

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК С УРОВНЕМ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бейбалаева А.Т.¹, Маммаев С.Н.¹, Каримова А.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала, e-mail: beybalaeva89@mail.ru

Представлены результаты исследований ранних маркеров поражения почек у больных с метаболическим синдромом и оценка взаимоотношения между показателями раннего поражения почек и нарушением функции эндотелия. Основную группу составили 82 пациента с метаболическим синдромом, страдающие артериальной гипертензией без сахарного диабета 2 типа. У больных метаболическим синдромом было выявлено изменение скорости клубочковой фильтрации, статистически достоверное превышение выделения альбумина с мочой в разовой порции и повышение уровня эндотелина-1 по сравнению с контрольной группой. Выявлена прямая корреляция уровня экскреции альбумина с мочой и эндотелина-1. Также выявлена прямая корреляция уровня экскреции альбумина с мочой, так и эндотелина-1 со степенью резистентности к инсулину, с толщиной комплекса интима-медиа, толщиной межжелудочковой перегородки и систолическим артериальным давлением.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, уровень мочевого экскреции альбумина, эндотелиальная дисфункция.

INTERRELATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS WITH THE LEVEL OF ENDOTHELIN-1 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Beybalaeva A.T.¹, Mammaev S.N.¹, Karimova A.M.¹

¹FGBOU VO "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala, e-mail: beybalaeva89@mail.ru

The results of studies of early markers of kidney damage in patients with metabolic syndrome and evaluation of the relationship between early kidney damage and endothelial dysfunction are presented. The main group consisted of 82 patients with metabolic syndrome suffering from hypertension without diabetes mellitus type 2. In patients with metabolic syndrome, a change in the glomerular filtration rate was detected, a statistically significant excess of albumin excretion in the urine in a single dose and an increase in endothelin-1 as compared with the control group. A direct correlation of albumin excretion with urine and endothelin-1 was revealed. There was also a direct correlation between the level of excretion of albumin in the urine and endothelin-1 with the degree of insulin resistance, with the thickness of the intima-media complex, the thickness of the interventricular septum, and systolic blood pressure.

Keywords: metabolic syndrome, chronic kidney disease, excretion level of albumin in urine, endothelial dysfunction.

Распространенность метаболического синдрома (МС) в настоящее время очень высока, и заболеваемость продолжает расти. Актуальность проблемы МС определяется как его высокой распространенностью, так и многообразием клинических проявлений, негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Зачастую именно поражение почек определяет прогноз больных с МС [1; 2]. Известно, что комбинация хронической болезни почек (ХБП) и МС является фактором высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и фатальных сердечно-сосудистых событий [3]. При этом МС является одним из состояний, при которых может наблюдаться «бессимптомный» вариант ХБП [4]. Таким образом, проблема маркеров раннего поражения почек в рамках ведения больных МС приобретает особое значение.

Немалую роль в прогрессировании гломерулярных поражений почек играет

нарушение функции эндотелия. Так, одним из факторов прогрессирования хронической болезни почек является нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации [5]. Выраженная дисфункция эндотелия является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них [6].

В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС.

Ряд авторов считают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР: гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии [7; 8]. Другие исследователи считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности, полагая, что в случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиться инсулинорезистентность, которая в таком случае будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия [9].

Микроальбуминурия (МАУ), являясь маркером клубочковой гиперfiltrации, ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и является признаком ее манифестации [10; 11]. Также можно определить МАУ и как интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений [12], т.к., являясь важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов, МАУ неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7].

В литературе имеются упоминания о результатах исследований, посвященных зависимости МАУ с МС и компонентами МС. По этим данным отмечается зависимость вероятности возникновения МАУ от числа компонентов МС [13]. Ряд авторов указывают на ассоциацию МАУ и резистентности к инсулину [14; 15].

Целью исследования явилось определение ранних маркеров поражения почек у больных с метаболическим синдромом и оценка взаимоотношения между показателями раннего поражения почек и нарушением функции эндотелия.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе 3-го кардиологического отделения Республиканской клинической больницы Республики Дагестан (г. Махачкала). Основную группу составили 82 пациента с метаболическим синдромом, страдающие артериальной гипертензией и ожирением, 42 (51,2%) мужчины и 40 (48,8%) женщин, в возрасте 54,0 [51,0; 56,0] лет. Из исследования исключались пациенты с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, с заболеваниями почек в анамнезе, скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/м² и вторичными формами артериальной гипертензии. В качестве контрольной

группы наблюдались 35 практически здоровых лиц, 16 (45,8%) мужчин и 19 (54,2%) женщин, в возрасте 52,5 [47,0; 54,0] лет. Группы были сравнимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Диагноз МС в соответствии с критериями согласительного документа рабочей группы международных профессиональных сообществ 2009 г. устанавливался при условии наличия трех из нижеперечисленных признаков: абдоминальное ожирение (окружность талии для европеоидов ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см – у женщин); повышенный уровень триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при соответствующей терапии; холестерин липопротеидов высокой плотности у мужчин $< 1,03$ ммоль/л; у женщин - $< 1,3$ ммоль/л или нормальный уровень при наличии соответствующей терапии, артериальное давление не ниже 135/85 мм рт. ст.; уровень или гипотензивная терапия, глюкозы плазмы натощак $> 5,6$ ммоль/л или терапия гипергликемии.

При включении больных в исследование учитывалась классификация хронической болезни почек согласно национальным рекомендациям 2012 г.: скорость клубочковой фильтрации выше 110 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 1 (повышенная); выше 90, но ниже 111 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 1 (оптимальная); выше 60, но ниже 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 2 (незначительно сниженная); выше 45, но ниже 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 3а (умеренно сниженная); выше 30, но ниже 45 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 3б (существенно сниженная); ниже 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – стадия 4 (значительно сниженная).

Всем пациентам в начале исследования проводили общеклиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД) по Короткову, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. Уровни липидов, креатинина, глюкозы плазмы крови определяли стандартными биохимическими методами. Уровень экскреции альбумина с мочой определяли в разовой порции методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа - ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) с использованием иммуноферментных наборов на 96 тестов фирмы ORGENTEC (Австрия). Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных и пациентов контрольной группы выявили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-наборов «Эндотелин 1–21» (Biomedica Medizinprodukte GmbH&co, Австрия) в медицинском центре «Гепар» г. Махачкала. Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза с определением индекса инсулинорезистентности (ИР) (НОМА-1К). Использовались значения глюкозы и инсулина сыворотки крови натощак. За пороговое значение ИР принимали IR-НОМА, равный 2,77. Фильтрационную функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, которую определяли расчетным методом по формуле СКД-ЕРІ с учетом возраста, пола, этнической

принадлежности пациентов и уровня эндогенного креатинина крови.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные – с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25-й; 75-й процентиля]). Статистическая достоверность различий между группами определялась методом Манна-Уитни; уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена - (R).

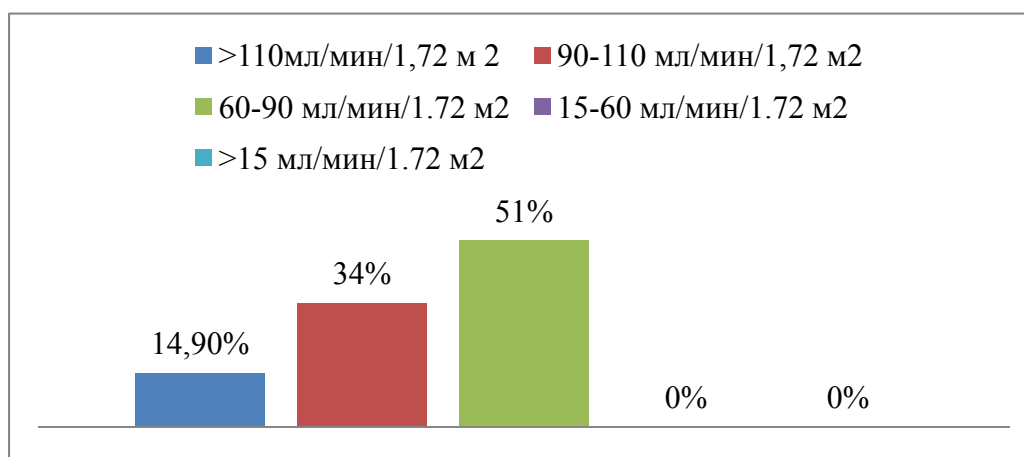
Результаты и обсуждение

Уровень тощачковой глюкозы согласно критериям включения не превышал 5,6 ммоль/л и в среднем составил 5,3 [5,1; 5,6] ммоль/л. Однако у всех больных отмечалась резистентность к инсулину, индекс инсулинорезистентности IR-НОМА составил 4,6 [3,4; 5,0]. В контрольную группу лица с резистентностью к инсулину не включались, IR-НОМА -1,7 [1,6; 2,0].

Абдоминальное ожирение отмечалось у всех больных, обхват талии у женщин составил 111,8 [110,0; 115,0] см, у мужчин – 116,4 [115,0; 119,0] см, ИМТ в среднем 35,0 [32,5; 36,5]. Также у всех пациентов наблюдалась артериальная гипертензия: уровень систолического давления в среднем достигал 155,0 [149,0; 160,0] мм рт. ст., диастолического - 90,0 [90,0; 95,0] мм рт. ст. Повышенный уровень холестерина был выявлен у 62 (75,6%) пациентов, в среднем уровень холестерина составил 6,4 [6,0; 6,7] ммоль/л, липопротеидов низкой плотности - 4,0 [3,7; 5,7]. У 58 (70,3%) больных отмечался повышенный уровень триглицеридов, в среднем 2,5 [1,8; 2,6] ммоль/л.

Из 82 исследуемых пациентов у 42 (51,2%) было выявлено превышение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, составившее 1,2 [1,0; 1,3] см. Толщина межжелудочковой перегородки превышала нормальные физиологические значения у 48 (58,5%) и в среднем составила 1,1 [1,0; 1,2] см.

Соответственно целям работы из исследования исключались пациенты со скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м². У 14 (17,1%) была выявлена гиперфильтрация, оптимальная фильтрация – у 32 (39,0%), незначительно сниженная скорость клубочковой фильтрации - у 36 (43,9%) (рисунок). Уровень креатинина в среднем составил 82,0 [78,0; 87,0] ммоль/л.



Результаты расчета СКФ по формуле СКD-EPI

Однако в то же время у больных метаболическим синдромом было выявлено статистически достоверное превышение выделения альбумина с мочой в разовой порции по сравнению с контрольной группой (25,6 [15,6; 30,9] мкг/мл и 9,3 [6,4; 13,4] мкг/мл соответственно; $p < 0,001$).

Также на основании повышения уровня эндотелина-1 у больных основной группы по сравнению с контрольной (5,9 [3,6; 10,1] фмоль/мл и 3,4 [2,4; 4,0] фмоль/мл соответственно; $p = 0,012$) можно отметить развитие у больных основной группы эндотелиальной дисфункции (таблица).

Показатели уровня ЭТ-1 и МЭА у обследуемых пациентов
в сравнении с контрольной группой

	ИССЛЕДУЕМАЯ ГРУППА	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА
ЭТ-1 (фмоль/мл)	5,9 [3,6; 10,1]	3,4 [2,4; 4,0]
МЭА (мкг/мл)	25,6 [15,6; 30,9]	9,3 [6,4; 13,4]

Примечание: * - $p = 0,01$ и ** - $p = 0,001$, по сравнению с контрольной группой.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляция уровня МЭА и ЭТ-1 ($R = 0,47$; $p = 0,005$).

Также выявлена прямая корреляция уровня МЭА с IR-НОМА ($R = 0,69$; $p < 0,008$), толщиной межжелудочковой перегородки ($R = 0,80$; $p < 0,001$), с ТКИМ ($R = 0,49$; $p < 0,007$) и систолическим артериальным давлением ($R = 0,45$; $p = 0,026$).

Подобные зависимости отмечены и для уровня ЭТ-1: IR-НОМА ($R = 0,77$; $p < 0,001$), с толщиной межжелудочковой перегородки ($R = 0,65$; $p = 0,001$), с ТКИМ ($R = 0,40$; $p < 0,035$) и систолическим артериальным давлением ($R = 0,43$; $p = 0,038$).

Выводы

1. У больных с метаболическим синдромом могут быть нарушения функционального состояния почек и эндотелия, на ранних стадиях проявляющиеся изменением скорости клубочковой фильтрации, повышением уровня мочевого экскреции альбумина и увеличением концентрации эндотелина-1 в крови.

2. Прямая корреляция уровня экскреции альбумина с мочой и уровня эндотелина-1, а также совпадение корреляционных взаимоотношений этих показателей с рядом клинико-лабораторных показателей метаболического синдрома позволяют считать повышение уровня экскреции альбумина с мочой одним из маркеров эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
2. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – 23 (3). – С. 2-27.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC 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. - 2013. – Vol. 31. – P. 1281-357.
4. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // Сахарный диабет. - 2008. – № 2. – С. 4-7.
5. Уровень эндотелина -1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Терапевтический архив. - 2011. - № 6. - С. 13-18.
6. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н.М. Ахмеджанов [и др.] // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - № 2. – С. 4-11.
7. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. - 2009. – Т. 13. - № 3. - С. 24-32.
8. Яковлев В.М., Ягода А.В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. - Ставрополь, 2008. - 208 с.

9. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. – 2001. – 9 (2). – С. 32-35.
10. Зелвеян П.А., Дгерян Л.Г. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. - 2014. - № 5. – С. 11-17.
11. Stehouwer C.D., Smulders Y.M. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. - № 17. - P. 2106-2111.
12. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study // Arch Intern Med. – 1998. – № 158 (17). – P. 1933–1939.
13. Ryoo J.H., Chun H., Lee H.S. et al. Clinical associations between metabolic syndrome and the development of microalbuminuria in Korean men // Diabetes Res Clin Pract. – 2015. - 107 (3). – P. 407-14.
14. De Cosmo S., Minenna A., Ludovico O. et al. Increased urinary albumin excretion, insulin resistance, and related cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: Evidence of a sex-specific association // Diabetes Care. – 2005. - № 28. – P. 910–915.
15. Hsu C.C., Chang H.Y., Huang M.C. et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: A prospective cohort study // Diab Care. - 2011. - № 34. – P. 982–987.