

## ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1,2</sup>Смирнова Е.Н., <sup>1,2</sup>Шулькина С.Г., <sup>1</sup>Щекотов В.В., <sup>1</sup>Антипова А.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990 Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: shulkina-s@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУН Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия (614013 Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1)

Высокая распространенность метаболического синдрома (МС) и его негативное влияние на кардиоренальный континуум делают необходимым поиск маркеров ранней диагностики эндотелиальной дисфункции и почечного повреждения. В этих условиях интегральная оценка микроальбуминурии (МАУ) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФ) в рамках выявления эндотелиальной дисфункции и субклинического повреждения почек является актуальной. Группу обследования составили 40 пациентов с МС (средний возраст 42,3±8,3 лет) и 15 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых добровольцев. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и почечного повреждения – МАУ, ВЭФ — были достоверно выше в группе с МС. Корреляционный анализ показал существование прямой высокой степени связи между уровнем ВЭФ крови и величиной артериального давления, степенью ожирения, уровнем холестерина, креатинина, МАУ и отрицательной корреляции ВЭФ и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Аналогично была установлена прямая связь между уровнем ВЭФ в моче и САД, МАУ, мочевой кислотой и отрицательная — с СКФ. Величина МАУ напрямую зависит от уровня ДАД, креатинина и была обратно пропорциональна значению СКФ. Таким образом, у пациентов с МС ВЭФ в крови является интегральным маркером эндотелиальной дисфункции, связанным с основными компонентами синдрома инсулинорезистентности. При отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения почек повышение МАУ и ВЭФ крови и мочи может свидетельствовать о субклинической почечной дисфункции.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, ранние маркеры почечной дисфункции, микроальбуминурия, васкулоэндотелиальный фактор роста

## VASKULOENDOTELIALNY GROWTH FACTOR AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND EARLY KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

<sup>1,2</sup>Smirnova E.N., <sup>1,2</sup>Shulkina S.G., <sup>1</sup>Schekotov V.V., <sup>1</sup>Antipova A.A.

<sup>1</sup>Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner, Perm, Russia (614990, Perm, st. Petropavljvskaya, 26), e-mail: shulkina-s@mail.ru;

<sup>2</sup>Institute of continuous media mechanics Russian academy of sciences Ural Branch, Perm, Russia (614013, Perm, st. Ac. Korolev, 1), e-mail: shulkina-s@mail.ru

The high prevalence of the metabolic syndrome (MS) and its negative impact on the cardiorenal continuum do need to find markers of early diagnosis of endothelial dysfunction and kidney damage. Evaluation of microalbuminuria (MAU) and vaskuloendotelialnogo growth factor (WEF) for the detection of endothelial dysfunction and subclinical renal damage is actual. Group survey consisted of 40 patients with MS (mean age 42,3 ± 8,3 years) and 15 healthy volunteers. The level of markers of endothelial dysfunction and kidney damage - UIA, the WEF were significantly higher in the MS group. Correlation analysis showed the existence of a direct link between high blood levels of the WEF and the magnitude of blood pressure, degree of obesity, cholesterol, creatinine, UIA and negative correlation WEF and the glomerular filtration rate (GFR). Similarly, it was a direct link between the level of the WEF in the urine and SBP, UIA, uric acid and negatively with GFR. The magnitude of the UIA depends on the level of DBP, creatinine and inversely proportional to the value of GFR. WEF is an integral blood marker of endothelial dysfunction associated with insulin resistance in patients with MS. In the absence of clinical and laboratory signs of kidney damage, and increase the MAU WEF blood and urine may indicate a subclinical renal dysfunction.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, early markers of renal dysfunction, microalbuminuria, vaskuloendotelialny growth factor

Распространенность метаболического синдрома (МС) в трудоспособной популяции составляет в среднем 25%. Синдром инсулинорезистентности является основой развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Кроме того, имеются данные, что МС негативно влияет на функцию почек, повышая риск возникновения хронической болезни почек (ХБП) в 1,6 раза [4].

Интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений является микроальбуминурия (МАУ), наличие которой указывает в том числе и на нарушенную функцию эндотелия [5]. Дисфункция эндотелия доказана при различных составляющих МС и может быть одним из его компонентов [2].

Одним из признанных биомаркеров дисфункции эндотелия является васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФ), который активируется при формировании атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа [3]. В ряде работ было показано, что ВЭФ является ранним маркером повреждения почек у больных гипертонической болезнью (ГБ) [6].

Таким образом, вопрос ранней диагностики повреждения почек у больных МС весьма актуален, а использование маркера эндотелиальной дисфункции для этого процесса не изучено.

### **Цель исследования**

Оценить возможность использования ВЭФ для ранней диагностики субклинического повреждения почек и эндотелиальной дисфункции у больных МС.

### **Материалы и методы**

Группу обследования составили 40 пациентов с МС (критерии IDF, 2005) в возрасте от 25 до 55 лет, без органического повреждения почек в анамнезе и патологических изменений в общем анализе мочи, креатинина, без ультразвуковых признаков анатомических и структурных изменений почек. Пациенты ранее не получали гипотензивную терапию и статины.

В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, больных с АГ III степени, сахарным диабетом (СД), воспалительными заболеваниями миокарда, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями.

Группу сравнения составили 15 здоровых добровольцев (средний возраст  $39,4 \pm 5,3$  года;  $p < 0,05$ ).

Всем было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, билирубина определяли стандартными биохимическими методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ). Индекс инсулинорезистентности

рассчитывался в малой модели гомеостаза (IR-HOMA). СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с национальными рекомендациями 2012 г. [7].

Концентрацию изучаемых маркеров определяли в утренней порции мочи. Уровни ВЭФ в крови и моче, МАУ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием фотометра «Stat-Fax» («Awareness Technology Inc.», США) и соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), «ELISA Micro-Albumin) производство Orgentec, Германия.

При статистической обработке данных использовали программу «Statistica 7.0 Rus». Оценивая данные с нормальным распределением, использовали (среднее, стандартную ошибку среднего), t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и в виде интерквартильного интервала [25;75]. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия между выборками считали достоверными при значении для  $p < 0,05$ . Связь признаков оценивали при помощи регрессивного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между значениями оценивали как сильную при  $R > |0,7|$ , средней силы при  $R$  от  $|0,3|$  до  $|0,7|$ , слабую при  $R < |0,3|$ .

### Результаты

Сравниваемые группы не различались по возрасту (табл. 1). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) была выявлена у всех пациентов основной группы. Дислипидемия с гипертриглицеридемией присутствовала у 90%, низкий уровень ХСЛПВП — в 31%, а гипергликемия (без диагноза сахарного диабета) — у 68,5 % пациентов, что проявилось достоверным отличием от здоровых лиц. Средний стаж АГ оказался  $4,1 \pm 2,5$  года.

**Таблица 1**

Показатели больных метаболическим синдромом в сравнении с группой здоровых лиц ( $M \pm SD$ ).

Параметры (единицы)	Группа МС (n=40)	Здоровые (n=15)	p
Возраст (годы)	42,3±8,3	39,4±5,3	0,7
ОТ (см)	113,2±11	80,7±11	0,0001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	38,0±10	27±1,3	0,00001
САД (мм рт. ст.)	147,9±7,1	128,3±7,2	0,0001
ДАД (мм рт. ст.)	98,8±5,0	78,5±5,3	0,0001
глюкоза (ммоль/л)	5,8±0,8	4,21±0,5	0,0001

ХС (ммоль/л)	5,9±0,9	4±0,7	0,004
ЛПНП (ммоль/л)	3,62±0,7	2,43±0,4	0,03
ЛПВП (ммоль/л)	1,31±0,3	1,4±0,1	0,3
ТГ (ммоль/л)	2,33±1,1	0,57±0,11	0,001
креатинин (мкмоль/л)	78,6±12,5	66,0±10,1	0,01
мочевая кислота (ммоль/л)	391,4±45,4	241,5±86,1	0,009
СКФ мл/мин/1,73 кв.м.	88,5±5,8	112,7±7,6	0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОТ — объем талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; p — достоверность отличий в сравниваемых группах.

В группе МС было выявлено незначительное снижение СКФ (рис. 1).

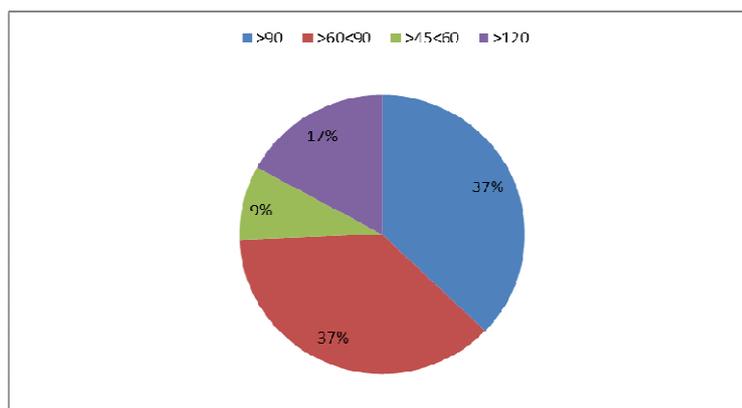


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню СКФ мл/мин/1,73м<sup>2</sup>

Около половины больных МС с нормальным уровнем креатинина и протеинурии имели СКФ ниже оптимального. Значительное увеличение СКФ, равно как и ее снижение, было отмечено у больных с ожирением 3-й степени. Установлена отрицательная связь расчетной СКФ с уровнем ДАД ( $r=-0,4$ ;  $p=0,04$ ).

Была установлена прямая достоверная корреляция между суррогатным маркером инсулинорезистентности — величиной окружности талии (ОТ) и уровнем ДАД ( $r=0,43$ ;  $p=0,03$ ), мочевой кислоты ( $r=0,5$ ;  $p=0,04$ ), ТГ ( $r=0,36$ ;  $p=0,03$ ), ЛПОНП ( $r=0,5$ ;  $p=0,04$ ).

В группе больных МС была установлена достоверная корреляция уровня креатинина с общим холестерином ( $r=0,42$ ;  $p=0,045$ ), ЛПОНП ( $r=0,5$ ;  $p=0,04$ ) и мочевой кислоты ( $r=0,48$ ;  $p=0,03$ ).

Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции и почечного повреждения — МАУ, ВЭФ — были значимо выше в группе МС (табл. 2).

Таблица 2

## Концентрация ВЭФ и МАУ в группах

Показатель, единица измерения	Значение медианы (25; 75% перцентиль); [Min- и Max- величины показателя]		
	Группа МС (n = 38)	контроль (n = 15)	p
Микроальбумин мг/мл	25,8 (11,7; 34,0); [8,6; 56,5]	9,4 (5,4;13,2); [1,4; 20,0]	0,001
ВЭФ, пг/мл (моча)	79,0 (28; 96,2); [5,0; 342]	15,8 (9,1; 21,7); [02,1; 46,4]	0,0001
ВЭФ, пг/мл (кровь)	91 (76–270); [0–441]	75 (0–96); [0–129]	0,04

Примечание: МС — метаболический синдром; ВЭФ — васкулоэндотелиальный фактор роста

Уровни ВЭФ крови и мочи в группе МС были достоверно выше, чем в контрольной группе. Корреляции ВЭФ крови и мочи не было получено.

Была установлена прямая корреляция высокой степени между уровнем ВЭФ крови и общим холестерином ( $r=0,74$ ;  $p=0,02$ ), креатинином ( $r=0,67$ ;  $p=0,001$ ), IR-НОМА ( $r=0,36$ ;  $p=0,04$ ), ИМТ ( $r=0,4$ ;  $p=0,04$ ), уровнем ДАД ( $r=0,38$ ;  $p=0,04$ ), уровнем САД ( $r=0,6$ ;  $p=0,02$ ), МАУ ( $r=0,73$ ;  $p=0,02$ ) и отрицательная корреляция ВЭФ и СКФ ( $r=-0,7$ ;  $p=0,02$ ).

Также была установлена прямая связь между уровнем ВЭФ мочи и САД ( $r=0,49$ ;  $p=0,04$ ), МАУ ( $r=0,47$ ;  $p=0,04$ ), мочевой кислотой ( $r=0,49$ ;  $p=0,04$ ) и отрицательная с СКФ ( $r=-0,46$ ;  $p=0,03$ ).

Патологический уровень МАУ ( $>30$  мг/мл) был установлен у 31,6% пациентов, 44,7% имели повышенный уровень МАУ (10–29 мг/мл).

Нами была установлена положительная корреляция величины МАУ с уровнем ДАД ( $r=0,7$ ;  $p=0,02$ ), уровнем креатинина ( $r=0,42$ ;  $p=0,03$ ), общего холестерина ( $r=0,41$ ;  $P=0,04$ ) и отрицательная со значением СКФ ( $r=-0,5$ ;  $p=0,03$ ).

### Обсуждение

На сегодняшний день СКФ рассматривают не только как показатель повреждения почек, но и как фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них. В ряде работ было показано, что при снижении СКФ на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 26%, а снижение СКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивает ее в 4 раза. Причем связь снижения СКФ с исходами сердечно-сосудистых заболеваний не зависела от наличия АГ, СД [8]. В нашем исследовании незначительное снижение СКФ было выявлено у 37% пациентов, умеренное снижение СКФ — у 8,6%, меньший процент пациентов со сниженной СКФ в нашем исследовании можно объяснить более молодой группой (средний возраст 49 лет), небольшим стажем АГ (2–4 года).

Полученные изменения СКФ в отсутствие заболеваний почек в анамнезе и выявление четкой связи между показателями фильтрации, лабораторными проявлениями дисфункции эндотелия и уровня АД не только отражают начальные проявления нефропатии у больных МС, но и подтверждают повышенный риск сосудистых исходов.

Современные данные трактуют МАУ как показатель ранней почечной дисфункции, генерализованного поражения микрососудистого русла и доказанный маркер суммарного сердечно-сосудистого риска [2]. В среднем по данным литературы МАУ выявляется в 30–40% случаев АГ (до 72%), что, вероятно, связано с длительностью и тяжестью заболевания [2, 5]. Исследования АГ 1–2-й степени показали, что частота МАУ у данной категории больных составляет в среднем 12–22%, однако сочетание с ожирением увеличивает частоту МАУ до 30–40% [1, 2, 5]. В нашем исследовании МАУ была выявлена у 31,6% больных, и ее уровень сопряжен со снижением СКФ, что соответствует данным литературы.

Традиционное мнение о повышении уровня ВЭФ в ответ на гипоксию и активацию ангиогенеза подтверждается и данными нашего исследования [3]. У пациентов МС выявлено значительное повышение уровня ВЭФ крови и мочи по сравнению с контрольной группой. Увеличение содержания ВЭФ крови по мере роста ИМТ может быть связано со стимуляцией выделения цитокинов, в том числе и ВЭФ, под действием высокого уровня лептина, характеризующего степень ожирения [3].

Нами установлена прямая корреляционная связь между уровнем ВЭФ и индексом НОМА, отражающая зависимость инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Существуют данные, подтверждающие значение ВЭФ как чувствительного предиктора развития сахарного диабета 2-го типа [9].

В нашем исследовании определяется значительное повышение уровня ВЭФ крови у молодых пациентов с малым стажем АГ. Также установлена корреляция уровня ВЭФ САД и ДАД, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия даже у пациентов с небольшим стажем и невысокой степенью АГ [6, 10]. Следовательно, повышенный уровень ВЭФ крови в группе пациентов МС отражает наличие эндотелиальной дисфункции, связанной со степенью ожирения, инсулинорезистентности и уровнем АД. Вероятно, мы можем рассматривать ВЭФ как интегральный показатель дисфункции эндотелия при множественных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ряд исследований показал, что связующим звеном между МАУ и сердечно-сосудистым риском может быть избыточная продукция ВЭФ, который не только повышает проницаемость сосудистой стенки, способствуя геморрагическим и атеросклеротическим процессам, но и увеличивает проницаемость клубочкового фильтра для альбумина [6, 10]. Было показано, что у больных мягкой формой АГ маркером раннего почечного повреждения

может являться ВЭФ, причем была установлена прямая корреляция между величиной МАУ и уровнем ВЭФ в моче. Полученные данные отражают как наличие эндотелиальной дисфункции, так и активацию механизмов фиброгенеза, которые являются звеньями процессов ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии [6]. В нашем исследовании уровень ВЭФ мочи был достоверно выше в группе больных, нами также выявлена прямая корреляция МАУ и ВЭФ. Кроме того, была установлена отрицательная связь ВЭФ и СКФ, что также подтверждает то, что ВЭФ маркирует повреждение клубочка.

### **Выводы**

1. Васкулоэндотелиальный фактор крови у пациентов с МС может быть интегральным маркером эндотелиальной дисфункции, связанным с основными компонентами синдрома инсулинорезистентности.
2. У пациентов с МС, не имеющих клинико-лабораторных признаков поражения почек, повышение МАУ и ВЭФ крови и мочи может свидетельствовать о субклинической почечной дисфункции.

*Работа выполнена при поддержке ГРАНТа РФ № 14-15-00809.*

### **Список литературы**

1. Грицаенко Г.А., Хусаинова Л.Н., Беляева И.Г. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией // *Фундаментальные исследования*. — 2010. — № 3. — С. 37–43.
2. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — 11(2). — С. 85–89.
3. Коваль С.Н., Снегурская И.А. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — 4(24). — С. 24–28.
4. Кутырина И., Краснова Е., Фёдорова Е. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // *Врач*. — 2005. — № 6. — С. 64–75.
5. Кутырина И.М., Шестакова М.В., Савельева С.А. и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме // *Нефрология и диализ*. — 2010. — № 12(1). — С. 34–8.

6. Нанчикеева М.Л., Остапущенко О.С. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью // Сборник тезисов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство — 2009». С. 193–194.
7. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению // Клиническая нефрология. — 2012. — № 4. — С. 4–26.
8. Попова И.Р., Торчинский Н.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением // Клиницист. — 2012. — № 2. — С. 36–40.
9. Kubisz P., Chudý P., Stasko J., Galajda P., Hollý P., Vysehradský R., Mokán M. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus - Diabetol., 2010, no.47(2), pp.119–124.
10. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G., Garlichs C.D. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension — Eur J Clin Invest., 2009 no.39(1), pp. 31–36.

**Рецензенты:**

Завражных Л.А., д.м.н., главный врач ЗАО «Курорт Усть-Качка», г. Пермь;

Хлынова О.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.