исследование больных соответствовал II стадии артериальной гипертензии с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сАД  $171 \pm 2,27$  мм рт.ст., дАД  $95,83 \pm 0,9$  мм рт.ст.). Показатели углеводного обмена больных свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации СД (уровень гликемии натощак –  $7,4 \pm 0,29$  ммоль/л, HbA1c  $9,27 \pm 0,31\%$ ). У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень общего холестерина (ОХ) составлял  $5,62 \pm 0,24$  ммоль/л, гипертриглицеридемия –  $2,78 \pm 0,27$  ммоль/л. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал нижней границе нормы –  $0,9 \pm 0,04$  ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) –  $3,56 \pm 0,23$  ммоль/л и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП) –  $1,21 \pm 0,05$  ммоль/л.

Через 16 недель терапии небивололом у всей группы больных, включенных в исследование, отмечался выраженный гипотензивный эффект препарата. Достижение целевых цифр артериального давления наблюдалось у 80% (24 человека), средний уровень сАД по группе составил  $133,75 \pm 1,59$  мм рт.ст. ( $\Delta 37,25$ ;  $p < 0,001$ ), а дАД –  $79,82 \pm 0,9$  мм рт.ст. ( $\Delta 16,01$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2). У 64% целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9 неделе терапии.

Отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак  $6,56 \pm 0,21$  ммоль/л,  $\Delta 0,84$ ;  $p < 0,05$ , что



**Рис. 3.** Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

1 – уровень гликемии натощак      2 – уровень HbA1c

привело к статистически достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина  $7,39 \pm 0,29\%$ ,  $\Delta 1,88$ ;  $p < 0,001$ . Значение этих показателей приблизилось к целевому уровню (рис. 3).

Наряду с улучшением показателей углеводного обмена произошло достоверное улучшение показателей липидного обмена. Достоверно повысился холестерин ЛПВП –  $1,34 \pm 0,46$  ммоль/л ( $\Delta 0,44$ ;  $p < 0,001$ ); нормализовался уровень ЛПНП –  $2,99 \pm 1,63$  ммоль/л ( $\Delta 0,57$ ;  $p > 0,05$ ) (рис 4).

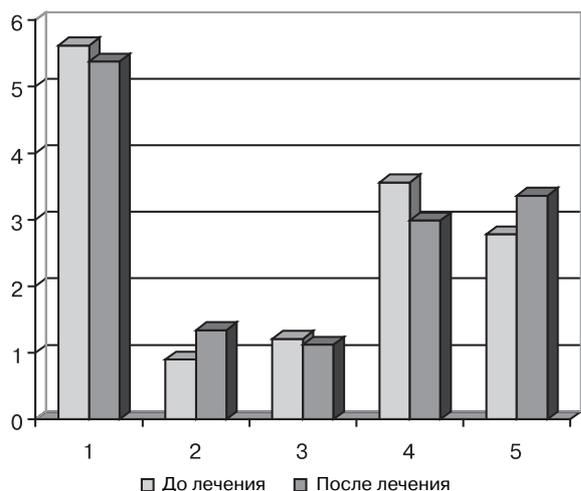
*Влияние 16 недель терапии небивололом на интенсивность свободно – радикального окисления липидов и функциональное состояние эндотелия сосудов.*

Все пациенты, участвующие в исследовании, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствовал уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме, показатель которого составил  $0,78077 \pm 0,2$  нмоль/мг белка, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

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

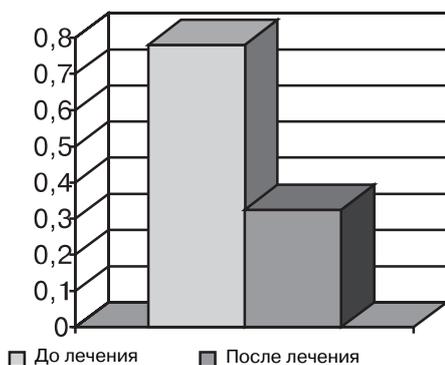
Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял  $11,83 \pm 5$  МкМ, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Через 16 недель терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно-радикального окисления липидов – уровень МДА в плаз-



**Рис. 4.** Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

**Обозначения:** 1 – ОХ, 2 – ЛПВП, 3 – ЛПОНП, 4 – ЛПНП, 5 – ТГ.



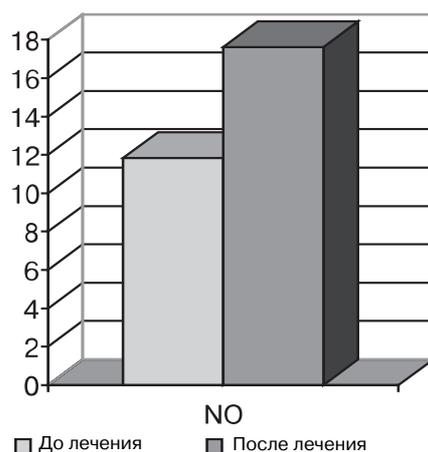
**Рис. 5.** Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом.

ме составил  $0,32468 \pm 0,13$  нмоль/мг белка ( $\Delta 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

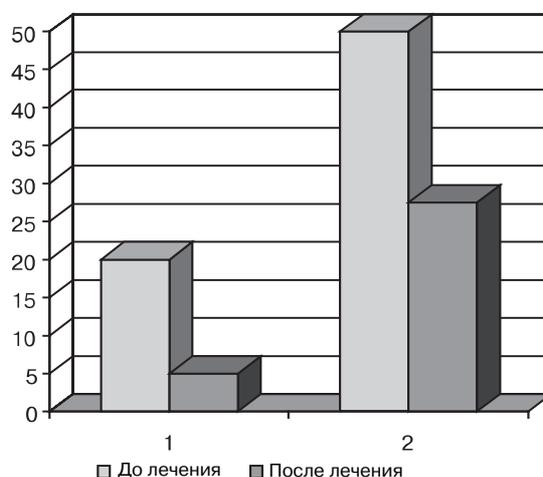
Через 16 недель терапии небивололом наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6% ( $\Delta 0,17$ ;  $p > 0,5$ ), однако данные не достигли достоверного уровня, что, по-видимому, указывает на необходимость проведения более продолжительного лечения.

К концу 16-недельной терапии небивололом было установлено достоверное увеличение уровня нитритов плазмы  $17,63 \pm 4,97$  МкМ ( $\Delta 5,8$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 6), по сравнению с исходными показателями в этой же группе, что свидетельствовало об уменьшении окислительного стресса и восстановлении функции эндотелия.

Часть включенных в исследование больных характеризовалась наличием микроальбуминурии, исходный уровень которой до начала терапии небивололом составлял  $35 \pm 1,36$  мг/л, что соответствует 3 стадии диабетической нефропатии по классификации Mogensen С.Е. По уровню микроальбуминурии пациенты распре-



**Рис. 6.** Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом.



**Рис. 7.** Динамика изменения уровня микроальбуминурии на фоне 16 недель терапии небивололом.

**Обозначения:** 1 – динамика МАУ у больных с исходным уровнем альбумина в моче, равным 20 мг/л; 2 – динамика МАУ у больных с исходным уровнем альбумина в моче, равным 50 мг/л.

делились следующим образом: микроальбуминурия равная 20мг/л диагностирована у 50% больных, 50 мг/л – у 50%. Через 16 недель терапии небивололом произошло достоверное уменьшение микроальбуминурии –  $26 \pm 1,36$  мг/л ( $\Delta 9$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 7).

В процессе исследования отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению. Средняя лечебная доза препарата составила 5 мг. Отмечен один случай развития аллергической реакции в виде кожной сыпи. Не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись.

### Обсуждение

16-ти недельное применение нового суперселективного  $\beta$ -блокатора небиволола (небилет) с NO-модулирующей активностью в группе исследуемых

пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией оказало эффективное влияние на многие звенья патогенетической цепи развития ДН (гемодинамические и метаболические факторы, активность реакций окислительного стресса, способность эндотелия сосудов к синтезу NO). Подтверждением вышесказанного стало достоверное уменьшение уровня микроальбуминурии через 16 недель терапии препаратом.

При СД 2 типа микроальбуминурия (МАУ) не всегда является предвестником развития клинической (протеинурической) стадии ДН, как у больных СД 1 типа. В исследовании O.R. Wirta (1996) было продемонстрировано, что через 6 лет наблюдения из всех больных СД 2 типа, имевших МАУ, у 35% отмечалась регрессия альбуминурии до нормы, у 46% МАУ оставалась на прежнем уровне и только у 19% развилась протеинурия. E. Вгоссо (1997) при морфологическом исследовании почек у больных СД 2 типа с МАУ обнаружил, что у 41% больных структурные изменения почечной ткани практически отсутствовали, у 33% больных отмечались выраженные тубулоинтерстициальные изменения при минимальном повреждении клубочков и только у 26% больных структурные изменения клубочков почек соответствовали аналогичным изменениям при СД 1 типа.

На основании функциональных и морфологических исследований ткани почек при СД 2 типа на стадии МАУ можно сделать вывод, что МАУ отражает не столько структурные изменения почечных клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости эндотелиальных клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла.

В последние годы получено множество убедительных доказательств тому, что МАУ у больных СД 2 типа ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Установлено, что только 3-8% больных СД 2 типа погибают от уремии, в то время как 58% — от сердечно-сосудистых осложнений [1]. Связь МАУ с высоким риском сердечно-сосудистой смертности легко объяснима, т.к. отдельные звенья патогенетической цепи развития диабетической нефропатии — такие, как системная гипертензия, гликемия (показатель HbA1c), дислипидемия, интенсивность ПОЛ и дисфункция эндотелия, являются также независимыми маркерами сердечно-сосудистого риска.

Артериальная гипертензия при СД 2 типа представляет собой мощный фактор прогрессирования диабетического гломерулосклероза. Связано это, в первую очередь, с тем, что вследствие «зияния» афферентных артериол клубочков и нарушенного механизма ауторегуляции их тонуса происходит беспрепятственная трансмиссия высокого системного АД на сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокий градиент внутриклубочкового гидростатического давления. Многочисленные клинические и эксперимен-

тальные работы доказывают тесную взаимосвязь между тяжестью артериальной гипертензии и уровнем микроальбуминурии, протеинурии, скоростью снижения СКФ, выраженностью склеротических изменений почечной ткани и, наконец, повышенной смертностью больных от уремии.

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

Уменьшение уровня гликемии повлекло за собой уменьшение роли метаболических факторов и явлений окислительного стресса. О ведущей роли хронической гипергликемии в развитии ДН, накоплено множество убедительных доказательств, на которые мы ссылались ранее.

В настоящее время существует достаточно много подтверждений важной роли нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании ДН. Описана четкая корреляционная взаимосвязь между уровнем микроальбуминурии (МАУ) и уровнем общего холестерина (ОХ), а также липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Ряд авторов находили увеличение триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП) при развитии МАУ [12,13]. Moorhead J.F. и Diamond J. установили существование полной аналогии между процессом формирования нефросклероза и механизмом атеросклероза сосудов. Так, окисленные ЛПНП проникают через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, захватываются мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна [6].

Следует особо отметить важную роль увеличения секреции NO на фоне 16 недель терапии небивололом, в уменьшении риска развития и прогрессирования ДН и сердечно-сосудистых осложнений. Нарушение NO-продуцирующей способности эндотелия тесно коррелирует с развитием ангиопатий и, прежде всего, процессом атерогенеза. Недостаточная продукция NO эндотелием приводит не только к сниженной релаксации сосудов и их спазму, но и к повышенной проницаемости сосудов для белков и липопротеинов, к ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, к беспрепятственной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы при-

водят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии (в частности, ДН), так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах.

Помимо этого, компенсация дефицита NO привела к глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов. Это связано со способностью NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов, предупреждать активацию NFκB, а также индуцировать и стабилизировать эндогенный ингибитор фактора NFκB – IκB-β [14].

Многофакторное воздействие терапии небивололом, несомненно, устранило влияние как гемодинамических, так и метаболических факторов сосудистого риска у больных СД 2 типа и артериальной гипертензией, что отразилось на динамике МАУ и повлияло не только на улучшение функционального состояния почек, но и на состояние сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, значение микроальбуминурии при СД 2 типа многогранно. Повышение экскреции альбумина с мочой должно выявляться и устраняться клиницистами как можно раньше, так как оно представляется предвестником развития ДН и сердечно-сосудистой патологии [1].

#### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия/ М. Универсум Паблишинг, 2000.
2. Retting B., Teutsch S.M.// Diabetic Nephrop. – 1984. – Vol.3. – P. 26-27.
3. Granfell A., Bewick M., Parson S.V., et al// Diabetic Med. – 1988. – Vol.5. – P. 172-176.
4. Humphrey L.L., Ballard D.J. et al.// Ann. Intern. Med. – 1989. – Vol.111. – P. 789-796.
5. Southorn P.A.// Mayo Clinic Proc. – 1988. – Vol.63. – P.381-389
6. Дедов И.И., Шестакова М.В.//Сахарный диабет
7. Guigliano D., Ceriello A., Paolisso G.// Diabetes Care. – 1996. – Vol.19. – P. 257-266.
8. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нефропатия//– М., 2000. – С.42-43.
9. Демина Л.М. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови/ –2000.
10. Stehouwer CDA., Lambert J. Donker AJM., et al.// Cardiovasc Res. – 1997. – Vol.34. – P. 55-68.
11. Salahudeen A.K., Kanji V., Reckelhoff J.F., et al.// Nephrol. Dial. Transplant. – 1997.- Vol.12 – P. 664-668.
12. Jensen T., Stender S., Deckert T.// Diabetologia. – 1988. Vol.31, №3. – P.142-145.
13. Kapelrud H., Bangstad H.J., Dahl-Jorgensen K. et al.// BMJ – 1991. – Vol.303. – P.675-678.
14. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.// Биохимия. – 1998. – Т.63. - Вып.7. – С.992-1006.

#### Abstract

*Therapeutic effects of a new, super-selective beta blocker with NO-modulating activity, nebivolol (nebilet), on renal functional status in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus were investigated. After 16 weeks of the treatment, a significant decrease in glycemia and blood pressure levels, serum atherogeneity, lipid peroxidation were observed, together with increased basal NO secretion, that resulted in microalbuminuria reduction.*

**Keywords:** Nebivolol, Type 2 diabetes mellitus, NO, microalbuminuria, diabetic nephropathy.

Поступила 16/11-2004