

СВЯЗЬ “ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА” С ПРОТЕИНУРИЕЙ – ФАКТОРОМ РИСКА КОРОНАРНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кратнов А.Е., Углов Е.С., Попов С.А.

Ярославская государственная медицинская академия, Россия

Резюме. Целью исследования являлось изучение влияния сопутствующего сахарного диабета 2 типа на состояние “окислительного стресса” у больных с обострением ишемической болезни сердца. Обследовано 100 пациентов – 46 с инфарктом миокарда и 54 с нестабильной стенокардией. У 46 пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа. Методы исследования дополнительно включали: тест восстановления нитросинего тетразолия с нейтрофилами, определение миелопероксидазы и глутатионредуктазы в нейтрофилах, каталазы, супероксиддисмутазы, малонового диальдегида и циркулирующих иммунных комплексов в крови. За время наблюдения в течение года после выписки из стационара у больных зарегистрировано 9 (20,4%) случаев инфаркта миокарда или его рецидива и 6 (13,6%) случаев коронарной смерти. При поступлении в стационар у пациентов с обострением ишемической болезни сердца и последующим неблагоприятным исходом, более выраженное для больных с сахарным диабетом, выявлялось повышение уровней креатинина и мочевины в крови, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, что сопровождалось активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (преимущественно через C3R), снижением активности антиоксидантной защиты, повышением содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов, т.е. развитием “окислительного стресса”. Данные изменения были сильнее выражены у пациентов с развившейся впоследствии коронарной смертью. У больных с диабетом при поступлении в стационар также наблюдались признаки гипоренинемического гипеоальдостеронизма с гиперхлоремическим ацидозом и гиперкалиемией, что связано, возможно, с применением аспирина на догоспитальном этапе. Пациенты с диабетом, у которых в течение года были неблагоприятные исходы, достоверно чаще на догоспитальном этапе принимали аспирин ($80\% > 21\%$; $p = 0,0007$).

Ключевые слова: ишемия миокарда, сахарный диабет 2 типа, активные формы кислорода, протеинурия.

Kratnov A.E., Uglov E.S., Popov S.A.

CONNECTION “OXIDATIVE STRESS” WITH PROTEINURIA – FACTOR RISK OF CORONARY DEATH AT THE PATIENTS WITH AGGRAVATING ISCHEMIC HEART DISEASE

Abstract. The purpose of research was the study of influence accompanying of type 2 diabetes on condition “oxidative stress” at the patients with aggravating ischemic heart disease. 100 patients, among which 46 with acute myocardial infarction and 54 with unstable angina are inspected. At 46 patients was diagnosed of type 2 diabetes. The methods of research additionally included the test of nitro-blue tetrazolium reduction with neutrophils, definition myeloperoxidase and glutathione reductase in neutrophils, catalase, superoxide dismutase, malonic dialdehyde and circulating immune complexes in blood. During observation within one year after an extract from hospital at the patients is registered 9 (20,4 %) cases of acute myocardial infarction or it relapse and 6 (13,6 %) cases of coronary death. At inflow in hospital at patients with aggravating ischemic heart disease and consequent failure more expressed for the patients with type 2 diabetes, the raise of levels creatinine both urea in blood and proteinuria, drop of glomerular filtration rate came to light, that was accompanied by activation of neutrophils oxygen free radicals generation (mainly through C3R), drop activity of antioxidative protection, raise of content in blood of second product of lipid peroxide oxidation, i.e.

Адрес для переписки:

Кафедра терапии педиатрического факультета,
Ярославская государственная медицинская академия, Кратнов А.Е.
150040, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 28 “А”, кв. 28.
E-mail: duk@prite.ru

development "oxidative stress". The data modification was more force at patients with afterwards developed coronary death. At the patients with type 2 diabetes at inflow in hospital indications hyporeninemic hypoaldosteronism with hyperchloremic acidosis and hyperkalemia also were observed, that is connected, probably, to application aspirin on a before hospital stage. The patients with type 2 diabetes, which within one year had failures, are authentic more often on a before hospital stage accepted aspirin ($80\% > 21\%$; $p = 0,0007$). (*Med.Immunol.*, 2004, vol.6, № 1-2, pp 107-112)

Известно, что наличие сахарного диабета 2 типа (СД) связано с риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. У больных ИБС сопутствующий СД увеличивает вероятность развития коронарных событий, в том числе и наступления коронарной смерти [20]. Не исключается, что одной из причин неблагоприятного прогноза у больных ИБС с сопутствующим СД является отсутствие оптимального лечения [7].

В последние годы наиболее приемлемой в патогенезе "оглушенного миокарда", развивающегося при обострении ИБС, является "свободнорадикальная" гипотеза, в основе которой лежит кардиодепрессивное действие свободных радикалов кислорода [17]. Также доказано, что гипергликемия у больных с СД провоцирует избыточное образование свободных радикалов и снижает активность защитных механизмов организма вследствие процесса неферментативного гликозилирования антиоксидантных ферментов, т.е. опасность "окислительного стресса" при диабете чрезвычайно велика [5].

Целью данного исследования было изучение влияния сопутствующего сахарного диабета 2 типа на состояние "окислительного стресса" у больных с обострением ИБС.

Материалы и методы

В условиях специализированного кардиологического отделения обследовано 100 пациентов в возрасте от 34 до 85 лет (средний возраст $63,7 \pm 9,4$ года), среди которых было 46 пациентов с инфарктом миокарда и 54 с нестабильной стенокардией. Количество мужчин среди обследованных больных – 52%. У 46 пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа, из них 6 (13%) получали инсулин на догоспитальном и госпитальном этапах. Конечными точками наблюдения за больными в течение года были: развитие рецидива или нового инфаркта миокарда и наступление коронарной смерти. В контрольную группу из 20 здоровых доноров без клинически и инструментально подтвержденной ИБС и СД были включены 12 мужчин и 8 женщин (средний возраст $58,3 \pm 4,3$ года).

Материалом для изучения состояния "окислительного стресса" являлась периферическая кровь, анализ которой осуществляли при поступлении больных в стационар. Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной крови в двойном градиенте плотности фиколла-верографина 1,077 и 1,092 г/мл. Для

исследования брали клетки второй интерфазы, которую нейтрофилы составляли на 95%. В качестве индукторов кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали: взвесь 1×10^9 убитых клеток *S. aureus* штамма р-209 (активность FcR) и фитогемагглютинин (активность C3R) из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*).

Для изучения образования нейтрофилами активных форм кислорода использовался спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), который проводили количественным спектрофотометрическим методом по Т.А.Gentle и Р.А.Thompson (1990) с использованием 0,2% раствора нитросинего тетразолия и растворением восстановленного диформаза в смеси 2М калия гидроксида и диметилсульфоксида 3:5 по объему [19]. Активность миелопероксидазы в лизате нейтрофилов оценивали количественным спектрофотометрическим методом с использованием 0,04% раствора орто-фенилендиамина на фосфатном буфере с рН 5,0 и добавлением 0,33% раствора перекиси водорода в соотношении 20:1 по объему [12]. Активность глутатионредуктазы в лизате нейтрофилов определяли по Е. Beutler (1975) спектрофотометрическим методом по степени окисления НАДФН [1]. Конечный результат НСТ-теста, содержания миелопероксидазы и активности глутатионредуктазы рассчитывали на 1×10^6 фагоцитов, исходя из содержания в исследуемой суспензии 5×10^6 клеток. Активность супероксиддисмутазы плазмы крови исследовали по методу М. Nishikimi и соавторов, вариант Н. Окамура и соавторов в модификации Г. И. Клебанова с соавторами (1990) в тесте торможения спонтанного восстановления НСТ с использованием в качестве реагент-субстратной смеси растворов НСТ, феназинметасульфата и восстановленного в-никотинамид-аденин-динуклеотида [6]. Определение активности каталазы в сыворотке крови основывалось на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [10]. Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли непрямым методом, основанным на способности МДА взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре и низкой рН, с образованием окрашенного комплекса [3]. Количество циркулирующих иммунных комплексов определяли по методу А.Digeon и В.Mayer в модификации В. Гашковой и соавторов (1978), преципитацией в растворе полиэтиленгликоля при рН 8,4 [4].

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, используя пакет Statistica 5.5. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего за время наблюдения в течение года после выписки из стационара у больных зарегистрировано 44 случая повторных коронарных событий, из них 9 (20,4%) (ре)инфарктов миокарда и 6 (13,6%) случаев коронарной смерти. У больных с сопутствующим

СД количество «твёрдых» конечных точек (сумма коронарной смерти и (ре)инфаркта миокарда) было большим ($21,7\% > 9,2\%$; $p = 0,08$). При изучении данных анамнеза было выявлено, что пациенты с СД, у которых в течение года развился (ре)инфаркт миокарда и наступил летальный исход, достоверно чаще на догоспитальном этапе принимали аспирин ($80\% > 21\%$; $p = 0,0007$). При поступлении в стационар у данных пациентов чаще регистрировался уровень глюкозы капиллярной крови менее 5,5 ммоль/л ($66,6\% > 15,7\%$; $p = 0,04$). У больных без СД, у которых наступил летальный исход, также достоверно чаще ($66,6\% > 5,4\%$; $p = 0,0007$) отмечался сниженный уровень глюкозы (менее 3,3 ммоль/л).

Табл. 1. РЯД ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ

Показатель	Контроль n = 20	I Нет коронарных событий n = 19	II (Ре)инфаркт миокарда + коронарная смерть n = 10	III Коронарная смерть n = 3
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	8,3±3,3*	6,6±3,2*	5,9±2,9
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,6	7,4±1,6	8,7±4,6	13,7±6,1* ***
Креатинин, мг/дл	1,1±0,3	1,1±0,3	1,7±0,3* **	2,8±1,5* ***
Калий, ммоль/л	4,1±0,9	4,3±0,4	4,8±0,8	5±1,1
Хлор, ммоль/л	98±6,4	98±6,5	101,7±9,7	113±0
Белок мочи, г/л	0,003±0,008	0,06±0,1	0,05±0,09	0,32±0,12 ***
СКФ, мл/мин	77,4±13,9	65,6±22,5	46,7±12,7* **	32,6±16,8* ***
Спонтанный НСТ, нмоль восст. НСТ	94,7±14,4	102,6±19,3	113,9±13,9*	124,9±14,9*
Стимул. НСТ (СЗР), нмоль восст. НСТ	103,4±7	118,9±28,6	151,9±36,3* **	173,1±68,1* ***
Глутатионредуктаза, нмоль· л-1·сек-1	43,3±48,6	44,8±45,3	39,8±26,8	19,9±12,6
Каталаза, мкат/л	586±276,6	530,6±323,5	427,9±140	293±37,6
МДА, мкмоль/л	37,5±2,9	54,3±11,4*	87,1±25* ***	104±23,2* ***

Примечание: при $p < 0,05$: * - по сравнению с контролем, ** - I - II, *** - I - III.

Табл. 2. РЯД ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ИБС БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ

Показатель	Контроль n = 20	I Нет коронарных событий n = 19	II (Ре)инфаркт миокарда + коронарная смерть n = 10	III Коронарная смерть n = 3
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,1±0,5	3,4±0,4* **	3,2±0,4* ***
Мочевина, ммоль/л	6,7±1,6	6,3±1,9	8,2±3,9	9,1±4,2 ***
Креатинин, мг/дл	1,1±0,3	1,1±0,3	1,1±0,1	1,2±0,07
Калий, ммоль/л	4,1±0,9	4,1±0,7	3,7±0,3	4±0
Хлор, ммоль/л	98±6,4	94,1±9,3	104±0	104±0
Белок мочи, г/л	0,003±0,008	0,07±0,01	0,07±0,04* **	0,12±0* ***
СКФ, мл/мин	77,4±13,9	73,8±23,6	48,2±21,9* **	42,6±23,1* ***
Спонтанный НСТ, нмоль восст. НСТ	94,7±14,4	93±25,2	110,9±15*	111,8±5,9
Стимул. НСТ (СЗР), нмоль восст. НСТ	103,4±7	98,4±25	143±38,3* **	152,7±0* ***
Глутатионредуктаза, нмоль·л- 1·сек-1	43,3±48,6	49,5±43,8	20,2±16,3	7,3±6,5
Каталаза, мкат/л	586±276,6	479,6±266,6	440,8±234,5	549,2±253,6
МДА, мкмоль/л	37,5±2,9	59,3±19*	71±24,9* **	82±27* ***

Примечание: при $p < 0,05$: * - по сравнению с контролем, ** - I - II, *** - I - III.

При изучении иммунологических и биохимических показателей у больных с обострением ИБС и сопутствующим СД, у которых развился (ре) инфаркт миокарда и/или наступила коронарная смерть, при поступлении в стационар наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина и мочевины крови, белка мочи, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это сопровождалось ростом показателей спонтанного и стимулированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами (СЗР) и малонового диальдегида на фоне снижения уровней глутатионредуктазы в фагоцитах и каталазы в плазме крови, более выраженное у больных с летальным исходом (табл. 1). У данных пациентов также выявлялось снижение уровня глюкозы и повышение уровней калия и хлора в крови. Это свидетельствует, что у больных с СД при поступлении в стационар наблюдалась не только выраженная (IV) стадия диабетической нефропатии, о чем свидетельствует протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации, но и признаки гипоренимического гипоальдостеронизма. Данный синдром развивается у взрослых лиц с лёгкой почечной недостаточностью и СД и сочетается с гиперкалиемией и гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, не соответствующим степени нарушения функции почек [25].

У больных с обострением ИБС без СД, у которых наблюдались неблагоприятные исходы (в большей степени у пациентов с наступившим летальным исходом), также выявлялся рост креатинина и мочевины, хотя их показатели и не были достоверно выше контроля (табл. 2). При этом у данных больных, по сравнению с показателями пациентов с благоприятным исходом, как и при СД, достоверно были

выше уровни белка в моче, малонового диальдегида сыворотки крови, показателя стимулированного лектином НСТ-теста (СЗР), наблюдалось снижение уровня глюкозы капиллярной крови, скорости клубочковой фильтрации и содержания глутатионредуктазы в нейтрофилах. Таким образом, при поступлении в стационар у пациентов с обострением ИБС и неблагоприятным исходом, более выраженное для больных с СД, выявляются нарушение азотвыделительной функции почек, снижение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия, сопровождающиеся активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, снижением активности антиоксидантной защиты, повышением содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов, т.е. развитием "окислительного стресса". Наличие достоверной прямой корреляции между показателями белка мочи и малонового диальдегида ($r = 0,84$; $p = 0,007$), а также обратной корреляции между показателями скорости клубочковой фильтрации и стимулированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами ($r = -0,55$; $p = 0,001$) у больных общей группы с неблагоприятным исходом свидетельствует о связи нефропатии с "окислительным стрессом".

Взаимосвязь протеинурии и смертности была доказана как у больных с СД, так и для популяции без диабета [18, 24]. В данном наблюдении среди больных общей группы доля выживших пациентов с уровнем белка мочи более 0,07 г/л также была достоверно ниже (рис.).

Известно, что у больных с СД 2 типа в 20-30% случаев выявляется недиабетическое поражение почек, а темпы прогрессирования диабетической нефропатии в значительной степени зависят не толь-

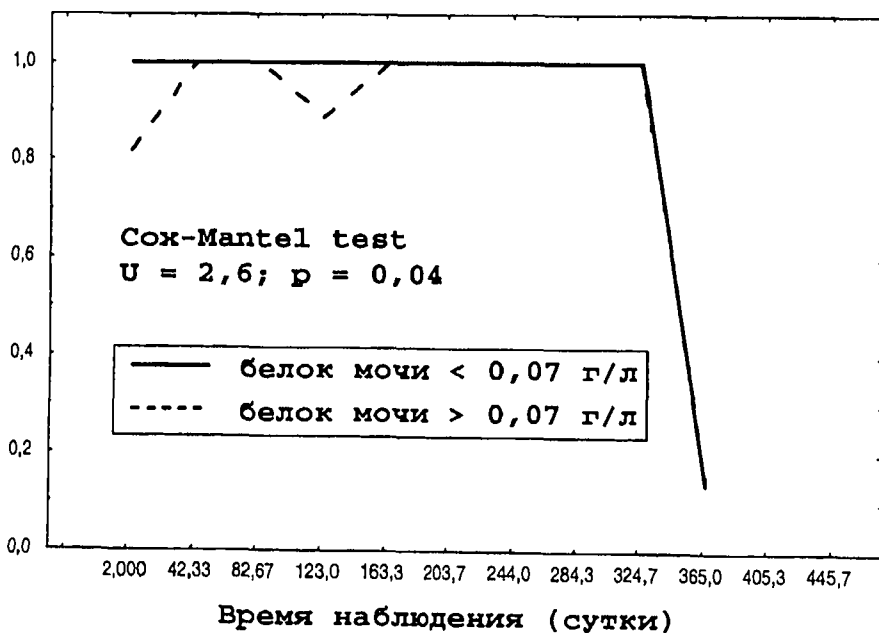


Рис. Анализ выживаемости у больных общей группы с обострением ИБС в зависимости от степени протеинурии.

ко от влияния мочевого инфекции, артериальной гипертензии, но и атеросклероза мелких и крупных сосудов почек [14]. В последние годы повысился интерес к так называемой ишемической болезни почек, в развитии которой имеет значение сочетание нескольких механизмов: атеросклероз сосудов, эмболия кристаллами холестерина, гипертензивный нефроангиосклероз и возрастные изменения (атрофия почек) [11]. По мнению Н.Л. Лившиц и И.М. Кутириной (1999), при достаточной продолжительности жизни все факторы риска развития атеросклероза следует рассматривать как факторы риска развития ишемической болезни почек с исходом в хроническую почечную недостаточность [9]. В настоящем исследовании больные с неблагоприятным исходом, как с СД, так и без него, были достоверно старше по возрасту.

У большинства больных ишемическая болезнь почек диагностируется поздно в связи с минимальной выраженностью мочевого синдрома и неспецифичностью симптомов – умеренную почечную недостаточность считают следствием инволютивных изменений почки, диабетической нефропатии, уратного тубулоинтерстициального нефрита или гипертонического нефроангиосклероза. При этом важен тот факт, что ишемическая болезнь почек очень часто сочетается с СД [11].

Поскольку на стадии протеинурии при СД патологический процесс в почках теряет непосредственную зависимость от уровня гипергликемии и приобретает независимое от вызвавших его метаболических причин течение, активации «окислительного стресса» у данных больных может способствовать дислипидемия. Известно, что протеинурическая стадия диабетической нефропатии сопровождается быстрым развитием сердечно-сосудистой патологии. Данная связь объясняется тем, что потеря белка с мочой приводит к избыточному синтезу атерогенных липидов [5]. Увеличение уровня липопротеинов в крови в связи с их способностью связывать полианионные гликозаминогликаны может оказывать нефротоксическое действие, что приводит к нейтрализации полианионного слоя клубочков, повреждению гломерулярного фильтра и чрезмерной продукции мезангиального матрикса. Имеются указания на общность гистологических изменений почек при фокально-сегментарном гломерулярном склерозе, поллярный тип которого выявляется при СД, и изменений в сосудах при атеросклерозе, в развитии которого важную роль играет «окислительный стресс» с участием окисленных липопротеинов низкой плотности [8, 23].

Развитие диабетической нефропатии также связывается с развитием «окислительного стресса». Считается, что при СД продукты перекисного окисления липидов, обладающие цитотоксическим эффектом, нарушают проницаемость проксимальных ка-

нальцев, что приводит к снижению реабсорбции белка [5]. Кроме того, на стадии протеинурии, а еще более при хронической почечной недостаточности, усиливаются вазоспастические реакции вследствие истощения оксида азота (эндотелиального расслабляющего фактора), ингибитором которого является супероксидный анион-радикал [2, 16].

Выявленное нарушение азотвыделительной функции почек у больных с обострением ИБС, может быть определенной проблемой в лечении данных пациентов. Как было отмечено, у больных с диабетом наблюдаются признаки гипоренимического гипоальдостеронизма с гиперхлоремическим ацидозом и гиперкалиемией, способной привести к фатальному нарушению ритма. Развитие данного синдрома возможно на фоне применения аспирина. Фактором риска гиперкалиемии является и одновременное с аспирином назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [15]. Показано, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента может привести к развитию почечной недостаточности у больных с ишемической болезнью почек, а также в старших возрастных группах [21]. Вероятно, что антиоксиданты и мембраностабилизаторы, дающие эффект в отношении протеинурии и дислипидемии при нефротическом и нефритическом гломерулонефритах, способны будут увеличить выживаемость и у больных с обострением ИБС [13].

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. - СПб: ИКФ Фолиант, 2000. - С.77-78.
2. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на перекисное окисление липидов крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Тер. архив. - 1998. - том. 70. - № 12. - С. 49-54.
3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК // Вопросы медицинской химии. - 1987. - № 1. - С. 118-122.
4. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек // Чех. Мед. - 1978. - № 2. - С.117-122.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - Москва: Универсум Пабблишинг, 2000. - 239 С.
6. Клебанов Г.И., Крайнина М.В., Чукаева И.И. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфоядерных лейкоцитов // Бюлл. экспер. биологии и медицины. - 1990. - № 4. - С. 334 - 336.

7. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. - 2003. - том 11. - № 9. - С. 525-529.

8. Краснова Т.Н., Лаврова О.Н., Шилов Е.М., Худова И.Ю., Иванов А.А. Клинические особенности фокально-сегментарного гломерулярного склероза (обзор литературы и собственные данные) // Тер. архив. - 1999. - том 71. - № 6. - С. 77-80.

9. Лившиц Н.Л., Кутырина И.М. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности // Тер. архив. - 1999. - том 71. - № 6. - С. 64-67.

10. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. Активность каталазы при хроническом алкоголизме // Клиническая лабораторная диагностика. - 1994. - № 1. - С. 27-28.

11. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М., Моисеев С.В., Швецов М.Ю., Фомин В.В., Кушнер В.В. Ишемическая болезнь почек // Тер. архив. - 2003. - том 75. - № 6. - С. 5-11.

12. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лабораторное дело. - 1991. - № 3. - С.56-59.

13. Сигитова О.Н., Максудова А.Н. Об информативности иммуномембранных показателей активности гломерулонефрита и эффективности мембраностабилизатора димефосфона // Тер. архив. - 1999. - том 71. - № 6. - С. 39-42.

14. Сура В.В., Борисов И.А., Гордеев А.В., Камаева О.И. О факторах прогрессирования почек и принципиальных возможностях воздействия на них // Тер. архив. - 1998. - том 70. - № 12. - С. 5-8.

15. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки // Тер. архив. - 1999. - том 71. - № 6. - С. 17-22.

16. Шестакова М.В., Ярек-Мартынов И.Р., Ива-
нишина Н.С., Дедов И.И. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии // Тер. архив. - 2003. - том 75. - № 6. - С. 17-21.

17. Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1998. - Vol. 40. - P. 477-516.

18. Damsgaard E.M., Froland A., Jorgensen O.D., Mogensen C.E. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people // Br. Med. J. - 1990. - Vol. 300. - P. 297-300.

19. Gentle T.A., Thompson R.A. Neutrophil function tests in clinical immunology // Clinical Immunology A Practical Approach. / ed. Gooi H.G., Chapel H. - New York: Oxford University Press, 1990. - P. 57-59.

20. Gerstein H.C. Epidemiology of heart disease in diabetes // The diabetic coronary patient / ed. Stanley W.C., Ryden L. - London: Science Press, 1999. - P. 3-12.

21. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure. - 2002. - Vol. 4. - P. 125-130.

22. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view // Diabetes Metab. Rev. - 1987. - Vol. 3. - P. 463-524.

23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s // Nature. - 1993. - Vol. 369. - P. 479-490.

24. Stephenson J.M., Kenny S., Stevens L.K., Fuller J.H., Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetic Med. - 1995. - Vol. 12. - P. 149-155.

25. Williams G.H., Dluhy R.L. Болезни коры надпочечников // Внутренние болезни. Книга 9. / ed. Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S. - Москва: Медицина, 1997. - P. 171.

поступила в редакцию 01.11.2003

принята к печати 10.02.2004