

## СТЕПЕНЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ, ОСЛОЖНЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПУТЕМ НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ

Копылов В.Ю.<sup>1</sup>, Копылова Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: orgma@esoo.ru

Проведена оценка состояния показателей липидного обмена и функционального состояния почечных канальцев в группе практически здоровых лиц, в группе лиц, страдающих ожирением, и в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Обнаружено увеличение степени нарушения липидного обмена и роста активности почечных органоспецифичных ферментов параллельно росту уровня патологии организма: от практически здоровых лиц до группы лиц с ожирением и далее к группе пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. В основной группе оценены эффективность и безопасность приема Симгала фирмы TEVA в дозе 20 мг в сутки в течение 90 дней наблюдения, также выявлено снижение концентрации нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче пациентов основной группы после 3 месяцев приема статина в указанной суточной дозе, что в свою очередь можно расценить как снижение степени нефропатии посредством уменьшения уровня десквамации эпителия почечных канальцев.

Ключевые слова: ожирение, липидный обмен, ферментурия, сахарный диабет, статины

## THE DEGREE OF VIOLATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE RENAL TUBULES IN INDIVIDUALS WITH OBESITY, COMPLICATED DIABETES MELLITUS TYPE 2, AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION BY STATIN USE

Kopylov V.Y.<sup>1</sup>, Kopylova N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6), e-mail: orgma@esoo.ru

Assessed the status of lipid metabolism and functional status of the renal tubules in the group of practical healthy persons, group of persons obese and patients with diabetes mellitus type 2. Showed an increase in the degree of disturbance of lipid metabolism and growth activity of renal enzymes organospecific, along with the increase of the level of pathology of the organism from healthy individuals to groups of individuals with obesity continue to the group of patients with diabetes type 2 diabetes. In the main group evaluated the efficacy and safety of acceptance of Simhala company TEVA in the dose of 20 mg per day for 90 days of observation, also showed a reduction in the concentration of neutral  $\alpha$ -glucosidase and L-alaninaminotransferase in the urine of patients of main group after 3 months of treatment with the indicated statin in a daily dose, which in turn can be interpreted as the decrease in nephropathy, by reducing the levels of desquamation of the epithelium of the renal tubules.

Keywords: obesity, lipid metabolism, fermeture, diabetes, statins

Вовлечение почек при многих распространенных в популяции заболеваниях, в том числе исходно не считающихся почечными, в последнее время привлекает пристальное внимание клиницистов. Изучение взаимосвязей хронической болезни почек с метаболическим синдромом позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменной природы — диабетической, уратной, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом [2].

В последние годы становится очевидным, что в общей популяции ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. С ростом ИМТ на 10%

вероятность снижения СКФ до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза. Поражение почек при ожирении принято связывать прежде всего с действием сопутствующих обменных нарушений — инсулинорезистентности или сахарного диабета 2-го типа, гиперурикемии, а также артериальной гипертензии. В связи с этим закономерно увеличение частоты диабетической нефропатии, гипертонического нефроангиосклероза и уратной нефропатии, описываемых у больных ожирением [5].

### **Цель исследования**

Целью данного исследования явилось выявление степени нарушения функционального состояния почечных канальцев у пациентов с ожирением, осложненным сахарным диабетом 2-го типа, посредством определения в моче концентрации органоспецифичных почечных ферментов (нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, Л-аланинаминопетидазы) и путей его коррекции путем назначения статины (Симгал фирмы TEVA в суточной дозировке 20 мг).

### **Материалы и методы**

В нашем исследовании приняли участие 71 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу так называемых практически здоровых лиц, без повышенной массы тела, из них 14 мужского пола и 16 женского. Средний показатель ИМТ данной группы составил  $21,36 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>, средний возраст –  $20,67 \pm 0,18$  лет.

В группу сравнения вошли 26 обследуемых с повышенной массой тела или ожирением, из них 11 лиц мужского пола и 15 женского. Средний показатель ИМТ данной группы составил  $31,48 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup>, средний возраст –  $22,38 \pm 0,76$  лет.

Основная группа – 15 человек с ожирением, осложненным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), из них 6 лиц мужского и 9 женского пола, получавших Симгал фирмы TEVA в дозе 20 мг в сутки. Средний показатель ИМТ данной группы составил  $30,59 \pm 1,06$  кг/м<sup>2</sup>, средний возраст –  $45,59 \pm 3,16$  лет. Срок наблюдения составил 90 дней.

Из исследования исключались лица с вредными привычками (курение и злоупотребление алкоголем) и с грубой дисфункцией органов и систем (тиреотоксикоз, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность). Основные биохимические показатели сыворотки крови и уровень ферментов в моче у обследуемых пациентов определялись при помощи готовых наборов реагентов.

### **Результаты и их обсуждение**

У всех обследуемых определялись основные биохимические показатели сыворотки крови, такие как аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), N-концевой мозговой натрийуретический пептид (N-конц. МНУП), С-реактивный белок (С-РБ), и были получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

## Биохимические показатели у обследованных лиц

Показатели	Уровень показателей у лиц			
	с нормальным ИМТ	с повышенным ИМТ	СД2	СД2 через 90 дней
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,25 ± 0,1	5,55 ± 0,11	10,08 ± 0,64	9,76 ± 0,68
АлАТ (ммоль/л)	17,45 ± 2,35	23,37 ± 3,42	16,03 ± 1,49	19,67 ± 3,03
АсАТ (ммоль/л)	18,24 ± 0,82	25,25 ± 1,83	16,74 ± 2,04	19,11 ± 2,68
Общий билирубин (ммоль/л)	12,24 ± 0,74	12,20 ± 1,31	8,05 ± 1,13	11,79 ± 1,68
Креатинин сыворотки (ммоль/л)	84,83 ± 2,74	82,25 ± 2,92	76,61 ± 3,59	76,63 ± 4,66
N-конц. МНУП (мг/мл)	25,92 ± 4,62	27,29 ± 4,32	28,25 ± 4,06	22,35 ± 2,56
С-РБ (мг/л)	0,57 ± 0,1	1,62 ± 0,23	3,1 ± 0,74	3,58 ± 0,77

Также определялись показатели липидного спектра у обследуемых, такие как ОХС, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триацилглицериды (ТАГ), и индекс атерогенности (ИАГ) (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели липидного спектра у обследованных лиц

Показатели	Уровень показателей у лиц (ммоль/л)			
	с нормальным ИМТ	с повышенным ИМТ	с СД2	с СД 2 через 90 дней
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,27 ± 0,26	4,79 ± 0,26
ЛПВП	1,01 ± 0,03	0,93 ± 0,08	1,09 ± 0,07	1,15 ± 0,06
ЛПНП	3,80 ± 0,19	3,82 ± 0,23	3,89 ± 0,41	2,86 ± 0,22
ЛПОНП	0,45 ± 0,03	0,57 ± 0,05	1,08 ± 0,20	0,78 ± 0,04
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,39 ± 0,45	1,72 ± 0,1
ИАГ	3,64 ± 0,16	4,54 ± 0,52	4,11 ± 0,52	3,21 ± 0,28

Согласно полученным данным у лиц, имеющих повышенную массу тела или ожирение, наблюдается повышение концентрации как ОХС, так и атерогенных фракций (ОХС ЛПНП, ОХС ЛПОНП и ТАГ), а соответственно и ИАГ плазмы крови по сравнению с практически здоровыми лицами.

У пациентов основной группы после 90-дневного приема Симгала наблюдаются снижение концентрации в сыворотке крови ОХС, липопротеидов атерогенных фракций и ИАГ и рост концентрации ЛПВП – как основное проявление действия статинов.

Статины — основные препараты в лечении дислипидемий. Длительное применение статинов снижает частоту смертельных исходов от ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25–40% [3]. При метаанализе 13 клинических исследований было установлено, что липидснижающая терапия обладает и

ренопротективными свойствами, способствуя замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9].

Взаимосвязь ожирения с нарушениями липидного обмена, как в сочетании с СД2, так и без него, представляет большой интерес прежде всего в связи с необходимостью разработки эффективных подходов к профилактике поражения органов-мишеней – сердечно-сосудистой системы и почек, тем более что сегодня уже можно с уверенностью говорить о наличии общих механизмов формирования сердечно-сосудистых осложнений и нефропатий метаболической природы.

Не вызывает сомнения, что ожирение предрасполагает к формированию нарушений обмена липопротеидов, артериальной гипертонии, гиперурикемии. Проблема патологических метаболических последствий ожирения приобретает особую актуальность в связи с неуклонным увеличением его распространенности, начиная с детского возраста, как в развитых, так и в развивающихся странах.

Абдоминальное ожирение особенно прогностически неблагоприятно и с точки зрения почечных осложнений. Аргументы в пользу существования связи между ожирением, в том числе абдоминальным, микроальбуминурией (МАУ) и почечной недостаточностью имеют в настоящее время убедительное клиническое и патогенетическое обоснование. Доказательством этого может быть так называемый метаболический путь развития гломерулосклероза. Ведущим фактором повреждающего действия липидов на почки является обусловленное гиперлипидемией отложение липидов в структурах почки. Особое значение придается отложению в почках липопротеидов низкой плотности и аполипотеинов В и Е, часто обнаруживаемых при гломерулонефрите. Так же, как и пенистые клетки, основной причиной образования которых считается гиперхолестеринемия, депозиты аполипотеинов являются маркерами липоидоза почечной ткани. Внутриклубочковые пенистые клетки появляются в результате захвата ЛПНП мезангиальными клетками или макрофагами моноцитарного происхождения. Интерстициальные пенистые клетки могут образовываться из эпителия канальцев путем захвата избытка фильтрующихся из крови липидов эпителиальными клетками и проникновения последних в интерстиций, где они фагоцитируются гистиоцитами.

Структурное сходство мезангиальных клеток с гладкомышечными клетками артерий позволяет сблизить гломерулосклероз с атеросклерозом и предположить, что накопление липидов в почечной ткани, как и при атеросклерозе, индуцирует склерозирование.

Диагностика ранних стадий хронической болезни почек (ХБП) базируется на выявлении аномалий состава мочи. Наиболее ранним признаком поражения гломерулярного барьера принято считать развитие МАУ — выделение с мочой минимальных количеств

альбумина (в пределах 30–300 мг/сут.). Однако появление МАУ является следствием нарушения баланса между процессами клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции белка [7], т.е. МАУ следует рассматривать как результат повреждения всего нефрона, при этом нарушение реабсорбционной способности канальцев является основным компонентом нарастания альбуминурии.

В последние годы в центре внимания исследователей оказались не клубочковые, а интерстициальные изменения почечной ткани и их роль в прогрессировании нефропатии. По данным ряда авторов, снижение почечных функций более тесно коррелирует с тубулоинтерстициальным фиброзом, чем со степенью повреждения клубочков [4, 8].

Важная патогенетическая роль в процессе формирования тубулоинтерстициального фиброза принадлежит эпителиальным клеткам канальцев. Тубулярный эпителий подвергается воздействию как факторов первичного повреждения (гипоксия, гипергликемия), так и вторичных факторов, происходящих из гломерулярного ультрафильтрата (протеинурия, хемокины и цитокины, глюкоза, токсины и др.) [10].

Раннее повреждение канальцевого аппарата почек можно выявить посредством определения повышенных концентраций в моче ферментов, локализованных в плазматических мембранах, лизосомах или цитозоле клеток проксимальных канальцев [6]. В практическом здравоохранении данные методы используются не часто, хотя многие авторы указывают на их высокую чувствительность.

В зависимости от глубины повреждения в мочу выделяются ферменты, имеющие различную субклеточную локализацию. При незначительном повреждении почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, связанных преимущественно с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов, при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов [1].

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном, обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза (Н- $\alpha$ -гл), изменение концентрации которой непосредственно связано с высвобождением данного фермента из поврежденных клеток и коррелирует со степенью поражения почек, и фермент Л-аланинаминопетидаза (ЛАП). В нормальной моче активность ЛАП незначительна, однако при заболеваниях почек значительно возрастает.

В связи с этим в нашем исследовании была также оценена степень различия ферментурии в вышеописанных группах.

В результате исследования были получены следующие данные (в нкат/1 ммоль креатинина мочи) (табл. 3).

**Таблица 3**

Активность органоспецифичных ферментов у обследуемых лиц

	Группа			
	с нормальным ИМТ	с повышенным ИМТ	с СД2	с СД2 через 90 дней
Н-α-гл	1,45 ± 0,25	1,75 ± 0,17	2,57 ± 0,46	2,2 ± 0,26
ЛАП	0,58 ± 0,14	1,18 ± 0,21	1,69 ± 0,37	1,1 ± 0,35

При анализе данных всех 3 групп наблюдаемых лиц обнаружен рост активности органоспецифичных ферментов Н-α-гл и ЛАП от группы с нормальным ИМТ к группе с повышенным ИМТ и далее к группе лиц с ожирением, осложненном СД2. Однако в основной группе через 3 месяца приема Симгала в дозе 20 мг в сутки обнаружено снижение активности данных ферментов по сравнению с данными, полученными в начале исследования. Полученные данные, по-видимому, можно расценить как уменьшение степени десквамации канальцевого эпителия, наблюдающегося после приема статинов.

**Выводы:**

1. У молодых лиц в возрасте до 25 лет, у которых уже имеется повышение ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, выявляются нарушения липидного обмена на ранних, доклинических стадиях.
2. Активность почечных органоспецифичных ферментов: нейтральной α-глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы — в моче у лиц с ожирением выше, чем в контрольной группе, что, вероятно, может быть начальным этапом нарушения кровоснабжения ткани почек с последующей повышенной десквамацией эпителия проксимальных почечных канальцев, клинически никак себя не проявляющим на данном этапе.
3. Максимальная концентрация нейтральной α-глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы наблюдается в основной группе по сравнению с группой практически здоровых лиц и пациентов с повышенной массой тела, что является признаком дальнейшего прогрессирования нефропатии.
4. Прием Симгала в суточной дозировке 20 мг в сутки на протяжении 90 дней не оказывает токсического действия на печень.
5. Снижение активности нейтральной α-глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче пациентов основной группы после 90 дней приема Симгала в дозе 20 мг в сутки можно расценить как уменьшение степени нефропатии.

**Список литературы**

1. Лавренова Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек / Т.П. Лавренова // Лабораторное дело. — 1990. — № 7. — С. 4–10.
2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер. арх. 2007; 6: 5-8.
3. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (6).
4. Ратнер М.Я. Нарушения канальцевых функций при тубулоинтерстициальном компоненте хронического компенсированного гломерулонефрита и их клиническое значение / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, В.А. Варшавский, Б.П. Розенфельд, М.А. Бродский, И.И. Стенина // Тер. архив. — 1982. — № 7. — С. 9–13.
5. Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Тер. арх. 2006; 5: 36-41.
6. Фоменко Г.В. Клинико-диагностическое значение энзимурии / Г.В. Фоменко, Г.Г. Арабидзе, В.Н. Титов // Тер.архив. — 1991. — № 6. — С. 142–145.
7. Berrut, G. et al. Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension / G. Berrut, K. Bouhamck. P. Fabbri // Clin. Nephrol. 1997. — № 48. — P. 92–97.
8. Bohle.A. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis A.Bohle, M.Wehrmann, O.Bogenschutz, C.Batz, C.A.Muiler, G. A. Muiler // Pathol Res Pract. — 1991. — № 187. — P. 251–259.
9. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta.analysis // Kidney Int. — 2001. — Vol. 59.
10. Samikkannu, T. Acute effect of high glucose on long-term cell growth: a role for transient glucose increase in proximal tubule cell injury / T. Samikkannu, I. J. Thomas, G. J. Bhat, Wittman, T. J. Thekkumkara //Am J Physiol Renal Physiol. — 2006. — № 291(1). — P. 162–175.

**Рецензенты:**

Галин П.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург;

Козлова Л.К., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург.