

ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СТЕПЕНЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Копылов В.Ю.¹, Копылов Ю.Н.¹

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

Проведен анализ показателей липидного обмена в различных группах обследуемых лиц – практически здоровых лиц, пациентов с ожирением, пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка сердца, не осложненной и осложненной сахарным диабетом 2-го типа. Критериями исключения являлись вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем) и грубая дисфункция органов и систем организма (тиреотоксикоз, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность). Полученные данные говорят о наличии нарушения липидного обмена уже на стадии без явной клинической симптоматики. Дальнейшее прогрессирование нарушения обмена липидов наблюдается при наличии бессимптомной дисфункции левого желудочка сердца и особенно при присоединении к ней сахарного диабета 2-го типа. В исследовании также оценивалась степень нарушения функционального состояния почечных канальцев в данных группах посредством определения концентрации почечных органоспецифичных ферментов: нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопетидазы в часовом объеме диализованной мочи у обследуемых пациентов. Аналогично увеличению степени нарушения липидного обмена в обследуемых группах наблюдается рост активности почечных ферментов.

Ключевые слова: ожирение, липидный обмен, ферментурия, бессимптомная дисфункция левого желудочка, сахарный диабет

THE SEVERITY OF DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND THE DEGREE OF VIOLATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF RENAL TUBULES IN PATIENTS WITH OBESITY AND PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION, COMPLICATED DIABETES MELLITUS TYPE 2

Kopylov V.Y.¹, Kopylov Y.N.¹

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

The analysis of lipid profile in different groups of respondents – practically healthy persons, obese patients, patients with asymptomatic dysfunction of the left ventricle of the heart is not complicated, and complicated diabetes mellitus type 2. Exclusion criteria were bad habits (Smoking and alcohol consumption), and gross dysfunction of organs and systems of the body (thyrotoxicosis, chronic kidney disease, liver failure, congestive heart failure). The data obtained indicate the presence of disorders of lipid metabolism at the stage without obvious clinical symptoms. Further progression of disorders of lipid metabolism observed in the presence of asymptomatic dysfunction of the left ventricle of the heart and especially when you join a sugar type 2 diabetes. The study also assessed the degree of violation of the functional state of the renal tubules in these groups, by determining the concentration of renal organospecific enzymes: neutral α -glucosidase and L-alaninaminotransferase in time detalizovannye volume of urine in the examined patients. Similarly, increasing the degree of lipid metabolism disorders in the examined groups, there is increased activity of renal enzymes.

Keywords: obesity, lipid metabolism, fermeture, asymptomatic left ventricular dysfunction, diabetes mellitus

Ожирение, особенно абдоминальное (внутрибрюшное), ассоциировано с повышением уровня триацилглицеридов, низкой концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности и увеличением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности, который является основным фактором, способствующим формированию атеросклероза.

Большинство данных указывает на то, что при избыточной массе тела и ожирении увеличивается концентрация в сыворотке общего холестерина и холестерина низкой плотности. Данные Национального института здоровья США показали, что с увеличением цифр индекса массы тела (ИМТ) у мужчин прогрессивно увеличивается концентрация холестерина в крови (содержание общего холестерина > 240 мг/дл или $6,21$ ммоль/л), в то время как у женщин распространенность увеличенного уровня холестерина была самой высокой при ИМТ 25 кг/м² и 27 кг/м² и не увеличивалась с дальнейшим ростом цифр ИМТ. Патологическое изменение концентрации липидов (жиров) в сыворотке при ожирении является клинически важным показателем, так как связано с увеличением риска развития системного атеросклероза.

Цель исследования

Выявление степени нарушения липидного обмена у групп лиц: с ожирением, с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, не осложненной сахарным диабетом 2-го типа и осложненной сахарным диабетом 2-го типа, и определение функционального состояния почечных канальцев путем определения в моче концентрации органоспецифичных почечных ферментов.

Материалы и методы

В нашем исследовании приняли участие 86 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/м², средний возраст – $20,67 \pm 0,18$ лет.

В группу сравнения вошли 26 обследуемых с повышенной массой тела или ожирением, из них 11 мужского пола и 15 женского. Средний показатель ИМТ данной группы составил $31,48 \pm 0,56$ кг/м², средний возраст – $22,38 \pm 0,76$ лет.

Основная группа – 30 пациентов, страдающих ожирением и имеющих повышенный уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови. Данная группа была разделена на 2 одинаковые подгруппы. Первая подгруппа — 15 пациентов с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН1) без сахарного диабета 2-го типа (СД2), из них 5 мужского и 10 женского пола. Средний показатель ИМТ данной подгруппы составил $30,28 \pm 1,11$ кг/м², средний возраст – $56,8 \pm 1,8$ лет. Вторая подгруппа — 15 человек с ХСН1, осложненная течением СД2, из них 6 мужского и 9 женского пола. Средний показатель ИМТ данной группы составил $30,59 \pm 1,06$ кг/м², средний возраст – $45,59 \pm 3,16$ лет.

Из исследования исключались лица с вредными привычками (такими как 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	с ХСН1	с ХСН1 + СД2
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,25 ± 0,1	5,55 ± 0,11	5,04 ± 0,14	10,08 ± 0,64
АлАТ (ммоль/л)	17,45 ± 2,35	23,37 ± 3,42	13,79 ± 0,91	16,03 ± 1,49
АсАТ (ммоль/л)	18,24 ± 0,82	25,25 ± 1,83	19,81 ± 2,19	16,74 ± 2,04
Общий билирубин (ммоль/л)	12,24 ± 0,74	12,20 ± 1,31	10,37 ± 1,19	8,05 ± 1,13
Креатинин сыворотки (ммоль/л)	84,83 ± 2,74	82,25 ± 2,92	86,79 ± 3,69	76,61 ± 3,59
N-конц. МНУП (мг/мл)	25,92 ± 4,62	27,29 ± 4,32	25,86 ± 3,48	28,25 ± 4,06
С-РБ (мг/л)	0,57 ± 0,1	1,62 ± 0,23	3,7 ± 1,63	3,1 ± 0,74

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 ХСН1	с ХСН1 + СД2
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,31 ± 0,17	6,27 ± 0,26
ЛПВП	1,01 ± 0,03	0,93 ± 0,08	1,19 ± 0,11	1,09 ± 0,07
ЛПНП	3,80 ± 0,19	3,82 ± 0,23	3,51 ± 0,28	3,89 ± 0,41
ЛПОНП	0,45 ± 0,03	0,57 ± 0,05	0,93 ± 0,12	1,08 ± 0,20
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,04 ± 0,26	2,39 ± 0,45
ИАГ	3,64 ± 0,16	4,54 ± 0,52	4,69 ± 1,01	4,11 ± 0,52

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 обеих основных подгрупп выявлены примерно одинаковые показатели липидного спектра крови.

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.

Изучение взаимосвязей хронической болезни почек с метаболическим синдромом позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменной природы — диабетической, уратной, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом.

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. То обстоятельство, что нарастающие протеинурия и почечная недостаточность могут формироваться при ожирении и в отсутствие нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии и гиперурикемии, позволяет предположить участие факторов, не связанных непосредственно с обменными нарушениями, в развитии поражения почек у этой категории больных [2].

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 [5], 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, 6].

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 ультрафильтра (протеинурия, хемокины и цитокины, глюкоза, токсины и др.) [8]. Наиболее выраженное повреждающее действие на канальцевый эпителий оказывает протеинурия (липиды, связанные с альбумином, компоненты активированного комплемента, трансферрин) [7]. Указанные компоненты протеинурии действуют со стороны апикальной поверхности на проксимальные тубулярные клетки и вызывают активацию ядерного фактора транскрипции — NFκB, что приводит к синтезу хемотаксических цитокинов (хемокинов), секреции их через базолатеральные отделы тубулярных клеток и диффузии в интерстиций. Повреждение клеток приводит к продукции ими провоспалительных цитокинов и факторов роста, способствует формированию воспалительного инфильтрата из моноцитов и лимфоцитов, появлению интерстициальных миофибробластов и развитию фиброза [9].

Раннее повреждение канальцевого аппарата почек можно выявить посредством определения повышенных концентраций в моче ферментов, локализованных в плазматических мембранах, лизосомах или цитозоле клеток проксимальных канальцев [3]. В

практическом здравоохранении данные методы используются не часто, хотя многие авторы указывают на их высокую чувствительность.

В зависимости от глубины повреждения в моче 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. Такими ферментами являются нейтральная α -глюкозидаза (Н- α -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 ХСН1	с ХСН1 + СД2
Н- α -гл	1,45 \pm 0,25	1,75 \pm 0,17	2,03 \pm 0,31	2,57 \pm 0,46
ЛАП	0,58 \pm 0,14	1,18 \pm 0,21	1,42 \pm 0,38	1,69 \pm 0,37

Активность обоих ферментов, Н- α -гл и ЛАП, в моче групп обследуемых лиц растет соответственно степени тяжести патологии внутренних органов, что говорит об увеличении выраженности нефропатии.

Выводы:

1. У молодых лиц в возрасте до 25 лет, у которых уже имеется повышение ИМТ выше 25 кг/м², выявляются нарушения липидного обмена на ранних, доклинических стадиях.
2. У пациентов с ожирением, имеющих бессимптомную дисфункцию левого желудочка, как осложненную СД2, так и не осложненную СД2, наблюдается более выраженное нарушение липидного обмена за счет повышения как концентрации общего холестерина, так и атерогенных фракций по сравнению с практически здоровыми лицами.

3. 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.

4. Повышение концентрации нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче у лиц основных подгрупп по сравнению с практически здоровыми лицами может свидетельствовать о значительном разрушении эпителия почечных канальцев, что может являться признаком наличия и дальнейшего прогрессирования 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. Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Тер. арх. 2006; 5: 36-41.
3. Фоменко Г.В. Клинико-диагностическое значение энзимурии / Г.В. Фоменко, Г.Г. Арабидзе, В.Н. Титов // Тер.архив. — 1991. № 6. — С. 142–145.
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. 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.
6. 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.
7. Meyer, T. W. Tubular injury in glomerular disease / T W. Meyer // Kidney Int. — 2003. № 63. — P. 774–787.
8. 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.

9. Segerer, S. Chemokines, chemokine receptors and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segerer, P. Nelson, D. Schlondorfl // J Am Soc Nephrol. 2000. — № 11. — P. 152–176.

Рецензенты:

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

Кузнецов Г.Э., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург.