

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.А. Резникова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель: определение уровня циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (фФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также оценка роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе диабетической нефропатии. **Материалы и методы:** включено 93 пациента с СД 2 типа (28 мужчин (30,1%), 65 женщин (69,9%)). Возраст – от 30 до 79 лет (в среднем $59,7 \pm 8,4$ года). В основную группу вошли пациенты с различной длительностью диабетического анамнеза от впервые выявленного СД 2 типа до более 20-летней истории настоящего заболевания. В среднем длительность СД типа 2 составила $9,5 \pm 7,5$ года. У большинства пациентов с СД 2 типа (92,5%) были диагностированы различные варианты микро- и макрососудистых осложнений СД и их сочетания, у небольшого числа пациентов (7,5%) не выявлено клинико-лабораторных признаков диабетической ангиопатии (ДАП). У 60 больных (69,2%) в ходе лабораторного обследования выявлены признаки различных стадий диабетической нефропатии (ДН). В группу сравнения вошли 30 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) (12 мужчин (40%), 18 женщин (60%)), возраст – от 34 до 70 лет (в среднем $56,1 \pm 8,1$ лет). Контрольная группа представлена 32 практически здоровыми лицами (ЗЛ). У всех пациентов наряду с рутинными методами клинического, лабораторного и инструментального обследования было проведено определение уровня циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (фФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у пациентов с СД 2 типа и диабетической нефропатией выявлено статистически значимое повышение концентрации циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с пациентами АГ и здоровыми лицам. Повышение уровня эндотелина-1 относительно пограничного референсного значения выявлено у 73 (78,5 \pm 4,1%), фФВ – у 63 (67,7 \pm 4,8%) и e-NOS – у 65 (69,9 \pm 4,7%) пациентов с СД 2 типа. В группах участников с АГ и здоровых лиц эндотелиальный дисбаланс отмечен нами достоверно реже, чем у пациентов с СД 2 типа, уровни эндотелина-1 и фФВ у лиц с АГ были повышены в большем количестве случаев, чем у здоровых лиц. Отмечено, что уровни циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции нарастают с увеличением длительности СД 2 типа, а также значительно возрастают в условиях углеводной декомпенсации. **Заключение:** полученные результаты подтверждают патогенетическую роль дисфункции эндотелия в развитии диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа, нарастающий эндотелиальный дисбаланс у лиц с длительным диабетическим анамнезом и отсутствием компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, циркулирующие маркеры, диабетическая нефропатия

Для цитирования: Резникова Е. А., Гордеева М. А., Бабаева А. Р. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):65–72. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

Контактное лицо: Елена Александровна Резникова, alenareznikova76@mail.ru

THE PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Е.А. Reznikova, М.А. Gordeeva, А.Р. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Objective: to determine the level of circulating markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor (vFV), endothelial NO-synthase (e-NOS)) in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (DM), as well as to assess the pathogenetic significance endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy. **Materials and methods:** the study included 93 patients with type 2 DM, including 28 men (30.1%) and 65 women (69.9%), aged 30 to 79 years, the average age of patients was 59.7 ± 8.4 of the year. The main group included patients with both newly diagnosed type 2 DM

and a long-term diabetic history. The duration of the disease averaged 9.5 ± 7.5 years. The majority of patients with DM type 2 (92.5%) at the time of inclusion in the study had various variants of microvascular complications of diabetes, only a small number of patients in this group (7.5%) had no signs of diabetic angiopathy. Signs of various stages of diabetic nephropathy were observed in 60 patients (69.2%). The comparison group consisted of 30 patients with essential arterial hypertension, including 12 men (40%) and 18 women (60%), aged 34 to 70 years, on average 56.1 ± 8.1 years. The control group consisted of 32 apparently healthy individuals. In all patients, along with routine methods of clinical, laboratory and instrumental examination, the level of circulating markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor (vWF), endothelial NO-synthase (e-NOS)) in blood serum was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** in patients with DM type 2 and diabetic nephropathy, a statistically significant increase in the concentration of circulating markers of endothelial dysfunction was revealed in comparison with hypertensive patients and healthy individuals. An increase in the level of endothelin-1 relative to the borderline reference value was found in 73 ($78.5 \pm 4.1\%$), vF in 63 ($67.7 \pm 4.8\%$) and e-NOS in 65 ($69.9 \pm 4.7\%$) of patients with DM type 2. In the groups of participants with hypertension and healthy individuals, endothelial imbalance was noted by us significantly less often than in patients with DM type 2, the levels of endothelin-1 and vF in people with hypertension were increased in more cases than in healthy individuals. It was noted that the levels of circulating markers of endothelial dysfunction increase with an increase in the duration of DM type 2, and also significantly increase under conditions of carbohydrate decompensation. **Conclusion:** the results obtained confirm the pathogenetic role of endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes, increasing endothelial imbalance in persons with a long diabetic history and lack of compensation for carbohydrate metabolism.

Keywords: endothelial dysfunction, circulating markers, diabetic nephropathy

For citation: Reznikova E.A., Gordeeva M.A., Babaeva A.R. The pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):65-72. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

Corresponding author: Elena A. Reznikova, alenareznikova76@mail.ru

Введение

Неуклонный рост количества пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в мире, проблема качества и продолжительности их жизни остаются в центре внимания медицинского сообщества. [1,8]. Поскольку прогноз для трудоспособности и жизни, перспективы наступления фатальных сердечно-сосудистых событий для таких пациентов определяется именно скоростью и распространённостью сосудистых осложнений, становится понятно, что не только глюкоза крови должна рассматриваться как терапевтическая мишень при лечении СД. Смена «глюкоцентрической» модели в подходах к патогенезу и лечению СД и его осложнений, поиск новых мишеней для контроля прогрессирования заболевания объясняет интерес к изучению механизмов поражения сосудов при СД [4]. Нарушение продукции эндотелиальных медиаторов считается одним из важнейших факторов развития тяжелой сосудистой патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярную болезнь, системные заболевания соединительной ткани, гестозы, онкологические заболевания [3,6,7,9]. Эндотелиальный дисбаланс нарастает по мере формирования как макро-, так и микрососудистых осложнений СД [5]. Показано, что склонность к вазоконстрикции, нарастание тромбогенного потенциала приводят к прогрессированию диабетической нефропатии у пациентов с СД. [2,10].

Цель исследования – определение уровня циркулирующих маркеров (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (ФФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа для диагностики дисфункции эндотелия у пациентов с СД типа 2 в сравнении с пациентами с АГ и ЗЛ, а также оценки её роли в патогенезе диабетической нефропатии.

Материалы и методы

В исследование было включено 93 пациента с установленным диагнозом СД 2 типа в возрасте от 30 до 79 лет, из них 28 мужчин (30,1%) и 65 женщин (69,9%). Средний возраст больных составил $59,7 \pm 8,4$ года. Длительность заболевания варьировалась от 1 года до 30 лет, в среднем продолжительность заболевания составила $9,5 \pm 7,5$ года. 60 пациентов (69,2%) имели лабораторные признаки различных стадий диабетической нефропатии. Диагноз ДН был установлен на основании теста на микроальбуминурию (3-кратное определение микроальбумина в утренней порции мочи с использованием диагностических тест-полосок «Микраль-тест»), а также расчёта СКФ по формуле CKD-EPI с помощью онлайн-калькулятора. Общеклиническое лабораторное обследование выполнялось всем участникам исследования согласно стандарту и включало исследование мочевого осадка, креатинина, мочевины и калия сыворотки крови.

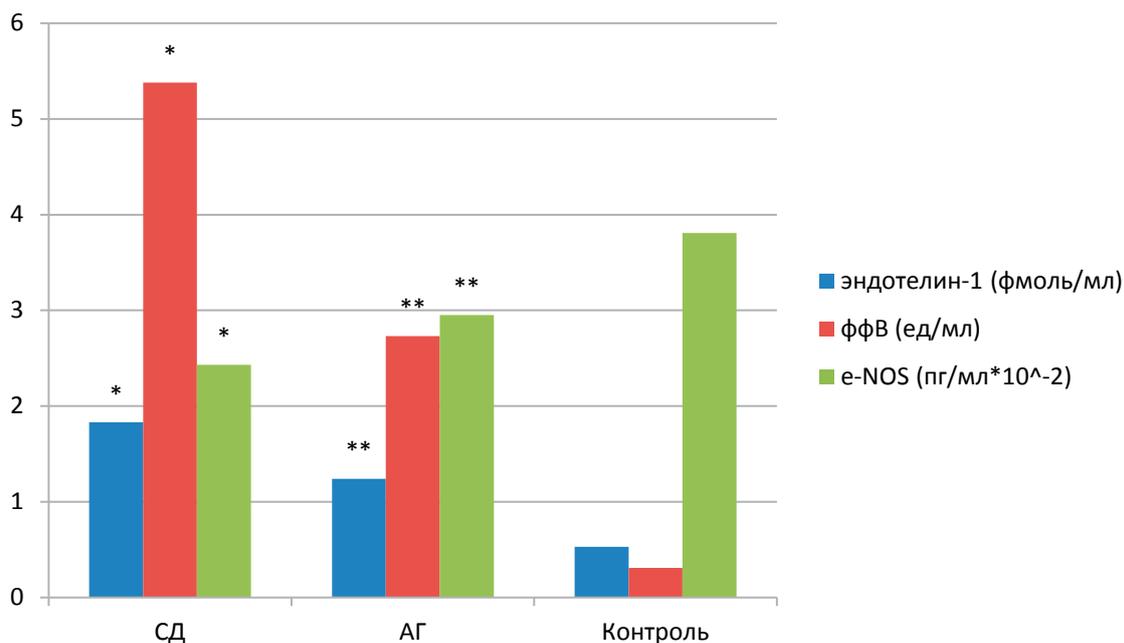


Рисунок 1. Базальные уровни циркулирующих маркеров ДЭ в крови пациентов с СД типа 2, АГ и контрольной группы

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группами АГ и контроля; ** — $p < 0,05$ в сравнении пациентов с АГ и контрольной группы; все U-критерий

Для диагностики эндотелиальной дисфункции всем пациентам было проведено исследование уровней циркулирующих маркеров эндотелина-1, фФВ и e-NOS в сыворотке крови. Для определения содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовался иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1–21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне и супернатантах клеточных культур методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) производства компании «Biomedica» (Австрия). Содержание фФВ в сыворотке крови определялось методом ИФА с использованием набора для количественного определения фФВ Technozym® vWF: Ag ELISA производства фирмы «Technoclone», Австрия. Сывороточный уровень e-NOS определялся методом ИФА с использованием набора для количественного определения человеческой e-NOS производства компании «R&D Systems», UK.

В группу сравнения вошли 30 пациентов с установленным диагнозом АГ, в их числе 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%), в возрасте от 34 до 70 лет, средний возраст которых составил $56,1 \pm 8,1$ лет. Для контроля выбраны 32 практически здоровых донора. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics. Характер распределения изучаемых

показателей в основной группе не соответствовал закону нормального распределения (величина статистической значимости $p > 0,05$ по результатам теста Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса отличны от порядковых значений их стандартных ошибок), в связи с чем использованы непараметрические методы статистики. Для описания уровней циркулирующих маркеров ДЭ приведены медианные значения с указанием межквартильного интервала. Для оценки достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни, различия частот оценивали по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при доверительном интервале $p < 0,05$. Референсные значения эндотелина-1, фФВ, e-NOS определялись с использованием методики ROC-анализа. За референсное значение показателя принималась точка на ROC-кривой, расположенная ближе всего к левому верхнему углу и рассчитанная по формуле $L_{(0,1)} = \sqrt{(1-\text{специфичность})^2 + (1-\text{чувствительность})^2}$, соответствующая наилучшему соотношению чувствительности и специфичности.

Результаты

У всех пациентов, включённых в исследование, было произведено определение базальных уровней циркулирующих маркеров эндо-

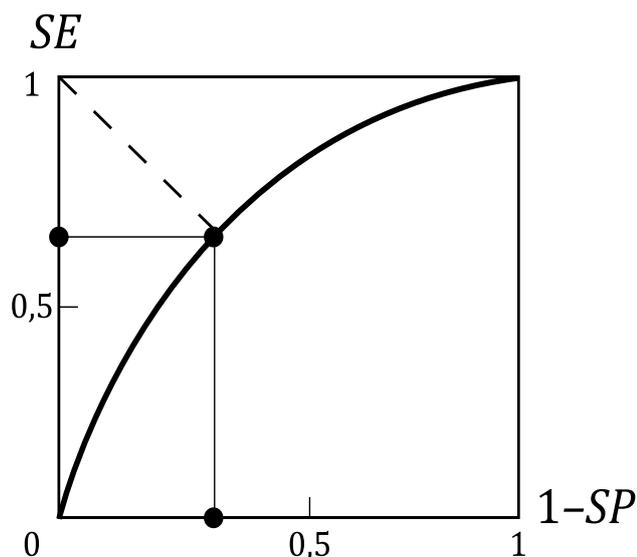


Рисунок 2. Методика определения референсного значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS

телиальной дисфункции методом ИФА с использованием стандартных наборов. Уровень эндотелина-1 в группе больных с СД составил 1,83 (1,33; 2,4825) фмоль/мл, в группе пациентов с АГ – 1,24 (0,9125; 2,21) фмоль/мл, в группе контроля – 0,53 (0,1675; 0,725) фмоль/мл. Базальное значение ффВ у пациентов с СД определено как 5,38 (2,7825; 8,51) ед/мл, у больных с – АГ 2,735 (0,38; 5,11) ед/мл, у практически здоровых лиц – 0,31 (0,17; 1,0125) ед/мл. Показатель e-NOS в сыворотке крови пациентов основной группы составил 243,5 (174,0; 307,5) пг/мл, в группе сравнения – 295,5 (206,5; 367,5) пг/мл, в группе контроля – 381,0 (279,0; 427,75) пг/мл. Сравнение уровней циркулирующих маркеров ДЭ в сыворотке крови пациентов с СД типа 2, АГ и представлено на рис. 1.

Полученные данные свидетельствуют о повышении уровней эндотелина-1 и ффВ в основ-

ной группе и группе сравнения, а также снижение уровня e-NOS у пациентов с СД в сравнении с больными АГ и здоровыми участниками, причём различия между группами во всех случаях носили достоверный характер.

Поскольку в настоящее время общепринятых нормальных значений содержания эндотелина-1, ффВ и e-NOS не существует, были определены нормальные и пограничные референсные значения этих показателей с использованием данных, полученных в группах сравнения и контроля. Определение нормального референсного значения представляется необходимым для дальнейшего сравнения значений исследуемых показателей у разных групп пациентов. Графическая характеристика метода представлена на рис. 2.

Уровни эндотелина-1, ффВ и e-NOS, рассчитанные по описанной выше методике и определённые как нормальные (референсные в группе контроля), представлены в табл. 1.

В контрольной группе, включающей относительно здоровых людей без установленных заболеваний, были рассчитаны нормальные уровни циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, составившие 0,66 фмоль/мл для эндотелина-1, 1,07 ед/мл – для ффВ и 338,0 пг/мл – для e-NOS. Полученные результаты приняты за оптимальные пороговые значения, характеризующие нормальный эндотелиальный статус у практически здоровых лиц.

Используя вышеописанную методику, мы определили пограничные референсные значения эндотелиальных маркеров в исследуемых сыворотках для пациентов с СД, которые составили 1,28 фмоль/мл для эндотелина-1, 5,02 ед/мл – для ффВ и 282,0 пг/мл – для e-NOS. Полученные данные представлены в табл. 2.

Пограничные референсные значения уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS использованы нами для определения частоты случаев повы-

Таблица 1

Нормальные значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS

	Эндотелин-1, моль/мл	ффВ, ед/мл	e-NOS, пг/мл
Оптимальный порог	0,66	1,07	338,0

Таблица 2

Пограничные референсные значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS для пациентов с СД типа 2

	Эндотелин -1, фмоль/мл	ффВ, ед/мл	e-NOS, пг/мл
Оптимальный порог	1,28	5,02	282

шения циркулирующих эндотелиальных маркеров у пациентов основной группы, а также групп сравнения и контроля.

Наиболее часто повышение уровней эндотелина-1 и ффВ, снижение уровня e-NOS отмечено в группе больных с СД 2 типа, причём в основной группе наблюдалось изменение всего комплекса циркулирующих маркеров ДЭ. Повышение уровня эндотелина-1 $>1,28$ фмоль/мл определялось у $78,5 \pm 4,1\%$ пациентов, ффВ $>5,02$ ед/мл – у $67,7 \pm 4,8\%$ и снижение e-NOS $<282,0$ пг/мл – у $69,9 \pm 4,7\%$ пациентов. В группе пациентов с АГ уровень эндотелина-1 оказался повышенным в $43,3 \pm 9,1\%$ случаев, уровень ффВ – в $23,3 \pm 7,7\%$ и снижение e-NOS – в $36,7 \pm 8,7\%$ случаев. В группе контроля лишь 2 участника ($6,7 \pm 4,5\%$) продемонстрировали повышение сывороточной концентрации эндотелина-1 и ффВ, у 8 человек ($26,7 \pm 8,1\%$) обнаружено снижение e-NOS.

Различия частоты случаев повышения уровней эндотелина-1 и ффВ у пациентов с СД типа 2 с группой больных с АГ и контрольной группой носили достоверный характер, снижение уровня e-NOS оказалось наименее чувствительным маркером, различия между группой сравнения и контроля достоверных различий не имело (табл. 3).

Установлено, что длительный диабетический анамнез ассоциирован с выраженностью ДЭ и сопровождается значимым эндотелиальным дисбалансом. В дебюте заболевания и у пациентов с установленным не более года назад диагнозом уровень эндотелина-1 составил $1,48$ фмол/мл, уровень ффВ – $4,5$ ед/мл соответ-

ственно, тогда как у пациентов с длительным течением заболевания (более 15 лет) отмечается достоверное увеличение уровня эндотелина-1 до $2,17$ фмоль/мл, концентрация ффВ возрастает до $6,65$ ед/мл, причём различия носят статистически достоверный характер (рис. 3).

У пациентов со средней продолжительностью заболевания от 5 до 15 лет тенденция к нарастанию концентрации эндотелиальных маркеров сохраняется, однако различия не носят статистически достоверного характера. Наименее значимые изменения выявлены в концентрации e-NOS, у пациентов с различной продолжительностью заболевания не было выявлено достоверных различий в концентрации этого маркера.

Отмечено, что у большинства пациентов, имевших признаки углеводной декомпенсации (Нв А1 с более 7%), были выявлены признаки эндотелиального дисбаланса. Даже незначительное превышение целевых значений Нв А1 с ассоциировано с повышением уровней эндотелиальных маркеров. У $84,2\%$ пациентов, имеющих значение Нв А1 с от 7 до 9%, отмечалось повышение уровней эндотелина-1, ффВ и снижение концентрации e-NOS. При уровне Нв А1 с более 9% проявления ДЭ были выявлены у подавляющего числа больных ($96,2\%$). Примечательно, что достаточно большое число ($75,9\%$) пациентов с СД типа 2, имеющих благоприятный гликемический статус с уровнем Нв А1 с менее 7%, также продемонстрировали нарушение продукции эндотелиальных маркеров.

Основной задачей исследования явился поиск доказательств патогенетического значения

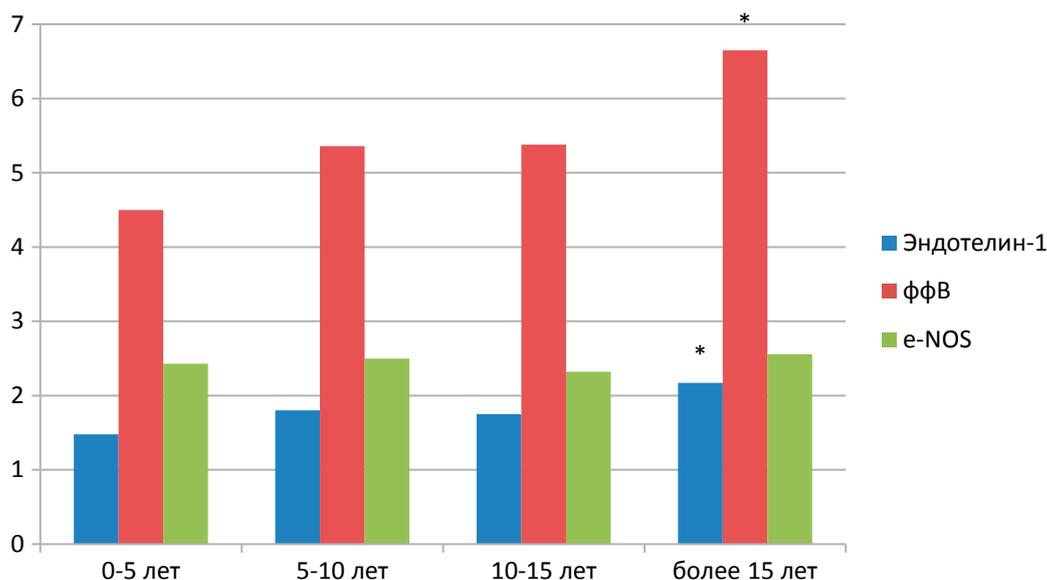


Рисунок 3. Уровень эндотелиальных маркеров в группа с различной длительностью СД

Таблица 3

Частота повышения уровней эндотелина-1, ффВ и е-NOS относительно пограничного референсного значения для СД

	Эндотелин-1 > 1,28 фмоль/мл		ффВ > 5,02 ед/мл		е-NOS < 282,0 пг/мл	
	N	%	N	%	N	%
СД 2 типа	73	78,5 ± 4,1'	63	67,7 ± 4,8'	65	69,9 ± 4,7'
АГ	13	43,3 ± 9,1''	7	23,3 ± 7,7''	11	36,7 ± 8,7
Контроль	2	6,7 ± 4,5	2	6,7 ± 4,5	8	26,7 ± 8,1

Примечание: * – p < 0,05 СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа; ' — p < 0,05 СД 2 типа в сравнении с группой АГ и контроля; « — p < 0,05 АГ в сравнении с группой контроля; для всех χ^2 -критерий

Таблица 4

Содержание эндотелиальных маркеров у пациентов с СД в зависимости от наличия и характера ДАП

	Энд-1, фмоль/мл	ффВ, ед/мл	е-NOS, пг/мл
ДН, N=60	1,91 (1,59; 3,09)*	5,74 (4,05; 9,89)*	240,0(174,0;306,0)
Без ДАП, N=17	1,33 (1,03; 1,82)	4,11 (2,1; 6,33)	273,0(189,0;335,0)
АГ, N=30	1,24 (0,91; 2,21)	2,73 (0,38; 5,09)	295,5(206,5;367,5)
Контроль, N=30	0,53 (0,16; 0,72)	0,31 (0,17; 1,01)	381,0(279,0;427,7)

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с группой больных СД без ДАП, АГ и контрольной группой

эндотелиальной дисфункции в формировании сосудистых осложнений СД на примере ДН. При обследовании пациентов, включенных в исследование, у 14 человек (16,2%) была выявлена микроальбуминурия, у 41 пациента (47,6%) имела место протеинурия по результатам общего анализа мочи, у 5 (5,4%) пациентов была диагностирована ХБП С₅ стадии.

Признаки эндотелиального дисбаланса обнаружены на разных стадиях ДН. Наиболее значимые изменения концентрации эндотелиальных маркеров выявлены на начальных стадиях развития ДН. Максимальное значение уровня эндотелина-1–2,10 (1,59; 3,42) фмол/мл – обнаружено у пациентов с протеинурией, причём в стадии микроальбуминурии, и у пациентов без ДН значения данного показателя были достоверно ниже и не имели статистических различий – 1,76 (1,44; 2,23) фмол/мл и 1,60 (1,14; 2,06) фмол/мл соответственно. Тромбогенный потенциал и соответствующее ему наибольшее значение ффВ отмечены нами в группе пациентов с ДН в стадии микроальбуминурии и составил 6,63 (4,72; 11,82) ед/мл, причем этот показатель был достоверно выше значения в группе пациентов, не имеющих нефропатии, – 4,99 (1,85; 7,21) ед/мл, и при ДН в стадии протеинурии –

5,40 (2,94; 8,65) ед/мл. Таким образом, на разных стадиях ДН имеют место признаки дисбаланса эндотелиальных факторов.

В сравнении группы пациентов, имеющих признаки ДН, с пациентами без диабетической ангиопатии, а также с лицами с АГ и здоровыми участниками, выявлено достоверное повышение уровня эндотелина-1, ффВ и снижение е-NOS, что свидетельствует о патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа, в частности диабетической нефропатии (табл. 4).

Как видно из представленных данных, уровни эндотелина-1 и ффВ в группе пациентов с СД 2 типа достоверно превышали таковые в сравнении с пациентами без ДАП, больными АГ и здоровыми людьми

Таким образом, дисфункции эндотелия сосудов, повышение продукции вазоконстрикторных и протромбогенных медиаторов являются одним из важнейших патогенетических механизмов развития и прогрессирования ДН.

Обсуждение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о важной роли эндотелиальной

дисфункции в формировании и прогрессировании сосудистых осложнений СД, в частности диабетической нефропатии. Количественная оценка наличия и выраженности нарушений эндотелиального статуса у пациентов с СД 2 типа с наличием диабетической нефропатии в сравнении с лицами без ангиопатии, пациентами с АГ и здоровыми лицами позволяет уточнить патогенетическое значение дисфункции эндотелия как одного из важнейших механизмов развития данного осложнения СД 2 типа.

Необходимым условием для проведения сравнительного анализа выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией, поражением сосудов вследствие гипертензионного синдрома, а также у относительно здоровых лиц было определение нормальных и пограничных референсных значений уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS, так как в существующей клинической практике такие нормы отсутствуют. Вычисление референсных значений показателей циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия, а также оценка их диагностических и прогностических характеристик стало возможным с использованием методики ROC-анализа.

Проявление эндотелиальной дисфункции в количественном выражении оказалась максимальной в группе пациентов с СД 2 типа, несколько ниже у пациентов с АГ, а в группе контроля уровни эндотелина-1 и ффВ были в 3–5 раз ниже, чем в основной группе, при этом различия носили достоверный характер. Снижение уровня e-NOS у пациентов с СД также достоверно отличалось от показателей как в группе больных с АГ, так и здоровых лиц. Установлено, что нарушение функции эндотелия начинается на ранних стадиях СД типа 2, у ряда пациентов – в дебюте заболевания и имеет место даже при относительно удовлетворительном состоянии углеводного обмена. Данное обстоятельство позволяет рассматривать эндотелиальную дисфункцию как один из наиболее ранних механизмов формирования и прогрессирования сосудистых осложнений СД. Нарастание эндо-

телиального дисбаланса связано с наличием и развитием диабетической нефропатии, о чём свидетельствует повышение эндотелина-1 у пациентов с ДН в стадии протеинурии, ффВ у пациентов с ДН в стадии микроальбуминурии, достоверно превышающее аналогичные показатели у пациентов с АГ и в группе контроля.

Таким образом, развитие ДЭ можно считать универсальным механизмом прогрессирования ангиопатии различного генеза как «диабетического», так и «недиабетического» происхождения. Однако наиболее выраженные в количественном отношении нарушения эндотелиального статуса в большей степени ассоциированы с СД, что может рассматриваться как один из важнейших факторов прогрессирования сосудистых осложнений, в частности диабетической нефропатии.

Выводы

Пациенты с СД 2 типа имеют лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции: уровни циркулирующих маркеров эндотелина-1 и ффВ достоверно превышают таковые в группах больных с АГ и здоровых лиц.

Развитие диабетической нефропатии ассоциировано с повышением уровней эндотелина-1 у 79,4% больных, ффВ у 65,4%, снижением уровня e-NOS – у 66,4% больных.

На различных стадиях диабетической нефропатии определяется преобладание определённых эндотелиальных маркеров: уровень эндотелина-1 максимально высок у пациентов с ДН в стадии протеинурии, ффВ – у пациентов с микроальбуминурией, что свидетельствует о развитии эндотелиального дисбаланса в ходе формирования ДН. Выраженность дисфункции эндотелия зависит от длительности СД и качества контроля углеводного обмена. Достоверное повышение уровней эндотелина-1 и ффВ отмечено у пациентов с длительным течением СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802
2. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А., Лекарева И.В., Захарьина О.А., Бабаева А.Р. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(1):28-33. eLIBRARY ID: 21650524
3. Гончаров Н.В., Попова П.И., Головкин А.С., Залуцкая Н.М., Пальчикова Е.И., Занин К.В., и др. Дисфункция эндотелия сосудов—патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2020;(3):11-26. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-3-11-26
4. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013;16(1):91-102. DOI: 10.14341/2072-0351-3603
5. Мордовина А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Секерко С.А. Дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(S2):77-78. eLIBRARY ID: 21719511

6. Олжаев С.Т., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Иманбеков Б.О. Дисфункция эндотелия и результаты ее коррекции при злокачественных новообразованиях желудка. *Онкология и радиология Казахстана*. 2014;(2):37-39. eLIBRARY ID: 32601783
7. Полунина Е.А. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности. *Успехи современной науки и образования*. 2017;4(3):34-36. eLIBRARY ID: 28927448
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. DOI: 10.14341/DM12507
9. Уклистая Т.А., Хилова Л.Н., Садвакасова Н.Р. Дисфункция эндотелия при коморбидных состояниях. *Новая наука: Современное состояние и пути развития*. 2016;(7-2):76-81. eLIBRARY ID: 26461403
10. Шипилова Д.А., Нагибович О.А. Дисфункция эндотелия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(S1):193-195.

Информация об авторах

Резникова Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-3161-377X. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: alenareznikova76@mail.ru

Гордеева Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7830-4368. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: dr.kisss83@mail.ru

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648. E-mail: arbabaeva@list.ru

Information about the authors

Elena A. Reznikova, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-3161-377X. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: alenareznikova76@mail.ru

Maria A. Gordееva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7830-4368. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: dr.kisss83@mail.ru

Aida R. Babaeва, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648. E-mail: arbabaeva@list.ru

Получено / Received: 05.11.2021

Принято к печати / Accepted: 25.11.2021