

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-5-9

УДК 616.612-036-07-08:616.12-008.46

## КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ У ЛИЦ С БЕССИМПТОМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В.Ю. КОПЫЛОВ, Ю.Н. КОПЫЛОВ, М.А. БЕЛОВА, Н.В. КОПЫЛОВА

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

В статье представлены результаты исследования о возможности коррекции функционального состояния эпителия почек у лиц с бессимптомной дисфункцией левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа.

**Цель исследования.** Выявить показатели степени десквамации эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения активности органоспецифичных ферментов нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа, при назначении симвастатина.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 62 человека. 30 практически здоровых лиц, средний возраст – 20,67±0,18 года, индекс массы тела - 21,36±0,4 кг/м<sup>2</sup>. В основную группу было включено 32 пациента, средний возраст 51,38±1,98 года, индекс массы тела – 30,76±0,75 кг/м<sup>2</sup>. В основную группу включались пациенты с уровнем общего холестерина сыворотки крови более 6,0 ммоль/л. Обследуемым основной группы был назначен симвастатин в дозировке 20-40 мг в сутки. В исследование включались лица, ранее не принимавшие статины. Наблюдение длилось 6 месяцев, контролировались показатели липидного спектра сыворотки крови, активности почечных ферментов в диализованной моче с периодичностью в 3 месяца.

**Результаты и обсуждение.** После применения симвастатина наблюдались рост активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы у обследуемых 1 подгруппы и повышение концентрации обоих ферментов у пациентов 2 подгруппы.

**Выводы.** Использование симвастатина в средних дозировках у пациентов с ожирением, страдающих бессимптомной дисфункцией левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа, нормализует показатели липидного спектра. Прием симвастатина в суточной дозировке 40 мг увеличивает нагрузку на эпителий проксимальных почечных канальцев, вероятно, за счет почечного пути выведения.

**Ключевые слова:** ожирение, дислипидемия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ферментурия, симвастатин.

**Для цитирования:** Копылов В.Ю., Копылов Ю.Н., Белова М.А., Копылова Н.В. Коррекция функционального состояния эпителия почечных канальцев у лиц с бессимптомной дисфункцией левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа // Медицина (Алматы). – 2018. – №7 (193). – С. 5-9

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ҚАНТ ДИАБЕТИНІҢ 2-ШІ ТҮРІНДЕ КӨРІНІС БЕРЕТІН СОЛ ҚАРЫНШАНЫҢ ДИСФУНКЦИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ БҮЙРЕК ТҮТІКШЕ ЭПИТЕЛИНІҢ ФУНКЦИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН РЕТТЕУ

В.Ю. КОПЫЛОВ, Ю.Н. КОПЫЛОВ, М.А. БЕЛОВА, Н.В. КОПЫЛОВА

Орынбор мемлекеттік медицина университеті, Орынбор қ., Ресей

Мақалада қант диабетінің 2-ші түрінде симптомсыз көрініс беретін сол қарыншаның дисфункциясы бар науқастардың бүйрек түтікше эпителиінің функциялық жағдайын реттеу нәтижесі көрсетілген.

**Зерттеудің мақсаты.** Қант диабетінің 2-ші түріндегі жүрек жетіспеушілігінің бастапқы сатысындағы симвастатин тағайындалған науқастардың органоспецификалық ферменттерді ( $\alpha$ -глюкозидаза және L-аланинаминопептидазаны) анықтау жолымен проксималды бүйрек түтікшесінің эпителий десквамациясы дәрежесінің көрсеткішін анықтау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге 62 адам қатысты. 30 сау адамдар, орташа жасы – 20,67±0,18 жыл, дене массасының индексі - 21,36±0,4 кг/м<sup>2</sup>. Негізгі топта 32 пациент болды, орташа жастары – 51,38±1,98, дене массасының индексі – 30,76±0,75 кг/м<sup>2</sup>. Негізгі топқа қан сарысуының жалпы холестерин деңгейі 6,0 ммоль/л асқан пациенттер енгізілді. Зерттеуге бұрындары статин қабылдамаған тұлғалар енгізілген. Негізгі топтағыларға симвастатин тағайындалды, орташа дозасы мынадай: бірінші топтамадағы доза 20 мг, 6 ай бойына, екіншісінде – дозасы 40 мг, 6 ай бойына. Бақылау процесінде қан сарысуының липидті спектрін көрсеткіштері, 3 ай мерзімі ішінде диализді зәрдің бүйректік ферменттерінің белсенділігі бақылған.

**Нәтижелері және талқылауы.** Симвастатин қабылдаған соң 1 топтамадағы науқастардың бейтарап  $\alpha$ -глюкозидазасының белсенділігінің өсімі және 2-ші топтағы пациенттерде екі ферменттерінің концентрациясының артқандығы бақыланды.

**Контакты:** Копылов Владимир Юрьевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург. Адрес места работы: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: KopVYOren@mail.ru.

**Contacts:** Vladimir K Yurievich, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Chair of Intermediate Level Therapy and endocrinology of FSBEI of Higher Education OrSMU of the Russian Ministry of Healthcare, city of Orenburg. Business address: 460000, Russia, Orenburg c., 6 Sovetskaya str. E-mail: KopVYOren@mail.ru.

Принято 10.05.2018

**Қорытынды.** Симвастатинды орташа дозада беру қант диабетінің 2-ші түрінде симптомсыз көрініс беретін сол қарыншаның дисфункциясы және семіздігі бар науқастардың липидті спектрінің көрсеткіштерін түзейді. Симвастатиндың тәуліктік дозасының 40 мг болуы проксимальды бүйрек түтікшесі эпителийлеріне жүктемені бүйрек жолдары арқылы шығару есебінен арттыратын болуы керек.

**Негізгі сөздер:** семіздік, дислипидемия, жүрек жетіспеушілігі, 2-ші топтағы қант диабеті, ферментурия, симвастатин.

## SUMMARY

**REMODELLING OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE RENAL TUBULE'S EPITHELIUM IN PATIENTS WITH THE ASYMPTOMATIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AFFECTED BY DIABETES MELLITUS TYPE 2**

**VYu KOPYLOV, YuN KOPYLOV, MA BELOVA, NV KOPYLOVA**

*Orenburg State Medical University, Orenburg c., Russia*

The article presents the results of a study on possibility of remodeling of the functional status of the renal tubule's epithelium in patients with the asymptomatic left ventricular dysfunction affected by diabetes mellitus type 2.

**Research objective.** To determine the degree of desquamation of the proximal renal tubule's epithelium by determining the activity of organ-specific ferments of neutral  $\alpha$ -glucosidase and L-alanine aminopeptidase in patients with initial congestive heart failure affected by diabetes mellitus type 2, with prescription of the simvastatin.

**Material and methods.** The study involved 62 people. 30 practically healthy persons, the average age is  $20.67 \pm 0.18$  years; the body mass index is  $21.36 \pm 0.4$  kg/m<sup>2</sup>. The main group included 32 patients, average age -  $51.38 \pm 1.98$  years, body mass index -  $30.76 \pm 0.75$  kg/m<sup>2</sup>. The main group included patients with a total serum cholesterol level of more than 6.0 mmol/l. The study included people who had not previously taken statins.

The sample of the study group was assigned to simvastatin in an average dosage: the first subgroup was examined at a dose of 20 mg for 6 months, the second at a dose of 40 mg for 6 months.

In the course of observation, the parameters of the lipid spectrum of blood serum, the activity of renal enzymes in dialyzed urine were monitored with a periodicity of 3 months

**Results and discussion.** After the use of simvastatin, an increase in the activity of neutral  $\alpha$ -glucosidase in the 1 subgroup examined and an increase in the concentration of both enzymes in patients of subgroup 2.

**Conclusion.** The use of simvastatin in moderate doses in obese patients with asymptomatic left ventricular dysfunction against diabetes mellitus type 2 normalizes the lipid spectrum. Receiving simvastatin in a daily dosage of 40 mg increases the burden on the epithelium of the proximal renal tubules, probably due to the renal excretion pathway.

**Key words:** obesity, dyslipidemia, heart failure, diabetes mellitus type 2, fermenturia, simvastatin.

**For reference:** Kopylov VYu, Kopylov YuN, Belova MA, Kopylova NV. Remodelling of the functional status of the renal tubule's epithelium in patients with the asymptomatic left ventricular dysfunction affected by diabetes mellitus type 2. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;7(193): 5-9 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-5-9

**Р**азвитие и прогрессирование почечных заболеваний могут быть связаны с рядом метаболических и сосудистых нарушений, которые отмечаются при ожирении и, как правило, протекают с повышением уровня триглицеридов и холестерина низкой плотности, низкой концентрацией холестерина высокой плотности, что является основным фактором, способствующим формированию системного атеросклероза.

За последние десятилетия ожирение стало одной из актуальных проблем мирового здравоохранения. Стоит отметить, что лишняя жировая ткань является не просто балластом для организма, оказывающим нагрузку на ряд органов и систем. Жировая ткань обладает и эндокринными свойствами, вырабатывая ряд специфических веществ, таких как адипонектин, грелин, фактор некроза опухоли альфа и другие. Давно известно, что при ожирении

увеличивается вероятность развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые нарушения, а также ожирение способствует развитию хронических заболеваний почек. Во многом болезни почек при ожирении обусловлены такими факторами риска, как сахарный диабет и гипертония, которые могут спровоцировать возникновение почечных заболеваний. Однако, как показывает медицинская практика и последние данные клинических исследований, само по себе ожирение (вне других негативных факторов) оказывает негативное действие на почечную гемодинамику.

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 [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 [3]. Абдоминальное ожирение прогностически неблагоприятно и с точки зрения почечных осложнений. Доказательством этого может быть так называемый метаболический путь развития гломерулосклероза [5]. Фильтрующиеся в клубочках липопротеиды, осаждаются в канальцах почек, индуцируют и тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев в интерстиции приобретают вид «пенистых».

При незначительной степени повреждений почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, связанных преимущественно с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов (аланинаминопептидаза, В-глокуронидаза, В-гексоаминидаза), при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов (глутатион-S-трансфераза) [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 (НАГ) и L-аланинаминопептидаза (ЛАП).

**Цель исследования.** Определение возможности коррекции функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с начальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН1) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2), при назначении средних доз симвастатина.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 62 человека. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц, 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст –  $20,67 \pm 0,18$  года, индекс массы тела –  $21,36 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. Основная группа представлена 32 пациентами и разделена на 2 подгруппы: первая – 17 обследуемых - 8 мужчин и 9 женщин, средний возраст –  $48,25 \pm 2,45$  года, индекс массы тела –  $30,37 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>, вторая – 15 обследуемых – 5

мужчин и 10 женщин, средний возраст –  $56,6 \pm 2,29$  года, индекс массы тела –  $31,91 \pm 0,72$  кг/м<sup>2</sup>. В основную группу включались пациенты с уровнем общего холестерина сыворотки крови более 6,0 ммоль/л. В наблюдении участвовали лица, ранее не принимавшие статины. Из исследования исключались лица с грубой дисфункцией органов и систем, таких как застойная сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, хроническая почечная недостаточность, хронический активный гепатит или цирроз печени, СД2 в стадии декомпенсации. Пациентам основной группы был назначен симвастатин в средней дозировке: обследуемым первой подгруппы в дозе 20 мг/сут, второй в дозе 40 мг/сут в течение 6 месяцев. Срок наблюдения составил 6 месяцев (табл. 1).

Таблица 1 – Схемы применения статинов, используемые в исследованиях

Статин/доза, мг	Малая	Средняя	Высокая
Аторвастатин	-	10-20	40-80
Флувастатин	20-40	40 (2 р/день)	-
Ловастатин	20	40	-
Питавастатин	1	2-4	-
Правастатин	10-20	40-80	-
Розувастатин	-	5-10	20-40
Симвастатин	10	20-40	-

Примечание: дозирование для снижения риска ССЗ атеросклеротического генеза у взрослых в соответствии с руководством АСС/АНА по лечению гиперхолестеринемии 2013 г.

Обследуемым основной группы определялись показатели общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триацилглицеридов (ТАГ), индекса атерогенности (ИАГ) и уровни активности НАГ и ЛАП в диализованной моче в начале исследования и через 3 и 6 месяцев приема симвастатина, обследуемым контрольной группы аналогичные показатели оценивались только в начале исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоге проведенного исследования были получены следующие данные:

Таблица 2 – Показатели липидного спектра в начале исследования

Показатели	Уровень показателей (ммоль/л)		
	контрольная группа	1 подгруппа	2 подгруппа
ОХС	$4,59 \pm 0,15$	$6,27 \pm 0,23^*$	$6,48 \pm 0,22^*$
ЛПВП	$1,01 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,06$	$1,16 \pm 0,05^*$
ЛПНП	$3,21 \pm 0,18$	$3,78 \pm 0,34$	$4,07 \pm 0,19^*$
ЛПОНП	$0,45 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,17^*$	$1,24 \pm 0,14^*$
ТАГ	$0,99 \pm 0,06$	$2,29 \pm 0,37^*$	$2,72 \pm 0,31^*$
ИАГ	$3,64 \pm 0,16$	$4,06 \pm 0,46$	$4,7 \pm 0,25^*$

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Таблица 3 – Показатели липидного спектра в 1 подгруппе

Показатели	Уровень показателей (ммоль/л)		
	в начале	через 3 месяца	через 6 месяцев
ОХС	6,27±0,23*	5,18±0,18*,**	5,42±0,24*,**
ЛПВП	1,11±0,06	1,2±0,06*	1,25±0,06*,**
ЛПНП	3,78±0,34	3,16±0,16	3,46±0,22
ЛПОНП	1,04±0,17*	0,82±0,07*	1,34±0,1*
ТАГ	2,29±0,37*	1,8±0,16*	1,45±0,18*,**
ИАГ	4,06±0,46	3,45±0,28	3,41±0,22

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

\*\* - p<0,05 по сравнению с началом исследования

Таблица 4 – Показатели липидного спектра во 2 подгруппе

Показатели	Уровень показателей (ммоль/л)		
	в начале	через 3 месяца	через 6 месяцев
ОХС	6,48±0,22*	4,92±0,22	5,18±0,25*,**
ЛПВП	1,16±0,05*	1,35±0,09*	1,38±0,07*,**
ЛПНП	4,07±0,19*	2,78±0,16	2,94±0,22**
ЛПОНП	1,24±0,14*	0,78±0,1*	0,86±0,1*,**
ТАГ	2,72±0,31*	1,73±0,21*	1,88±0,23*,**
ИАГ	4,7±0,25*	2,79±0,24*,**	2,87±0,27*,**

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

\*\* - p<0,05 по сравнению с началом исследования

Таблица 5 – Активность ферментов в начале исследования (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	Исследуемые группы		
	контрольная	1 подгруппа	2 подгруппа
НАГ	1,34±0,14	17,24±2,47*	29,28±5,66*
ЛАП	0,72±0,09	22,91±4,26*	12,18±3,39*

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 6 – Активность ферментов в 1 подгруппе (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	Исследуемые группы		
	в начале	через 3 месяца	через 6 месяцев
НАГ	17,24±2,47*	26,7±6,03*	34,6±9,73*,**
ЛАП	22,91±4,26*	14,97±3,72*	13,13±3,94*,**

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

\*\* - p<0,05 по сравнению с началом исследования

Таблица 7 – Активность ферментов во 2 подгруппе (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	Исследуемые группы		
	в начале	через 3 месяца	через 6 месяцев
НАГ	29,28±5,66*	34,3±8,7*	46,94±9,02*,**
ЛАП	12,18±3,39*	17,08±5,81*	22,41±4,89*,**

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

\*\* - p<0,05 по сравнению с началом исследования

## ВЫВОДЫ

1. В начале исследования практически все показатели липидного спектра в обеих подгруппах основной группы достоверно хуже аналогичных показателей группы практически здоровых лиц.

2. После назначения симвастатина у обследуемых обеих подгрупп основной группы наблюдается ожидаемое,

статистически достоверное улучшение большего количества показателей липидного спектра в течение всего исследования по сравнению с подобными показателями в начале исследования.

3. Активность НАГ и ЛАП у обследуемых обеих подгрупп основной группы в начале исследования достоверно выше представителей контрольной группы.

4. В моче обследуемых 1 подгруппы в течение всего срока наблюдения происходит снижение активности ЛАП и повышение концентрации НАГ, что, по-видимому, связано с повреждением поверхностных структур эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с СД2 продолжающейся глюкозурией.

5. Увеличение концентрации обоих ферментов в моче представителей 2 подгруппы вероятно связано с сочетанным действием продолжающейся глюкозурии и дополнительной нагрузкой за счет почечного пути выведения сим-  
вастатина.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек // Лабораторное дело. – 1990. - №7. – С. 4-10
- 2 Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. арх. – 2007. - №6. – С. 5-8
- 3 Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением // Тер. арх. – 2006. - №5. – С. 36-41
- 4 Фоменко Г.В., Арабидзе Г.Г., Титов В.Н. Клинико-диагностическое значение энзимурии // Тер. архив. – 1991. - №6. – С. 142-145
- 5 Kotanko P., Keller R., Knabl L. et al. 1986., Severini G., et al., 1988.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### REFERENCES

- 1 Lavrenova TP. Enzymes of urine and their significance for the diagnosis of kidney damage. *Laboratornoe delo = Laboratory work.* 1990;7:4-10 (In Russ.)
- 2 Mukhin NA. Reduction of the glomerular filtration rate is a general population marker of unfavorable prognosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2007;6:5-8 (In Russ.)
- 3 Saginova EA, Fedorova EYu, Fomin VV, et al. Formation of kidney damage in obese patients. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2006;5:36-41 (In Russ.)
- 4 Fomenko GV, Arabidze GG, Titov VN. Clinical and diagnostic significance of enzymes. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 1991;6:142-5 (In Russ.)
- 5 Kotanko P, Keller R, Knabl L, et al. 1986, Severini G, et al, 1988.