

Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С.

# КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАЙМООТНОШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

МОНОГРАФИЯ

Ташкент – 2023

Б/б. б/1

Р-16

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С.

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

МОНОГРАФИЯ

Toshkent pediatriya tibbiyot  
instituti  
Axborot resurs markazi  
№ 332063

Ташкент – 2023

УДК: 616.61

КБК: 56.9

Д-16

Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С.

**Кардиоренальные взаимоотношения при диабетической нефропатии.** Монография. – Т.: “BEST-PUBLISH”, 2023. – 112 с.

В монографии достаточно полно и систематично отражена современная информация об этиологии, патогенезе, диагностике развития кардиоренальных взаимосвязей, правильное понимание которых является залогом не только правильной диагностики, но и адекватного подбора оптимальных методов лечения. Ранняя нефропротективная и кардиопротективная стратегия у больных с диабетической нефропатии позволяет улучшить клинической и трудовой прогноз пациентов, снизить количество осложнений и смертность, а также сократить затраты государства на лечение.

Монография предназначена для врачей общей практики, для студентов магистратуры и клинических ординаторов медицинских вузов.

**ISBN: 978-9910-9285-3-6**

© Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С. 2023.  
© “BEST-PUBLISH”, 2023.

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА.....	8
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ .....	21
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С НЕФРОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	42
ЦИРКАДНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХБП РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	48
ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОГЕОМЕТРИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С НЕФРОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ .....	68
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>80</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>101</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>102</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АГ	- артериальная гипертензия
АГІ	- ангиотензин I
АГІІ	- ангиотензин II
БРА	- блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГН	- гломерулонефрит
ГФ ХГН	- гипертоническая форма хронического гломерулонефрита
ГС	- гипертонический синдром
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ	- диастолическая дисфункция левого желудочка
ДН	- диабетическая нефропатия
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИВ	- индекс времени
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
КДР	- конечно-диастолический размер
КДО	- конечно-диастолический объем
КСО	- конечно-систолический объем
МАУ	- микроальбуминурия
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
НбаI	- гликированный гемоглобин
НАУ	- нормоальбуминурия
ОСТ	- относительная толщина стенок
РААС	- ренинангиотензинальдостероновая система
САД	- систолическое артериальное давление
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации

СД	- сахарный диабет
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СНС	- степень ночного снижения АД
СрАД	- среднее гемодинамическое артериальное давление
ССС	- сердечно-сосудистая система
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СФ ХГН	- смешанная форма хронического гломерулонефрита
ТЗСЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	- фракция выброса
ФИР	- фаза изоволюмического расслабления
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХГН	- хронический гломерулонефрит
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ЭхоКГ	- эхокардиография
А	- максимальную скорость наполнения в систолу
Е	- максимальная скорость раннего диастолического
dippers	- больные – со степенью ночного снижения АД 10-15%
Non-dippers	- больные – со степенью ночного снижения АД 0-5%
Night-dippers	- больные – с ночных повышением АД

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современная кардиология и нефрология между собой тесно интегрированы по вопросам, связанным с общими факторами риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, универсальными патогенетическими механизмами, взаимоотягощающим прогнозом и взаимосвязанной терапевтической стратегией нефро- и кардиопротекции. Численность пациентов с коморбидными кардиоваскулярными и ренальными поражениями имеет устойчивую тенденцию к росту в мире. Этому способствует старение населения планеты, совершенствование диагностических методов, введение «новых понятий» о кардиоренальном синдроме, кардиоренальном континууме, остром повреждении почек, хронической болезни почек, внедрение риск-стратификации нефрологических пациентов и т.д.

Все это свидетельствует о появлении новой междисциплинарной области науки как кардионефрология. В связи с этим первичность заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы носит условный характер (кардиоренальный или ренокардиальный синдром), так как поражение одного органа приводит к необходимости применения превентивных и терапевтических мер относительно другого органа. Этим обстоятельством объясняется выбор названия книги «Кардиоренальный синдром у кардиологических больных», подчеркивая, что в большинстве случаев инициирующим фактором почечной дисфункции являются сердечно-сосудистые заболевания. Исходя из чрезвычайной важности раннего выявления кардиоренального синдрома, актуальным и эффективным является мониторинг так называемых доклинических (субклинических) и доносологических проявлений кардиоренальных нарушений на этапе факторов риска и первичная профилактика другого «уязвимого» органа. Огромные гуманитарные потери, фармакоэкономические расходы и социальные проблемы, связанные с реабилитацией пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией, являются призывом к активной позиции врачей и пациентов. Залогом будущего успеха должна стать организация совместной и синхронизированной работы кардиологов, нефрологов, эндокринологов и, особенно, врачей терапевтов.

В данной монографии автором подробно изложены некоторые аспекты кардиоренального синдрома, которые в последнее время интенсивно изучаются, в частности, кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда, в том числе после применения хирургической реваскуляризации миокарда.

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто существуют, повышая смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость. Более того, на сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и ХСН, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению [Bock J.S. et al., 2016; Шилов Е.М. и др., 2014].

Двусторонне направленные взаимоотношения сердце и почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием кардиоренальный синдром – КРС [Мухин Н.А. и др., 2006; Ronco C. et al., 2010; De Castro F.D. et al., 2012].

Центральными звеньями в патогенезе КРС являются РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрий-уретические пептиды и калликреин-кининовая система [Berl T. et al., 2006]. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функции каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Важно помнить и о возможных ятрогенных причинах развития КРС. Неконтролируемое увеличение диуреза на фоне диуретической терапии может привести к гиповолемии и уменьшению преднагрузки, а применение вазодилататоров может вызывать гипотензию. Кроме того, НПВП, циклоспорин, иАПФ и АРА II также могут вызывать снижение перфузии почек.

Кардиоренальные взаимоотношения по современным представлениям, в том числе согласно известной концепции A. Guyton (200n0), являются гемодинамической моделью, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем

регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику.

Центральные звенья этой патофизиологической модели – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), факторы, зависящие от эндотелия, и их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из компонентов этой модели происходит активация РААС и симпатической части вегетативной нервной системы, развиваются дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление. При этом формируется порочный круг, в котором комбинированная дисфункция сердца и почек влияет на ускоренное прогрессирование дисфункции каждого из них вследствие нарастающего ремоделирования интерстициальной ткани почек, а также миокарда и стенки сосудов. Совокупность взаимоподдерживаемых процессов ведет к росту распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности.

Возникновение и сохранение комбинированной дисфункции сердца и почек подкрепляется прямым и имопосредованным воздействием каждого из пораженных органов друг на друга путем сложных нейрогуморальных механизмов обратной связи [1], а также развивающейся анемией. Одним из актуальных вариантов кардиоренального синдрома (КРС) является сочетание фибрилляции предсердий и хронической болезни почек (ХБП), в том числе на более ранних стадиях, не требующих проведения заместительной почечной терапии.

Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов могут приводить к появлению сочетанных расстройств сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи [Brewster U.C. et al., 2003]. Более того, в этот порочный круг включается анемия, которая есть у многих пациентов с КРС, частота ее выявления повышается с увеличением функционального класса ХСН [Campbell R.C. et al., 2009].

### **Факторы риска кардиоренального синдрома**

Представления о кардиоренальном синдроме (КРС), которые подразумевают общность механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и хронической болезни почек (ХБП),

объясняемую единством факторов риска, во многом обуславливают ухудшение долгосрочного прогноза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом [1].

Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития ССО. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов, находящихся на гемодиализе, в 10-30 раз выше, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми ФР развития ССО и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (CC3) [2].

Более 50 лет прошло с момента открытия процесса выработки ренина почками у больных с ХСН, но лишь в 70-е годы XX века были получены убедительные клинические доказательства важной роли ангиотензина-II (АТИ) в патогенезе ХСН. Уже на самой ранней стадии ХСН включаются компенсаторные механизмы для сохранения нормального сердечного выброса. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахиардия, механизм Франка – Старлинга, конструкция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов: в основном это симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы (норадреналин и адреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее эффекторы (АТИ и альдостерон), а также система натрийуретических факторов – основная система, противостоящая эффектам РААС, САС и вазопрессина. Усиление выделения ренина, образования АТИ и рост активности альдостерона приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличению сил Старлинга в капиллярном русле клубочков. Увеличение фильтрационной фракции проявляется в повышении сил Старлинга в околососудистых капиллярах. Все это приводит к уменьшению выделения натрия с мочой. В результате происходит задержка в организме значительного количества натрия и воды, что ведет к патологическому увеличению объема внеклеточной жидкости и образованию отеков. Проблема заключается в том, что «запущенный» механизм гиперактивации нейрогормонов является необратимым физиологическим процессом. В дальнейшем кратковре-

менная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в противоположное состояние - хроническую гиперактивацию. Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции, т.е. ремоделированием, левого желудочка (ЛЖ) и приводит к развитию клинических симптомов ХСН в одном или обоих кругах кровообращения. Нарушенная функция почек - важнейший предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимый, чем тяжесть ХСН и фракция выброса ЛЖ. Так, при СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти увеличивается в 2,1 раза. В случае сниженной систолической функции ЛЖ при ХПН риск смерти возрастает в 3,8 раза, в то время как при неизмененной систолической функции – только в 2,9 раза [5].

Тесная патогенетическая взаимосвязь существует между АГ и функцией почек. Еще Р. Брайт связывал АГ и почки «навеки вместе». Открыто множество механизмов формирования и закрепления АГ, которые в той или иной степени «заявлены» на очках. Именно через почку реализуются важнейшие прессорные и де-прессорные механизмы регуляции АД. Так, физиологи выделяют два основных механизма контроля АД: кратковременная регуляция, осуществляющаяся преимущественно за счет активации САС, и долговременная регуляция, к которой относятся РААС и система, зависимая от натрия и объема. Естественно, что сбой этих механизмов в результате заболеваний почек и, как следствие, других патологических состояний приведет к формированию АГ. Кроме того, длительно существующая АГ сопровождается развитием гипертрофии миокарда ЛЖ. В результате увеличивается ригидность миокарда ЛЖ и нарушается его заполнение кровью в диастолу, что может сопровождаться появлением признаков ХСН при нормальном сердечном выбросе. Определена также роль генов ренин-ангиотензиновой системы, в частности гена ангиотензиногена и его рецептора - гена ангиотензинпревращающего фермента. Аллели 6A и 235T генов ангиотензиногена относятся к параметрам, служащим для определения генетической предрасположенности к АГ [7].

АГ приводит к развитию первичного гипертонического нефроангосклероза, который является второй по распространенно-

сти причиной развития ХПН после диабетической нефропатии. Гипертоническая нефропатия почти всегда формируется одновременно с вовлечением других органов-мишеней: уменьшение величины клиренса Кр на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии ЛЖ и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43% [20].

В свою очередь исходная патология почек приводит к формированию стойкой АГ. Примечательно, что причиной реноваскулярной АГ - одной из самых частых форм вторичной АГ - в 30 - 83% случаев является атеросклероз почечной артерии [4]. Видимо, поэтому для больных атеросклеротической ишемической болезнью почек характерно сочетание ФР развития ССЗ, в том числе высокая частота курения.

Однако, несмотря на все современные возможности, далеко шагнувшие вперед высокие технологии, множество исследований, посвященных АГ, мы не можем однозначно сказать, каковы истинные причины формирования АГ, какие механизмы в том или ином случае являются ведущими. Причем эти вопросы актуальны не только для эссенциальной АГ, но даже для вторичной АГ с, казалось бы, установленной причиной. Особенно много споров ведется вокруг ренальных механизмов АГ. Вечный философский вопрос «что первично, курица или яйцо?» в случае ренальной АГ продолжает оставаться актуальным.

Таким образом, взаимоотношения патологии почек и ССЗ выстраиваются по механизму обратной связи, формируя так называемый порочный круг [18, 25].

В последние годы претерпели значительные изменения представления о диагностическом значении маркеров, которые ранее связывали лишь с развитием патологии почек. Так, микроальбуминурия (МАУ), традиционно используемая для выявления протеинурии, связывалась лишь с развитием диабетической нефропатии [84, 22, 34]. Однако по результатам исследований NHANES III, GUBBIO и ряда других удалось установить весьма значительную распространенность МАУ у больных с АГ без сопутствующих нарушений углеводного обмена [61, 76], хотя вероятность появления стойкой МАУ при эссенциальной АГ существенно возрастает по мере увеличения числа сопутствующих ФР (нарушение обмена липопротеинов, ожирение, курение, гиперурикемия).

мия, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), СД, инсулинерезистентность) [13]. Доказана связь МАУ с повышением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови [32, 77], увеличением в плазме уровня N-аминоконцевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, отражающего высокий риск смерти и развития основных ССО в течение первых 5 лет [72]. МАУ достоверно увеличивает риск развития ССЗ у больных с эссенциальной АГ [14, 15, 24, 29]. Примечательно, что МАУ возникает не только при длительно существующей эссенциальной АГ. S. Cottone и соавт. (2006 г.) выявили МАУ у отдельных молодых больных с непролongительно существующей АГ без признаков атеросклероза. Возможность развития дисфункции эндотелия уже на первом этапе формирования эссенциальной АГ дополняется данными исследования K. Klausen и соавт. (2006 г.). Они установили, что даже при начальной МАУ риск смерти увеличивается почти в 2 раза [3]. При этом типично сочетание МАУ с другими вариантами поражений органов-мишеней эссенциальной АГ: гипертрофией ЛЖ, гипертонической ретинопатией [83], увеличением индекса массы миокарда ЛЖ [33]. Таким образом, МАУ может быть использована с высокой степенью достоверности для оценки вероятности ССО, в том числе фатальных, и обоснованность ее определения с этой точки зрения при эссенциальной АГ, распространенном атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН и различных обменных нарушениях, в том числе метаболическом синдроме, подтверждена результатами проспективных клинических исследований [16, 19].

Еще одним «новым» маркером неблагоприятного прогноза ССЗ является снижение расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренса эндогенного Кр менее 60 мл/мин. Этот показатель отражает степень ухудшения фильтрационной функции почек и нередко, даже при нормальном уровне Кр в крови, соответствует III и последующим стадиям хронической болезни почек (ХБП), важнейшими детерминантами которой являются эссенциальная АГ и другие ФР развития ССЗ. При обследовании 13681 больного с эссенциальной АГ в возрасте старше 55 лет, проживающих в Испании, выявлено существенное снижение СКФ, составившей менее 5 мл/мин у 0,24% больных, от 15 до 29 мл/мин - у 0,65% и от 30 до 59 мл/мин - у 27,36%. Это превосходило, например, час-

тоту электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ (20,3%) [27]. Прогностическое значение стойкого снижения СКФ при эссенциальной АГ не исчерпывается только повышением вероятности необратимого ухудшения функции почек, но заключается также в существенном росте риска развития ССО [31]. В одном из крупных исследований (Cardiovascular Heart Study) установлено, что у лиц в возрасте 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождается увеличением распространенности АГ (с 36 до 55%), ИБС (с 13 до 26%), ХСН (с 3 до 8%). При этом увеличилась сердечно-сосудистая заболеваемость [35].

Во Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study) распространенность различных проявлений ССЗ изучалась у лиц с повышенным уровнем Кр сыворотки (0,13-0,27 и 0,12-0,27 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно). У мужчин распространенность ССЗ составила 17,9%, у женщин - 20,4%. Это контрастирует с распространенностью ССЗ по данным того же исследования у мужчин (13,9%) и женщин (9,3%) с нормальным уровнем Кр сыворотки [78]. Данные популяционного исследования Health, Aging, and Body Composition Study, включавшего 1124 пожилых представителей негроидной расы и 1676 представителей европеоидной расы - жителей США, свидетельствуют о том, что в группе с наименьшей (<59,2 мл/мин) по сравнению с наибольшей (>86,7 мл/мин) расчетной СКФ вероятность ХСН возрасала в 1,8 - 2,7 раза [69]. Имеются данные о том, что функция почек может влиять на прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС) и ОИМ. Умеренное снижение функции почек (Кр сыворотки 1,5 - 2,4 мг/дл) приводит к увеличению риска смерти в течение первого года с момента развития ОИМ почти в 2-3 раза, а при терминальной ХПН - в 15 раз. Стойкое снижение СКФ значительно ухудшает прогноз и при ОКС. Риск смерти при СКФ в диапазоне 30 - 60 мл/мин увеличивался в 2,09 раза, при СКФ <30 мл/мин - почти в 4 раза [58].

Снижение СКФ и МАУ ассоциируются с высокой сердечно-сосудистой летальностью независимо от других факторов и сопутствующих заболеваний как в общей популяции, так и у больных с установленным ССЗ [44] и рассматриваются как общепопуляционные маркеры неблагоприятного прогноза [36]. Констатат-

ция снижения СКФ требует активного отношения к предрасполагающим факторам.

Взаимозависимость патологических процессов в ССС и почках определяет то, что одни и те же ФР способствуют, с одной стороны, возникновению и прогрессированию заболевания почек, а с другой стороны, формированию патологии ССС. По мере течения ХБП действие изначальных общих патогенных механизмов дополняется включением новых, способствующих дальнейшему повреждению ССС. Прогрессирующая же патология последней, в свою очередь, может вносить дополнительный вклад в повреждение почек. В конечном счете оба процесса завершаются формированием терминальной стадии ХПН и СН [10, 17].

Среди факторов, определяющих сопряженность поражения почек и ССС, выделяют так называемые традиционные, разработанные под эгидой ВОЗ еще в 60-х годах прошлого столетия, способствующие возникновению ССЗ в общей популяции и не связанные непосредственно с поражением почек, и нетрадиционные, присущие ХПН.

Традиционными некорригируемыми ФР, общими для ХБП и ССЗ, наряду с генетическими, являются раса, пол и возраст. Их значение выступает особенно демонстративно при изучении заболеваемости СД и, соответственно, диабетической нефропатией, которая существенно различается в популяциях европейцев, американских индейцев и афроамериканцев. Значение генетических факторов становится также очевидным, если принять во внимание генетический полиморфизм компонентов РААС, играющей ключевую роль в формировании как нефросклероза, так и многих заболеваний ССС [21].

Значение возраста как ФР развития ССЗ очевидно. Важно подчеркнуть, что поражение почек при этом может выступать как следствие и компонент системной сосудистой патологии; это особенно ярко демонстрирует пример ишемической болезни почек, которая возникает при распространенном атеросклерозе и нередко сочетается с ИБС. Признается, что склонность к формированию ИБС в условиях ХПН повышена у мужчин.

К традиционным корригируемым ФР, общим для ССЗ и ХБП, относят гиперлипидемию, АГ, СД, малоподвижный образ жизни, курение. В частности, хорошо известна их роль в ускоренном раз-

витии атеросклероза. Однако при специальном анализе сердечно-сосудистой летальности у больных, находящихся на диализе, роль таких факторов, как АГ и высокий уровень в крови липидов низкой плотности, подтвердить не удалось. Более того, доказано негативное прогностическое значение нормального или низкого уровня АД и упомянутой атерогенной фракции липидов. Эти данные послужили основанием для утверждения так называемой перевернутой, обратной (reversed) эпидемиологии ССЗ при ХПН и объясняются важной ролью в формировании ССЗ при ХПН нетрадиционных механизмов, непосредственно связанных с уремией [23, 28].

К таким механизмам относятся анемия, дисэлектролитемия, и, прежде всего, нарушение гомеостаза фосфора и кальция, а также неизбежные в большинстве случаев ХПН вторичный гиперпаратиреоз, дефицит Д-гормона (кальцитриола), ГГЦ и ряд других метаболических расстройств. Причем, если на ранних стадиях при умеренной дисфункции почек основную роль в формировании ССЗ играют АГ, анемия, гиперлипидемия и нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, то в терминальной стадии на первый план выходит значение таких факторов, как гиперволемия, гемодинамическая перегрузка в связи с наличием артериовенозной fistуллы и активацией САС, нарушения гомеостаза кальция и фосфора, оксидантный стресс, синдром хронического системного воспаления и белково-энергетическая недостаточность [65, 67, 70].

Одним из наиболее характерных синдромов ХПН, связанных с формированием ССЗ, является гипохромная нормоцитарная анемия. Умеренное снижение уровня гемоглобина в крови нередко выявляется уже на ранних стадиях ХПН и усугубляется по мере прогрессирующего падения функции почек. Проведенное обследование 504 больных с консервативно-курабельной ХПН показало, что уровень гемоглобина в крови менее 120 г/л определяется примерно в 50% случаев при снижении СКФ до 50-60 мл/мин. При прогрессировании ХПН и уровне СКФ около 30 мл/мин медиана уровня гемоглобина в крови снижается до 100 г/л, а при более низкой СКФ - до 90 г/л [45, 56].

Другой весьма значимый синдром ХПН - ренальная остеодистрофия - возникает в связи с нарушениями фосфорно-кальциевого

обмена. В настоящее время общепризнанно, что дистрофии, преобладающие у больных с додиализной ХПН и выявляемые не менее чем у 50% пациентов в условиях лечения гемодиализом, непосредственно связаны с вторичным гиперпаратиреозом [26].

Вторичный гиперпаратиреоз закономерно возникает при снижении функции почек. Гиперfosфатемия, обусловленная уменьшением массы действующих нефронов, приводит к снижению конверсии витамина D в активный витамин D [1,25(OH)2D] в почках. Это приводит к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике, а также, посредством воздействия на рецепторы витамина D паратиреоидных клеток, стимулирует синтез мРНК паратгормона (ПТГ). Кроме того, непосредственным физиологическим стимулом, регулирующим секрецию ПТГ, является гипокальциемия. В этом же направлении действуют возникающие при ХПН резистентность тканей к паратгормону и отклонения в состоянии рецепторного аппарата клеток паращитовидных желез [6].

Наряду с определяющим участием в развитии остеодистрофии, гиперпаратиреоз является также одним из важных факторов кальцификации сердца и сосудов, в первую очередь кальциноза средней оболочки артерий. В отсутствие адекватного лечения, он может стать причиной полной инвалидности и смерти больного. В целом ряде обсервационных исследований, проведенных в США, выявлено повышение риска смерти у пациентов с высоким содержанием интактного ПТГ, кальция и/или фосфата. Подобные выводы получены в Европе в ходе исследования ARO (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) [11, 12].

К числу так называемых нетрадиционных ФР относится гипергомоцистинемия (ГГЦ). Результаты более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что ГГЦ является ФР развития заболеваний ССС, тромбоза артерий среднего и мелкого калибра, а также приводит к дисфункции и склерозу клупочек [8, 46].

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация гомоцистеина (ГЦ) в плазме превышает норму более чем в 3 раза. Отмечено, что гемодиализ или трансплантация почек не могут восстановить уровень этой аминокислоты до нормальных значений, и, таким образом, постоянная ГГЦ у больных данной группы

может быть одной из причин дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и АГ [38, 64].

В исследованиях UKPDS [UK Prospective Diabetes Study Group] прослежена четкая прямая зависимость между качеством компенсации углеводного обмена ( $\text{HbA1c}$ ) и частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2. Чем хуже метаболический контроль, тем выше частота сосудистых осложнений. Статистическая обработка материала, полученного в исследовании UKPDS, показала, что изменение  $\text{HbA1c}$  с 8 до 7% сопровождается достоверным изменением частоты развития микроангиопатий (на 25%), но недостоверным изменением частоты развития ИМ (на 16%). Больные с фатальным ИМ имели более высокий уровень  $\text{HbA1c}$  за весь период наблюдения. Создается парадоксальная ситуация: повышение уровня  $\text{HbA1c}$  приводит к достоверному увеличению частоты ИМ, но снижение содержания  $\text{HbA1c}$  не сопровождается значимым уменьшением сердечно-сосудистой патологии. Можно предположить несколько объяснений. Первое - достижение уровня  $\text{HbA1c}=7\%$  не является показателем достаточно хорошей компенсации углеводного обмена для того, чтобы снизить скорость прогрессирования атеросклероза [9]. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что макрососудистые осложнения начинают развиваться при значениях  $\text{HbA1c}$  гораздо меньших, чем 7 %. Так, у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе при значениях  $\text{HbA1c} < 6,5\%$  частота развития ИБС в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [49]. Вторая гипотеза - снижение  $\text{HbA1c}$  до 7 % не означает нормализации других показателей углеводного обмена - гликемии натощак и/или гликемии после еды, которые могут оказывать самостоятельное независимое воздействие на прогрессирование атеросклероза [60]. Эта гипотеза основывается на данных об атерогенном воздействии постпрандиальной гипергликемии, определяемой через 2 часа после еды. Если в норме повышение гликемии после еды не превышает 8 ммоль/л, то у больных СД постпрандиальные пики гликемии могут достигать 15-20 ммоль/л и выше. Погашение этих пикив при СД 2 происходит крайне медленно, поскольку отсутствует быстрая фаза секреции инсулина [Дедов И.И. с соавт., Федеральная целевая программа «Сахарный диабет», 2004]. В резуль-

Toshkent pediatriya tibbiyot  
instituti

Axborot resurs markazi

№ 332063

тате клетки всех тканей, в первую очередь эндотелиальные клетки сосудов, подвергаются многократным ежедневным перепадам гликемии (от нормального значения до выраженной гипергликемии после еды). В ряде работ показано, что перепады гликемии от 5 до 20 ммоль/л оказывают более губительное действие на клетки эндотелия человека, чем стабильная гликемия на уровне 20 ммоль/л. Клиническое исследование DECODE продемонстрировало, что повышение гликемии через 2 часа после пищевой нагрузки более 8-9 ммоль/л сопровождается двукратным риском, а выше 14 ммоль/л – трехкратным риском сердечно-сосудистой смертности [The DECODE Study Group, 2004].

*Курение*, являясь одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, играет также и роль фактора прогрессирования почечной дисфункции в особенности у больных с сахарным диабетом [81, 83]. Действует курение как на начальных этапах почечной патологии, индуцируя дисфункцию клубочкового эндотелия с последующим ростом экскреции альбумина и увеличением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек [81, 83]. Влияние курения на прогрессирование почечной патологии может быть также связано с усугублением других факторов риска, таких как, системная АГ, протеинурия или гиперлипидемия [66].

Одним из факторов риска развития ССЗ в популяции является *ожирение* [37, 40, 54, 62, 71]. С другой стороны, по результатам одного из ретроспективного эпидемиологического исследования повышенный индекс массы тела отмечен в качестве фактора риска ESRD [63]. В основе патогенеза ранней почечной дисфункции при ожирении лежит явление гиперфильтрации, которое возникает в связи с диспропорцией между имеющейся способностью к фильтрации почек и непропорционально высоким объемом продуктов метаболизма, образующихся в процессе жизнедеятельности увеличенного числа жировых клеток в организме (относительная олигонефрония) [47, 48].

Висцеральная жировая ткань также синтезирует и секreteирует ангиотензиноген, превращающийся под влиянием локально продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ангиотензин II (AT II). AT II вызывает стойкую вазоконстрикцию, а также способствует увеличению плазменной концен-

трации лептина. Лептин принимает участие в повреждении структуры почечной ткани путем индукции фиброгенеза, продукции мезангиоцитами коллагена I типа, а также их пролиферации и пролиферации гладкомышечных клеток внутрипочечных артерий [53].

Как подчеркивают Ж. Д. Кобалова и соавт. (2005), взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цель событий, составляющих своеобразный порочный круг, так называемый кардиоренальный континуум [39].

Американскими учеными M. J. Sarnak и A. S. Levey (2008) кардиоренальный континуум представлен в виде треугольника, в основании которого лежат общие клинические состояния, обуславливающие высокий риск как

сердечно-сосудистой, так и почечной патологии, а в вершине - финал в виде сочетанной сердечной и почечной недостаточности (рис. 1) [82].



Рис. 1. Кардиоренальный континуум.  
(Sarnak M. J., Levey A. S. Am J Kidney Dis. 2008; 35:117-131).

A. S Go et al. (2004), отметив широкое распространение кардиоренальной недостаточности среди лиц пожилого возраста, выявил, что почечная недостаточность является независимым фактором систолической и диастолической дисфункции миокарда. На каждое снижение клиренса креатинина на 1 мл/мин, по результатам исследования этих авторов, происходило повышение смертности у больных с ХСН на 1% [80].

Кардиоренальные взаимоотношения изучены также у лиц без тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Так, P. Fesler и соавт. (2004) провели интересное исследование по изучению кардиоренальных параметров у нормотензивных (по классификации JNC VI) лиц в возрасте 14-77 лет с оптимальным, нормальным и высоконормальным АД. Оказалось, что суточная экскреция натрия с мочой, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ, СКФ и фильтрационная фракция прогрессивно увеличивалась от оптимальной к высоконормальной группе. Соотношение больных с концентрическим типом ремоделирования миокарда повышался с 7% в оптимальной группе до 20% в высоконормальной группе. Т. обр., авторы пришли к заключению, что кардиоренальные нарушения в виде изменения геометрии миокарда и почечной гемодинамики можно ожидать уже у нормотензивных лиц с АД до 140/90 [75].

Серию научных работ провели М. В. Шестакова и соавт. по изучению нефрокардиального синдрома у больных с сахарным диабетом. По мнению авторов, основу нефрокардиального синдрома при сахарном диабете составляет тесная связь между прогрессированием диабетической нефропатии и развитием сердечно-сосудистой патологии, а связующим звеном - дисфункция эндотелия [49-51, ].

Ж. Д. Кобалова и соавт. (2005) отметили роль генетической предрасположенности к прогрессированию хронических заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии, что стало предметом активного изучения в последнее время. Авторы ссылались на установленный в последнее время факт наличия ассоциации полиморфного маркера гена ангиотензинпревращающего фермента с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, возникновением инфаркта миокарда, развитием диабетической нефропатии и скоростью прогрессирования нефросклероза [52].

Медикаментозная терапия способна снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения, даже при достижении контроля над такими ФР, как повышенное АД, и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе у пациента [41].

В целом, несмотря на ощутимый прогресс, достигнутый в изучении КРС, существует множество нерешенных вопросов в отношении путей патогенеза, диагностики, а также лечебных мероприятий, необходимых для эффективной терапии этого состояния.

### **Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии**

XXI век ознаменован наиболее «диабетогенными» условиями жизни за всю историю человечества [42]. За последние 25 лет распространенность СД 2-го типа в США практически удвоилась, а в Индии, Индонезии, Китае, Корее и Таиланде увеличилась в 3-5 раз [62, 73]. В 2007 г. в мире 246 миллионов человек страдало диабетом, ожидаемое количество больных к 2025 г. может достичь 380 миллионов [80]. Людей с нарушением толерантности к глюкозе, т. е. с так называемым предиабетическим состоянием, в 2007 г. было 308 миллионов, к 2025 г. ожидается рост их количества до 418 миллионов [74]. Увеличение распространенности СД будет особенно значительным в развивающихся странах. Так, например, в Мексике к 2025 г. ожидается, что 18% взрослого населения будет страдать СД 2-го типа. По данным ВОЗ, в Китае и Индии к 2025 г. будет 130 миллионов диабетиков, на их лечение потребуется около 40% бюджета здравоохранения, что будет препятствовать экономическому росту этих стран. Особенно чётко эта тенденция прослеживается в возрастных группах старше 40 лет и характеризуется СД 2-го типа, который составляет от 85 до 90% от общего количества диабетиков.

СД влечёт за собой раннюю инвалидизацию и высокую смертность, занимающую третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5, 16, 55]. Только 20% из

числа больных СД 2-го типа достигают возраста средней продолжительности жизни или незначительно превышают его. Длительное время считали, что СД 2-го типа вполне безобидное заболевание и поэтому ему не уделялось должного внимания. Однако результаты оценки качества жизни пациентов с лёгким течением СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе в возрасте 35–55 лет показали, что через 11 лет умер каждый пятый пациент [57]. Перечисленные выше факторы определяют актуальность проблемы СД 2-го типа как в социальном, так и в медицинском плане.

В настоящее время диабет является основной причиной развития ТПН как в развитых, так и в развивающихся странах [27]. Он является основным диагнозом у 20–40% больных, впервые начинающих лечение по поводу ТПН во всем мире [23]. В Австралии количество новых больных с СД 2 типа, впервые начинающих диализ, возросло в 5 раз за период с 1993 по 2007 гг. [62]. В Японии количество новых пациентов, начинающих заместительную почечную терапию в связи с диабетической нефропатией (ДН), возросло с 1983 по 2005 гг. в 7 раз и составило 40% от общего числа новых пациентов [24, 33]. Таким образом, 30% от 1,1 триллиона долларов – расчетной стоимости диализного обеспечения во всем мире в ближайшие 10 лет будет потрачено на лечение ДН [19]. В проспективном исследовании диабета в Великобритании (UKPDS) прогрессирование впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа от стадии нормоальбуминурии к микроальбуминурии, макроальбуминурии и почечной недостаточности составляет 2–3% в год [54]. При медиане наблюдения 15 лет у 40% из 4000 включенных в исследование пациентов развилась микроальбуминурия [27]. В исследовании DEMAND, включавшем 32 280 больных с ранее установленным диагнозом СД 2-го типа из 33 стран, у 39% пациентов имелась микроальбуминурия, распространенность ее возрастала в зависимости от возраста, длительности диабета и наличия гипертензии [24, 63].

ДН – одно из центральных осложнений СД, связанное со снижением выживаемости этой категории больных и являющейся одной из основных причин ТПН [32]. Согласно классификации, предложенной С.Е. Mogensen (1983) и используемой в диабетологии до настоящего времени [22], основным критерием стадии и,

следовательно, тяжести ДН является уровень мочевой экскреции альбумина (МЭА), в зависимости от которого выделяют нормоальбуминурию (НАУ), микроальбуминурию (МАУ) и явную протеинурию/макроальбуминурию (МА).

Значения СКФ в практических приложениях данной классификации напрямую не учитываются, за исключением I стадии, для которой считается характерным повышение СКФ, и V стадии, при которой СКФ учитывается лишь при развитии азотемии [20]. Вместе с тем уровень СКФ наиболее полно и просто отражает глобальную функцию почек и лежит в основе современной классификации ХБП. Последняя определена как повреждение почек продолжительностью не менее 3 мес. в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ, либо снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек [29].

Еще в 1936 году R. Kimmelstiel и C. Wilson описали патолого-анатомическую картину тяжелой ДН, которая характеризовалась нефротическим синдромом и артериальной гипертензией [13]. Она представляет наибольшую угрозу для жизни больных СД: развиваясь уже через 10 – 15 лет от начала заболевания она чрезвычайно быстро приводит к развитию ТПН. Согласно данным ретроспективных исследований смерть от уремии наступает у каждого второго больного инсулиннезависимым и каждого четвертого больного инсулиннезависимым СД [10].

Безусловно, патогенез ДН является комплексным и включает наследственный, метаболический, гемодинамический компоненты, а также нарушение функции эндотелия, образования и секреции цитокинов и простагландинов [22, 38]. В настоящее время наиболее доказанной и оправданной считается гемодинамическая теория развития ДН. Согласно этой теории, основным инициирующим фактором в развитии ДН является внутриклубочковая гипертензия, развивающаяся внутри капилляров клубочков. Клиническим проявлением внутриклубочковой гипертензии может служить гиперфильтрация (более 140-150 мл/мин). Длительное воздействие гидравлического пресса внутри капилляров клубочков, оказывая мощное механическое давление на все структуры почек, в конечном итоге приводит к повышению проницае-

ности базальных мембран капилляров клубочков для белков, липидов и других компонентов плазмы. Вследствие этого, с одной стороны, белок попадает в мочу и появляется протеинурия, с другой – белок и липиды откладываются в межкапиллярном пространстве, стимулируя склероз почечной ткани [17, 80]. Наряду с гемодинамическими нарушениями в генезе протеинурии при ДН лежит нарушение метаболизма гепарансульфата в базальной мембране капилляров. Потеря отрицательного заряда базальной мембранный клубочка вследствие снижения в ней гепарансульфата способствует повышению проницаемости мембранны для анионных альбуминов, имеющих меньший размер молекул, чем поры базальной мембранны клубочек [50].

Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования указывают на то, что МАУ является одним из важнейших независимых факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе фатальных [60, 81]. В 10 летнем проспективном исследовании P. Rein et al. (2010) было показано, что наличие МАУ у лиц с артериальной гипертонией и СД является достоверным предиктором развития ИБС [61, 74]. В одном из исследований LIFE [29] было показано, что повышенная экскреция белка с мочой ассоциирована с левожелудочковой гипертрофией независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия СД, курения, уровня креатинина в крови. Подобные данные были получены и в другом исследовании LIFE [33], где гипертрофия миокарда оценивалась с помощью эхокардиографии. По мнению авторов, повышенное соотношение альбумин мочи/креатинин мочи (ACR) было достоверным предиктором развития тяжелых осложнений: нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, смерть от ССО. Исследование HOPE показало, что повышение ACR на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск ССО на 5,9% [19]. В исследовании DIABHYCAR продемонстрировано, что выявление МАУ достоверно ассоциировано с высоким риском развития сердечной недостаточности. Интересно, что тесную взаимосвязь между МАУ и сердечнососудистой заболеваемостью удавалось обнаружить даже при очень низких показателях экскреции белка с мочой [21, 26, 31].

Измерение СКФ – один из наиболее точных методов оценки функции почек [36]. Идеальное вещество, которое можно исполь-

зователь для определения СКФ, должно присутствовать в плазме в стабильной концентрации или быть физиологически инертным, свободно фильтроваться в почечных клубочках, не секрецироваться, не реабсорбироваться, не синтезироваться и не метаболизироваться в почках [38]. Эталонным маркером СКФ считают инулин [38]. Однако измерение СКФ с использованием инулина сложно, так как при этом требуются катетеризация для непрерывной внутривенной инфузии и правильный сбор мочи [23]. Равнозначным по результативности исследований является определение клиренса  $^{125}\text{I}$ -иоталамата [65]. Использование данного метода с введением радиоизотопа, в повседневной практике ограничено сложностью и высокой стоимостью процедуры [22].

Определение клиренса креатинина в течение 24 ч (проба Реберга-Тареева) широко используется в клинической практике. При сохранной функции почек клиренс креатинина практически равен абсолютной СКФ (мл/мин) [45]. Применение данного метода осложнено сбором суточной мочи и может приводить к некорректным результатам у пациентов с ХБП [28], так как креатинин секретируется эпителием проксимальных канальцев и его клиренс не чувствителен к умеренному снижению фильтрационной функции почек (до 50-60% от нормы клубочковой фильтрации) [45]. Уровень креатинина сыворотки и измеренного клиренса креатинина могут ограниченно использоваться для оценки СКФ у пациентов с ХБП.

Неточность полученных результатов и сложность выполнения методик привели к необходимости создания математических моделей и формул для определения СКФ; в настоящее время наиболее широко используют MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и Кокрофта - Голта. Формула Кокрофта - Голта была выведена в 1973 году. Однако она в случае применения истинной массы тела завышается СКФ у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) [25, 38, 71, 87]. Формула MDRD была предложена в 1999 г. с использованием данных о 1628 пациентов, страдающих ХБП. В ходе исследования MDRD 91% расчетной СКФ у изученной популяции был внутри 30% отклонений, и полученный результат был точнее, чем при использовании как формулы Кокрофта - Голта, так и клиренса креатинина, даже после коррекции на ИМТ и учета системной ошибки при завышении СКФ через

клиренс креатинина [18, 19]. Для правильной интерпретации результатов определения СКФ необходимо знать диапазон ее нормальных значений. В связи с этим в рекомендациях K/DOQI (2002) подчеркнуто, что нормальный уровень СКФ зависит от возраста, пола и размеров тела, поэтому величину СКФ принято стандартизировать к нормальной поверхности тела  $1,73\text{ м}^2$  [16].

Оценка СКФ позволяет выявить субклиническое поражение почек вне зависимости от наличия микро- или макроальбуминурии. Скрининговое обследование больных для обнаружения альбуминурии дает возможность выявлять пациентов с субклиническим поражением почек в отсутствие снижения СКФ [11, 15, 18, 24]. При использовании только одного из методов значительно занижается возможность выявления субклинического поражения почек, что было продемонстрировано в результатах крупных исследований в разных популяциях больных [22]. В США в скрининговой программе KEEP (Kidney Early Evaluation Program) у лиц в возрасте 18 лет и старше с СД, АГ или семейным анамнезом АГ, СД или ХБП определяли отношение альбумин/креатинин в моче и рассчитывали СКФ по MDRD [209].

По данным KEEP, из 69 244 человек ( $53,4 \pm 5,7$  года, 68,3% женщины, 33,0% негроидной расы, 27,6% с СД) у 26,8% имелась ХБП. Альбуминурия была определяющим тестом для диагностики ХБП у молодых, расчетная СКФ – в старших возрастных группах. По данным популяционного исследования, выполненного в Великобритании на основании расчета СКФ<sub>MDRD</sub> из 5072 пациентов с СД у 31% диагностирована клинически значимая ХБП (СКФ  $<60$  мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ ). Среди пациентов с СД и ХБП III стадии только у 33% больных уровень креатинина сыворотки был  $>120$  мкмоль/л и у 37% выявлялась МАУ [24].

В крупном исследовании с участием 7596 больных СД в возрасте  $62,6 \pm 4,8$  года с уровнем гликированного гемоглобина  $7,9 \pm 1,7\%$ , креатинина 88 (77-103) мкмоль/л, альбуминурией у 30,5% для выявления ХБП повышенный уровень креатинина  $>120$  мкмоль/л обладал чувствительностью 45,3% и специфичностью 100%, альбуминурия – 51,2 и 75,5% соответственно. Сочетанное определение повышенного уровня креатинина или альбуминурии улучшало диагностику, но оставалось много пациентов с не выявленной ХБП [64]. Важными, с практической точки зрения, пред-

ставляются полученные данные о самостоятельном диагностическом значении МАУ и сниженной СКФ, поскольку они позволяют выявлять группы больных с патогенетически разным поражением почек. Перекрест в выявлении МАУ и снижения СКФ составил лишь 3,6% у больных АГ без СД и 8,7% - с СД. Не выявлено взаимосвязи между экскрецией альбумина с мочой и СКФ<sub>MDRD</sub>или ККр [22, 23].

Эти результаты согласуются с активно обсуждаемой в последние годы концепцией протеинурического и непротеинурического пути повреждения почек [14, 20]. Представления о двух независимых путях нарушения функционального состояния почек являются собой смену парадигмы о строгой стадийности развития ДН, включающей гиперфильтрацию, микроальбуминурическую стадию без снижения СКФ, протеинурическую стадию со снижением СКФ, почечную недостаточность [16, 36]. Традиционный взгляд не предполагает снижение СКФ на допротеинурической стадии. Однако результаты исследований, свидетельствуют о различных, не связанных друг с другом, механизмах развития нефропатии: возможности развития макроальбуминурии при нормальной СКФ и, наоборот, снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при нормоальбуминуре [83].

Еще в 90-х годах XX века у молодых больных с СД 1-го типа, в основном женщин, было продемонстрировано снижение СКФ при нормоальбуминуре [33]. Впоследствии эти данные были подтверждены не только у больных с СД 1-го типа [83], но и у пациентов с СД 2-го типа [18], причем у последних сниженная СКФ при нормоальбуминуре регистрировалась чаще. В исследовании с использованием методики «золотого стандарта» определения СКФ (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) нормоальбуминурическая почечная недостаточность выявлялась у 23% пациентов с СД 2-го типа даже после учета терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [19].

Развитие почечной недостаточности в отсутствие альбуминурии и ретинопатии у больных с СД 2-го типа также продемонстрировано в популяционном исследовании NHANES III [65]. У пациентов с СД 2-го типа с нормоальбуминуреей (возраст 60-79 лет) частота выявления СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составила 34%, а СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 47%. При интерпретации данных

этого исследования следует подчеркнуть, что терапия блокаторами РААС не принималась во внимание. В популяции потомков участников Фрамингемского исследования обнаружена диссоциация между сниженной СКФ и МАУ, но каждый из этих показателей был предиктором неблагоприятного прогноза ССЗ [21, 26, 33].

МАУ является общепризнанным маркером генерализованной дисфункции эндотелия, свидетельствует о структурно-функциональном нарушении клубочкового аппарата почек [37]. Патогенез неальбуминурического пути развития нефропатии остается неясным. В отсутствие морфологических данных многие гипотезы не находят своего подтверждения. В частности, предполагалось, что снижение СКФ у пациентов с нормоальбуминурией развивается вследствие атеросклеротического поражения внутрипочечных артерий, в отличие от хорошо известной гломерулопатии у больных со сниженной СКФ в сочетании с альбуминурией. Однако в исследовании с использованием дуплексного сканирования почечных артерий показано, что нормоальбуминурическое снижение СКФ у больных с СД 2-го типа не связано с изменением индекса резистентности почечных артерий и внутрипочечной васкулопатии [20]. Необходимо учитывать влияние возраста на СКФ. Среди пациентов с СД 2-го типа старше 70 лет 30% со сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оставались с нормоальбуминурией.

Обсуждается роль мочевой кислоты и α-фактора некроза опухоли (ФНО-α) в патогенезе непротеинурической нефропатии у пациентов с СД. Повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с нарушениями функции почек, является предиктором почечной дисфункции в общей популяции [21, 32, 50]. Кроме того, не исключаются активация мочевой кислотой системы комплемента, запуск воспалительных реакций, что может привести к повреждению почечных сосудов и интерстициальной ткани [25]. Экспериментальные данные свидетельствуют о роли гиперурикемии в развитии гломерулосклероза и интерстициального фиброза [16]. Возможная роль воспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, в патогенезе непротеинурической нефропатии подтверждается рядом клинических исследований [243]. Экспериментальные данные также свидетельствуют о роли ФНО-α в развитии тубулоинтерстициального апоптоза [18].

Вполне возможно, что мочевая кислота и ФНО- $\alpha$  отражают роль каких-то других, неустановленных этиологических факторов в патогенезе нефропатии. Наряду с этим наличие взаимосвязи мочевой кислоты и ФНО- $\alpha$  и СКФ даже у пациентов с ненарушенной функцией почек могут свидетельствовать об их самостоятельном значении. Влияют ли мочевая кислота и ФНО- $\alpha$  на раннее снижение СКФ, является ли это влияние независимым, предстоит выяснить в проспективных клинических исследованиях.

Определение механизмов непротеинурической нефропатии крайне важно для выбора и оценки эффективности нефропротективных стратегий. Для изучения взаимосвязи экскреции альбумина с мочой с СКФ выполнен анализ 33 исследований по оценке антигипертензивной терапии у пациентов с СД 1-го и 2-го типов [51, 60]. В каждой из 69 групп лечения сопоставлялось влияние терапевтического вмешательства на экскрецию альбумина с мочой и скорость снижения СКФ в различные периоды наблюдения от 2 до 8 лет. Влияние на экскрецию альбумина с мочой оценивалось как относительное изменение через год по сравнению с исходным уровнем, а изменения СКФ - за весь период исследования. Данные о динамике экскреции альбумина с мочой и СКФ подтверждались как в ранних исследованиях с традиционными антигипертензивными препаратами [21, 25, 36], так и в более поздних с использованием блокаторов РААС [16]. Эти результаты свидетельствуют о том, что при оценке нефропротективной эффективности терапевтических стратегий определение СКФ не менее, а может быть, и более важно, чем определение экскреции альбумина с мочой, особенно у пациентов с ХБП II и III стадии [31].

Таким образом, определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, позволяют выявлять больных с патогенетически разным поражением почек, отражают протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с СД и без него. Независимое значение МАУ и СКФ делает необходимым поиск нефропротективных стратегий, эффективных в отношении не только замедления прогрессирования протеинурии, но и интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

## **Особенности суточного профиля артериального давления и гипотензивная терапия при диабетической нефропатии**

Как было отмечено ранее, гипертензия и диабет являются основными предикторами нарушения функции почек и развития в дальнейшем ТПН, что стало очевидным еще в прошлом веке. В разделе 7 рекомендаций «Особенности лечения АГ у отдельных групп больных» указаны целевые цифры АД у больных АГ и СД, АГ и метаболическим синдромом, АГ и ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической обструктивной болезнью легких и т.д. У больных с заболеванием почек целевые значения АД должны быть  $<130/80$  мм рт. ст., а при массивной протеинурии и еще ниже [31].

В США, по данным Рабочей группы National High Blood Pressure Education Program (2000) [23], в период с 1992-го по 1997 г. число больных с ТПН вследствие диабета и АГ увеличилось на 200% и 150%, в то время как частота других осложнений гипертензии – инфаркта миокарда и инсульта снизилась на 25%, причем отмечена прямая зависимость между величиной систолического и диастолического АД и частотой дисфункции почек. Частота АГ при ХБП по сравнению с популяцией в 2 раза выше, и по данным KEEP study Национального почечного фонда (NKF) США, 70% больных ХБП информированы об АГ и получают антигипертензивную терапию, однако контроль АГ с достижением целевого АД сегодня остается сложной задачей и возможен менее чем у 15% пациентов [27, 28] (табл. 1.1).

*Таблица 1.1*  
**Особенности АГ в популяции и при ХБП (NKF, США)**

Анализируемые группы	Особенности артериальной гипертензии и ее лечения			
	частота АГ (%)	не знают об АГ (%)	Получают лечение АГ (%)	Достигают целевого АД (%)
Популяция взрослых	43,4	55	45	60
ХБП	86,2	80	70	13,2

Тем не менее при ХБП, включая ДН, систематическое применение антигипертензивных препаратов, несмотря на неполный контроль АГ, снижает скорость утраты фильтрационной функции

и риск исхода в терминальную стадию ХБП в 3–5 раз, удлиняя додиализный период на 3–5 лет [49].

О неблагоприятном влиянии неконтролируемой гипертензии на почечные исходы и развитие ССО свидетельствуют данные многочисленных исследований. Согласно Shulman и соавт. [29], за 5-летний период повышение креатинина сыворотки от исходно нормального уровня до 2,0 мг/дл наблюдалось у 1,5% больных с ДАД от 90 до 104 мм рт. ст., у 3,5% с ДАД от 105 до 114 мм рт. ст. и у 55% при ДАД выше 115 мм рт. ст. По данным Reggag и соавт. [25], обобщивших результаты исследования 6182 больных и 5730 черных ветеранов с АГ, наблюдавшихся в течение 15 лет, при САД от 165 до 180 мм рт. ст. риск развития ТПН повышался в 2,8 раза, а при САД >180 мм рт. ст. – в 7,6 раза. Именно САД и жесткости сосудов придается в настоящее время основное значение в поражении органов-мишеней, включая почки [78, 83]. Согласно Mule и соавт. [22], жесткость артерий обратно коррелирует с СКФ.

При СД 2-го типа развитие артериальной гипертензии в 80% случаев предшествует развитию данного заболевания [15]. В 1998 г. G. Reaven предположил, что в основе четырехкомпонентного симптомокомплекса (нарушенная толерантность к углеводам или СД 2-го типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертония) лежит единый механизм, заключающийся в снижении чувствительности рецепторов тканей к инсулину [27]. Данный симптомокомплекс получил название синдром инсулинорезистентности.

Метаболический синдром приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая запускает целый каскад патологических механизмов, ведущих к развитию АГ, гиперлипидемии и ожирения. Гиперинсулинемия обеспечивает повышение уровня АД посредством нескольких механизмов [3, 28, 31]. Во-первых, инсулин повышает активность симпатической нервной системы, которая приводит к повышению сердечного выброса, вызывает спазм сосудов и повышение периферического сопротивления. Во-вторых, инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что способствует, с одной стороны развитию гиперволемии, а с другой повышению содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{+}$  в стенках сосудов и их спазму. В-третьих, инсулин как митогенный фактор усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосу-

дов, что сужает их просвет и повышает общее периферическое сопротивление. В-пятых, инсулин блокирует активность  $\text{Na},\text{K}$ -АТФазы и  $\text{Ca},\text{Mg}$ -АТФазы, что приводит к увеличению содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{+2}$  внутри клетки и повышению чувствительности сосудистой стенки к воздействию сосудосуживающих агентов. Взаимосвязь гиперинсулинемии и АГ настолько прочна, что при выявлении у больного высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ [12].

В исследовании MFRIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) при наблюдении в течение 16 лет мужчин среднего возраста повышение АД оказалось строгим предиктором развития ТПН, тогда как агрессивная антигипертензивная терапия замедляла прогрессирование нефропатии, в том числе у больных СД 2 го типа [17, 25], и даже улучшала функцию почек. Так, Стаценко и соавт. [44] лечили в течение 12 мес. 40 больных пожилого и старческого возраста (74,9 года) с АГ индапамидом или индапамидом в сочетании с лизиноприлом. У пациентов с контролируемой АГ уровень креатинина сыворотки снизился на 12,9%, а СКФ повысилась на 15,8%.

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) снижение АД со 141/83 мм рт. ст. до 132/79 мм рт. ст. у больных с инсультом уменьшало сердечно-сосудистую морбидность и летальность [26]. Такой же уровень АД признан оптимальным у больных ИБС (исследования EUROPA – The European trial on reduction of cardiac events with perindopril is stable coronary artery disease и INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study) [12, 25], хотя наилучший профилактический эффект наблюдался при АД 119/84 мм рт. ст. [21]. Результаты мета-анализа, проведенного J. Staessen и соавт. [30], включающего данные исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial), показали, что снижение САД на фоне антигипертензивной терапии позволило уменьшить общую смертность на 18%, риск ССО – на 26%, мозгового инсульта – на 30%, коронарных эпизодов – на 26%. Подведение итогов UKDPS, проспективного исследования по СД 2-го типа в Великобритании, убедительно продемонстрировало, что антигипертензивная и гипогликемическая терапия замедляет прогрессирование диабетической нефропатии [32]. В исследовании

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), в котором у 25% больных был наследованный поликистоз почек, более высокие средние значения АД ассоциировались с более быстрым снижением клиренса креатинина [25], в то время как низкие значения среднего АД ( $\leq 92$  мм рт. ст.) хотя субъективно хуже воспринимались больными, предупреждали развитие ССО. Среднее АД  $\leq 107$  мм рт. ст. сочеталось у больных с увеличением в 1,35 раза сердечно- и церебрально-сосудистых осложнений [18].

Таким образом, зависимость между величиной АД и риском развития как ССО, так и недостаточности почек характерна для больных АГ и пациентов с диабетической [69] и недиабетическими нефропатиями [61]. В то же время целевые значения САД 130 или 140 мм рт. ст., как оказалось, заметно не влияют на темпы снижения СКФ [15].

В исследовании Cardio-Sis [32], проводившемся в 44 клинических центрах Италии с охватом 1111 больных АГ, целевыми значениями САД были  $\leq 130$  или 140 мм рт. ст. Различие в цифрах АД составило между группами 3,8/1,5 мм рт. ст. и в частоте электрокардиографических (ЭКГ) признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при 2-летнем наблюдении 5,6% (11,4 против 17%), что сопровождалось уменьшением риска развития ГЛЖ на 37%, ССО – на 50%, однако снижение СКФ было у больных обеих групп практически одинаковым. По данным Lewis с соавт. (1999) [19], у больных СД 2-го типа с начальной СКФ 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ее снижение не различалось при среднем АД  $< 92$  мм рт. ст. (интенсивная антигипертензивная терапия) и 100–107 мм рт. ст. (стандартная антигипертензивная терапия). В исследовании ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) в течение 5 лет наблюдали 950 больных СД 2-го типа, как с нормальным (125/75 мм рт. ст.), так и повышенным (138/78 мм рт. ст.) АД. У пациентов с МАУ и без СКФ за период наблюдения оставалась стабильной, в то время как у больных с протеинурией ( $> 300$  мг/сут) СКФ снижалась в среднем на 5 мл/мин в 1 год вне зависимости от величины АД [116]. В исследовании ABCD-2 129 больных СД в течение 2 лет получали плацебо либо валсартан. К концу периода наблюдения у первых АД равнялось 124/80 мм рт. ст. и у вторых – 118/75 мм рт. ст. Различий в клиренсе креатинина у больных не отмечено [30].

Анализ результатов исследования ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [34] показал, что у больных с атеросклеротическим поражением сосудов снижение САД <130 мм рт. ст. сопровождалось значимым уменьшением числа инсультов, в то время как встречаемость инфаркта миокарда и общая летальность не изменились или увеличились. Равным образом комбинированная терапия не замедляла прогрессирования нефропатии.

Рандомизированных контролируемых исследований (RCT), посвященных целевым значениям АД у больных ХБП, проведено недостаточно. Jafar и соавт. [15] провели мета-анализ с охватом 1860 больных с недиабетической нефропатией, лечившихся как с использованием, так и без применения иАПФ. Эффективность лечения оценивали по предупреждению удвоения креатинина сыворотки или начала заместительной почечной терапии. За период наблюдения (2,2 года) прогрессирование нефропатии наблюдали у 311 больных. Основными детерминантами прогрессирования при мультивариантном анализе являлись САД и протеинурия. Максимально медленное ухудшение функции почек наблюдалось при САД от 110 до 129 мм рт. ст. и протеинурии менее 2,0 г/сут. При САД >130 мм рт. ст. риск прогрессирования увеличивался в 1,83 раза, но оказался максимальным при САД менее 100 мм рт. ст. При повышении экскреции белка до 2,9 г/сут риск прогрессирования возрастал до 2,54 и до 4,77 при протеинурии более 6,0 г/сут. В то же время в исследованиях MDRD и AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) у больных, как с целевыми, так и более высокими цифрами АД скорость снижения клубочковой фильтрации не различалась [56, 174]. В исследовании REIN-2 (Ramipril Efficacy In Nephropathy 2) среди 338 участников терминальная уремия в течение 36 мес. наблюдалась развивалась у больных с АД <130/80 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. [28].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с нефропатиями для замедления и предупреждения ухудшения функции почек желательно добиваться целевых значений АД, что, однако, не гарантирует достижения поставленных целей. В то же время разумные отклонения от рекомендованных значений заметно не влияют на темпы прогрессирования. Более того, избы-

точное снижение ДАД в попытках достижения целевых значений, как продемонстрировано в исследовании IDNT (The Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial), чревато учащением инфаркта миокарда с развитием ХСН [67], поскольку зависимость между ДАД и ССО (как у больных ХБП, так и в ее отсутствие) носит J-образный характер [18, 21]. Особая осторожность при достижении целевых значений АД должна соблюдаться у больных ХБП с автономной дисфункцией, ортостатической гипотензией, цереброваскулярной болезнью и атеросклерозом периферических сосудов. Полагают, что для больных повышенного сердечно-сосудистого риска оптимальными значениями САД являются 130-150 мм рт. ст. [34].

Вопросы либерализации АД и других целевых значений обсуждаются не только кардиологами и нефрологами. Согласно Schernthaner и соавт. (2010) [29] и Currie и соавт. (2010) [10], у больных СД 2-го типа и ССО выживаемость пациентов с HbA1c около 7,5% была выше, чем при общепринятых целевых значениях в 6,5–7%. В каждом отдельном случае целевые значения должны быть индивидуальны.

Вместе с тем, традиционные разовые измерения не всегда отражают истинное АД, оставляя открытым вопрос о корректности диагностики повышения АД (например, у многих пациентов при посещении врача АД может оказаться на 30-40 мм рт. ст. выше, чем при измерении дома), не дают представления о суточной кривой АД и не позволяют полностью оценить антигипертензивную эффективность препаратов. Длительная регистрация АД в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности: результаты суточного мониторирования АД точнее отражают тяжесть АГ и ее прогноз [10, 13, 23, 42]. АД считается определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышают 140/90 мм рт.ст., днем – 150/90 мм рт. ст., ночью – 130/80 мм рт. ст. При суточном мониторировании наблюдается двухфазный ритм АД. В течение суток регистрируют два пика АД - утренний, когда АД достигает максимальных значений, и менее выраженный вечерний. Во время сна между 2 и 4 ч ночи отмечается ночной минимум АД, после которого АД резко возрастает, к 6 ч утра достигая дневного уровня. Выраженный двухфазный ритм АД оценивают по перепаду

"день-ночь" или суточному индексу, который рассчитывают, как отношение разницы среднего дневного и ночного АД к дневному АД (в %) [13].

На колебания САД и ДАД у человека в течение суток влияют очень многие причины, включая физическое, умственное или психоэмоциональное напряжение. Определенную роль в суточном профиле АД играет наследственный фактор. Однако существуют закономерные суточные ритмы изменения АД, которые в типичных случаях заключаются в установлении плато АД в дневное время с первым пиком между 9 и 11 ч и вторым пиком около 18 ч, со снижением АД в вечернее время и достижением минимума в ночное время – обычно в период между 2 и 5 ч. В предутренние часы АД вновь повышаясь по сравнению с ночным уровнем, сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Такой суточный профиль АД свойствен как здоровым лицам, так и большинству больных с АГ.

Суточный индекс (СИ) рассчитывается по формуле:  $СИ = (срАД_д - срАД_н) / срАД_д \times 100\% / срАД_д$ . Суточный индекс у 82% здоровых лиц составляет от 10 до 20%, однако у части нормотоников наблюдаются нарушения суточного ритма АД: недостаточное снижение или более высокое – в ночное время чрезмерное падение – во время сна. Прогрессирование заболеваний ведет к различным изменениям суточного профиля АД. Выделяют следующие группы больных с АГ: dippers – пациенты (52-82%) с нормальным снижением АД вочные часы и суточным индексом 10-22%; non-dippers – пациенты (16-26%) с недостаточным ночным падением АД, у которых суточный индекс менее 10%; over-dippers – пациенты (около 19%) с чрезмерным падением АД ночью, у которых суточный индекс превышает 22% и night-peakers – больные (около 3%) с ночной гипертонией, у которых ночное АД превышает дневное, а суточный индекс имеет отрицательные значения [25, 26, 27, 30, 39].

У больных с non-dipper и night-peaker чаще развивается ГЛЖ, которая является независимым фактором неблагоприятного течения АГ [18]. Установлена также тесная связь недостаточного снижения АД вочные часы с микроальбуминурией. Такая зависимость особенно выражена у больных night-peaker, у которых СИ < 10%. Нарушения циркадного ритма с недостаточным сниже-

нием АД в ночное время ассоциируется с большей частотой перенесенных инсультов, частым развитием ГЛЖ, частотой и выраженностью микроальбуминурии. У женщин non-dipper выше частота развития ИБС. Подобный профиль характерен для некоторых видов симптоматической гипертонии: реноваскулярной, при первичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, феохромоцитоме, систолической гипертонии у пожилых и злокачественной гипертонии, причем при первичном альдостеронизме даже в случае интенсивного антигипертензивного лечения суточный профиль с отсутствием ночного снижения АД сохраняется, хотя и на более низком уровне. Низкие значения СИ с большей частотой регистрируются у лиц с бессимптомным нарушением дыхания во сне. Еще реже встречается тип I суточной кривой с парадоксальным повышением ночного давления. Подробно этот феномен описан у больных с диабетической нефропатией на фоне и без АГ [9, 31, 48].

У больных с чрезмерным падением АД вочные часы значительно чаще, чем в других группах, наблюдаются ишемические осложнения. Это особенно опасно при наличии сопутствующей коронарной патологии и поражениях сонной артерии. У этих больных необходимо соблюдать осторожность при назначении препаратов пролонгированного действия из-за опасности усугубления ночной гипотонии и, следовательно, ишемии миокарда и головного мозга [25].

Возможность непрерывного длительного измерения АД привела к созданию концепции "нагрузки давлением", разработанной с целью количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД. Обоснованием этой концепции является положение о том, что раннее развитие ИБС определяется как длительностью, так и тяжестью не леченой гипертонии. Логично предположить, что это справедливо и для 24-часового профиля АД. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что важными факторами сердечно-сосудистых осложнений являются не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение суток. W.White и соавт. (2001) установили более тесную корреляционную связь между индексом массы, миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), максимальной скоростью его наполнения и индексом левого предсердия (ЛП) с

"нагрузкой давлением", чем абсолютным показателем АД. "Нагрузка давлением" оценивается по индексу времени гипертензии - проценту измерений, превышающих нормальные показатели отдельно для каждого времени суток (обычно днем 140/90 мм рт.ст., ночью 120/80 мм рт.ст.), и "индексу площади", который определяется площадью фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и линией нормального АД. По разным данным, индекс времени у здоровых лиц не превышает 10 - 25% [2, 7]. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени не менее 50% в дневное и ночное время [41].

АД, как и другим физиологическим параметрам организма, свойственны колебания (вариабельность) в течение различных периодов времени. Наиболее часто вариабельность АД рассчитывается как стандартное отклонение от средней или коэффициент вариабельности средней за сутки, день и ночь. Вариабельность считается повышенной, если она превышает нормальные показатели хотя бы за один период времени. Высокая вариабельность АД наблюдается у 75% больных с ГБ. Роль этого фактора в развитии поражения органов-мишеней в настоящее время изучается. Исследования последних лет свидетельствуют о тесной положительной корреляции вариабельности АД с ММЛЖ, уровнем креатинина сыворотки и степенью изменений глазного дна, обусловленных АГ. Таким образом, имеются все основания для гипотезы о том, что неблагоприятное влияние на состояние органов-мишней оказывает не только повышенное АД, но и АД, характеризующееся высокой вариабельностью [21].

Суточное мониторирование АД в нефрологии позволяет определить тяжесть гипертензии ее суточные колебания, выбрать адекватное гипотензивное лечение, оценить его эффективность. Исследования, проведенные рядом авторов, показали, что больные ХГН без ХПН относятся преимущественно к категории pop-dippers, а пациенты с ХПН – преимущественно к категории night-peakers – прогностически наиболее неблагоприятному варианту течения гипертензии. Увеличение индекса вариабельности давления у больных ХПН свидетельствует о высокой вероятности развития сосудистых катастроф [53, 61, 64, 77].

В настоящее время многие факторы, влияющие на динамику уровня АД у человека, остаются не известными. Однако одновре-

менное измерение АД и определение секреции некоторых биологически активных веществ в кровь позволили выявить корреляцию между уровнем АД, активностью креатинина в плазме крови, уровнем норадреналина и ангиотензина. Несомненно, что уровень вазоактивных гормонов имеет значение для повышения АД в ранние утренние часы. Считается, что больные *night-peaker* – прогностически наиболее тяжелый с точки зрения эффективности лечения и прогноза контингент. Такой тип циркадного ритма АД часто встречается при ренопаренхиматозных гипертензиях. Полагают, что в его основе лежит гиперактивация РАAS и симпатической нервной системы [12, 13, 25, 29].

Роль центральных механизмов в поддержании нормального циркадного ритма подтверждается его утратой у больных, перенесших инсульт, а также изменением ритма АД в зависимости от характера жизнедеятельности – ночное снижение АД отсутствует при бессоннице и работе в ночную смену. По данным Ж.Д. Кобалава и соавт., у больных с различными нарушениями мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, ишемический или геморрагический инсульт) наблюдается той или иной степени утрата двухфазных колебаний пульсового АД, которая может рассматриваться как ранний маркер цереброваскулярных патологий [20].

Для больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией особенно важна способность антигипертензивных препаратов не только снижать АД, но и уменьшать альбуминурию, и в этом отношении несомненными лидерами являются классы ингибиторов АПФ и БРА, обладающие широким спектром нефропротективного действия [70].

Ингибиторы АПФ препятствуют деградации кининов, стимулирующих выживаемость клеток эндотелия почечных капилляров, предотвращают развитие диабетической микроангиопатии [11]. Результаты ряда многоцентровых исследований убедительно продемонстрировали несомненную пользу от назначения препаратов данной группы. В исследовании MICRO-HOPE [18] в течение 4,5 лет наблюдали 3577 больных с СД 2-го типа, у которых имелся по крайней мере один фактор риска, но отсутствовали протеинурия, дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность. Основная группа больных дополнительно к базис-

ной терапии получала 10 мг рамиприла. У этих больных достоверно снизилась вероятность развития острого инфаркта миокарда (ИМ), мозговых инсультов или сердечно-сосудистой смерти (на 25%), риск развития нефропатии снизился на 24%. В исследовании ABCD [14] при наблюдении в течение 5,3 года 470 больных АГ с СД 2-го типа достигнуто снижение частоты развития ИМ на 82% в группе получавших эналаприл (по сравнению с нисодипином). В исследовании FACET [31] при наблюдении за 3809 больными АГ и СД 2-го типа с диабетической нефропатией в течение 3,5 лет отмечено снижение частоты развития ССО на 51% в группе получавших фозиноприл (по сравнению с амлодипином).

В исследовании PREMIER [21] 457 пациентов (возраст  $59,1 \pm 8,7$  года) с СД 2-го типа и МАУ (20 - 500 мкг/мин) наблюдалось в течение года, получая комбинацию периндоприла (2-8 мг) и индапамида (0,6-2,5 мг) или монотерапию энапаприлом (10-40 мг/сут). Кроме значительного снижения АД (большего в группе больных, получавших фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида-ретард), отмечено, что эта комбинация обеспечивает более выраженное уменьшение экскреции альбумина по сравнению с эналаприлом (на 42 и 27%, соответственно,  $P < 0,001$ ). Указанное преимущество фиксированной комбинации периндоприла и индапамида-ретард не зависело от антигипертензивного эффекта. ССО в большей степени отмечены в группе эналаприла - 6,3%, по сравнению с 2,5% в группе фиксированной комбинации периндоприла и индапамида-ретард. В исследовании NESTOR [23] в течение 1 года проводилось наблюдение за 570 больными (средний возраст  $60,0 \pm 9,9$  года) с СД 2-го типа и МАУ (20-200 мкг/мин). Одна группа больных получала индапамид (1,5 мг/сут), другая – эналаприл по 10 мг/сут. У больных, получавших индапамид, отмечено более выраженное снижение АД и альбуминурии.

Другим классом антигипертензивных препаратов, применяемых при наличии АГ у больных с диабетической нефропатией являются антагонисты AT1 рецепторов (сартаны). В последние 5-10 лет сартаны активно применяются с целью коррекции АД и занимают ведущие позиции в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных АГ [1]. Отличительными чертами сартанов являются высокая селективность, надежный контроль

АД и полиорганическое протективное действие, в том числе ренопротективное. Многие клиницисты сходятся во мнении, что сартаны должны входить в программы общедоступной лечебной помощи больным АГ и СД [79].

Использование антагонистов AT1-рецепторов у больных сахарным диабетом с уже имеющимся поражением почек подтвердило значимость блокады тканевой почечной РАС в улучшении прогноза этих больных. Как известно, артериальная гипертензия у лиц с диабетической нефропатией быстро приводит к развитию конечных стадий почечной недостаточности. Применение антагониста AT1-рецепторов кандесартана достоверно уменьшало микроальбуминурию и замедляло прогрессирование диабетической нефропатии [10]. Влияние другого антагониста AT1-рецепторов ирбесартана было изучено в исследовании IRMA-2 у 590 больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и микроальбуминурией [25]. Было показано, что применение в течение 2 лет этого антагониста AT1-рецепторов достоверно замедляет развитие нефропатии. Сходные данные были получены и в исследовании IDNT, в котором у 1715 больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией сравнивалось воздействие антагониста AT1-рецепторов ирбесартана и антагониста кальциевых каналов амлодипина [19]. Оказалось, что применение антагониста AT1-рецепторов ирбесартана достоверно более выраженно снижает общую смертность, подъем креатинина сыворотки и наступление конечных стадий почечной недостаточности по сравнению с эффектом амлодипина и плацебо. Очень близкие результаты были получены у больных сахарным диабетом при применении антагониста AT1-рецепторов лозартана в исследовании RENAAL и в исследовании DETAIR с применением антагониста AT1-рецепторов телмисартана [66]. Исследования с антагонистом AT1-рецепторов эпросартаном подтвердили, что ренопротективное воздействие препаратов этой группы в значительной мере реализуется за счет снижения активизации тканевой почечной системы РАС, спровоцированной повышением содержания глюкозы в крови [70].

Особенности действия антагонистов AT1-рецепторов у лиц с выраженными нарушениями углеводного обмена позволяют рассматривать их как препараты выбора. Длительное применение та-

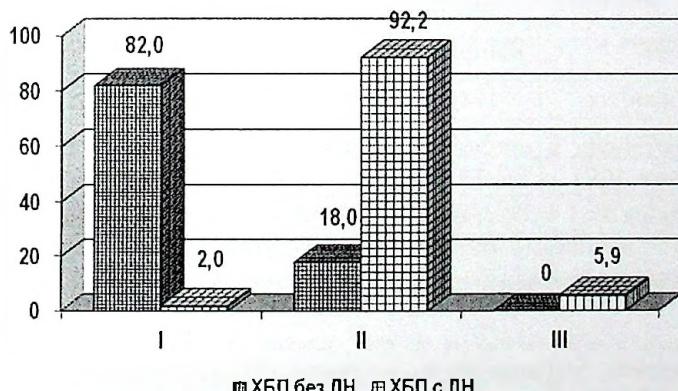
ких антагонистов АТ1–рецепторов, как эпросартан, валсартан, лозартан и кандерсартан, не ухудшает показателей глюкозы и гликозилированного гемоглобина НbА1С [14, 18, 19]. Применение антагонистов АТ1–рецепторов не изменяет концентраций инсулина в плазме крови натощак и показателя НОМА–IR, характеризующего выраженность инсулинерезистентности, и концентрации, что указывает на безопасность их применения у больных сахарным диабетом [10].

В целом, проведенные исследования показали, что ренопротективный эффект антагонистов АТ1–рецепторов у больных с диабетической нефропатией, страдающих артериальной гипертензией, выходит за рамки простого гипотензивного воздействия и является класс-эффектом данной группы лекарственных средств. Таким образом, сочетание АГ и СД 2-го типа значительно увеличивает риск развития сердечно–сосудистых и почечных осложнений. В условиях прогнозируемого в ближайшие десятилетия огромного роста числа больных СД 2 типа, поиск оптимальных методов контроля за АГ и другими сердечно–сосудистыми заболеваниями представляется особо актуальным. В современных условиях профилактика макро- и микрососудистых осложнений у этих больных представляется вполне реальной. Она заключается в интенсивном контроле за целым рядом показателей, характеризующих тяжесть течения и повышенный риск развития осложнений (липидные показатели, уровень гликемии, инсулинерезистентность и др.), важнейшим из которых является АД. Для контроля АГ наряду с другими лекарственными средствами, применяемыми при диабетической нефропатии, перспективным представляется включение препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что могло бы способствовать не только снижению риска сердечно - сосудистых осложнений, но и замедлению прогрессирование почечной дисфункции.

### **Функциональное состояние почек у больных с нефропатией различной этиологии**

Для выяснения особенностей течения и кардиоренальных взаимоотношений у больных с диабетической нефропатией нами

были обследованы 112 больных с нефропатией недиабетической этиологии (ХБП без ДН) и 105 больных с нефропатией диабетической этиологии (ХБП с ДН). Контрольную группу составили 25 практически здоровых. Все группы были репрезентативны по полу и возрасту. В обследуемых 3 группах несколько преобладали мужчины: 59; 56 и 52% составили лица мужского пола и 53; 49 и 48% - лица женского пола. Средний возраст обследованных лиц контрольной группы составил  $39,8 \pm 4,48$  лет (от 35 до 42 лет), в группе больных с ХБП без ДН –  $45,4 \pm 5,53$  лет (от 41 до 51 лет), а в группе больных с ХБП с ДН –  $52,6 \pm 5,88$  лет (от 41 до 55 лет). Как видно из представленного материала, развитие ДН было характерно для лиц более пожилого возраста. Длительность СД в группе больных ХБП с ДН составил в среднем  $15,3 \pm 3,46$  лет, колеблясь от 12 до 18 лет. Длительность АГ в группах больных с ХБП без ДН в среднем составил  $10,3 \pm 1,37$  лет, колеблясь от 5 до 11 лет, у больных с ХБП с ДН –  $12,2 \pm 1,41$  лет, колеблясь от 8 до 15 лет, т.е. протекал более продолжительно у больных ХБП с ДН.



*Рис. 4.1. Распределение больных с ХБП по степени ожирения*

У всех больных ХБП без диабетической нефропатии имелось ожирение, так как ИМТ колебался в широких пределах от  $27,5$  кг/ $m^2$  до  $33,4$  кг/ $m^2$ , составляя в среднем  $29,1 \pm 1,17$  кг/ $m^2$  (рис. 4.1). Из них у 92 (82,0%) больных данной группы имелась 1-я степень ожирения, у 20 (18,0%) – 2-я степень ожирения. В то же время в

группе больных ХБП с ДН ИМТ в среднем составил  $32,4 \pm 1,36$  кг/м<sup>2</sup>, колеблясь от 29,4 кг/м<sup>2</sup> до 36,5 кг/м<sup>2</sup>. При этом у 2 (2,0%) больных было отмечено ожирение 1-й степени, у 97 (92,3%) - 2-й степени и у 6 (5,7%) - 3-й степени.

Как видно из приведенных данных, для больных ХБП характерно развитие ожирения различной степени. Это более выражено проявляется у

Больных с нефропатией диабетической этиологии, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей обследованных больных показал наличие анемии легкой степени, так как уровень гемоглобина и содержание эритроцитов статистически значимо было ниже показателей практически здоровых лиц, особенно у пациентов ХБП диабетической этиологии (табл. 4.1).

Таблица 4.1  
Клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП различной этиологии

Показатель	Контроль, n=25	ХБП без ДН, n=112	ХБП с ДН, n=105
Гемоглобин, г/л	$124,1 \pm 5,06$	$101,2 \pm 4,16^{***}$	$94,2 \pm 3,61^{***}$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,21 \pm 0,30$	$3,71 \pm 0,13$	$3,38 \pm 0,05^{**}$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,1 \pm 0,42$	$7,6 \pm 0,16^{***}$	$7,3 \pm 0,19^{***}$
СОЭ, мм/ч	$6,45 \pm 1,12$	$15,4 \pm 1,34^{***}$	$14,5 \pm 1,25^{***}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы ( $^{**} - P < 0,01$ ,  $^{***} - P < 0,001$ )

Значения лейкоцитов в основном были в пределах верхних значений нормы, превышая показатели группы практически здоровых лиц в 1,3-1,5 раза ( $P < 0,001$ ). Однако следует сказать, что показатель СОЭ существенно возрастал, превышая значения группы практически здоровых лиц в 2,39 ( $P < 0,001$ ) и 2,25 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно в группах с и без ДН. При этом более выраженное повышение было характерно для пациентов ХБП без ДН. Полученные результаты свидетельствуют о наличие воспалительных процессов в организме обследованных больных.

Подтверждением нарушения обменных процессов в организме больных ХБП различной этиологии являются изменения биохимических параметров сыворотки крови обследованных больных (табл. 4.2). Так, содержание глюкозы и гликированного гемоглобина статистически значимо возрастает в 2,22 ( $P<0,05$ ) и 2,18 ( $P<0,05$ ) раза у больных с диабетической этиологией нефропатии относительно нормативных величин.

*Таблица 4.2*

**Биохимические показатели сыворотки крови больных с ХБП различной этиологии,  $M\pm m$**

Показатель	Контроль, $n=25$	ХБП без ДН, $n=112$	ХБП с ДН, $n=105$
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,42	4,8±1,14	10,2±2,20*
HbA1c, %	5,1±0,09	6,0±0,19***	11,1±2,51*
Общий белок, г/л	73,2±3,37	64,3±3,56	58,2±2,25***
Альбумин, г/л	51,6±3,46	39,3±1,62**	34,9±1,32***
Общий холестерин, ммоль/л	4,14±1,12	5,6±1,09	6,9±1,14

Примечание \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* -  $P<0,01$ , \*\*\* -  $P<0,001$ )

У всех больных с нефропатией, особенно с диабетической этиологией, снижается уровень общего белка и альбуминов: в 1,14 и 1,31 раза в группе больных с ХБП без ДН, в 1,26 и 1,48 раза – у пациентов с нефропатией диабетической этиологии. Уровень общего холестерина возрастает в 1,35 и 1,67 раза, соответственно группам.

Функциональное состояние почек в обеих обследованных группах больных значительно страдало (табл. 4.3).

*Таблица 4.3*

**Показатели функционального состояния почек у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии,  $M\pm m$**

Показатель	Контроль, $n=25$	ХБП без ДН, $n=112$	ХБП с ДН, $n=105$
Мочевина, ммоль/л	6,3±0,21	10,9±0,51***	12,2±0,63***

Креатинин, мкмоль/л	74,8±3,53	167,2±6,56***	179,3±7,72***
Микроальбуминурия, мг/г	19,8±2,26	312,5±21,87***	382,3±25,65***
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	114,4±4,82	48,8±2,46***	44,1±2,39***

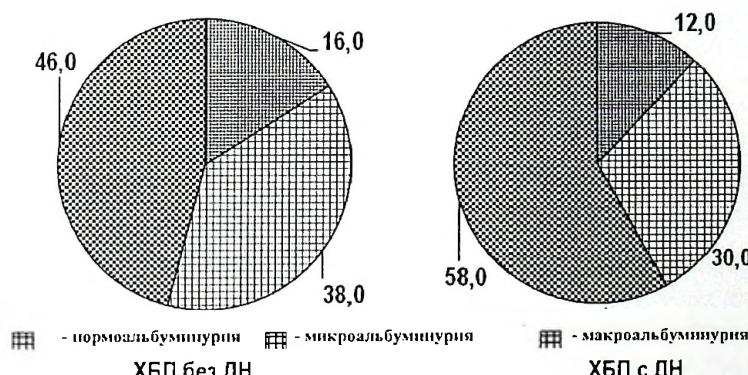
Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Более выражено это проявлялось у больных с нефропатией диабетической этиологии. Так, уровень мочевины в сыворотке крови статистически значимо возрастил в 1,73 (P<0,001) и 1,94 (P<0,001) раза, креатинина – в 2,24 (P<0,001) и 2,4 (P<0,001) раза, указывая на развивающуюся азотемию у обследованных больных. При этом скорость клубочковой фильтрации снизилась в 2,34 (P<0,001) раза в группе больных без диабетической нефропатией, тогда как в группе пациентов с диабетической нефропатией проявлялось более выражено и составило 2,59 (P<0,001) раза. Выявление альбумина с мочой возросло до 312,5±21,87 мг/г (в 15,78 раза, P<0,001) в группе пациентов без диабетической нефропатии, тогда как у больных с диабетической нефропатией оно возросло до 382,3±25,65 мг/г, превышая нормативные величины в 19,31 (P<0,001) раза. Данный показатель превышал значения больных без диабетической нефропатии в 1,22 раза.

Вместе с тем следует сказать, что выраженность альбуминурии колебалась в широких пределах от нормоальбуминурии до макроальбуминурии. В связи с этим представляло интерес выяснение частоты встречаемости различных степеней альбуминурии у больных с нефропатией различной этиологии (рис. 4.2).

Проведенный анализ показал, что нормоальбуминурия (ACR<30 мг/г) выявлена у 18 (16,0%) обследованных больных с ХБП без ДН, тогда как в группе больных с диабетической нефропатией – у 13 (12,0%) обследованных, что в 1,38 раза реже, чем в предыдущей группе. Микроальбуминурия (ACR=30-299 мг/г) также отмечалась чаще в больных нефропатией недиабетической этиологии. Она отмечена у 43 (38,0%) и у 31 (30,0%) пациентов без и с диабетической нефропатией, соответственно, причем она в 1,39 раза реже выявлялась у больных с диабетической нефропатией, чем без диабетической этиологии. Суммируя их можно ска-

зать, что нормо- и микроальбуминурия отмечались у 61 (54,0%) больных ХБП недиабетической этиологии, что в 1,39 раза чаще, чем с диабетической этиологией.



**Рис. 4.2. Распространенность альбуминурии у больных с ХБП диабетической и недиабетической этиологии.**

Макроальбуминурия ( $ACR \geq 300$  мг/г) выявлена у 51 (46%) больных без диабетической и у 61 (58%) – с диабетической этиологией нефропатии, что в 1,2 раза чаще, чем без диабетической нефропатии. Следовательно, нарушения функции почек более выражено проявляются у больных с нефропатией диабетической этиологии.

Таким образом, у больных с ХБП различной этиологии отмечаются существенные сдвиги в обмене веществ. В большей степени они проявляются у больных с диабетической нефропатией, характеризуясь нарушением липидного обмена определяя высокую частоту развития ожирения и гиперхолестеринемии; развитие анемического синдрома и высокую экскрецию альбуминов, которые на фоне замедления синтетических процессов определяет гипопротеинемию и гипоальбуминемию. Высокий уровень гликированного гемоглобина у данной группы больных еще больше усугубляет имеющуюся гемическую гипоксию, обусловливая развитие энергетического дефицита в клетках.

С одной стороны, это может быть связано с постоянной экспрессией глюкозы и белка, что приводит к склерозированию клубочковой, еще больше усугубляя нарушение азотовыделительной функции почек. Вместе с тем следует сказать, что почки несмотря на небольшую массу, потребляют больше кислорода, чем другие ткани, поэтому даже небольшое снижение перфузии кислорода может вызвать энергодефицит, замедляя работу почечных канальцев.

### **Циркадный ритм артериального давления у больных ХБП различной этиологии**

Развивающаяся макро- и микроагногатии при СД могут обусловить привести к снижению скорости клубочковой фильтрации, что и наблюдали мы в своих исследованиях. Это компенсаторно приводит в активации РААС, обусловливая повышение АД и развитие гипертензии, что проявляется кардиоренальным синдромом.

Одним из проявлений кардиоренальных взаимоотношений являются циркадные изменения АД. Для выяснения их мы уровень среднесуточных АД и их вариабельность в различных группах больных.

В исследование были включены больные, страдающие ХБП диабетической и недиабетической этиологии. Уровень АД у больных не превышал цифры соответствующие умеренной (классификация ВОЗ АГ, 1999 г.)

Результаты исследования циркадного ритма АД при помощи СМАД показали (табл. 3.4), что для больных с умеренной гипертензией, при всех исследуемых формах нефропатий, характерно одинаковые значения дневных иочных САД, ДАД и срАД.

Так, среднее САД день достоверно превышало нормативные значения в 1,19 ( $P<0,05$ ) и 1,24 ( $P<0,01$ ) раза в группах больных с недиабетической и, особенно диабетической нефропатией. При этом значения САД в течение дня колебались в широких пределах, способствуя увеличению вариабельности данного показателя в 1,36 и 1,41 раза, соответственно относительно колебаний практически здоровых лиц. Существенных различий в вариабельности САД в исследуемых группах мы не наблюдали.

Таблица 4.4

**Уровень среднесуточных АД и вариабельность АД у больных ХБП различной этиологии, М±т**

Параметры	Контроль, n=25	ХБП без ДН, n=112	ХБП с ДН, n=105
Среднее САД день, мм рт.ст.	128,2±5,71	152,1±7,95*	158,4±6,32** *
Вариабельность САД день	8,21±1,26	11,2±2,31	11,6±2,38
Среднее ДАД день, мм рт.ст.	81,2±2,52	96,2±4,81**	98,3±5,31**
Вариабельность ДАД день	8,43±1,25	8,7±1,48	9,2±2,23
Среднее АД день, мм рт.ст.	94,2±2,12	112,4±5,71**	118,5±4,47** *
Вариабельность СрАД день	9,02±0,89	9,3±2,18	9,7±2,39
Среднее САД ночь, мм рт.ст.	115,2±1,65	144,2±4,98** *	154,6±6,63** *
Вариабельность САД ночь	6,5±1,17	9,5±2,32	10,3±2,75
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст.	72,3±2,36	88,6±3,91***	97,1±5,11***
Вариабельность ДАД ночь	7,5±0,86	8,7±1,14	10,2±1,48
Среднее АД ночь, мм рт.ст.	86,6±3,06	107,6±4,76** *	116,3±6,43** *
Вариабельность СрАД ночь	6,3±0,75	9,3±2,12	9,9±2,64
СНСср. АД, %	13,5±2,28	4,1±1,18***	1,9±0,65***
СНС САД, %	11,8±1,87	3,9±1,21***	2,1±0,79***
СНС ДАД, %	15,0±2,51	4,8±1,35***	1,5±0,23***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Такая же динамика нами была выявлена и в средних значениях ДАД день, значения которого достоверно возрастали относительно нормативных величин. В то же время вариабельность ДАД день достоверно возрастала лишь у больных с ДН, тогда как у больных с ХБП без ДН дневные колебания ДАД проявлялись в меньшей степени. Такие дневные изменения САД и ДАД определили высокие значения среднего дневного АД, значения которого возросли в 1,19 (P<0,01) раза у больных с недиабетической и в 1,26 (P<0,01) раза – с диабетической нефропатией, т.е. изменения АД у

больных с ДН были более выражены. При этом вариабельность дневного АД имела лишь тенденцию к увеличению.

Наибольшие изменения АД нами были выявлены в ночное время суток. Так, средние значения ночного САД возросли в 1,25 ( $P<0,001$ ) раза у больных с недиабетической и, особенно с диабетической нефропатией (увеличение в 1,34 раза,  $P<0,001$ ) относительно нормативных значений. Однако следует отметить, что почные колебания САД были в широких пределах, что привело к повышению вариабельности ночного САД в 1,46 и 1,58 раза, соответственно группам, т.е. колебания ночного САД у больных с ДН были выше, чем у больных с нефропатией недиабетической этиологии. Среднее ночное ДАД возросло в 1,26 ( $P<0,001$ ) и 1,34 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно в группах больных с нефропатией недиабетической и диабетической этиологий. Причем,очные колебания ДАД были значительно выше, так как значения вариабельности возросли в 1,16 и 1,36 раза, соответственно группам. Среднее ночное АД у больных с ДН возросло в 1,29 ( $P<0,001$ ) раза, тогда как в группе больных с недиабетической этиологией это повышение составило 1,24 ( $P<0,001$ ) раза. При этом колебания среднего ночного АД составили  $9,3\pm2,12$  и  $9,9\pm2,64$  мм рт.ст., при значении практически здоровых лиц  $6,3\pm0,75$  мм рт.ст., что в 1,57 и 1,48 раза, соответственно группам.

Как видно из представленных данных, дневное и ночное АД у больных с ДН было выше, чем без нее, диапазон их колебаний был широким, особенно в ночное время, что необходимо учитывать при ведении таких больных и назначении гипотензивных препаратов.

Интересно было сравнить степень ночного снижения АД у больных с нефропатиями различной этиологии. Проведенные исследования показали значительное снижение СНСср АД у обследованных больных. Если у больных с ХБП недиабетической этиологии это снижение составило в 3,29 ( $P<0,001$ ) раза, то у больных с диабетической этиологией это снижение составило в 7,1 ( $P<0,001$ ) раза относительно значений практически здоровых лиц и в 2,16 ( $P<0,001$ ) раза – по сравнению с показателями больных недиабетической нефропатией. При этом СНС САД снизился в 3,03 ( $P<0,001$ ) раза у больных с ХБП без ДН. Наибольшее снижение данного показателя мы наблюдали у больных с ХБП с ДН.

Значения данного показателя достоверно снизились в 5,62 ( $P<0,001$ ) раза, относительно нормативных величин и в 1,86 ( $P<0,001$ ) раза – по сравнению с показателями группы больных без ДН. Такая же динамика была отмечена и в снижении ночного ДАД: данный показатель был достоверно ниже нормативных величин в 3,13 ( $P<0,001$ ) и 10 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно обеим исследованным группам. Причем у больных с ДН данный показатель был ниже значений больных с недиабетической нефропатией в 3,2 ( $P<0,001$ ) раза.

Таким образом, проведенные исследования показали, СНС АД у больных с диабетической нефропатией значительно ниже нормативных и больных с недиабетической нефропатией. Особенно это проявляется у ДАД, значения которого в 10 ( $P<0,001$ ) раз ниже нормативных. Это указывает риск развития артериальной гипертонии с развитием инсульта или ишемии коронарных, или мозговых сосудов. Полученные данные диктуют необходимость внимательного контроля и снижения АД в ночное время для предупреждения осложнений.

*Таблица 4.5*

**Уровни среднесуточных АД и вариабельности АД у больных ХБП недиабетической этиологии в зависимости от степени альбуминурии**

Показатель	Нормо-альбуминурия (n=18)	Микроальбуминурия (n=43)	Макроальбуминурия (n=51)
Среднее САД день, мм рт.ст.	147,3±5,81	151,1±7,85	158,1±7,32
Вариабельность САД день	10,5±2,11	10,9±2,23	11,3±2,35
Среднее ДАД день, мм рт.ст.	93,1±3,11	95,2±4,76	96,4±4,81
Вариабельность ДАД день	8,5±1,18	8,7±1,27	9,0±1,33
Среднее АД день, мм рт.ст.	111,2±3,75	112,4±5,61	116,6±5,82
Вариабельность СрАД день	9,2±2,01	9,2±2,19	9,4±2,15
Среднее САД ночь, мм рт.ст.	142,5±4,15	146,2±4,75	160,1±5,31*

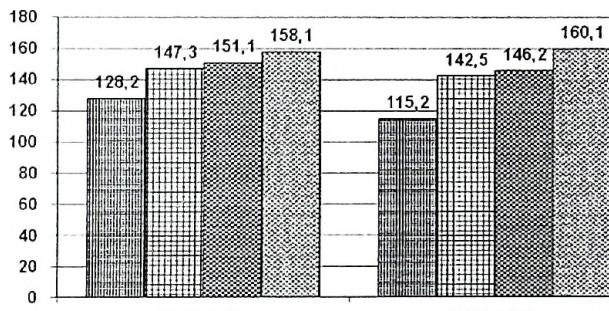
Вариабельность САД ночь	$9,3 \pm 2,01$	$9,5 \pm 2,13$	$9,6 \pm 2,34$
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст.	$86,5 \pm 3,12$	$91,6 \pm 3,65$	$98,2 \pm 3,71^*$
Вариабельность ДАД ночь	$8,4 \pm 1,10$	$8,6 \pm 1,14$	$9,1 \pm 1,17$
Среднее АД ночь, мм рт.ст.	$105,1 \pm 3,85$	$108,9 \pm 4,66$	$118,8 \pm 4,45^*$
Вариабельность СрАД ночь	$9,1 \pm 2,35$	$9,2 \pm 2,15$	$9,5 \pm 2,54$
СНС ср. АД, %	$5,1 \pm 2,12$	$3,2 \pm 1,17$	$-1,5 \pm 0,11$
СНС САД, %	$3,2 \pm 1,19$	$3,1 \pm 1,21$	$-1,3 \pm 0,08$
СНС ДАД, %	$5,8 \pm 2,06$	$3,8 \pm 1,35$	$-1,8 \pm 0,21$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ )

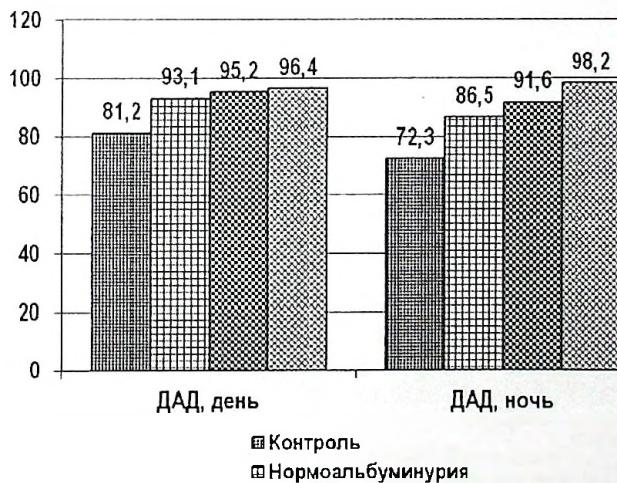
Вместе с тем представляло интерес изучение циркадного ритма АД у больных с недиабетической нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии. Проведенные в этом плане исследования показали определенную зависимость дневного и, особенно ночного САД, от уровня альбуминурии (табл. 4.5).

Так, если дневное и ночное САД у больных с нормоальбуминурией возрастал на 14,9 и 23,7%, то у пациентов с макроальбуминурией – на 23,3 и 39%, соответственно (рис. 4.3 А). При этом дневное и ночное ДАД у больных нормоальбуминурией также возрастило на 14,7 и 20%, то с макроальбуминурией – на 18,5 и 36%, соответственно дневному и ночному времени суток (рис. 4.3Б).

Такая же динамика изменений АД в зависимости от уровня альбуминурии была выявлена и у больных с диабетической нефропатией (табл. 4.6).



А)



(Б)

*Рис. 4.3. Изменение САД (А) и ДАД (Б) у больных с недиабетической нефропатией в зависимости от времени суток и уровня альбуминурии*

Таблица 4.6

**Уровни среднесуточных АД и вариабельности АД у больных  
ХБП диабетической этиологии в зависимости от степени  
альбуминурии**

Показатель	Нормо-альбуминурия (n=13)	Микроальбуминурия (n=31)	Макроальбуминурия (n=61)
Среднее САД день, мм рт.ст.	149,1±3,67	156,4±6,43	162,2±6,35
Вариабельность САД день	11,1±2,11	11,2±2,16	12,4±2,34
Среднее ДАД день, мм рт.ст.	95,2±5,12	97,3±5,32	100,8±5,43
Вариабельность ДАД день	9,1±2,13	9,2±2,32	9,3±2,29
Среднее АД день, мм рт.ст.	112,4±4,12	117,1±4,42	121,2±4,71
Вариабельность СрАД день	9,5±2,15	9,6±2,33	9,7±2,45
Среднее САД ночь, мм рт.ст	146,4±4,53	154,6±5,63	165,2±6,43*
Вариабельность САД ночь	10,1±2,23	10,3±2,35	10,7±2,81
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст.	94,0±4,53	96,1±5,05	105,4±5,61
Вариабельность ДАД ночь	10,1±1,23	10,2±1,41	10,3±1,54
Среднее АД ночь, мм рт.ст.	111,4±4,11	115,2±6,35	125,3±6,72
Вариабельность СрАД ночь	9,7±2,14	9,8±2,42	10,1±2,71
СНСср. АД, %	2,1±0,74	1,6±0,68	-3,2±0,12
СНС САД, %	2,4±1,06	1,8±0,75	-1,8±0,08
СНС ДАД, %	1,3±0,85	1,1±0,32	-4,5±0,16***

Примечание:

\* - различия относительно данных контрольной группы  
значимы (\* - P<0,05)

Однако, эти изменения носили более выраженный характер по сравнения с показателями больных с недиабетической нефропатией. Так, если дневное и ночное САД у больных диабетической нефропатией и с нормоальбуминурией статистически зна-

чимо возрастал на 16,3 и 27,1%, то у пациентов с макроальбуминурией – на 26,5 и 43,4%, соответственно (рис. 4.4а). При этом дневное и ночное ДАД у больных нормоальбуминурией также статистически значимо возрастало на 17,2 и 29,8%, то с макроальбуминурией – на 23,6 и 45,8%, соответственно дневному и ночному времени суток (рис. 4.4б).

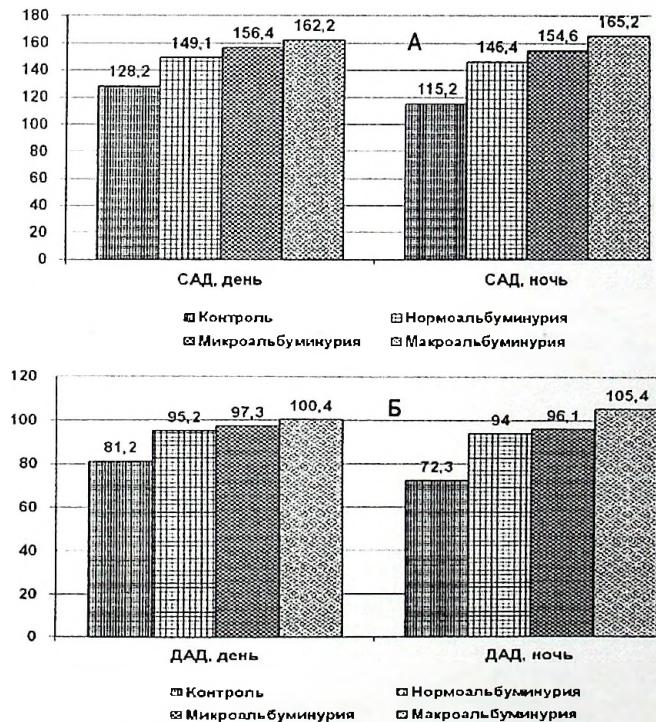


Рис. 4.4. Изменение САД (А) и ДАД (Б) у больных с диабетической нефропатией в зависимости от времени суток и уровня альбуминурии

Следует сказать, что вариабельность дневного и ночных САД и ДАД увеличивалась в зависимости от выраженности альбуминурии. Более выражено это проявлялось в ночное время суток.

Степень ночных снижения ср.АД, САД и ДАД у практически здоровых лиц в среднем составляет  $13,5 \pm 2,28$ ;  $11,8 \pm 1,87$  и

$15,0 \pm 2,51\%$ , то у больных с НДН и нормоальбуминурией эти значения снизились в 2,65; 3,69 и 2,59 раза, и составили  $5,1 \pm 2,12$ ;  $3,2 \pm 1,19$  и  $5,8 \pm 2,06\%$  (рис. 4.5А).

У пациентов с ДН эти показатели снизились менее выраженно, составляя  $2,1 \pm 0,74$ ;  $2,4 \pm 1,06$  и  $1,3 \pm 0,85\%$ , соответственно (рис. 4.5Б). Полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на отсутствие альбуминурии достаточное снижение давления в ночные время суток не наблюдается.

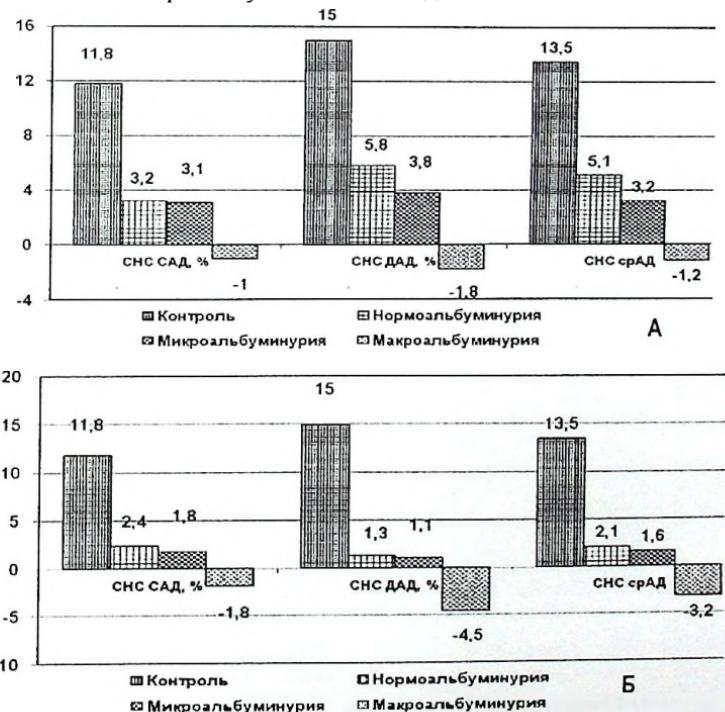


Рис. 4.5. Изменение показателей СНС сп.АД, СНС САД и СНС ДАД у больных с недиабетической (А) и диабетической (Б) нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии

По мере увеличения выведения альбуминов с мочой изучаемые показатели еще больше изменяются и у пациентов с макроальбуминурией они переходят в отрицательные значения. Так, у больных с НДН и выраженной макроальбуминурией значения степени ночного снижения сп. АД, САД и ДАД составили -

$1,2 \pm 0,11$ ;  $-1,0 \pm 0,08$  и  $-1,8 \pm 0,21\%$ , а у пациентов с диабетической нефропатией –  $-3,2 \pm 0,12$ ;  $-1,8 \pm 0,08$  и  $-4,5 \pm 0,16\%$ , соответственно.

Следовательно, СНС давления у пациентов как с недиабетической, так и особенно с диабетической нефропатией, находится в прямой зависимости от выраженности альбуминурии и свидетельствует о важной роли нарушений клубочковой фильтрации в развитии сосудистых осложнений. Видимо, практикующим врачам первичного звена здравоохранения необходимо контролировать альбуминурию для определения риска развития сосудистых катастроф в ночное время у больных с диабетическими нефропатиями.

Согласно литературным данным, выделяют следующих групп больных в зависимости от величины СНС: "Dipper" (от англ. - ковш или нырять) - пациенты с нормальным снижением АД вочные часы, у которых СНС составляет 10-22% и внешняя форма профиля напоминает ковш. "Non-dipper" - пациенты с недостаточным ночных падением АД, у которых СНС менее 10% и внешняя форма профиля не напоминает ковш. "Over-dipper" - пациенты с чрезмерным падением давления ночью, у которых СНС более 22% и внешняя форма профиля напоминает глубокий ковш. "Night-peaker" - лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневные и СНС имеет отрицательные значения.

Нарушения циркадного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время ассоциируется [103, 111] с большей частотой перенесенных инсультов, более частым развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, частотой и выраженностью микральбуминурии. У женщин - "non-dipper" выше частота развития ИБС и смертность от инфаркта миокарда. Учитывая вышеизложенные, мы проанализировали частоту встречаемости их у больных с нефропатией недиабетической и диабетической этиологии. Проведенные исследования показали, что в группе больных с недиабетической нефропатией 35 (70%) пациентов относятся к группе "non-dipper" с недостаточным снижением ночных АД и у 15 (30%) больных с ночной гипертонией - "night-peaker" (табл. 4.7). В то же время у пациентов диабетической нефропатией частота встречаемости больных недостаточным снижением ночных АД снижается относительно показателей группы больных с не-

диабетической нефропатией, выявляясь у 27 (54%) обследованных больных, что в 1,3 раза реже группа сравнения. В то же время мы наблюдали увеличение числа больных с ночной гипертонией до 46% (23 пациентов), что в 1,53 раза относительно значений группы сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о высоком риске развития гипертонических кризов в обеих исследуемых группах, особенно у больных с диабетической нефропатией.

*Таблица 4.7*

**Частота встречаемости non-dipper и night-peaker в группах в зависимости от наличия диабетической нефропатии**

Группы	ХБП без ДН, n=112		ХБП с ДН, n=105	
	абс	%	Абс	%
Non-dipper	78	69,6	57	54,3
Night-peaker	34	30,4	48	45,7

Таким образом, проведенный анализ циркадного ритма АД при помощи суточного мониторирования показал, что больные недиабетической и, особенно диабетической нефропатией, имеют несколько типов суточного профиля АД по величине суточного коэффициента, рассчитанного по СрАД (СК). Больных с суточным профилем АД по типу dipper (СК=11-22%) - пациентов с нормальным снижением АД вочные часы и “over-dipper” (чрезмерное падение АД ночью, у которых СК более 22%) в наших исследованиях в обеих группах не встречались. 78 (69,6%) больных ХБП без ДН и 57 (54,3%) больных ХБП ДН входили в группу пациентов non-dipper с недостаточным падением АД ночью, у которых СК менее 10% и внешняя форма суточного профиля АД не напоминает ковш. 34 (30,4%) ХБП без ДН и 48 (45,7%) ХБП ДН были включены в группу “night-peaker” – лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневные и СК имеет отрицательное значение.

По данным литературы АГ по типу non-dipper больше встречается у больных с вазоренальной гипертонией, при быстропрогрессирующем течении АГ, первичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, классической феохромоцитоме. Если же такие показатели получают на фоне гипотензивной терапии, то это является

отражением недостаточного гипотензивного эффекта лечения вочные часы. Недостаточное или неэффективное снижение давления ночью при условии отсутствия субъективных ощущений у спящего или невозможности контроля АД может приводить к развитиюочных сосудистых катастроф. У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией с таким вариантом суточного профиля АД, относительный риск смерти по причине сосудистых катастроф составляет 6,2 в сравнении с относительным риском у больных суточным ритмом dipper. Считается, что существенное повышение АД в ночное время является плохо контролируемым фактором, оказывающее существенное влияние на прогрессирование почечной патологии в ХПН.

У больных суточным профилем АД по типу night-peaker, наблюдается существенное превосходствоочных показателей АД от дневных, а суточный индекс имеет отрицательное значение. Считается, что это наиболее тяжелый с точки зрения эффективности лечения и прогноза контингент больных и часто встречается при нефрогенных гипертензиях. Полагают, что в основе такого суточного профиля АГ лежит гиперактивация РААС и симпатической нервной системы в ночное время. Данное мнение подтверждается и в наших исследованиях: ночное повышение АД (суточный профиль - night-peaker) наблюдается чаще у больных с ХБП ДН, где наблюдается наиболее выраженная активация РААС. С другой стороны, наблюданная гипергликемия и гиперкоагуляция у данной группы больных не позволяет эффективно контролировать ночное АД, что зачастую может привести к сосудистым катастрофам в ночное время.

Резюмируя данные этой части исследований можно констатировать, для нефропатий с АГ были характерны практически одинаковые уровни САД, ДАД и срАД, а также их вариабельности в дневное и ночное время (за исключением показателей вариабельности САД и ДАД в ночное время у больных ХБП ДН). Такое монотонное повышение АД за сутки, вероятно, является одним из моментов "протекции" от различных осложнений, характерных для эссенциальной гипертонии (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д. встречается при ГБ несравненно больше в сравнении с симптоматической АГ), но является неблагоприятным гемодинамическим моментом в смысле

прогрессирования процессов склерозирования в почках и гипертонического ремоделирования сердца.

На прогрессирование нефропатий в ХПН оказывает влияние не только величина АД в абсолютном исчислении, но и продолжительность его повышения в течение суток (индекс времени). Важность этого показателя имеет непосредственное отношение к частоте сердечнососудистых осложнений. Фактически данный показатель отражает процент измерений АД, во время которого зарегистрированы цифры АД, превышающие нормальные значения. За предельно нормальную величину в исследованиях принимают за 25% как систолического, так и для диастолического АД. У пациентов с эссенциальной гипертензией данный показатель обычно превышает 50%. У больных нефропатией мы наблюдали 10-кратное (или более) в сравнении с нормой повышение индексов нагрузки в сравнении со здоровыми лицами. Данные этого исследования мы приводим ниже (табл. 3.8).

Процент измерений САД, ДАД, срАД, превышающий нормальные показатели за сутки, а также отдельно для каждого времени суток (день, ночь), который представлен в виде индекса времени (ИВ), показал, что для больных нефропатией с АГ характерно стойкое повышение этого параметра СМАД (табл. 4.8).

Таблица 4.8

**Индексы времени давлением у здоровых и больных с ХБП  
диабетической и пециабетической этиологии,  $M \pm m$**

Параметры	Контроль, $n=25$	ХБП без ДН, $n=112$	ХБП с ДН, $n=105$
ИВ САД сут, %	$7,2 \pm 1,30$	$88,1 \pm 5,62^{***}$	$93,6 \pm 5,31^{***}$
ИВ САД д, %	$9,5 \pm 1,56$	$87,2 \pm 4,95^{***}$	$92,0 \pm 5,38^{***}$
ИВ САД н, %	$5,3 \pm 1,11$	$89,8 \pm 5,73^{***}$	$95,2 \pm 5,81^{***}$
ИВ ДАД сут, %	$8,7 \pm 1,94$	$88,7 \pm 5,46^{***}$	$92,8 \pm 5,12^{***}$
ИВ ДАД д, %	$9,62 \pm 2,13$	$87,9 \pm 5,13^{***}$	$92,3 \pm 4,87^{***}$
ИВ ДАД н, %	$7,1 \pm 2,05$	$90,2 \pm 5,66^{***}$	$94,1 \pm 4,87^{***}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ )

Данный показатель значительно превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $P<0,001$ ) во всех группах. Причем, если ИВ САД сутки и САДд у больных с ХБП без ДН превышали значения контроля в 12,24 ( $P<0,001$ ) и 9,18 ( $P<0,001$ ) раза, то САДн возрастал в большей степени (в 16,94 раза,  $P<0,001$ ). ИВ ДАД суточное и дневное статистически значимо возрастили в 10,19 ( $P<0,001$ ) и 9,14 ( $P<0,001$ ) раза, тогда как в ночное время данный показатель еще больше превышал нормативные величины (в 12,7 раза,  $P<0,001$ ). Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки в ночное время существенно превышает дневные показатели (превышение в 1,84 ( $P<0,001$ ) и 1,39 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно значениям ИВ САД и ДАД).

В то же время в группе больных с ХБП ДН индекс времени нагрузки возрастал в еще большей степени. Так, ИВ САД суточного и дневного возраста в 12 ( $P<0,001$ ) и 9,68 ( $P<0,001$ ) раза, а в ночное время это повышение составило 18 ( $P<0,001$ ) раза, что выше значений группы больных без диабетической нефропатии. Суточное и дневное ИВ ДАД у больных с диабетической нефропатией статистически значимо возраста в 10,8 ( $P<0,001$ ) и 9,6 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно, тогда как в ночное время это повышение составило 13,25 ( $P<0,001$ ) раза. Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки в ночное время существенно превышает дневные показатели (превышение в 1,86 ( $P<0,001$ ) и 1,38 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно значениям ИВ САД и ДАД).

Таким образом, больные ХБП с АГ, особенно в сочетании с СД, за сутки испытывают монотонное “нагрузку давлением”, что является одним из гемодинамических факторов, неблагоприятно воздействующих на жизненно важные органы, в том числе и почки, что безусловно способствует прогрессированию нефропатий в ХПН.

Выявление ряда корреляционных взаимосвязей между показателями суточного профиля АД и клинико-лабораторными показателями еще раз подтвердили определенную закономерность в становлении типов циркадного ритма АД у больных нефропатиями: наиболее неблагоприятные формы АГ с ночным его повышением и формированием высоких значений нагрузки давле-

нием (суточный профиль АД по типу night-peaker) более характерно для больных нефропатией диабетической этиологии.

Анализ параметров СМАД в зависимости от суточного профиля АД у больных с нефропатией различной этиологии еще раз подтвердил наши выводы. При сравнении показателей суточного мониторирования АД (табл. 5.1) между группами non-dipper и night-peaker у больных ХБП без ДН существенных различий в дневных параметрах не обнаружены. Так, среднее САД в день возрастило в 1,17 ( $P<0,001$ ) и 1,23 ( $P<0,001$ ) раза Вариабельность САД – в 1,3 и 1,4 раза, соответственно группам. Среднее ДАД в день возросло в 1,13 ( $P<0,01$ ) и 1,19 ( $P<0,001$ ) раза, а Вариабельность данного показателя имела лишь тенденцию к увеличению. Среднее АД день статистически значимо возросло в 1,17 ( $P<0,01$ ) и 1,23 ( $P<0,001$ ) раза, а Вариабельность среднего дневного АД имела лишь тенденцию к увеличению. Как видно из приведенных данных, различия в группах non-dipper и night-peaker больных ХБП без ДН носили статистически незначимый характер. Отмечена тенденция к увеличению показателей дневного САД и ДАД в группе больных с night-peaker по сравнению с показателями группы non-dipper.

Таблица 5.1

**Уровни среднесуточных АД и вариабельности АД у больных ХБП недиабетической этиологии в зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД**

Параметры	Контроль, n=25	Non-dipper, n=78	Night-peaker, n=34
Среднее САД день	128,2±5,71	150,7±6,23**	158,3±8,12**
Вариабельность САД день	8,21±1,26	10,7±2,11	11,4±2,39
Среднее ДАД день	81,2±2,52	92,1±3,12**	96,3±4,87**
Вариабельность ДАД день	8,43±1,25	8,6±1,19	9,1±1,32
Среднее АД день	94,2±2,12	110,4±4,25***	115,6±5,76***
Вариабельность СрАД день	9,02±0,89	9,2±2,04	9,4±2,13
Среднее САД ночь	115,2±1,65	142,6±4,12***	160,2±5,02***
Вариабельность САД ночь	6,5±1,17	9,3±2,19	9,6±2,34
Среднее ДАД ночь	72,3±2,36	87,5±3,65***	98,3±3,76***

Вариабельность ДАД ночь	7,5±0,86	8,4±1,12	9,2±1,18
Среднее АД ночь	86,6±3,06	105,8±4,12***	117,3±4,22***
Вариабельность СрАД ночь	6,3±0,75	9,1±2,10	9,5±2,54
СНС ср. АД, %	13,5±2,28	5,1±2,11**	-1,9±0,18***
СНС САД, %	11,8±1,87	4,7±1,23**	-1,1±0,08***
СНС ДАД, %	15,0±2,51	5,6±2,09**	-2,8±0,29***

Примечание \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P<0,05$ . \*\* -  $P<0,01$ , \*\*\* -  $P<0,001$ )

Различия между группами non-dipper и night-peaker больных ХБП без ДН обнаружены в ночное время. Так, если среднее значения САД в ночное время у больных с non-dipper статистически значимо возросли в 1,24 ( $P<0,001$ ) раза, то в группе с night-peaker это повышение составило в 1,39 ( $P<0,001$ ) раза, что в 1,12 раза выше больных с non-dipper. Вариабельность ночного САД возросла в 1,43 и 1,48 раза, соответственно группам. Средние значения ночного ДАД статистически значимо возрастали в 1,21 ( $P<0,001$ ) и 1,36 ( $P<0,001$ ) раза в группах с non-dipper и night-peaker, при этом различия в сторону увеличения ночного ДАД у больных с night-peaker составили 1,12 раза. Средние значения ночного АД больных ХБП без ДН статистически значимо превышали нормативные значения в 1,22 ( $P<0,001$ ) и 1,35 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker, причем в большей степени это увеличение было характерно для больных с night-peaker. Вариабельность ночного ДАД и АД колебались в широких пределах в сторону увеличения, однако эти изменения носили статистически незначимый характер.

Следовательно, на основание полученных данных можно сказать, что увеличение ночного АД и его Вариабельность характерны для обеих групп больных с ХБП без ДН. Более выражено это проявляется в группе больных с night-peaker.

Скорость ночного снижения среднего АД, САД и ДАД у больных ХБП без ДН с non-dipper статистически значимо снижались в 2,65 ( $P<0,001$ ); 2,51 ( $P<0,001$ ) и 2,68 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно, хотя все же были положительными, тогда как у больных с night-peaker они имели отрицательные значения.

Такая же динамика изменений СМАД отмечена и у пациентов с ХБП с ДН non-dipper и night-peaker, однако степень их повышения был более выраженным (табл. 5.2). Так, среднее САД в день возрастало в 1,23 ( $P<0,001$ ) и 1,27 ( $P<0,001$ ) раза, Вариабельность САД – в 1,36 и 1,5 раза, соответственно группам. Среднее ДАД в день возросло в 1,2 ( $P<0,01$ ) и 1,27 ( $P<0,001$ ) раза, а Вариабельность данного показателя имела лишь тенденцию к увеличению. Среднее АД день статистически значимо возросло в 1,25 ( $P<0,01$ ) и 1,29 ( $P<0,001$ ) раза, а Вариабельность среднего дневного АД имела лишь тенденцию к увеличению. Как видно из приведенных данных, различия в группах non-dipper и night-peaker больных ХБП с ДН носили статистически незначимый характер, однако проявлялись более выражено, чем у больных недиабетической этиологии. Отмечена более выраженная тенденция к увеличению показателей дневного САД и ДАД в группе больных с night-peaker по сравнению с показателями группы non-dipper.

**Таблица 5.2**  
**Уровни среднесуточных АД и вариабельности АД у больных ХБП диабетической этиологии в зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД**

Параметры	Контроль, n=25	non-dipper, n=57	Night-peaker, n=48
Среднее САД день	128,2±5,71	157,5±6,34***	162,4±6,56** *
Вариабельность САД день	8,21±1,26	11,2±2,11	12,3±2,39
Среднее ДАД день	81,2±2,52	97,4±5,23**	103,1±5,46** *
Вариабельность ДАД день	8,43±1,25	9,2±2,14	9,4±2,29
Среднее АД день	94,2±2,12	117,6±4,24***	121,4±4,76** *
Вариабельность СрАД день	9,02±0,89	9,7±2,21	9,8±2,46
Среднее САД ночь	115,2±1,65	150,5±5,56***	165,4±6,67** *
Вариабельность САД ночь	6,5±1,17	10,2±2,35	11,0±2,87
Среднее ДАД ночь	72,3±2,36	97,0±5,05***	108,2±5,85** *
Вариабельность ДАД ночь	7,5±0,86	10,1±1,29	10,4±1,52

Среднее АД ночь	$86,6 \pm 3,06$	$114,8 \pm 5,24^{***}$	$126,7 \pm 6,73^{***}$
Вариабельность СрАД ночь	$6,3 \pm 0,75$	$9,8 \pm 2,43$	$10,1 \pm 2,74$
СНС ср. АД, %	$13,5 \pm 2,28$	$2,3 \pm 0,75^{***}$	$-3,6 \pm 0,16^{***}$
СНС САД, %	$11,8 \pm 1,87$	$2,5 \pm 1,05^{***}$	$-1,8 \pm 0,09^{***}$
СНС ДАД, %	$15,0 \pm 2,51$	$2,1 \pm 0,78^{***}$	$-4,9 \pm 1,12^{***}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Различия между группами non-dipper и night-peaker больных ХБП с ДН обнаружены в ночное время. Так, если среднее значения САД в ночное время у больных с non-dipper статистически значимо возросли в 1,34 ( $P < 0,001$ ) раза, то в группе с night-peaker это повышение составило в 1,44 ( $P < 0,001$ ) раза, что в 1,07 раза выше больных с non-dipper. Вариабельность ночного САД возросла в 1,57 и 1,69 ( $P < 0,05$ ) раза, соответственно группам. Средние значения ночного ДАД статистически значимо возрастали в 1,34 ( $P < 0,001$ ) и 1,5 ( $P < 0,001$ ) раза в группах с non-dipper и night-peaker, при этом различия в сторону увеличения ночного ДАД у больных с night-peaker составили 1,12 раза. Средние значения ночного АД больных ХБП без ДН статистически значимо превышали нормативные значения в 1,34 ( $P < 0,001$ ) и 1,46 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker, причем в большей степени это увеличение было характерно для больных с night-peaker. Вариабельность ночного ДАД и АД колебались в широких пределах в сторону увеличения, однако эти изменения носили статистически незначимый характер.

Следовательно, на основание полученных данных можно сказать, что увеличение ночного АД и его вариабельность характерны для обеих групп больных ХБП с ДН. Более выражено это проявляется в группе больных с night-peaker. Эти изменения проявляются более выражено в группе больных с диабетической нефропатией, чем другой этиологии. Выявление ряда корреляционных взаимосвязей между показателями суточного профиля АД и клинико-лабораторными показателями еще раз подтвердили определенную закономерность в становлении типов циркадного ритма АД у больных ХБП: наиболее неблагоприятные формы АГ с ночным его повышением и формированием высоких значений

нагрузки давлением (суточный профиль АД по типу night-peaker) более характерно для больных ХБП с ДН.

Скорость ночных снижения среднего АД, САД и ДАД у больных ХБП с ДН в группе больных non-dipper статистически значимо снижались в 5,86 ( $P<0,001$ ); 4,72 ( $P<0,001$ ) и 7,14 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно, хотя все же были положительными. Эти значения были в 2,22 ( $P<0,001$ ); 1,88 ( $P<0,001$ ) и 2,67 ( $P<0,001$ ) раза ниже параметров больных ХБП без ДН, что свидетельствует о более глубоких изменениях и тяжести ночной гипертензии. У больных ХБП с ДН с night-peaker они имели отрицательные значения и проявлялись более низкими показателями, чем у больных без диабетической нефропатии.

Анализ временных индексов нагрузки давлением (табл. 5.3) у больных ХБП без ДН в группах non-dipper и night-peaker показал, что днем, ночью и в целом за сутки ИВ САД практически одинаковые у больных non-dipper и night-peaker. Данный показатель значительно превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $P<0,001$ ) во всех группах.

Таблица 5.3

**Индексы времени давлением у здоровых и больных ХБП не-диабетической этиологии в зависимости от СНС АД**

Параметры	Контроль, n=25	non-dipper, n=78	night-peaker. n=34
ИВ САД сут, %	7,2±1,30	87,3±4,65***	90,6±5,21***
ИВ САД д. %	9,5±1,56	86,8±4,23***	89,4±4,97***
ИВ САД н. %	5,3±1,11	88,4±5,32***	92,1±5,76***
ИВ ДАД сут, %	8,7±1,94	87,5±4,92***	91,2±5,48***
ИВ ДАД д.%	9,62±2,13	87,1±4,83***	90,2±5,59***
ИВ ДАД н, %	7,1±2,05	89,2±4,66***	94,3±5,39***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*  
-  $P<0,001$ )

Причем, если ИВ САД сутки, день и, особенно ночь, у больных non-dipper статистически значимо превышал нормативные в 12,12 ( $P<0,001$ ); 9,14 ( $P<0,001$ ) и 16,68 ( $P<0,001$ ) раза, то у больных группы night-peaker это повышение составило 12,58

( $P<0,001$ ); 9,41 ( $P<0,001$ ) и 17,38 ( $P<0,001$ ) раза, что несколько выше показателей группы больных non-dipper. Анализ ИВ ДАД сутки, день и ночь у больных non-dipper показал их достоверное повышение в 10,1 ( $P<0,001$ ); 9,0 ( $P<0,001$ ) и 12,5 ( $P<0,001$ ) раза, в группе больных night-peaker это повышение составило 10,5 ( $P<0,001$ ); 9,4 ( $P<0,001$ ) и 13,3 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно.

Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки у больных ХБП без ДН группы night-peaker несколько выше, чем у пациентов с non-dipper. Вместе с тем следует сказать, что в ночное время САД и ДАД превышают дневные показатели.

Анализ временных индексов нагрузки давлением (табл. 5.4) у больных ХБП с ДН в группах non-dipper и night-peaker показал, что днем, ночью и в целом за сутки ИВ САД практически одинаковые у больных non-dipper и night-peaker. Данный показатель значительно превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $P<0,001$ ) во всех группах.

*Таблица 5.4*

**Индексы времени давлением у здоровых и больных ХБП диагностической этиологии в зависимости от СНС АД**

Параметры	Контроль, n=25	non-dipper, n=57	night-peaker, n=48
ИВ САД сут, %	7,2±1,30	89,8±5,24***	96,2±5,98***
ИВ САД д, %	9,5±1,56	89,7±5,34***	95,3±5,41***
ИВ САД н, %	5,3±1,11	93,8±5,23***	96,1±5,35***
ИВ ДАД сут, %	8,7±1,94	89,5±4,42***	95,5±5,32***
ИВ ДАД д, %	9,62±2,13	89,7±4,21***	94,2±4,82***
ИВ ДАД н, %	7,1±2,05	91,2±4,19****	96,6±4,94***

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* –  $P<0,001$ )

Причем, если ИВ САД сутки, день и, особенно ночь, у больных non-dipper статистически значимо превышал нормативные в 12,47 ( $P<0,001$ ); 9,44 ( $P<0,001$ ) и 17,7 ( $P<0,001$ ) раза, то у больных группы night-peaker это повышение составило 13,36 ( $P<0,001$ ); 10,03 ( $P<0,001$ ) и 18,13 ( $P<0,001$ ) раза, что несколько выше пока-

зателей группы больных non-dipper. Анализ ИН ДАД сутки, день и ночь у больных non-dipper показал их достоверное повышение в 10,3 ( $P<0,001$ ); 9,32 ( $P<0,001$ ) и 12,8 ( $P<0,001$ ) раза, в группе больных night-peaker это повышение составило 11 ( $P<0,001$ ); 9,8 ( $P<0,001$ ) и 13,63 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно. Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки у больных группы night-peaker несколько выше, чем у пациентов с non-dipper. Вместе с тем следует сказать, что в ночное время САД и ДАД превышают дневные показатели. Сравнивая группы больных ХБП диабетической и нediабетической этиологии следует сказать более выраженные изменения и различия у больных с ДН.

### **Показатели эхогеометрии сердца у больных с нефропатией различной этиологии**

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении нефрогенной гипертонии, однако кардиальные ее аспекты на фоне сахарного диабета не получили достаточного освещения в литературе. Описано поражение сердца при уремии под действием множества повреждающих факторов. Еще Р. Брайт предполагал первичное повышение деятельности сердца у больных с почечной гипертонией. Известно, что больные с высоким АД еще в доуремической стадии могут также страдать от развития кардиальных осложнений – острой и хронической сердечной недостаточности. Качественно новые возможности изучения состояния сердца обеспечивает ЭхоКГ. Интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий и их роли в патогенезе сахарного диабета определяется не только детальной расшифровкой значения ряда ключевых нейрогормональных систем, прежде всего РААС, а также натрийуретических пептидов, но и появлением новых классов лекарственных препаратов, эффективно подавляющих их избыточную активацию и благодаря этому улучшающих не только клиническое течение, но и, что особенно важно, прогноз хронических заболеваний ССС и почек. Сегодня становится очевидным, что для болезней, ранее считавшихся исключительно “почечными”, характерны разнообразные сердечнососудистые осложнения. В свою очередь, у кардиологического больного нередко можно наблюдать признаки поражения почек, иногда весьма вы-

раженные и трудно корректируемые. Наконец, сегодня не вызывает сомнения общность факторов риска и прогрессирования хронических заболеваний ССС и почек. В связи с этим многие лечебные стратегии оказываются одинаково эффективными как для исходно кардиологического, так и для нефрологического больного.

СМАД широко используется в клинике изначально для диагностики АГ и контроля эффективности проводимого лечения. Но, в последнее время значительно возрос интерес к изучению физиологического смысла и клинического значения показателей СМАД, которые отражают его динамику в естественных условиях жизнедеятельности. Выявление патофизиологического смысла и клинического значения показателей СМАД, отражающих его динамику, может стать ключевым к пониманию общих закономерностей развития АГ, индивидуальных особенностей ее развития и осложнений. Весьма актуальными представляются два взаимосвязанных вопроса, касающихся причинно-следственных отношений между особенностями суточного ритма АД и развитием вторичных изменений сердца: 1) могут ли особенности суточного ритма АД (например, его недостаточное снижение ночью) у больных АГ повлиять на развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка; 2) может ли развитие вторичных изменений в ССС у больных АГ стать причиной изменения суточного профиля АД. В настоящей главе предпринята попытка подойти к решению этих вопросов у больных с ХБП диабетической и неподиабетической этиологии.

*Таблица 4.9*

**Эхогеометрические показатели левого желудочка у больных с ХБП диабетической и неподиабетической этиологией,  $M \pm m$**

Параметры	Контроль, $n=25$	ХБП без ДН, $n=112$	ХБП с ДН, $n=105$
КДР, мм	$43,1 \pm 1,18$	$48,1 \pm 3,44$	$52,0 \pm 3,78^*$
КСР, мм	$31,2 \pm 1,14$	$38,8 \pm 3,26^*$	$42,1 \pm 3,49^{**}$
КДО, мл	$122,1 \pm 5,12$	$148,4 \pm 8,43^{**}$	$156,3 \pm 11,24^{**}$
КСО, мл	$43,6 \pm 4,75$	$55,3 \pm 6,43$	$59,8 \pm 8,61$
УО, мл	$78,5 \pm 5,16$	$92,1 \pm 6,05$	$95,2 \pm 8,47$
ФВ, %	$64,3 \pm 4,12$	$61,4 \pm 5,67$	$60,3 \pm 6,34$

ГЗСЛЖ, мм	8,6±0,73	11,5±1,25*	12,6±1,49*
ТМЖТ, мм	8,7±0,81	11,7±1,43	13,0±1,52*
ММЛЖ, г	124,9±15,36	269,3±42,74**	283,4±48,36**
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	70,2±11,21	162,4±21,62**	169,5±27,75**
OTC %	0,35±0,05	0,52±0,07*	0,55±0,09*

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы  
(\* -  $P<0,05$ )

В таблице 4.9 мы представили данные исследования структурно-гемо-динамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии.

В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР и, особенно КСР, у больных ХБП без ДН статистически значимо возрастают в 1,12 ( $P<0,05$ ) и 1,24 ( $P<0,05$ ) раза, значения КДО и КСО возрастают в 1,25 ( $P<0,05$ ) и 1,27 ( $P<0,05$ ) раза, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка.

В отличие от них у больных с ХБП на фоне ДН эти показатели возрастили более выражено, превышая нормативные значения КДР и КСР в 1,21 ( $P<0,01$ ) и 1,35 ( $P<0,01$ ) раза, а показатели КДО и КСО – в 1,28 ( $P<0,01$ ) и 1,37 ( $P<0,01$ ) раза, соответственно. Как видно из приведенных данных дилатация левого желудочка у больных с диабетической нефропатией более выражена, чем при другой этиологии. Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка и межжелудочковой перегородки в 1,34 ( $P<0,05$ ) и 1,35 ( $P<0,05$ ) раза у больных с недиабетической, в 1,46 ( $P<0,01$ ) и 1,49 ( $P<0,01$ ) раза – с диабетической нефропатией, относительно значений практически здоровых лиц. Изменения показателей ФВ и ФУ в обеих группах существенно не отличались от нормативных величин.

В то же время мы наблюдали значительное увеличение показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС, особенно у больных с диабетической нефропатией. Так, вышеперечисленные параметры у больных с ХБП без ДН если превышали нормативные значения в 2,15 ( $P<0,001$ ); 2,31 ( $P<0,001$ ) и 1,48 ( $P<0,05$ ) раза, то у больных с ХБП и ДН – это увеличение составило в 2,27 ( $P<0,001$ ); 2,41 ( $P<0,001$ ) и 1,57 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно.

Следовательно, структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии существенно изменяются. Более выражено это проявляется у пациентов с диабетической нефропатией.

Анализ структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии в зависимости от выраженности альбуминурии показал отсутствие зависимости показателей КДР и КСР от степени альбуминурии (табл. 4.10). У больных ХБП без ДН с нормо-, микро- и макроальбуминурией значения КДР возрастили до  $46,2 \pm 1,21$ ;  $47,1 \pm 3,27$  и  $49,3 \pm 3,42$  мм при значении этих показателей у практически здоровых лиц  $43,1 \pm 1,18$  мм. Эти значения у пациентов с диабетической нефропатией проявлялись более выражено и составили  $51,3 \pm 3,17$ ;  $52,1 \pm 3,81$  и  $53,4 \pm 3,85$  мм, соответственно. Такая же динамика изменений была выявлена и при исследовании показателя КДР. Более выраженные изменения были выявлены при исследовании КДО, значения которого возрастили до  $141,6 \pm 7,31$ ;  $146,4 \pm 8,32$  и  $152,5 \pm 9,21$  мл соответственно нормо-, микро и макроальбуминурии, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $122,1 \pm 5,12$  мл, т.е. более выраженное повышение было характерно для больных с макроальбуминурией. Значения КСО повышались до  $52,2 \pm 5,23$ ;  $55,3 \pm 6,38$  и  $58,1 \pm 6,23$  мл при значении этого показателя у контрольной группы  $43,6 \pm 4,75$  мл. У больных с ДН значения КДО и КСО возросли более выражено, составляя  $152,2 \pm 9,36$ ;  $157,4 \pm 11,41$  и  $163,7 \pm 12,23$  мл для КДО,  $56,3 \pm 8,21$ ;  $61,3 \pm 9,11$  и  $64,7 \pm 10,35$  мл – для КСО, соответственно при нормо-, микро- и макроальбуминурии. Полученные результаты свидетельствуют о зависимости выраженности дилатации левого желудочка от степени альбуминурии.

Изменения показателей УО возрастили до  $89,4 \pm 5,26$ ;  $91,1 \pm 6,11$  и  $93,1 \pm 6,48$  мл у пациентов с НДН, до  $95,9 \pm 6,54$ ;  $96,1 \pm 7,46$  и  $98,1 \pm 6,5$  мл – у больных с ДН в зависимости от нормо-, микро- и макроальбуминурии, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $78,5 \pm 5,16$  мл (рис. 4.6 а и б). В то же время ФВ у больных с нефропатией различного генеза имел тенденцию к снижению, особенно у пациентов с диабетической нефропатией по мере усугубления альбуминурии.

Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка у больных с недиабетической нефропатией в зависимости от нормо-, микро- и макроальбуминурии до  $10,8 \pm 1,12$ ;  $11,4 \pm 1,22$  и  $12,1 \pm 1,34$  мм и межжелудочковой перегородки до  $11,2 \pm 1,24$ ;  $11,9 \pm 1,35$  и  $12,4 \pm 1,48$  мм, соответственно, при значении этих показателей у практически здоровых лиц  $8,6 \pm 0,73$  и  $8,7 \pm 0,81$  мм (рис. 4.7А).

У больных с диабетической нефропатией в зависимости от нормо-, микро- и макроальбуминурии до  $11,9 \pm 1,12$ ;  $12,7 \pm 1,45$  и  $12,9 \pm 1,63$  мм и межжелудочковой перегородки до  $12,7 \pm 1,27$ ;  $13,1 \pm 1,52$  и  $13,4 \pm 1,32$  мм, соответственно (рис. 4.7Б).

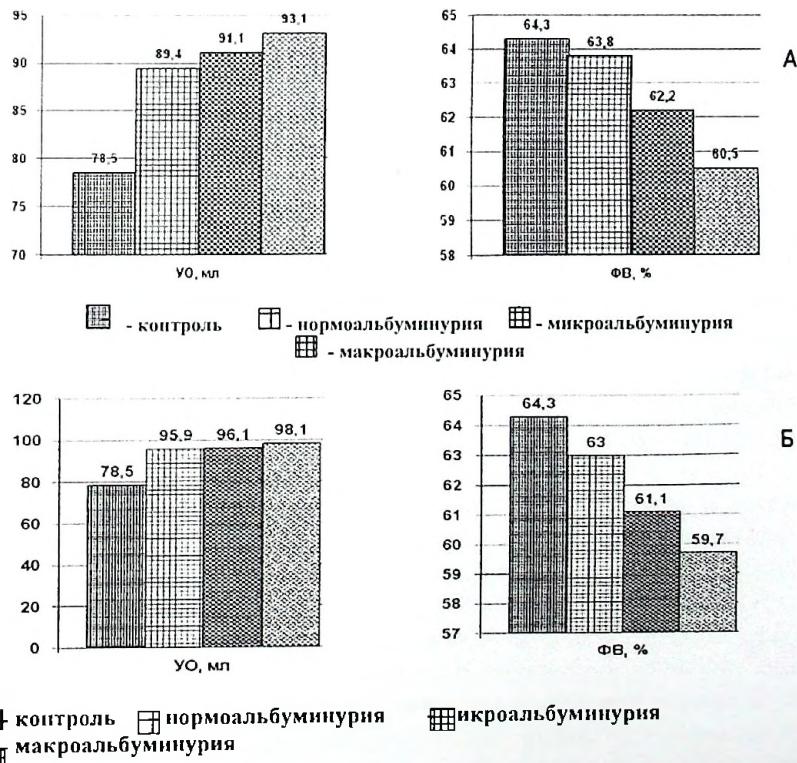
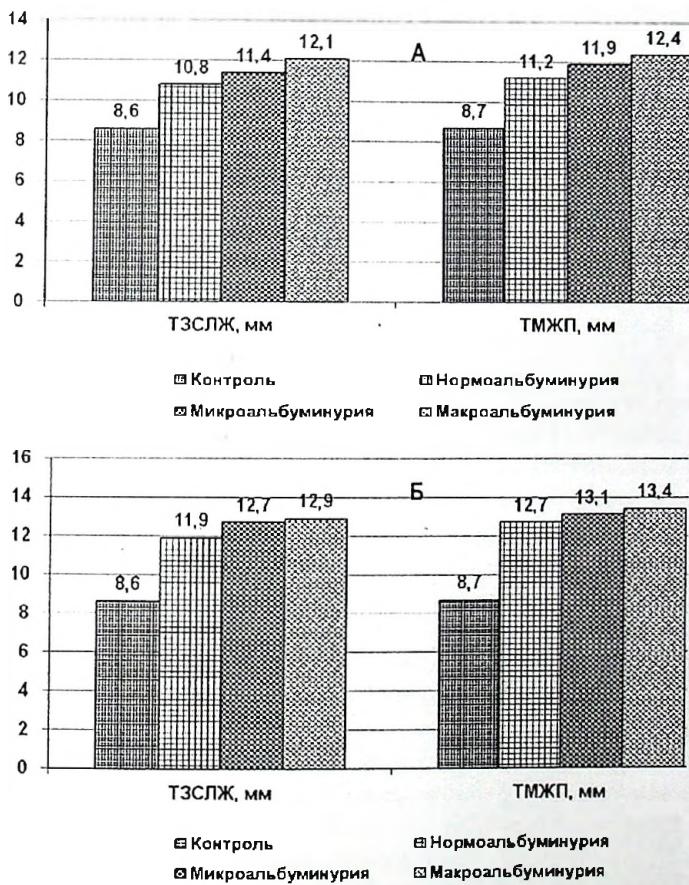


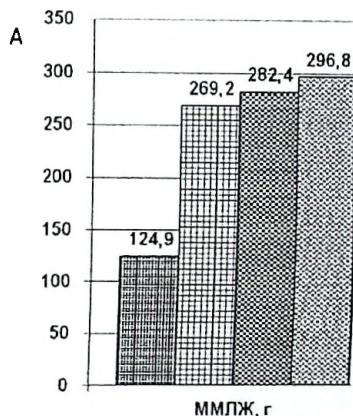
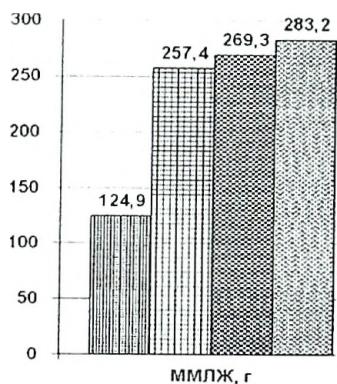
Рис. 4.6. Изменение показателей УО и ФВ у больных с недиабетической (А) и диабетической (Б) нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии



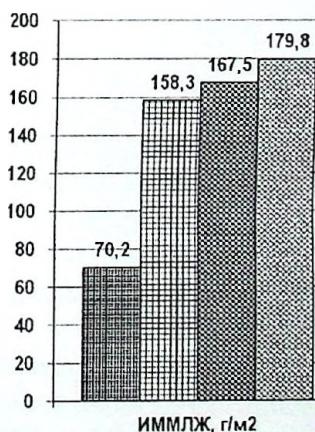
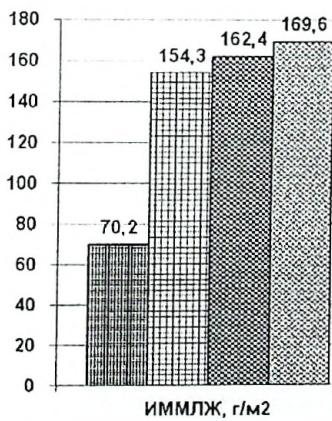
**Рис. 4.7. Изменение показателей ТЗСЛЖ и ТМЖП у больных с недиабетической (А) и диабетической (Б) нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии**

Это приводило к прогрессивному увеличению ММЛЖ у больных с недиабетической нефропатией до  $257,4 \pm 36,21$ ;  $269,3 \pm 42,74$  и  $283,2 \pm 44,51$  г, при диабетической нефропатии – до  $269,2 \pm 40,54$ ;  $282,4 \pm 45,64$  и  $296,8 \pm 48,32$  г, соответственно группам

с нормо-, микро- и макроальбуминурией, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $124,9 \pm 15,36$  г (рис. 4.8А).



■ - контроль   □ - нормоальбуминурия   ■ - микроальбуминурия   ▨ - макроальбуминурия



■ - контроль   □ - нормоальбуминурия   ■ - микроальбуминурия   ▨ - макроальбуминурия

*Рис. 4.8. Изменение показателей ММЛЖ (А) и ИММЛЖ (Б) у больных с недиабетической (НДН) и диабетической (ДН) нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии*

Соответственно этому повышался и ИММЛЖ в зависимости от выраженности альбуминурии, особенно у больных диабетической этиологией. Так, если у больных с недиабетической нефропатией ИММЛЖ прогрессивно возрастал до  $154,3 \pm 18,46$ ;  $162,4 \pm 21,62$  и  $169,6 \pm 25,21$  г/м<sup>2</sup>, то у пациентов с диабетической нефропатией он возрастал до  $158,3 \pm 22,31$ ;  $167,5 \pm 25,43$  и  $179,8 \pm 28,23$  г/м<sup>2</sup>, соответственно в группах больных с нормо-, микро- и макроальбуминурией, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $70,2 \pm 11,21$  г/м<sup>2</sup>.

Как видно из приведенных данных, эхогеометрические показатели сердца больных с нефропатией различного генеза зависели от выраженности альбуминурии.

В результате прогрессирования АГ сердце претерпевает ряд изменений, связанных с ремоделированием, что связано с гипертрофией и увеличением массы миокарда ЛЖ, нарушением его систолической и диастолической функции, что служит самостоятельным предиктором неблагоприятного течения заболевания. В настоящее время под ремоделированием сердца подразумеваются комплекс структурных изменений, включающих как поврежденные, так и неповрежденные участки миокарда. ММЛЖ является одним из важных показателей ремоделирования. Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> и более у женщин. В наших исследованиях все больных ХБП недиабетической и диабетической этиологии имели ГЛЖ, однако отличались по типу и выраженности гипертрофии.

Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле: ОТС = 2 ЗСЛЖ/КДР. Нормальной геометрией ЛЖ считали ОТС < 45 при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС > 45 и нормальном ИММЛЖ, концентрическую ГЛЖ диагностировали при ОТС > 45 и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС < 45 и увеличенном ИММЛЖ.

Проведенные исследования показали, что у больных с ХБП в основном выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ (табл. 4.11). Больных с нормальной геометрией сердца не выявлено. Из 112 больных ХБП недиабетической этиологии у 76 (67,9%) выявлен концентрический, у 25 (22,3%) – эксцентрический и у 11

(9,8%) – концентрическое ремоделирование. В то же время у больных ХБП с диабетической этиологией частота концентрического типа ГЛЖ возросла до 76%, выявляясь у 80 больных, что в 1,05 раза чаще, чем у пациентов ХБП без ДН. Частота эксцентрического типа ГЛЖ снизилась до 16%, выявляясь у 17 больных, что в 1,37 раза реже, чем у пациентов без диабетической нефропатии. Концентрическое ремоделирование выявлено у 8 (8%) больных ХБП с ДН. Частота встречаемости данного типа ГЛЖ приблизительно одинакова в обеих группах обследованных больных.

Таблица 4.11

**Частота встречаемости типов ГЛЖ у больных ХБП различной этиологии**

Типы ГЛЖ	ХБП без ДН, n=112 (абс)		ХБП с ДН, n=105(абс)	
	абс	%	абс	%
Нормальная геометрия ЛЖ, %	0	0	0	0
Концентрический тип ГЛЖ, %	76	67,9	80	76,2
Эксцентрический тип ГЛЖ, %	25	22,3	17	16,2
Концентрическое ремоделирование, %	11	9,8	8	7,6

Таким образом, очевидно, что у больных с ХБП не зависимо от этиологии чаще выявляется концентрический тип ГЛЖ, однако частота их несколько выше (1,05 раза) у пациентов с диабетической нефропатией. Эксцентрический тип ГЛЖ более характерен для больных ХБП недиабетической этиологии, так как выявляется в 1,47 раза чаще, чем при диабетической. Согласно данным литературы [144, 145, 192, 283, 295], протеинурия сочетается с ГЛЖ. При этом развитие почечной недостаточности у больных СД ассоциируется с максимальной гипертрофией МЖП. В связи с этим авторы делают заключение, что независимое от артериального давления увеличение массы миокарда ЛЖ может способствовать увеличению кардиальной заболеваемости и летальности у нормотензивных больных СД 2-го типа и ДН. Среди причин формирования ГЛЖ наряду с гемодинамическими факторами (повышение АД, увеличение преднагрузки) рассматривается и ряд других: гиперинсулинемия, генетические факторы, активация симпатической нервной системы и РААС. Последняя обеспечивает кардион-

реперные взаимодействия, как в норме, так и при патологии, изменение ее определяет прогрессирование ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани.

Выявление многочисленных корреляционных взаимодействий между показателями СМАД и эхогеометрией сердца привело нас к выводу, что, вероятно, тип суточного профиля АД может способствовать к формированию определенного типа ГЛЖ и ДДЛЖ. Для подтверждения данного предположения мы у больных с ХБП без ДН вновь рассмотрели показатели эхогеометрии сердца в зависимости от скорости снижения ночного АД (табл. 5.5). В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР имели лишь тенденцию к увеличению у больных с non-dipper, тогда как у пациентов группы night-peaker эти значения статистически значимо превышали контрольные параметры в 1,16 раза ( $P<0,05$ ). Значения КСР возрастали в 1,19 ( $P<0,05$ ) и 1,27 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker. Значения КДО возрастали более выраженно – в 1,18 ( $P<0,001$ ) и 1,26 ( $P<0,001$ ) раза соответственно группам, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка, особенно у больных с night-peaker. В то же время значения КСО достоверно возрастали в 1,31 раза лишь у больных с night-peaker ( $P<0,05$ ).

Таблица 5.5

**Показатели эхогеометрии ЛЖ в зависимости от СНС АД у больных ХБП недиабетической этиологии**

Параметры	Контроль, $n=25$	Non-dipper, $n=78$	Night-peaker, $n=34$
КДР, мм	$43,1\pm1,18$	$46,3\pm3,26$	$49,8\pm3,54$
КСР, мм	$31,2\pm1,14$	$37,3\pm3,12$	$39,6\pm3,38^*$
КДО, мл	$122,1\pm5,12$	$144,6\pm7,37^*$	$153,4\pm9,32^{**}$
КСО, мл	$43,6\pm4,75$	$53,1\pm5,27$	$57,3\pm6,72$
УО, мл	$78,5\pm5,16$	$90,5\pm5,65$	$94,1\pm6,21$
ФВ, %	$64,3\pm4,12$	$62,3\pm5,21$	$60,6\pm6,19$
ТЗСЛЖ, мм	$8,6\pm0,73$	$10,9\pm1,13^*$	$12,1\pm1,47^*$
ТМДКГ, мм	$8,7\pm0,81$	$11,2\pm1,23^*$	$12,3\pm1,57^*$
ММЛЖ, г	$124,9\pm15,36$	$261,2\pm41,37^{**}$	$276,5\pm43,77^{**}$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$70,2\pm11,21$	$156,3\pm21,73^{***}$	$168,5\pm23,25^{***}$
OTC %	$0,35\pm0,05$	$0,51\pm0,06^*$	$0,53\pm0,08$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы ( $* - P<0,05$ , \*\* -  $P<0,01$  \*\*\* -  $P<0,001$ )

Значения УО имели тенденцию к увеличению, ФВ – тенденцию к снижению, особенно у пациентов с night-peaker. Значения ТЭСЛЖ и ТМЖП статистически значимо возрастили в 1,27 и 1,29 у пациентов с non-dipper, в 1,41 и 1,42 раза – у пациентов с night-peaker. Наибольшие изменения были характерны для показателей ММЛЖ и ИММЛЖ, значения которых превысили нормативные значения в 2,09 и 2,22 раза у больных с non-dipper, в 2,21 и 2,4 раза у пациентов с night-peaker. При этом значения ОТС превышали показатели нормы в 1,45 и 1,52 раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker.

Как видно из приведенных данных, у больных ХБП без ДН эхогеометрические показатели сердца изменялись более выражено у больных night-peaker, чем у пациентов non-dipper.

Изменения эхогеометрических показателей сердца у больных ХБП с ДН носили более выраженный характер (табл. 5.6).

В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР у больных с non-dipper статистически значимо возрастают в 1,19 ( $P<0.05$ ) раза, тогда как у пациентов группы night-peaker это повышение составило 1,24 ( $P<0.001$ ), что несколько выше значений предыдущей группы.

Таблица 5.6

**Показатели эхогеометрии ЛЖ в зависимости от СНС АД у больных ХБП диабетической этиологии**

Параметры	Контроль, n=25	Non-dipper, n=57	Night-peaker, n=48
КДР, мм	43,1±1,18	51,3±3,21*	53,6±3,84*
КСР, мм	31,2±1,14	41,3±3,18**	43,6±3,58**
КДО, мл	122,1±5,12	151,6±10,35*	163,9±12,32**
КСО, мл	43,6±4,75	56,1±9,24	63,8±10,67
УО, мл	78,5±5,16	94,2±7,65	98,1±7,12*
ФВ, %	64,3±4,12	62,1±5,42	59,6±6,19
ТЭСЛЖ, мм	8,6±0,73	12,1±1,17*	12,9±1,56*
ТМЖП, мм	8,7±0,81	12,6±1,35*	13,4±1,27**
ММЛЖ, г	124,9±15,36	278,6±45,94**	289,9±48,27**
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	70,2±11,21	162,5±24,20***	178,1±28,12***
ОТС %	0,35±0,05	0,52±0,08	0,55±0,10

Примечание: \* - различия относительно контрольной группы значимы (\* -  $P<0,05$ , \*\* -  $P<0,01$  \*\*\* -  $P<0,001$ )

Значения КСР возрастали в 1,32 ( $P<0,001$ ) и 1,4 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker. Значения КДО возрастали более выражено – в 1,24 ( $P<0,001$ ) и 1,34 ( $P<0,001$ ) раза соответственно группам, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка, особенно у больных с night-peaker. В то же время значения КСО достоверно возрастали в 1,46 ( $P<0,05$ ) раза лишь у больных с night-peaker.

Значения УО имели тенденцию к увеличению у пациентов с non-dipper, тогда как у пациентов с night-peaker эти значения статистически значимо отличались в 1,25 ( $P<0,05$ ) раза, а ФВ в обеих группах имела лишь тенденцию к снижению. Значения ТЗСЛЖ и ТМЖП статистически значимо возрастали в 1,41 ( $P<0,01$ ) и 1,45 ( $P<0,05$ ) у пациентов с non-dipper, в 1,5 ( $P<0,001$ ) и 1,54 ( $P<0,01$ ) раза – у пациентов с night-peaker. Наибольшие изменения были характерны для показателей ММЛЖ и ИММЛЖ, значения которых превысили нормативные значения в 2,23 ( $P<0,001$ ) и 2,31 ( $P<0,001$ ) раза у больных с non-dipper, в 2,32 ( $P<0,001$ ) и 2,54 ( $P<0,001$ ) раза у пациентов с night-peaker. При этом значения ОТС превышали показатели нормы в 1,48 ( $P<0,05$ ) и 1,57 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker.

Как видно из приведенных данных, у больных ХБП с ДН эхогеометрические показатели сердца изменялись более выражено у больных night-peaker, чем у пациентов non-dipper. При этом более выраженные изменения эхогеометрических показателей сердца были характерны для больных с диабетической нефропатией, чем без нее.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше собственные данные подтверждают мнение тех авторов, которые считают, что состояние больных с патологией почек определяется как первичной почечной патологией, так и степенью поражения сердечно-сосудистой системы [8, 22, 34, 35]. Однако в большинстве исследований состояние сердечно-сосудистой системы изучалось у больных с тяжелой почечной недостаточностью [18, 25, 35 и др.]. С клинической точки зрения наиболее целесообразным является изучение кардиальной патологии при заболеваниях почек без выраженного нарушения их функции, так как именно тогда имеется реальная возможность эту патологию предотвратить или корректировать.

Проблема кардиоренальных взаимоотношений одна из ключевых в кардиологии и нефрологии. Достижения в одной из этих областей оказываются полезными для другой [34]. Крупномасштабные популяционные исследования, проведенные в разных странах за последние десятилетия, выявили широкую распространенность хронических прогрессирующих заболеваний почек в общей популяции [35, 38], неизбежным следствием чего является непрерывное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Имея неуклонно прогрессирующее течение, хронические заболевания почек приводят в конечном итоге к терминальной почечной недостаточности (ТХПН) и необходимости проведения заместительной терапии - гемодиализа, перitoneального диализа, трансплантации почек. Рост числа больных с ТХПН в России равняется 11,6% в год, а в мире этот показатель составляет около 7% (Томилина Н. А., 2005). Однако выживаемость и качество жизни больных на заместительной терапии зависят не только от дорогостоящих диализных и трансплантационных технологий, но и от состояния сердечно-сосудистой системы [36].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью [8, 19]. Так, распространенность артериальной гипертензии (АГ), как важнейшего фак-

тора риска ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), при хронических заболеваниях почек (ХЗП) составляет 87-90%, в то время как в общей популяции представленность АГ менее 40%. По крайней мере 35% пациентов с почечной патологией на момент обращения к нефрологу имеют различные проявления ИБС в анамнезе (инфаркт миокарда или стенокардию). Распространенность ГЛЖ растет по мере снижения функции почек, достигая 75% к моменту диализа [22]. Наличие ИБС на старте заместительной терапии увеличивает риск смерти на гемодиализе на 45%, а сердечной недостаточности - на 93% [29].

В большинстве выполненных исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у нефрологических больных изучались на преддиализных и диализных стадиях почечной недостаточности [8, 199]. Однако механизмы формирования кардиоваскулярной патологии при сохранной функции почек или при умеренной почечной дисфункции во многом остаются неясными. Широко дискутируется также вопрос, на каком же уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) резко возрастает частота сердечно-сосудистой патологии [8, 28, 68]. Выяснение указанных аспектов согласуется с обозначенным в Национальном проекте приоритетом по развитию профилактического направления здравоохранения и изысканию подходов к ранней диагностике социально значимой патологии в рамках дополнительной диспансеризации трудоспособного контингента.

Ключевым звеном кардиоренальных взаимоотношений является артериальная гипертензия и механизмы, лежащие в основе ее формирования и воздействия на организм в целом. По данным разных авторов артериальная гипертензия развивается от 30% до 90% случаев заболеваний почек (в зависимости от нозологии почечного процесса и стадии почечной недостаточности) [19], что получило свое подтверждение и в нашем исследовании. Особенностью артериальной гипертензии больных с хроническими заболеваниями почек без выраженного нарушения их функции было высокое систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, и умеренное повышение пульсового давления. Особенностью же артериальной гипертензии больных с терминальной почечной недостаточностью является, главным образом, высокое САД при нормальном или сниженном ДАД, результатом чего является повышенное пульсовое давление, являющееся независимым предиктором поражения сердца [57]. Низкое диастолическое давление является отражением

далеко зашедших процессов ремоделирования сосудистой системы [59].

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Почти 97% всех случаев диабета составляет СД 2 типа. Сахарный диабет – это болезнь с высоким риском сосудистых заболеваний, особенно крупных сосудов. Инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов являются причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2, чем классическая триада – нефропатия, нейропатия и ретинопатия, хотя опасность этих заболеваний также очень высока [Джеллингер П., 2004]. ИБС регистрируется у 23-36% больных, ИМ – у 5-11%, нарушения мозгового кровообращения в 9-24% случаев, инсульт – у 3-17%, макроангиопатия нижних конечностей – у 6-62% больных [50].

Причиной такой высокой распространенности сердечно-сосудистых осложнений и летальности от них является сочетание нескольких ФР быстрого развития и прогрессирования атеросклероза. В литературе описано больше 150 различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главными факторами риска макроангиопатий при СД 2, по данным литературы, являются гипертония, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, эндотелиальная дисфункция и воспалительная реакция сосудистой стенки. Все факторы риска на фоне гипергликемии приобретают большую атерогенность.

По современным представлениям, ключевую роль в прогрессировании нефропатий играет патологическая активация РААС в ответ на иммунновоспалительное поражение ткани почек и их ишемию. Повышение концентрации ангиотензина II (АТII) в крови и непосредственно в ткани почек связано с целым комплексом неблагоприятных воздействий: повышением системного АД, развитием внутрипочечной гипертонии, усилением протеинурии, задержкой натрия в организме, подавлением оксида азота в крови, непосредственной активацией клубочкового матрикса и стимуляцией процессор пролиферации в ней и т.д., т.е. прогрессированием процессов склерозирования в почечной ткани. Представление о гемодинамической модели прогрессирования нефропатий привело к заключению о том, что не перфузия и гиперфильтрация сами по себе ответственны за нарастание склерозирования в почечной паренхиме, а тесно связанная с ней интагломулярная гипертензия, связанная

сужением афферентной артериолы. Последствием сужения афферентной артериолы почек является повышение внутривеночного давления и далее системного АД. Спазм эффеरентной артериолы, определяющей увеличение градиента почечного транскапиллярного давления, происходит под влиянием локально-почечного АТII, являющегося и мощным фактором роста, способствующим склерозированию органа. Доказана роль локально-почечного АТII в развитии и увеличении протеинурии: прямо действуя на структуры клубочкового фильтра, АТ II увеличивает его проницаемость для белков и макромолекул. Активация АТ II, как известно, происходит после запуска РААС.

По мнению Г. В. Волгиной, артериальная гипертензия является основным пусковым механизмом развития ГЛЖ на начальных стадиях ХПН [8]. В последующем по мере прогрессирования почечной дисфункции на развитие ГЛЖ начинают оказывать воздействие и другие факторы, такие как гипоальбуминемия, анемия [56], нарушение фосфорно-кальциевого обмена, дефицит активного метаболита витамина D3 и синдром хронического воспаления [11].

Частота АГ при ХПН колеблется в пределах 30-85%. Высокий уровень АД, в том числе диастолического, отсутствие его снижения ночью, быстрый и значительный подъем, чрезмерные колебания в течение суток являются неблагоприятными прогностическими признаками с точки зрения прогрессирования ХПН и развития осложнений АГ.

Стойкая диастолическая АД довольно быстро приводит к формированию ГЛЖ и развитию дисфункции. Сердечная недостаточность особенно часто развивается при тяжелой почечной гипертензии, являясь по частоте второй причиной смерти больных ГН после ХПН.

В этой связи суточной мониторирование АД в нефрологии может оказаться весьма важным исследованием для оценки тяжести АГ и ее суточных колебаний, подбора адекватного гипотензивного лечения, оценки его эффективности или рефрактерности.

Для определения прогноза дальнейшего прогрессирования патологии почек и определения роли АД в этом процессе немаловажную роль играет исходная степень ХПН и величина протеинурии. Эта зависимость четко продемонстрирована в исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease). У больных с исходной СКФ менее 25 мл/мин жесткий контроль АД не успевал су-

щественно затормозить приближение терминальной ХПН; у больных с СКФ от 25 до 55 мл/мин жесткий контроль АД (<130/80 мм.рт.ст.) вызывал транзиторное ухудшение фильтрационной функции почек в течение первых 4 мес лечения с последующей стабилизацией процесса и замедлением прогрессирования ХПН на 30% в течение следующих 3 лет наблюдения.

Традиционные разовые измерения не всегда отражают истинное АД, оставляя открытым вопрос о корректности диагностики повышения АД (например, у значительного числа пациентов при посещении врача АД может оказаться на 30-40 мм рт. ст. выше, чем при измерении дома), не дают представления о суточной кривой АД и не позволяют полностью оценить антигипертензивную эффективность препаратов. Длительная регистрация АД в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности: результаты суточного мониторирования АД точнее отражают тяжесть АГ и ее прогноз [10, 13, 42].

Вышеизложенная актуальность послужила основанием для проведения настоящего исследования. Для выяснения особенностей течения и кардиorenальных взаимоотношений у больных с диабетической нефропатией нами были обследованы 112 больных с нефропатией недиабетической этиологии (ХБП без ДН) и 105 больных с нефропатией диабетической этиологии (ХБП с ДН). Средний возраст обследованных лиц контрольной группы составил  $39,8 \pm 4,48$  лет, в группе больных с ХБП без ДН –  $45,4 \pm 5,53$  лет, а в группе больных с ХБП с ДН –  $52,6 \pm 5,88$  лет. Как видно из представленного материала, развитие ДН было характерно для лиц более пожилого возраста. Длительность СД в группе больных ХБП с ДН составил в среднем  $15,3 \pm 3,46$  лет, колебаясь от 12 до 18 лет. Длительность АГ в группах больных с ХБП без ДН в среднем составил  $10,3 \pm 1,37$  лет, у больных с ХБП с ДН –  $12,2 \pm 1,41$  лет, т.е. протекал более продолжительно у больных ХБП с ДН. У всех больных ХБП с и без диабетической нефропатии имелось I-II степень ожирения, так как ИМТ колебался в широких пределах от  $27,5 \text{ кг}/\text{м}^2$  до  $36,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ , особенно у пациентов с ДН.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей обследованных больных показал наличие анемии легкой степени, небольшой лейкоцитоз и высокие значения СОЭ, свидетельствуя о наличие воспалительных процессов в организме обследованных больных. Содержание глюкозы и гликированного гемоглобина ста-

тистически значимо возрастает в 2,22 ( $P<0,001$ ) и 2,18 ( $P<0,001$ ) раза у больных с диабетической этиологией нефропатии относительно нормативных величин, снижение уровень общего белка и альбуминов, повышение общего холестерина, особенно у пациентов с нефропатией диабетической этиологии.

Выявленная нами дислипидемия, согласно данными литературы [62], сопутствует инсулинерезистентности в 88% случаев. Гиперинсулинемия достоверно ассоциирована со специфическими изменениями липопротеинов: повышением уровня Апо-AI в составе липопротеинов, снижением индекса ЛПНП/Апо-В. Если сопоставить эти данные с метаболизмом липидов, то очевидно, что именно такой дисбаланс является наиболее атерогенным. Инсулинерезистентность повышает мобилизацию свободных жирных кислот из жировой ткани, повышая выработку ЛПОНП в печени; дальнейшая регуляция экспрессии липопротеинлипазы в этих условиях приводит к сокращению внутрисосудистого катаболизма богатых триглицеридами ЛПОНП. В результате происходит окончательное повышение содержания триглицеридов, которые действуют как субстрат для переноса холестерина, опосредованного белком, переносящим эфиры холестерина от ЛПВП. Этот процесс благоприятствует выработке ЛПНП и «дефектных», богатых триглицеридами сниженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Действуя однона правлено, эти изменения способствуют усиленному отложению холестерина в артериальной стенке, что способствует атерогенезу.

Функциональное состояние почек в обеих обследованных группах больных значительно страдало: отмечалось увеличение мочевины, особенно креатинина, указывая на развивающуюся азотемию у обследованных больных. Более выражено это проявлялось у больных с нефропатией диабетической этиологии. При этом скорость клубочковой фильтрации снизилась в 2,34 и 2,59 ( $P<0,001$ ) раза в группе больных без и с диабетической нефропатией, выведение альбумина с мочой возросло до  $312,5 \pm 21,87$  мг/г (в 15,78 раза,  $P<0,001$ ) и  $382,3 \pm 25,65$  мг/г (в 19,31 раза,  $P<0,001$ ), соответственно группам. Выявленные изменения были обусловлены нарушением базальной мембранны в почечных клубочках. Признаком ранних стадий нефропатии служила микроальбуминурия (в пределах 30-300 мг/сут), которая в дальнейшем развивается до классического нефро-

тического синдрома, характеризующегося высокой протеинурией, гипоальбуминемией и отёками.

Важными, с практической точки зрения, представляются полученные нами данные о самостоятельном диагностическом значении МАУ и сниженной СКФ, поскольку они позволяют выявлять группы больных с патогенетически разным поражением почек. Выраженность альбуминурии колебалась в широких пределах от нормоальбуминурии до макроальбуминурии. Нормоальбуминурия ( $ACR < 30$  мг/г) выявлена у 16 и 12% обследованных, микроальбуминурия ( $ACR = 30\text{--}299$  мг/г) – у 38 и 30%, макроальбуминурия ( $ACR \geq 300$  мг/г) – у 46 и 58% больных без и с диабетической нефропатией.

Эти результаты согласуются с активно обсуждаемой в последние годы концепцией протеинурического и непротеинурического пути повреждения почек [16, 148, 200]. Представления о двух независимых путях нарушения функционального состояния почек являются собой смену парадигмы о строгой стадийности развития ДН, включающей гиперфильтрацию, микроальбуминурическую стадию без снижения СКФ, протеинурическую стадию со снижением СКФ, почечную недостаточность [16, 36, 36]. Традиционный взгляд не предполагает снижение СКФ на допротеинурической стадии. Однако результаты исследований, свидетельствуют о различных, не связанных друг с другом, механизмах развития нефропатии: возможности развития макроальбуминурии при нормальной СКФ и, наоборот, снижения СКФ  $< 60$  мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  при нормоальбуминурии [83, 78].

Развитие почечной недостаточности в отсутствие альбуминурии и ретинопатии у больных с СД 2-го типа также продемонстрировано в популяционном исследовании NHANES III [109]. У пациентов с СД 2-го типа с нормоальбуминурией (возраст 60–79 лет) частота выявления СКФ  $< 30$  мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  составила 34%, а СКФ 30–60 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  – 47%. При интерпретации данных этого исследования следует подчеркнуть, что терапия блокаторами РААС не принималась во внимание.

В популяции потомков участников Фрамингемского исследования обнаружена диссоциация между сниженной СКФ и МАУ, но каждый из этих показателей был предиктором неблагоприятного прогноза ССЗ [12].

МАУ является общепризнанным маркером генерализованной дисфункции эндотелия, свидетельствует о структурно-функциональном нарушении клубочкового аппарата почек [27, 28]. Патогенез неальбуминурического пути развития нефропатии остается неясным. В отсутствие морфологических данных многие гипотезы не находят своего подтверждения. В частности, предполагалось, что снижение СКФ у пациентов с нормоальбуминурией развивается вследствие атеросклеротического поражения внутрипочечных артерий, в отличие от хорошо известной гломерулопатии у больных со сниженной СКФ в сочетании с альбуминурией. Однако в исследовании с использованием дуплексного сканирования почечных артерий показано, что нормоальбуминурическое снижение СКФ у больных с СД 2-го типа не связано с изменением индекса резистентности почечных артерий и внутрипочечной васкулопатией [20].

Следовательно, у больных с ХБП различной этиологии отмечаются нарушения липидного обмена, определяя высокую частоту развития ожирения и гиперхолестеринемии; развитие анемического синдрома и высокая экскреция альбуминов, которые на фоне замедления синтетических процессов определяют гипопротеинемию и гипоальбуминемию. Высокий уровень гликированного гемоглобина у данной группы больных еще больше усугубляет имеющуюся гематическую гипоксию, обусловливая развитие энергетического дефицита в клетках. С одной стороны, это может быть связано с постоянной экскрецией глюкозы и белка, что приводит к склерозированию клубочной, еще больше усугубляя нарушение азотовыделительной функции почек. Вместе с тем следует сказать, что почки, несмотря на небольшую массу, потребляют больше кислорода, чем другие ткани, поэтому даже небольшое снижение перфузии кислорода может вызвать энергодефицит, замедляя работу почечных канальцев.

Рядом авторов отмечен чрезвычайная актуальность проблемы атеросклероза у больных с нарушением функции почек. У больных с додиализной ХПН (средний возраст  $46\pm15$  лет) частота «доклинической» бессимптомной стадии атеросклероза почти в 3 раза превышала частоту его клинических проявлений. Независимыми факторами развития доклинической стадии атеросклероза выступили снижение СКФ и повышение креатинина крови [22, 27].

В исследуемой нами группе больных в ремиссии хронических нефропатий и без выраженного нарушения функции почек, гиперлипидемия

связана, по-видимому, с сопутствующей диспротеинемией, характерной для хронических заболеваний почек. Наблюдающиеся даже при ремиссии почечного заболевания умеренные нарушения белкового и липидного обменов, конечно же, усугубляются при обострении нефропатии, запуская, таким образом, механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Большинство авторов сходятся во мнении о существовании нескольких механизмов, обуславливающих наличие связи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [11, 13, 27]. Согласно данным литературы [17, 28], хроническая гиперинсулинемия, как проявление тканевой инсулинорезистентности, способствует задержке в организме натрия путем ускорения его реабсорбции, что приводит к увеличению объема жидкости и общего периферического сосудистого сопротивления. Повышение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ -АТФ-азы, и  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы под непосредственным воздействием инсулина вызывает увеличение содержания внутриклеточного натрия и кальция, что способствует вазоконстрикции гладкой мускулатуры сосудов. При этом усиливается и чувствительность сосудов к прессорным агентам, таким как адреналин и ангиотензин, приводя к формированию кардио-рениального синдрома. Одним из проявлений кардиоренальных взаимоотношений являются циркадные изменения АД. Для выяснения их мы обследовали уровень среднесуточных АД и их вариабельность в различных группах больных.

АД, как и всем физиологическим параметрам организма, свойственны колебания (вариабельность) в течение различных периодов времени. Наиболее часто рассчитывается вариабельность АД как стандартное отклонение от средней или коэффициент вариабельности средней за сутки, день и ночь. Вариабельность считается повышенной, если она превышает нормальные показатели хотя бы за один период времени. Высокая вариабельность АД наблюдается у 75% больных ГБ. Роль этого фактора в развитии поражения органов-мишеней в настоящее время изучается. Данные ряда исследований последних лет свидетельствуют о тесной положительной корреляции вариабельности АД с ММЛЖ, уровнем креатинина сыворотки и степенью изменений глазного дна, обусловленных АГ [27].

Таким образом, имеются основания для гипотезы о том, что неблагоприятное влияние на состояние органов-мишеней оказывает не только повышенное АД, но и АД, характеризующееся высокой вариабельностью [39].

Результаты исследования циркадного ритма АД при помощи СМАД показали, что для больных с умеренной гипертензией, при всех исследуемых формах нефропатий, характерно одинаковые значения дневных иочных САД, ДАД и срАД. При этом значения САД в течение дня колебались в широких пределах, способствуя увеличению вариабельности данного показателя в 1,36 ( $P<0,001$ ) и 1,41 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно относительно колебаний практически здоровых лиц. Существенных различий в вариабельности САД в исследуемых группах мы не наблюдали. Такая же динамика нами была выявлена и в средних значениях ДАД день, значения которого достоверно возрастали относительно нормативных величин. В то же время вариабельность ДАД день достоверно возрастала лишь у больных с ДН. Наибольшие изменения АД нами были выявлены в очное время суток. Так, средние значения очного САД возросли в 1,25 ( $P<0,001$ ) и 1,34 ( $P<0,001$ ) раза у больных с недиабетической и диабетической нефропатией. Ночные колебания САД были в широких пределах, что привело к повышению вариабельности очного САД в 1,46 ( $P<0,001$ ) и 1,58 ( $P<0,001$ ) раза, ДАД – в 1,26 ( $P<0,01$ ) и 1,34 ( $P<0,01$ ) раза. Причем, ночные колебания ДАД были значительно выше.

Интересно было сравнить степень очного снижения АД у больных с нефропатиями различной этиологии. Проведенные нами исследования показали значительное снижение СНС ср АД у обследованных больных. Если у больных с ХБП недиабетической этиологии это снижение составило в 3,29 ( $P<0,001$ ) раза, то у больных с диабетической этиологией – в 7,1 ( $P<0,001$ ) раза относительно значений практически здоровых лиц и в 2,16 ( $P<0,001$ ) раза – по сравнению с показателями больных недиабетической нефропатией. При этом СНС САД снизился в 3,03 ( $P<0,001$ ) и 5,62 ( $P<0,001$ ) раза, относительно нормативных величин и в 1,86 ( $P<0,001$ ) раза – по сравнению с показателями группы больных без ДН. Такая же динамика была отмечена и в снижении очного ДАД: данный показатель был достоверно ниже нормативных величин в 3,13 ( $P<0,001$ ) и 10 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно обеим исследованным группам.

Причем у больных с ДН данный показатель был ниже значений больных с недиабетической нефропатией в 3,2 ( $P<0,001$ ) раза.

Таким образом, проведенные исследования показали, СНС АД у больных с диабетической нефропатией значительно ниже нормативных и больных с недиабетической нефропатией. Это указывает риск развития артериальной гипертонии с развитием инсульта или ишемии коронарных или мозговых сосудов. Полученные данные диктуют необходимость внимательного контроля и снижения АД в ночное время для предупреждения осложнений.

Вместе с тем представляло интерес изучение циркадного ритма АД у больных с недиабетической нефропатией в зависимости от уровня альбуминурии. Так, если дневное и ночное САД у больных с нормоальбуминурией статистически значимо возрастал на 14,9 и 23,7%, то у пациентов с макроальбуминурией – на 23,3 и 39%, соответственно. При этом дневное и ночное ДАД у больных нормоальбуминурией также статистически значимо возрастало на 14,7 и 20%, то с макроальбуминурией – на 18,5 и 36%, соответственно дневному и ночному времени суток. Такая же динамика изменений АД в зависимости от уровня альбуминурии была выявлена и у больных с диабетической нефропатией. Однако, эти изменения носили более выраженный характер по сравнению с показателями больных с недиабетической нефропатией. Следует сказать, что вариабельность дневного и ночного САД и ДАД увеличивалась в зависимости от выраженности альбуминурии. Более выражено это проявлялось в ночное время суток.

Степень ночного снижения ср. АД, САД и ДАД у практически здоровых лиц в среднем составляет  $13,5\pm2,28$ ;  $11,8\pm1,87$  и  $15,0\pm2,51\%$ . У пациентов с ДН эти показатели снизились еще более выраженное (в 6,43; 4,92 и 11,54 раза). Полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на отсутствие альбуминурии снижение давления в ночное время суток не наблюдается. По мере увеличения выведения альбуминов с мочой изучаемые показатели еще больше изменяются и у пациентов с макроальбуминурией они переходят в отрицательные значения. Следовательно, СНС давления у пациентов как с недиабетической, так и особенно с диабетической нефропатией, находится в прямой зависимости от выраженности альбуминурии и свидетельствует о важной роли нарушений клубочковой фильтрации в развитии сосудистых осложнений. Видимо, практикующим врачам первичного звена здравоохранения необходимо

димо контролировать альбуминурию для определения риска развития сосудистых катастроф в ночное время у больных с диабетическими нефропатиями.

Согласно литературным данным, выделяют следующие группы больных в зависимости от величины СНС: "Dipper" – пациенты с нормальным (10-22%) снижением АД вочные часы, "Non-dipper" – пациенты с недостаточным ночных падением АД (менее 10%), "Over-dipper" – пациенты с чрезмерным падением (более 22%) давления ночной и "Night-peaker" – лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневные и СНС имеет отрицательные значения [25-27]. Проведенные в этом плане исследования показали, что в группе больных с недиабетической нефропатией 70% пациентов относятся к группе "non-dipper" и 30% больных – с ночной гипертонией – "night-peaker". В то же время у пациентов диабетической нефропатией частота встречаемости больных недостаточным снижением ночных АД составила 54%, а число больных с ночной гипертонией возросла до 46%, что в 1,53 раза относительно значений группы сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о высоком риске развития гипертонических кризов в обеих исследуемых группах, особенно у больных с диабетической нефропатией.

По данным литературы АГ по типу non-dipper больше встречается у больных с вазоренальной гипертонией, при быстропрогрессирующем течении АГ, первичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, классической феохромоцитоме. Если же такие показатели получают на фоне гипотензивной терапии, то это является отражением недостаточного гипотензивного эффекта лечения в ночные часы. Недостаточное или неэффективное снижение давления ночной при условии отсутствия субъективных ощущений у спящего или невозможности контроля АД может приводить к развитию ночных сосудистых катастроф. У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией с таким вариантом суточного профиля АД, относительный риск смерти по причине сосудистых катастроф составляет 6,2 в сравнении с относительным риском у больных суточным ритмом dipper. Считается, что существенное повышение АД в ночное время является плохо контролируемым фактором, оказывающим существенное влияние на прогрессирование почечной патологии в ХПН.

У больных суточным профилем АД по типу night-peaker, наблюдается существенное превосходствоочных показателей АД от дневных, а суточный индекс имеет отрицательное значение. Считается, что это наиболее тяжелый с точки зрения эффективности лечения и прогноза контингент больных и часто встречается при нефрогенных гипертензиях.

Полагают, что в основе такого суточного профиля АГ лежит гиперактивация РААС и симпатической нервной системы в ночное время. Данное мнение подтверждается и в наших исследованиях: ночное повышение АД (суточный профиль - night-peaker) наблюдается чаще у больных с ХБП ДН, где наблюдается наиболее выраженная активация РААС. С другой стороны, наблюдалась гипергликемия и гиперкоагуляция у данной группы больных не позволяет эффективно контролировать ночное АД, что зачастую может привести к сосудистым катастрофам в ночное время.

Резюмируя данные этой части исследований можно констатировать, для нефропатий с АГ были характерны практически одинаковые уровни САД, ДАД и срАД, а также их вариабельности в дневное и ночное время. Такое монотонное повышение АД за сутки, вероятно, является одним из моментов "протекции" от различных осложнений, характерных для эссенциальной гипертонии (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д. встречается при ГБ несравненно больше в сравнении с симптоматической АГ), но является неблагоприятным гемодинамическим моментом в смысле прогрессирования процессов склерозирования в почках и гипертонического ремоделирования сердца.

На прогрессирование нефропатий в ХПН оказывает влияние не только величина АД в абсолютном исчислении, но и продолжительность его повышения в течение суток (индекс времени). Важность этого показателя имеет непосредственное отношение к частоте сердечнососудистых осложнений. Фактически данный показатель отражает процент измерений АД, во время которого зарегистрированы цифры АД, превышающие нормальные значения. За предельно нормальную величину в исследованиях принимают за 25% как систолического, так и для диастолического АД. У пациентов с эссенциальной гипертензией данный показатель обычно превышает 50%. У больных нефропатией мы наблюдали 10-кратное (или более) в сравнении с нормой повышение индексов нагрузки в сравнении со здоровыми лицами.

Процент измерений САД, ДАД, срАД, превышающий нормальные показатели за сутки, а также отдельно для каждого времени суток (день, ночь), который представлен в виде индекса времени (ИВ), показал, что для больных нефропатией с АГ характерно стойкое повышение этого параметра СМАД. Данный показатель значительно превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $P<0.001$ ) во всех группах, особенно с диабетической нефропатией. Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки в ночное время существенно превышает дневные показатели (превышение в 1,86 ( $P<0.001$ ) и 1,38 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно значениям ИВ САД и ДАД).

Следовательно, больные ХБП с АГ, особенно в сочетании с СД, за сутки испытывают монотонное “нагрузку давлением”, что является одним из гемодинамических факторов неблагоприятно действующих на жизненно важные органы, в том числе и почки, что безусловно способствует прогрессированию нефропатий в ХПН.

Как видно из представленных данных, наибольшие изменения СМАД характерны для больных с диабетической нефропатией. Видимо, гиперинсулинемия способствует активации симпатической нервной системы, в результате чего возрастают сердечный выброс и стимулируется вазоконстрикция периферических кровеносных сосудов. Симпатическая стимуляция почек запускает мощный механизм развития артериальной гипертензии – РААС. Исследования показывают, что при сочетании артериальной гипертензии с инсулин резистентностью активность АПФ является достоверно более высокой по сравнению с больными артериальной гипертензией без проявлений инсулинорезистентности. АТII – главный действующий компонент РААС – прямо и косвенно (опосредованно через активацию симпатической нервной системы) повышает давление в клубочковом аппарате, вызывает пролиферацию гладкомышечных стеноук артерий, гипертрофию кардиомиоцитов и нарушает функцию эндотелия, что способствует системной артериальной и венозной вазоконстрикции.

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений при ХПН дали основание рассматривать почечную недостаточность в качестве «васкулопатического состояния», которое под влиянием различных патогенетических механизмов вначале формируется как функциональное расстройство, а затем трансформируется в организическую сердечно-сосудистую патологию [20]. Наиболее частыми ее

клиническими проявлениями являются атеросклероз сосудов и гипертрофия левого желудочка сердца.

По данным A. Levin (2001), частота ГЛЖ у больных уже на додиализной стадии ХПН составляет 25-50%, что существенно превышает таковую в общей популяции, которая по данным Фрамингемского исследования составляет 17-20%. В настоящее время доказано, что ГЛЖ служит независимым и самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, который через ряд метаболических, функциональных и структурных изменений повышает риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, аритмии и внезапной смерти [24, 34].

Развитие ГЛЖ при почечной АГ связывают с влиянием целого ряда факторов, что дает основание говорить о ее "полиэтиологическом" характере [8, 18]. Среди причин формирования ГЛЖ наряду с гемодинамическими факторами (повышение АД, увеличение преднагрузки) рассматривается и ряд других: генетические факторы, активация симпатической нервной и РААС. РААС - ведущая система, обеспечивающая кардиоренальные взаимодействия как в норме, так и при патологии, когда именно ее компонентам принадлежит основная роль в прогрессировании ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани. В связи с этим фармакологическое воздействие на отдельные компоненты РААС в ближайшие годы будет оставаться основой кардио- и нефропротекции [7, 14, 24].

Анализ структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии показали, что значения КДР и, особенно КСР, у больных ХБП без ДН статистически значительно возрастают в 1,12 и 1,24 раза, КДО и КСО – в 1,25 и 1,27 раза. В отличие от них у больных с ХБП на фоне ДН эти показатели возрастили более выражено. Как видно из приведенных данных дилатация левого желудочка у больных с диабетической нефропатией более выражена, чем при другой этиологии. Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка и межжелудочковой перегородки в 1,34 ( $P<0,05$ ) и 1,35 ( $P<0,05$ ) раза у больных с недиабетической, в 1,46 ( $P<0,01$ ) и 1,49 ( $P<0,01$ ) раза – с диабетической нефропатией. Изменения показателей ФВ и УО в обеих группах существенно не отличались от нормативных величин. В то же время мы наблюдали значительное увеличение показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС, особенно у больных с диабетической нефропати-

ей: в 2,27 ( $P<0,001$ ); 2,41 ( $P<0,001$ ) и 1,57 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно. Следовательно, структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии существенно изменяются. Более выражено это проявляется у пациентов с диабетической нефропатией.

Анализ структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями различной этиологии в зависимости от выраженности альбуминурии показал отсутствие зависимости показателей КДР и КСР от степени альбуминурии. Такая же динамика изменений была выявлена и при исследовании показателя КДР. Более выраженные изменения были выявлены при исследовании КДО, значения которого возрастили до  $141,6\pm7,31$ ;  $146,4\pm8,32$  и  $152,5\pm9,21$  мл соответственно нормо-, микро и макроальбуминурии, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $122,1\pm5,12$  мл, т.е. более выраженное повышение было характерно для больных с макроальбуминурией. У больных с ДН значения КДО и КСО возросли более выражено, составляя  $152,2\pm9,36$ ;  $157,4\pm11,41$  и  $163,7\pm12,23$  мл для КДО,  $56,3\pm8,21$ ;  $61,3\pm9,11$  и  $64,7\pm10,35$  мл – для КСО, соответственно при нормо-, микро- и макроальбуминурии. Полученные результаты свидетельствуют о зависимости выраженности дилатации левого желудочка от степени альбуминурии.

Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка у больных с диабетической нефропатией в зависимости от нормо-, микро- и макроальбуминурии до  $11,9\pm1,12$ ;  $12,7\pm1,45$  и  $12,9\pm1,63$  мм и межжелудочковой перегородки до  $12,7\pm1,27$ ;  $13,1\pm1,52$  и  $13,4\pm1,32$  мм, соответственно. Это приводило к прогрессивному увеличению ММЛЖ до  $269,2\pm40,54$ ;  $282,4\pm45,64$  и  $296,8\pm48,32$  г, соответственно группам с нормо-, микро- и макроальбуминурией, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $124,9\pm15,36$  г. Соответственно этому повышался и ИММЛЖ до  $158,3\pm22,31$ ;  $167M,5\pm25,43$  и  $179,8\pm28,23$  г/м<sup>2</sup>, соответственно в группах больных с нормо-, микро- и макроальбуминурией, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $70,2\pm11,21$  г/м<sup>2</sup>.

Вопросы, связанные с типом ремоделирования миокарда левого желудочка при заболеваниях почек, в последнее время широко дискутируются в медицинской прессе и мнения различных авторов о вариантах ремоделирования левого желудочка при ХЗП неоднозначны [28, 32]. Одни авторы говорят о преобладании эксцентриче-

ской гипертрофии миокарда ЛЖ у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию [52], другие - о частой распространенности концентрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у этих больных [17]. Однако процесс ремоделирования миокарда ЛЖ при хронических заболеваниях почек при сохранный их функции или умеренной почечной недостаточности изучен недостаточно.

По данным Г. В. Волгиной (2006) среди больных с ГЛЖ на до-диализной стадии ХПН эксцентрическая гипертрофия была диагностирована у 44,3%, а концентрическая - у 55,7% больных, при диализной ХПН эти цифры составили - 33,6% и 66,4% соответственно [8].

Проведенные нами исследования показали, что у больных с ХБП в основном выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ. Из 105 больных ХБП недиабетической этиологии у 68% выявлен концентрический, у 22% – эксцентрический и у 10% – концентрическое ремоделирование. В то же время у больных ХБП с диабетической этиологией частота концентрического типа ГЛЖ возросла до 76%, что в 1,12 раза чаще, чем у пациентов ХБП без ДН. Частота эксцентрического типа ГЛЖ снизилась до 16%, что в 1,37 раза реже, чем у пациентов без диабетической нефропатии. Концентрическое ремоделирование выявлено у 8% больных ХБП с ДН. Частота встречаемости данного типа ГЛЖ приблизительно одинакова в обеих группах обследованных больных.

Как видно из приведенных данных, эхогеометрические показатели сердца больных с нефропатией различного генеза зависели от выраженности альбуминурии, особенно у больных с диабетической нефропатией. В результате прогрессирования АГ сердце претерпевает ряд изменений, связанных с ремоделированием, что связано с гипертрофией и увеличением массы миокарда ЛЖ, нарушением его систолической и диастолической функции, что служит самостоятельным предиктором неблагоприятного течения заболевания.

Согласно данным литературы [14, 15, 19, 28, 29], протеинурия сочетается с ГЛЖ. При этом развитие почечной недостаточности у больных СД ассоциируется с максимальной гипертрофией МЖП. В связи с этим авторы делают заключение, что независимое от артериального давления увеличение массы миокарда ЛЖ может способствовать увеличению кардиальной заболеваемости и летальности у нормотензивных больных СД 2-го типа и ДН. Среди причин фор-

мирования ГЛЖ наряду с гемодинамическими факторами (повышение АД, увеличение преднагрузки) рассматривается и ряд других: гиперинсулинемия, генетические факторы, активация симпатической нервной системы и РААС. Последняя обеспечивает кардиоренальные взаимодействия, как в норме, так и при патологии, изменение ее определяет прогрессирование ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани.

Учитывая, что прослеживается определенная зависимость параметров СМАД от наличия гипертонического синдрома дальнейшее наше исследование было направлено на установление взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и клиническими показателями ГН. Анализ корреляционных связей у больных с диабетической нефропатией показал, что выраженность нарушения СКФ умеренно отрицательно коррелировала с уровнем МАУ ( $r=-0,50$ ) и гликемии ( $r=-0,72$ ). При этом СКФ умеренно отрицательно коррелировала с дневными и ночных значениями САД ( $r=-0,59$ ), ДАД ( $r=-0,61$ ), ММЛЖ ( $r=-0,67$ ) и ФВ ( $r=-0,40$ ). В то же время МАУ умеренно положительно коррелировала с уровнем гликемии ( $r=+0,6$ ) и гликированного гемоглобина ( $r=+0,62$ ). Выраженность альбуминурии умеренно положительно коррелировала с ММЛЖ ( $r=+0,75$ ), non-dipper ( $r=+0,67$ ) и night-peaker ( $r=+0,68$ ), СКФ – умеренно отрицательно с night-peaker ( $r=-0,71$ ). Следовательно, выраженность почечных нарушений зависела от выраженности гликемии и гликирования гемоглобина, тогда как изменения почечной функции сами оказывали отрицательное влияние на выраженность гипертензии. Они обусловливали дилатацию левого желудочка, что подтверждается наличием положительных умеренных корреляционных связей между изменением фракции выброса с САД ( $r=+0,58$ ), ДАД ( $r=+0,53$ ), КДР ( $r=+0,62$ ) и КСР ( $r=+0,67$ ).

Наряду с этим выраженные гемодинамические изменения определяли увеличение массы миокарда левого желудочка, что проявлялось наличие сильных положительных корреляционных связей данного показателя с САД ( $r=+0,73$ ), ДАД ( $r=+0,76$ ), КСР ( $r=+0,68$ ), КДР ( $r=+0,81$ ) и ФВ ( $r=+0,79$ ). Нельзя исключить и влияние на ММЛЖ гликемии ( $r=+0,76$ ) и гликированного гемоглобина ( $r=+0,69$ ). Также нами было установлено наличие сильных положительных связей ММЛЖ с non-dipper ( $r=+0,77$ ) и night-peaker ( $r=+0,81$ ).

Следовательно, у больных с ХБП с ДН изменения уровня гликемии и гликированного гемоглобина определяют снижение СКФ и МАУ. Совокупность диабетических и ренальных факторов приводят к нарушению центральной гемодинамики, развитие артериальной гипертензии и замедление снижения ночных АД с риском развития night-peaker состояния. Длительная временная гипертензивная нагрузка на сердечную гемодинамику приводит к развитию дилатации левого желудочка с увеличением его массы. Полученные результаты диктуют необходимость индивидуального подхода к назначению гипотензивных препаратов с учетом выявленных нарушений.

Наряду с артериальной гипертензией анемия является другим важнейшим гемодинамическим механизмом развития ГЛЖ.

Многочисленными исследованиями установлена прямая корреляционная взаимосвязь между выраженностю анемии и увеличением ИММЛЖ [56]. Так по данным Г. В. Волгиной (2006) на каждое снижение НЬ на 10 г/л риск ГЛЖ возрастал на 6% ( $P<0,05$ ) [8]. Автором также отмечено значение анемии в формировании ГЛЖ лишь при значительном снижении клиренса креатинина (до 24-10 мл/мин). В то же время Enia G. И соавт. (2006) удалось выявить независимое обратное влияние гемоглобина на ИММЛЖ ( $R^2 =0,32$ ,  $B=-0,29$ ,  $p=0,009$ ) у больных 1-4 ст. ХБП [12].

Все факторы риска развития ССЗ условно можно разделить на неспецифические, которые могут встречаться у любого человека, имеющего или не имеющего СД 2-го типа, и специфические, которые выявляются только у больных СД - хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия, изменение реологических свойств крови и архитектоники сосудов, микроальбуминурия и нарушение адаптивного ответа клеток в условиях ишемии. Очевидно, что взаимодействие факторов обеих групп существенно ускоряет развитие атеросклероза, являющегося морфологическим субстратом МАУ.

Неспецифические факторы риска развития ССЗ в свою очередь делятся на модифицируемые и немодифицируемые [13]. К модифицируемым ФР относятся АГ, дислипидемия, ожирение, курение, гиподинамия. К немодифицируемым ФР относятся пожилой возраст, пол, наследственная отягощенность, социально-экономический статус. Перечисленные неспецифические факторы при СД 2 приобретают большую атерогенность по сравнению с лицами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе (Дедов И. И. с соавт., 2009).

Нарушается и свертывающая система крови, что проявляется в повышении активности тромбоцитов, гиперфибринемии и увеличении факторов V, VII, VIII, снижается фибринолитическая активность крови. Существенно нарушается баланс между соотношением вазодилататоров (NO, PG12) и вазоконстрикторов (Tx A2). Перечисленные механизмы приводят к образованию микротромбов, вызывая нарушения микроциркуляции и окклюзии артерий.

В нашем исследовании у больных с хроническими нефропатиями на ранних стадиях ХБП развитие ГЛЖ было также связано как с традиционными факторами риска, так и с почечными факторами.

Для СД характерна высокая частота сочетания с АГ, которая встречается примерно у 73 - 85% пациентов с СД 2-го типа и наличие этих двух заболеваний отягощает течение каждого из них. На момент выявления СД 2-го типа 50% больных имеют повышенное АД. С возрастом происходит значительное увеличение частоты АГ. В возрасте 60 лет около 60% мужчин и 70% женщин страдает АГ. В возрасте 80 лет распространенность АГ приближается к 80% [Scheffer T. et al., 2004]. Сочетание СД и АГ драматически усиливает повреждающее влияние на «органы-мишени»: сосуды глаз, почек, сердца, мозга, нижних конечностей в 2–25 раз, приводит к высокой инвалидизации и смертности больных [Шестакова М.В. с соавт., 2009]. Формирование АГ при СД 1 и СД 2-го типа имеет ряд важных отличий. При СД 1-го типа АГ в подавляющем большинстве случаев развивается вследствие диабетического поражения почек. В основе тесной взаимосвязи СД 2-го типа и АГ лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей к инсулину, получивший название «синдром инсулинорезистентности». В развитии АГ при СД 2-го типа участвуют два основных механизма: 1) высокая активность РАС и гиперпродукция АТII, 2) повышенная реабсорбция  $\text{Na}^+$  и жидкости в почках, что сопровождается высокой солечувствительностью больных (Шестакова М. В. с соавт. 2009).

В настоящее время важное значение имеет ранняя диагностика и прогнозирование нарушений сердечной деятельности, но и ее осложнений. Особое значение данная проблема приобретает у пациентов с уремией, которая вносит значительный вклад в развитие различных вариантов болезней сердца. Нарушение сердечно-сосудистой системы происходит на фоне повышения АД и перегрузки объёмом ведут к ремоделированию левого желудочка и из-

менению его геометрии. Несомненно, что ФР развития ГЛЖ являются индивидуальные особенности – возраст и пол. У мужчин и женщин ССЗ протекает по-разному. С увеличением возраста происходит структурных и функциональных изменений органов и систем, в том числе ССС, что предрасполагает к патологиям и делает их неизбежными. Среди ФР развития ССЗ выделяют эндогенные болезни, наследственность и экзогенные – вредные привычки, загрязнения окружающей среды, гиподинамия, избыточное питание и др.

В последние годы в литературе появляются работы, посвященные прогнозированию развития ГЛЖ. Большинство авторов придерживаются мнение, что важными ФР развития ГЛЖ являются сама нефропатия, однако другие авторы придерживаются мнения, что нефропатия является следствием СД и его необходимо рассматривать в комплексе с другими предрасполагающими факторами [26, 36, 77]. В связи с этим изучение особенностей развития ГЛЖ с учетом ФР позволит более дифференцированно проводить корrigирующую терапию.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХБП III стадии с наличием ДН наряду с микроальбуминурией наблюдается и нормальная экскреция альбумина с мочой. По мере увеличения альбуминурии наблюдается статистически достоверное учащение частоты наиболее прогностически неблагоприятных типов течения АГ, с преобладанием типа non-dippers, однако у больных с диабетической нефропатией эти нарушения оказывается более выраженным.

2. У большинства обследованных больных с ХБП III стадии как диабетической, так и недиабетической этиологии наблюдалось нарушение циркадного ритма АД с преобладанием типа non-dippers, однако при прочих сопоставимых показателях между сравниваемыми группами, у больных с диабетической нефропатией индексы времени оказались выше, чем у больных без ДН, что может иметь неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с ДН.

3. Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у всех обследованных больных независимо от наличия или отсутствия ДН, однако в группе больных с ДН, показатели, характеризующие ГЛЖ оказались более выраженным. Концентрический тип ГЛЖ чаще выявляется (1,12 раза) у пациентов с ДН. Эксцентрический тип ГЛЖ более характерен для больных ХБП недиабетической этиологии, так как выявляется в 1,34 раза чаще, чем при диабетической. Недостаточное ночное снижение АД у пациентов с ХБП как диабетической, так и недиабетической этиологии ассоциировалось с достоверно более высоким ИММЛЖ, значения которого превысили нормативные значения в 2,22 и 2,31 раза, соответственно в группах без и с ДН.

4. Эхогеометрические показатели сердца больных с нефропатией различного генеза зависели от выраженности альбуминурии. Так, если у больных с недиабетической нефропатией ИММЛЖ прогрессивно возрастал по отношению к контрольной группе на 2,19; 2,3 и 2,41 раза, то у пациентов с ДН он возрастал на 2,25; 2,38 и 2,56 раза, соответственно в группах больных с нормо-, микро- и макроальбуминурией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Ханина И. Ю., Упницкий А. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ХСН: вопросы патогенеза, диагностики, лечения // Клиническая медицина. - 2001. - №2. - С. 17-21.
2. Волков В. С., Мазур Е. С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 2000. - №3. - С. 27-30.
3. Горбунов В. М. Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторирования артериального давления // Кардиология. - 2003. - №10. - С. 105-111.
4. Мухин Н. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. - 2010. - №11. - С. 50-55.
5. Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В. Минкоальбуминурия универсальный маркер неблагоприятного прогноза // Клин. Мед. - 2011. - №11. - С.4-9.
6. Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия // Сахарный диабет. - 2001. - №3. - С.2-4.
7. Шутов А. М., Кондратьева Н. И., Куликова Е. С и др. Ремоделирование сердца у больных хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа // Терапевтический архив. - 2001. - №6. - С. 46-49.
8. Brenner B. M., Cooper M. E., Zeeuw D. E. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 235. - P. 861-869.
9. Caramori M. E., Fioerro P., Mauer M. et al. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions // Diabetes. - 2003. - Vol. 52. - P. 1036-1040.
10. Cerasola G., Cottone S., Mule G. et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension // J Hypertens. - 2007. - Vol. 14, №7. - P. 915-920.
11. Daminov B. T., Egamberdieva D. A. Abdullaev ShS. Clinical significance of arterial hypertension in patients with diabetic nephropathy // Med J Uzbekistan. - 2010. - T. 4. - С. 56-60.
12. Daminov B. T., Abdullaev S. S. The effects of eprosartan mesylate and lercanidipine on reducing microalbuminuria in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // International Journal of BioMedicine. - 2013. - T. 3. - №. 2. - С. 70-73.
13. Daminov B. T., Abdullaev S. S. Left Ventricular Structure during Antihypertensive Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease // International Journal of Biomedicine. - 2016. - T. 6. - №. 1. - С. 18-21.

14. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
15. Eberd B. A., Clark W. F. et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61. – P. 2165-2175.
16. Ejerblad E., Fored C. M., Lindblad P. et al. Obesity and risk for chronic renal failure // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 1695-1702
17. Emanueli C., Pinna A. er al. Prevention of diabet-induced microangiopathy by human tissue kallikrein gene transfer // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 993-999.
18. Enia G., Mallamaci F., Benedetto F. A. et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - Vol. 16. - P. 1459-1464.
19. Eschwege E., Simon D., Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population // International Diabetes Federation Bulletin. -1998. - № 42. – С. 14-19.
20. Hallan S. I., Ritz E., Lydersen S. et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD // J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1069-1077.
21. Hallan S., Orth R. S. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – P. 516-523.
22. Ismail N., Becker B., Strzelczyk P., Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Kidney Int. - 2001. - Vol.55, №1. - P. 1-28.
23. Ito H., Takeuchi Y., Ishida H et al. High frequencies of diabetic micro and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 1161-1167.
24. Jafar T., Stark P., Schmid C. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis // Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 139. - P. 244-252.
25. Jafar T. H., Chaturvedi N., Hatcher J. et al. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 2194-2200.
26. Jager A., Kostense P. J., Ruhe H. G. et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 617-624.
27. Jensen J. S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease // Hypertension. – 2001. – Vol. 35. – P. 898-903.

28. Jensen J. S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Microalbuminuria is associated with a fourfold increased risk of ischemic heart disease among hypertensive patients // Ugeskr Laeger. – 2002. – Vol. 164. – P. 3773-3777.
29. Jaradat M. I., Molitoris B. A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // Semin. Nephrol. - 2002. - Vol. 22. - P. 459-473.
30. Jeruns O., Panagioropoulos S., Premararne E. ei al. Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis // Am J Nephrol. – 2008. – Vol. 28. – P. 614-627.
31. Jones C. A., Francis M. E., Eberhardt M. S. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 445-459.
32. Jong P. E., Halbesma N., Gansevoort R. T. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? // Nephrol Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 2358-2361.
33. Joshi V. D., Moopill N., Lim J. Prevalence and risk factors of undetected proteinuria in an elderly South-East Asian population // Nephrology. – 2006. - №11. – P. 347-354.
34. Jungers P. Sustained reduction of hyperhomocysteinaemia with folic acid supplementation in predialysis patients / P. Jungers, D. Joly, Z.A. assy et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol.14. - P. 2903-2906.
35. Kambham N., Markowitz G. S., Valeri A. M. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P. 1498-1509
36. Kangg D., Kanelli J., Hugo C. et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease // Am Soc Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 806-816.
37. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk // Am J Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 986-993.
38. Kawai B., Bello A. K., El Nahas A. M. High prevalence of microalbuminuria in the overweight and obese population: data from a UK population screening programme // Nephron Clin Pract. – 2009. – Vol. 112. – P. 205-212.
39. Keech A., Simes R. J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849-1861
40. Lane P. H., Steffes M. W., Mauer S. M. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion // Diabetes. – 1999. – Vol. 24. – P. 1212-1219.
41. Lazarus M., Bourgoignie J., Buckalew V. et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease // Hypertension. - 1997. - Vol. 29. - P. 641-650.
42. Leilao C. B., Pinto L. C. et al. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1998-2000.

43. Lennon R., Pons D., Sabin M. A. et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 3288-3296.
44. Levey A. S., Coresh J., Greene T. et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 69-69.
45. MacIsaac R., Panagiotopoulos S., McNeil K. et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1560-1566.
46. Majjunath G. Level of kidney function as a risk factors for cardiovascular outcomes in the elderly // Kidney Int. – 2009. – Vol. 63. – P. 1121-1129.
47. Mahmoodi B. K., Gansevoort R. T., Veeger N. J. et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 1790-1797.
48. Mancia G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
49. Martinez-Maldonado M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease // Nephrol Dial Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 63-66.
50. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2073-2081.
51. Middleton X., Foley J. N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes // Nephrol Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 88-92.
52. Moan A., Hoiegggen A. et al. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity // J Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 11093-1097.
53. Mogensen C. E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // Br Med J. – 1982. – Vol. 285. – P. 685-688.
54. Mogensen C. E., Christensen C. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. – 1983. – Vol. 32. – P. 64-78.
55. Mogensen C. E., Viberti G., Hallml S. et al. Effect of a low dose combination of perindopril and indapamide on albuminuria in type 2 diabetes // The PREMIER study. Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1063-1071.
56. Mogensen C. E. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications // Am J Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 2-6.
57. Mohanram A., Toto R. Measurement of kidney function. In: Pereira B. J. G., Sayegh M. H., Blake P. O., eds. Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: a companion to Brenner and Rector's the kidney. Philadelphia: Saunders. – 2005. – P. 20-30.

58. Molnar M, Wittmann I, Nagy J. Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus // Med Sci Monit. - 2006. - №6. - P. 929-936.
59. Moon J. A., Kim H. T. IN-1130, a novel transforming growth factorbeta type 1 receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy // Kidney Int. - 2006. - № 70. - P. 1234-1243.
60. More-Fernandez C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications // Cytokine Growth Factor Rev. - 2006. - Vol. 17. - P. 441-450.
61. Mori H., Hazama M., Sakamoto T. et al. Clinical evaluation of the cause of left ventricular dysfunction in type 2 diabetes without significant cardiac disease // J. Cardiol. - 2006. - Vol.40, №4. - P. 153-158.
62. Mule G., Cottone S., Cusimano P. et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension // Am. J. Hypertens. - 2008. - Vol. 21. - P. 35-40.
63. Muntner P., Coresh J., Smith J. C. et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study // Kidney Int. - 2000. - Vol. 58. - P. 293-301.
64. Muller W. A. Microalbuminuria in diabetes mellitus - illness or symptom? // Versicherungsmedizin. - 2001. - Vol. 48, №3. - P. 70-76.
65. Nabeshima Y. Clinical discovery of alpha-Klotho and FGF-23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis // Calcium. - 2008. - Vol. 18. - P. 923-934.
66. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29. - P. 963-1972.
67. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure // Arch. Intern. Med. - 2001. - Vol. 151. - P. 1280-1287.
68. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. International comparisons, in 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2009, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda. - P. 239-254.
69. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney dis. - 2002. - Vol. 39. - P. 1-266.
70. Palmer B. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus // Am. J. Med. - 2010. - Vol. 121. - P. 16-22.
71. Parikh N. I., Hwang S. J., Larson M. G. et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease: Overall Burden and Rates of Treatment and Control // Arch Intern Med. - 2011. - Vol. 166. - P. 1884-1891.
72. Parving H. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective // Kidney Int. - 2006. - Vol. 69, №11. - P. 2057-2063.

73. Parving H., Andersen A., Smidt U. et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy // BMJ. - 1987. - Vol. 294. - P. 1443-1447.
74. Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Vortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // N. England J Med. - 2001. - Vol. 345. - P. - P. 870-878.
75. Parving H. H., Anderson A. R., Smich U. M., Svendien P. A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy // Lancet. - 1983. - №1. - P. 1175-1179.
76. Pelling M., Rosenthal P., Abeles A. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // Bull NYU Hosp Jt Dis. - 2007. - Vol. 65. - P. 215-221.
77. Rule A. D. Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease A. D. Rule et al. // Annals of Internal Medicine. - 2004. - Vol.141, №12. - P. 929-937.
78. Rutter M. K., McComb J. M., Forster J. et al. Increased left ventricular mass index and nocturnal systolic blood pressure in patients with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria // Diabet. Med. - 2004. - Vol.17, №4. - P. 321-325.
79. Sampson M. J., Chambers J., Sprigings D., Drury P. L. Intraventricular septal hypertrophy in type I diabetic patients with microalbuminuria or early proteinuria // Diabet. Med. - 2000. - Vol.7, №2. - P. 126-131.
80. Sarafidis P. A., Li S., Chen S. C. Hypertension awareness, treatment and control in CKD // Am J Med. - 2008. - Vol. 121. - P. 332-340.
81. Sarafidis P. A., Ruilope L M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications // Am J Nephrol. - 2006. - Vol. 26. - P. 232-244
82. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Am. J. Kidney Dis. - 2011. - Vol.35. - P. 117-131.
83. Sarnak M. J., Coronado B. E., Greene T. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency // Clin Nephrol. - 2002. - Vol. 57, №5. - P. 327-335.
84. Satchell S. C., Tooke J. E. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // Diabetologia. - 2008. - Vol. 51. - P. 714-725.

**Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С.**

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ  
ВЗАЙМООТНОШЕНИЯ ПРИ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ**

**МОНОГРАФИЯ**

Редактор: Э. Хуснитдинова  
Дизайнер-верстальщик: К. Рахматов

**Сертификат №212405. 25.01.2024 г.  
Издательство «BEST-PUBLISH»**

Подписано в печать 06.11.2023. Формат 60x84 1/16.  
Усл.печ.л. 6,5. Уч. изд.л. 7,0. Гарнитура Times.  
Тираж 30 экз. Заказ 117.

100000, Ташкент, ул. Октепа, 49.  
Тел.: +998 97 755-99-07, +998 94 673-99-07.  
email: [info@effectnashr.uz](mailto:info@effectnashr.uz)



ISBN: 978-9910-9285-3-6



9 789910 928536

