

СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹С.Б.Шустов, ¹О.А.Нагибович, ²А.Н.Выдрыч, ¹С.И.Попов

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург,

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

CONDITION OF HEART AND SOME LINKS ENDOCRINE SYSTEM AT DIABETIC NEPHROPATHY

¹S.B.Shustov, ¹O.A.Nagibovich, ²A.N.Vydrych, ¹S.I.Popov

¹Military Medical Academy, St.-Petersburg,

²Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

В работе прослежена определенная закономерность в развитии структурно-функциональных кардиальных нарушений в зависимости от стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. При наличии нормоальбинурии выявляются функциональные изменения со стороны сердца. Присоединение диабетической нефропатии усиливает кардиальные изменения: нарушения минимальны при микроальбинурической стадии диабетической нефропатии и максимально выражены при появлении протеинурии. По мере прогрессирования поражения почек наблюдалось ухудшение перфузии миокарда. У больных, имеющих диабетическую нефропатию, выявлена относительная соматотропная недостаточность, андрогенодефицит и избыточная активность гипофизарно-адреналовой системы. Перестройка гормональной регуляции у больных сахарным диабетом характеризуется преобладанием активности катаболических гормональных систем над анаболическими, что, по-видимому, вносит важный вклад в развитие ремоделирования сердца при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, эхокардиография, андрогенодефицит, гипотиз-адреналовая система, соматотропин.

In work the definite regularity in development of structurally functional cardiac violations is traced depending on a phase of a diabetic nephropathy at the patients with type 2 diabetes mellitus. Only functional cardiac disorders appears in normoalbuminuric patients. The association of a diabetic nephropathy magnifies these modifications: the violations are minimum at a microalbuminuretic phase of a diabetic nephropathy and maximum are expressed at occurrence of a proteinuria. In process of progressing of defeat of kidneys deterioration of blood supply of a myocardium was observed. At patients having diabetic nephropathy, it is revealed relative growth hormone insufficiency, androgen insufficiency and superfluous activity hypophysis-adrenal system. Reorganisation of hormonal regulation at patients of a diabetes is characterised by prevalence of activity catabolic hormonal system over anabolic, that, apparently, brings the important contribution to development hearts remodeling at diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, echocardiography, androgen insufficiency, hypophysis-adrenal system growth hormone.

Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время продолжает интенсивно изучаться. Имеющиеся данные позволяют говорить о наличии взаимосвязи между поражением почек и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно было предложено определение кардиоренального синдрома как состояния, при котором оба органа (сердце и почки) одновременно повреждаются, и их дисфункция усиливается в цикле обратной связи, ускоренным повреждением почек и миокарда [1].

Поражение почек при сахарном диабете (СД) 2 типа развивается у 30–60% больных [2]. В 5–10% случаев диабетическая нефропатия (ДН) заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) [3], которая в структуре смертности больных СД 2 типа составляет 1,5–3% [4]. Самый ранний маркер поражения почек при СД — микроальбинурия. Обнаружение микроальбинурии при СД 2 ти-

па является не только предвестником клинической стадии ДН, но свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии. Какое из указанных поражений будет доминировать у конкретного больного до недавнего времени оставалось неясным. Все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [5–7]. ДН приводит к 5–8-кратному увеличению смертности этих больных, по сравнению с лицами без СД и ДН [8, 9]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных СД 2 типа, не доживших до ТСПН [4]. Глубинные механизмы, обуславливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек, до конца не изучены [2, 10].

Цель исследования — определить структурно-функциональные особенности сердца у больных сахарным диабетом, имеющих разные стадии диабетической нефропатии, а также оценить роль катаболи-

ческих и анаболических звеньев гормональной регуляции в процесс ремоделирования сердца.

Материалы и методы. Обследовано 197 (146 мужчин и 51 женщина) больных СД в возрасте от 47 до 74 лет, находившихся на стационарном лечении. Краткая клиничко-лабораторная характеристика обследованных групп больных представлена в таблице 1. Пациенты были распределены на 3 группы. В I группу (группу сравнения) вошли 38 больных (23 мужчин и 15 женщин) в возрасте $57,3 \pm 1,6$ лет с продолжительностью сахарного диабета $8,6 \pm 1,4$ лет, у которых определялась нормоальбуминурия (НАУ). Во II — 110 пациентов (61 мужчин и 49 женщин) в возрасте $58,0 \pm 2,7$ лет с продолжительностью сахарного диабета $9,9 \pm 2,1$ лет, у которых определялась микроальбуминурия (МАУ). III группу составили 49 пациентов (29 мужчин и 20 женщин) в возрасте $61,1 \pm 2,6$ лет с продолжительностью сахарного диабета $15,4 \pm 2,5$ лет, у которых в моче определялась протеинурия (ПУ).

Больные, имевшие инфекцию мочевыводящих путей, исключались из исследования. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена, имели артериальную гипертензию. Активных жалоб на боли, сердцебиения, перебои в работе сердца больные не предъявляли.

Диагноз диабетической нефропатии устанавливали на основании определения содержания альбумина в первой утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли методом конкурентного рецепторно-ферментного анализа с заменой антител на рекомбинантный альбуминсвязывающий рецепторный белок стрептококка группы G [11]. Исследование проводили трижды с интервалом 1 месяц. Стадию диабетической неф-

фирмы АБВОТ (США). Уровень сахара в крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание гликированного гемоглобина определяли колориметрическим методом на фотометре КФК-3 (Россия) с использованием диагностического набора завода химреактивов РЕАНАЛ (Венгрия).

Для решения разных задач из общей выборки формировались группы. У 57 больных СД 2 типа выполнено эхокардиографическое исследование в покое и сразу после стандартной психоэмоциональной нагрузки, которой являлось компьютерное тестирование. Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате SONOLINE OMNIA (SIEMENS, Германия) с использованием датчика Р 4–2 МГц в М, В и D режимах по общепринятой методике [13, 14]. Структуру левого желудочка оценивали по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) вычисляли по методу Teihsolz. Из показателей, полученных при морфометрии левого желудочка, рассчитывали массу миокарда левого желудочка по формуле R.V.Devereux (1995). Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия. Диастолическую функцию левого желудочка определяли по значению максимальной скорости быстрого наполнения (пик Е), максимальной скорости активного наполнения (пик А) и соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (Е/А) [16]. Систолическую функцию оценивали по значению фракции выброса (ФВ).

Таблица 1

Клиничко-лабораторные показатели больных СД 2 типа, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатели	НАУ (n=38)	МАУ (n=110)	ПУ (n=49)
Пол, м/ж	23/15	61/49	29/20
Возраст, лет	$57,3 \pm 1,6$	$58,0 \pm 2,7$	$61,1 \pm 2,6$
Длительность СД, лет	$8,6 \pm 1,4$	$9,9 \pm 2,1$	$15,4 \pm 2,5^*$
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,6 \pm 1,2$	$28,3 \pm 1,2$	$29,6 \pm 1,2$
АД (С), мм рт. ст.	151 ± 4	145 ± 4	$168 \pm 9^*$
АД (Д), мм рт. ст.	90 ± 2	90 ± 3	93 ± 4
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,9 \pm 0,5$	$10,1 \pm 0,6$	$9,7 \pm 1,2$
HbA1c, %	$11,2 \pm 0,7$	$10,8 \pm 0,7$	$10,6 \pm 0,9$
Холестерин, ммоль/л	$6,3 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,75 \pm 0,21$	$2,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$
Альбуминурия, мг/л	$3,5 \pm 0,8$	$57,8 \pm 16,6^*$	$417,9 \pm 75,1^*$
Креатинин крови, ммоль/л	$0,08 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02^*$

Примечание: НАУ — нормоальбуминурия; МАУ — микроальбуминурия; ПУ — протеинурия; * — достоверное различие с группой сравнения ($p < 0,05$).

ропатии устанавливали в соответствии с классификацией С.Е. Mogensen (1983). Креатинин в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе методом Поппера. Измерение его концентрации проводили на биохимическом анализаторе SPECTRUM

У 63 больных с СД 2 типа (48 мужчин и 15 женщин) выполнена ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда с помощью однофотонного эмиссионного компьютерного томографа (ОФЭКТ) E.Cam (Siemens) с Tc99m-MIBI или

Тс99m-тетрофосмином в покое и с фармакологической нагрузкой (АТФ). Сократительная функция миокарда рассчитывалась с помощью программного обеспечения 4D SPECT. Оценивалась перфузия сердечной мышцы до и после нагрузки.

У 87 мужчин (77 больных СД с разными стадиями ДН и 10 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 50 лет — контрольная группа) исследовано содержание АКТГ, кортизола, пролактина, соматотропного (СТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормона и тестостерона в сыворотке и плазме крови. У всех мужчин оценивали функциональный резерв соматотропной функции гипофиза с помощью клонидиновой пробы [17]. Андрогенную функцию у лиц с ДН оценивали с помощью опросника AMS [18]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы STATGRAPHICS («Manugistic Inc.», США) и включала методы вариационной статистики, корреляционный анализ. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя величина изучаемого параметра, m — ее средняя ошибка. Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных с диабетической нефропатией (ДН), превышает таковую у пациентов без ДН (табл. 2). Так, у больных с микро-

ных II и III групп наблюдалось лишь тенденция к нарастанию изучаемых показателей.

Конечный диастолический размер (КДР) у пациентов II ($51,9 \pm 0,7$ мм, $p = 0,045$) и III групп ($53,3 \pm 0,9$ мм, $p = 0,01$) превышал таковой в группе сравнения ($50,2 \pm 0,8$ мм) и значимо не различался между изученными группами. Средние значения конечного систолического размера (КСР) в группах с ДН составили $34,4 \pm 0,6$ мм, $36,4 \pm 1,2$ мм ($p > 0,05$) против $34,2 \pm 1,1$ мм у больных с НАУ.

Конечный диастолический объем (КДО) у пациентов II ($139,9 \pm 5,9$ см³, $p = 0,01$) и III групп ($147,2 \pm 8,3$ см³, $p = 0,001$) превышали таковой в группе сравнения ($121,3 \pm 3,2$ см³). Средние значения конечного систолического объема (КСО) в группах с ДН составили $52,6 \pm 3,4$ см³ ($p = 0,02$), $53,5 \pm 3,9$ см³ ($p = 0,018$) против $42,9 \pm 1,6$ см³ у больных с НАУ.

Масса миокарда левого желудочка у лиц с МАУ (344 ± 20 г, $p < 0,05$) и больных с ПУ (377 ± 14 г, $p < 0,05$) была значимо выше, чем в группе сравнения (309 ± 12 г). Аналогичная зависимость была выявлена для индекса массы миокарда левого желудочка, который, кроме того, существенно отличался ($p < 0,05$) у пациентов с МАУ и ПУ (табл. 2).

Прогрессирование диабетической нефропатии приводило не только к изменению геометрии левого желудочка, но и сопровождалось расширением других камер сердца — левого и правого предсердий, правого желудочка (табл. 2).

Таблица 2

Показатели, характеризующие структурные особенности сердца больных СД 2 типа в покое, ($M \pm m$)

Показатели	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
ТМЖП, мм	$11,8 \pm 0,3$	$13,2 \pm 0,5^*$	$13,5 \pm 0,4^*$
ТЗС, мм	$12,1 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,4^*$	$13,3 \pm 0,3^*$
КДР, мм	$50,2 \pm 0,8$	$51,9 \pm 0,7^*$	$53,3 \pm 0,9^*$
КСР, мм	$34,2 \pm 1,1$	$34,4 \pm 0,6$	$36,4 \pm 1,2^{\#}$
КДО, см ³	$121,3 \pm 3,2$	$139,9 \pm 5,9^*$	$147,2 \pm 8,3^*$
КСО, см ³	$42,9 \pm 1,6$	$52,6 \pm 3,4^*$	$53,5 \pm 3,9^*$
ММЛЖ, г	309 ± 12	$344 \pm 20^*$	$377 \pm 14^*$
ИММЛЖ, г/м ²	170 ± 4	$186 \pm 7^*$	$224 \pm 8^{*\#}$
Левое предсердие, мм	$40,2 \pm 0,9$	$42,8 \pm 0,8^*$	$41,3 \pm 1,8$
Правое предсердие, мм	$33,5 \pm 0,8$	$35,0 \pm 0,3^*$	$34,5 \pm 1,4$
Правый желудочек, мм	$25,9 \pm 1,7$	$29,3 \pm 0,3^*$	$29,6 \pm 0,6^*$

Примечание: НАУ — нормоальбуминурия; МАУ — микроальбуминурия; ПУ — протеинурия. * — достоверное различие с группой сравнения ($p < 0,05$). # — достоверное отличие со II группой ($p < 0,05$).

альбуминурией средняя толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила $13,2 \pm 0,5$ мм против $11,8 \pm 0,3$ мм ($p = 0,03$) в группе сравнения. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) — $13,0 \pm 0,4$ мм против $12,1 \pm 0,3$ мм ($p = 0,04$) в группе сравнения. Нарастание тяжести ДН приводило к увеличению гипертрофии левого желудочка. ТМЖП у больных с протеинурией составила $13,5 \pm 0,4$ мм ($p = 0,003$), ТЗС — $13,3 \pm 0,3$ мм ($p = 0,004$), что было существенно выше, чем у пациентов без ДН. При сравнении боль-

Последовательность возникновения нарушения диастолической функции, регионарной и глобальной сократимости левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца общеизвестна. Типична ли эта закономерность при развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа? Логично предположить, что выявленные структурные изменения должны сопровождаться функциональными нарушениями, причем у больных с протеинурией эти изменения должны быть выражены максимально.

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (А) над максимальной скоростью быстрого наполнения (Е) отмечено во всех группах (табл. 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка вне зависимости от наличия диабетической нефропатии. Однако отношение Е/А в группе с МАУ ($0,82 \pm 0,02$, $p=0,045$) было меньше, чем в группе сравнения ($0,95 \pm 0,09$) за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения у больных с МАУ. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда пациентов с микроальбуминурией по сравнению с больными без диабетической нефропатии.

активного сокращения левого предсердия в наполнение левого желудочка. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных с протеинурией по сравнению с пациентами без поражения почек и с начальной стадией диабетической нефропатии.

У больных с микроальбуминурией показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались от таковых в группе сравнения. Так, в покое ФВ составила $62,5 \pm 1,6\%$. Нагрузочный тест приводил к разнонаправленным изменениям систолической функции в I и во II группах. В группе без ДН она практически не изменилась, в то же время у больных с микроальбуми-

Таблица 3

Показатели, характеризующие диастолическую и систолическую функцию больных СД 2 типа, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатели	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
Е, м/с исходно	$0,73 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,06$
после нагрузки	$0,71 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,02$	
А, м/с исходно	$0,79 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,05^{* \#}$
после нагрузки	$0,77 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^{\wedge}$	
Е/А исходно	$0,95 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,02^{*}$	$0,95 \pm 0,09$
после нагрузки	$0,96 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,09^{\wedge}$	
ФВ, % исходно	$64,7 \pm 0,7$	$62,5 \pm 1,6$	$61,1 \pm 1,4^{*}$
после нагрузки	$64,5 \pm 0,9$	$61,7 \pm 0,4^{*}$	

Примечание: НАУ — нормоальбуминурия; МАУ — микроальбуминурия; ПУ — протеинурия. * — достоверное различие с группой сравнения ($p < 0,05$). $\wedge$ — достоверное различие с исходным значением ($p < 0,05$). # — достоверное различие со II группой ($p < 0,05$).

Нагрузочный тест приводил в основном к однонаправленным изменениям параметров, отражающих диастолическую функцию в I и во II группах (табл. 3). Так, в I группе среднее значение пика Е после нагрузки ($0,71 \pm 0,03$ м/с) имело тенденцию к снижению по сравнению с исходным значением ($0,73 \pm 0,02$ м/с). Аналогичная динамика наблюдалась у пика Е во II группе — $0,65 \pm 0,02$ м/с и $0,72 \pm 0,06$ м/с, соответственно. Значение пика А существенно не изменилось в I группе ($0,79 \pm 0,03$ м/с — исходно, $0,77 \pm 0,03$ м/с — после нагрузки) и значительно уменьшилось (с $0,89 \pm 0,08$ м/с до $0,70 \pm 0,04$ м/с, $p=0,06$) во II группе. Соответственно отношение Е/А практически не менялось ($0,95 \pm 0,06$ против $0,96 \pm 0,07$) у больных с нормоальбуминурией и отчетливо увеличилось ($0,82 \pm 0,02$ до $0,99 \pm 0,09$, $p=0,04$) у пациентов с микроальбуминурией. Снижение абсолютных показателей трансмитрального кровотока в сочетании с увеличением индекса Е/А в целом свидетельствовало о снижении резервных возможностей диастолической функции миокарда левого желудочка больных СД 2 типа с микроальбуминурией.

Пики Е ($0,67 \pm 0,06$ м/с) и А ($0,68 \pm 0,05$ м/с, $p=0,04$) у больных III группы были меньше, чем в I и во II группах (табл. 3). Отношение Е/А в группе с ПУ ($0,95 \pm 0,09$) практически не отличалось от такового в группе с НАУ. По-видимому, псевдонормализация вышеуказанного коэффициента у пациентов с протеинурией наблюдалась вследствие уменьшения вклада

нурией снизилась (табл. 3). После нагрузки средние значения ФВ стала достоверно меньше во II группе ($61,7 \pm 0,4\%$, $p=0,01$) по сравнению с I ($64,5 \pm 0,9\%$).

Нагрузочный тест больным с клинической нефропатией не проводился в силу явного снижения у данных пациентов глобальной сократительной способности миокарда в покое (табл. 3). Фракция выброса ($61,1 \pm 1,4\%$, $p=0,02$) исходно у них были значимо меньше, чем в группе сравнения ($64,7 \pm 0,7\%$).

При использовании для оценки систолической функции левого желудочка сердца метода ОФЭКТ установлено, что ФВ незначительно понижалась ($p > 0,05$) от I к III группе, при этом оставаясь в пределах нормальных значений. Отмечалось увеличение ($p=0,04$) площади сниженной перфузии при нагрузке в бассейне левой нисходящей артерии, левой огибающей артерии и правой коронарной артерии по мере нарастания тяжести ДН.

Перед нами встал вопрос — чем могут быть обусловлены выявлены структурные и функциональные кардиальные нарушения. Для ответа на него мы изучили состояние некоторых показателей гипоталамо-гипофиз-адреналовой, гипоталамо-гипофиз-гонадной систем, а также соматотропную и пролактиновую функции гипофиза у мужчин с разными стадиями ДН.

У пациентов с ДН были выявлены значительные изменения секреции ряда гормонов (табл. 4).

Так, у больных с МАУ и ПУ стадиями ДН наблюдалось статистически значимое повышение уровня

Таблица 4

Содержание гормонов в сыворотке и плазме крови у мужчин, включенных в исследование (M±m)

Показатели	МАУ (n=65)	ПУ (n=12)	Контроль (n=10)
АКТГ, пг/мл	21,0±1,3***	22,9±3,8*	11,0±0,5
Кортизол, нмоль/л	420±15	477±48	420±33
СТГ, нг/л	0,7±0,1**	2,1±1,2	0,34±0,07
ФСГ, мЕД/л	7,5±0,9***	6,14±1,05**	1,9±0,05
ЛГ, мЕД/л	5,8±0,5***	5,6±0,8**	2,1±0,6
Пролактин, мЕД/л	182±11	224±42	194±16
Тестостерон, нмоль/л	17,7±1,1	14,6±1,5	17,8±1,3

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ПУ — протеинурия. * — достоверное различие с группой сравнения (p<0,05). ** — достоверное различие с контролем (p<0,01). *** — достоверное различие с контролем (p<0,001).

адренокортикотропного гормона (АКТГ), тогда как содержание кортизола в плазме крови у них существенно не отличалось от показателей в контроле. Содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) во всех группах пациентов было выше, чем у здоровых мужчин. Концентрация тестостерона в крови всех больных существенно не отличалась от показателей в контроле. Секретция пролактина в I и II группах больных не отличалась от значения в контрольной группе.

была проведена стимуляционная клонидиновая проба (табл. 5). У здоровых мужчин прием 0,3 мг клонидина приводил к более чем десятикратному повышению уровня соматотропина (p<0,001). У пациентов с начальной стадией ДН уровень СТГ также повысился (p<0,05), однако оставался значительно ниже 3 нг/мл, что указывало на наличие у них соматотропной недостаточности [18]. У больных с ПУ стадией ДН секретия СТГ после приема клонидина не претерпевала значимых изменений (p>0,05). Необходимо

Таблица 5

Содержание соматотропного гормона у мужчин до и после пробы с клонидином (M±m)

Уровень СТГ, нг/л	НАУ (n=65)	МАУ (n=12)	Контроль (n=10)
Исходно	0,70±0,10	2,1±1,2	0,34±0,07
После пробы	1,60±0,38*,^	2,26±0,06*	4,55±0,67^^

Примечание: НАУ — нормаальбуминурия; МАУ — микроальбуминурия; * — достоверное различие с группой сравнения (p<0,05). ^ — достоверное различие с исходным значением (p<0,05); ^^ — достоверное различие с исходным значением (p<0,01).

Повышение уровня АКТГ у пациентов с МАУ и ПУ стадиями ДН, по-видимому, свидетельствовало о повышении у них активности гипофиз-адреналовой системы. Нормальное содержание кортизола в плазме крови у наших больных, вероятно, было обусловлено ускоренным поступлением данного стероида в ткани. Замедлением метаболизма тестостерона, по-видимому, объяснялась нормальная концентрация указанного гормона в сыворотке крови у больных со всеми стадиями ДН, поскольку умеренное, но статистически значимое повышение секреции гонадотропинов свидетельствует о наличии у мужчин андрогенной недостаточности. Данный факт подтверждается также результатами анализа опросника AMS, который выявил клинические признаки недостаточности семенников более чем у 60% больных СД [19].

Важным оказался тот факт, что во всех группах больных с ДН базальный уровень соматотропного гормона (СТГ) оказался выше, чем в контроле. Можно полагать, что такое увеличение СТГ-активности является компенсаторной реакцией эндокринной системы, направленной на коррекцию белкового анаболизма, страдающего при андрогенной недостаточности. Однако базальная секретия соматотропина не позволяет дать полную оценку адекватности указанной реакции. В связи с этим пациентам I и II групп

отметить, что стимулированный уровень СТГ в обеих группах больных был существенно ниже, чем в контроле (p<0,001). Результаты клонидиновой пробы свидетельствуют о том, что у пациентов с ДН имеется относительная соматотропная недостаточность. Некоторое повышение базального уровня СТГ не может компенсировать у данных больных угнетение белкового анаболизма, но, по-видимому, приводит к гипертрофии органов-мишеней, в том числе и сердца.

Вопросы гормональных нарушений у больных сахарным диабетом с поражением почек недостаточно освещены и противоречивы как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Считается, что хронический метаболический ацидоз у больных с нефропатией может вызывать нарушение секреции соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста I (ИРФ-I), угнетение гипофиз-тиреоидной оси, функциональный гиперкортицизм, что приводит к усилению катаболических процессов, гипоальбуминемии и потере запасов белка [20, 21, 22]. Весьма неоднозначны данные литературы о секреции пролактина у лиц с диабетической нефропатией. Имеются сообщения как о нормальной, так и о повышенной продукции данного гормона у таких больных [23, 24].

Полученные нами данные свидетельствуют, что базальная гиперпродукция СТГ у пациентов с ДН может

быть ассоциирована с гипертрофией миокарда. Однако отсутствие адекватного прироста вышеуказанного гормона в нагрузочной пробе свидетельствует об относительном его дефиците, что не позволяет нормально протекать анаболическим процессам в миокарде и в конечном итоге приводит к нарушению диастолической и систолической функции в условиях нагрузки и покоя. Вероятно, и андрогенная недостаточность у больных СД и ДН в сочетании с повышенной или сохраненной активностью гипоталамо-адренальной системы при абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности создает регуляторные предпосылки преобладания у таких пациентов катаболических обменных процессов, что приводит к определенным закономерностям в развитии функциональных нарушений сердца при нарастании тяжести поражения почек при СД. Это, в определенной мере, согласуется с данными литературы о роли андрогенодефицита в формировании метаболического синдрома [25]. Кардиальные нарушения минимальны при микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии и максимально выражены при появлении протеинурии.

Выводы:

1. В отсутствие диабетической нефропатии кардиальные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа представлены нарушением диастолической функции левого желудочка.
2. Для микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии характерны гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, снижение систолической функции при нагрузке.
3. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое.
4. Одной из причин ремоделирования сердца при диабетической нефропатии является перестройка гормональной регуляции, проявляющаяся относительной соматотропной, андрогенной и инсулиновой недостаточностью в сочетании с сохраненной или повышенной секрецией АКТГ и кортизола, что свидетельствует о преобладании активности катаболических звеньев над анаболическими звеньями эндокринной системы у больных с поражением почек.

Литература

1. Portolés Pérez J., Cuevas Bou X. Cardiorenal syndrome // *Nefrologia*.— 2008.— № 28, Suppl.3.— P. 29–32.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.— М.: Универсум Паблишинг, 2000.— 240 с.
3. Mogensen C.E., Damsgaard E.M., Froland A. et al. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: [Review] // *Clin. Nephrol.*— 1992.— Vol. 38, suppl. 1.— P. 528–539.
4. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // *Сахарный диабет*.— 2001.— Т. 12, № 3.— С. 2–4.
5. Нагибович О.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при диабетической нефропатии.— Автореф. дис. ... д.м.н.— СПб, 2004.— 36 с.
6. Cimino A., Rocca L., Girelli A., Valentini V. The relationship between diabetic nephropathy and ischemic cardiopathy: study of an out-patient type 2 diabetic population // *Diabetologia*.— 1998.— Vol. 41, suppl. 1.— P. A292.
7. Parving H.H., Nielsen F.S., Bang L.E. et al. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy // *Diabetologia*.— 1996.— Vol. 39, № 12.— P. 1590–1597.
8. Nielsen F.S., Voldsgaard A.I., Gall M.A. et al. Apolipoprotein (a) and cardiovascular disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy // *Diabetologia*.— 1993.— Vol.36, № 5.— P. 438–444.
9. Wang S.L., Head J., Stevens L., Fuller J.H. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetes Care*.— 1996.— Vol. 19, № 4.— P. 305–312.
10. Балаболкин М.И. Диабетология.— М.: Медицина.— 2000.— 672 с.
11. Гупалова Т.В., Орлова С.Н., Палагнюк В.Г., Волчек Н.А., Кузьмина М.С., Тотолян А.А. Определение микроальбуминурии с применением рекомбинантного альбуминового рецептора // *Клин. лаб. диагностика*.— 1997.— № 2.— С. 14–16.
12. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes*.— 1983.— Vol. 32, suppl. 2.— P. 64–78.
13. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.— М.: Мир.— 1993.— 347 с.
14. Новиков В.И. Методика эхокардиографии.— СПб:СПбМАПО.— 1994.— 47 с.
15. Devereux R.B. Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy // *Mediographia*.— 1995.— Vol. 17, № 1.— P. 12–16.
16. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплерэхокардиография.— М.: Б.и.— 1996.— 80 с.
17. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии // 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ЭЛБИ СПб.— 2010.— 296 с.
18. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин.— М.: Практическая медицина, 2006.— 240с.
19. Выдрыч А.Н., Шустов С.Б. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у мужчин с диабетической нефропатией // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*.— 2008.— № 1.— С. 12–15.

20. *Hansen T B., Gram J., Jensen B., Ekelund B.* Influence of growth hormone on whole body and regional soft tissue composition in adult patients on hemodialysis // Clin Nefrology.— 2000 Feb.— 53 (2).— P. 99–107.
21. *Iglesias P., Diez J.J., Fernandez-Reyes J.J., Mendez J.* Growth hormone, IGF-I and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis // Clinical Endocrinology (Oxf), 2004 Jun-60 (6).— P. 741–749
22. *Kotzman H., Yilmaz R., Lercher P.* Differential effects of growth hormone therapy in malnourished hemodialysis patients // Kidney int. 2001 Oct.—60 (4).— P. 1578–1585.
23. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Гиперпролактинемия // Руководство для врачей М. 1985.
24. *Moczulski D., Gumprecht J., Katedry., Kliniki Chorob Wewnetrznych i Zawodowych., Slaskiej A.M. w Zabrze et al.* Effects of opiate receptor blockade with naloxone on prolactin secretion in patients with diabetes type I with chronic renal failure treated with hemodialysis // Pol Arch Med Wewn. 1996.— Vol. 96.— P. 132–142.
25. *Печерский А.В.* Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии метаболического синдрома // Вестник СПб МАПО.— 2009.— Т. 1, № 1.— С. 42–50.