

© М.С.Новикова, Е.И.Леванковская, М.Ю.Швецов, А.В.Зилов, Е.М.Шилов, 2013
УДК [616.61-036.12:612.349]-08

*М.С. Новикова¹, Е.И. Леванковская², М.Ю. Швецов², А.В. Зилов³,
Е.М. Шилов²*

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

M.C. Novikova, E.I. Levankovskaya, M.Yu. Shvetsov, A.V. Zilov, E.M. Shilov

POSSIBILITIES OF THERAPY OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE: CORRECTION INSULIN RESISTANCE (REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA)

¹Отдел нефрологии Научно-исследовательского института уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ²кафедра нефрологии и гемодиализа факультета последипломного профессионального образования врачей, ³ кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

РЕФЕРАТ

Значение метаболического синдрома (МС) в глобальном распространении хронической болезни почек (ХБП) привело к многочисленным международным исследованиям, которые продемонстрировали тесную ассоциацию патогенетической платформы этого синдрома – инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) на самых ранних этапах развития нефропатии. На основании полученных данных, было сделано предположение, что терапия, направленная на снижение ИР, может замедлить прогрессирование ХБП. Нами было изучено потенциальное влияние коррекции ИР на течение нефропатии и факторы риска ХБП, ассоциированные с ИР. Коррекция ИР сопровождалась улучшением таких показателей, как ОТ, ИМТ, индекс НОМА, сывороточный уровень ЛВП, ТГ, гиперлептинемия, дефицит адипонектина, с одновременной нормализацией показателей почечного процесса (снижение гиперфильтрации, микроальбуминурии и увеличению уровня СКФ у пациентов со сниженной фильтрационной способностью почек). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коррекция ИР в целом оказывает положительное действие на многочисленные факторы риска развития нефропатии и может предотвратить или замедлить прогрессирование ХБП у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, гиперфильтрация, метформин, метаболический синдром, факторы риска хронической болезни почек.

ABSTRACT

The importance of the metabolic syndrome (MS) in the global prevalence of chronic kidney disease (CKD) has led to numerous international studies, which showed a close association of this syndrome pathogenesis platform – insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (HI) – with a glomerular filtration rate (GFR) at the very early stages of nephropathy. Based on these data, it was suggested that therapy aimed at reducing IR may slow the progression of CKD. We have investigated a potential effect of IR correction on the course of nephropathy and on the CKD risk factors, associated with IR. IR correction in these studies was attended by improve of parameters such as waist circumference, body mass index, HOMA-IR, HDL, triglycerides, hyperleptinemia, adiponectin deficiency, with contemporary normalization of renal activity indexes (decrease of hyperfiltration, microalbuminuria and increase of GFR level in patients with decreased filtration capacity of kidneys). The data indicate that correction of IR has a positive effect on many risk factors of nephropathy development and can prevent or slow the progression of CKD in patients with metabolic syndrome.

Key words: insulin resistance, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, hyperfiltration, metformin, metabolic syndrome, chronic kidney disease risk factors.

Распространенность заболеваний, при которых развивается хроническая болезнь почек (ХБП), значительна и в настоящее время продолжает увеличиваться. Прежде всего, это касается метаболических расстройств – сахарного диабета типа 2 и

ожирения, которые признаны неинфекционными эпидемиями и являются важными компонентами метаболического синдрома (МС) [1]. Результаты многоцентровых проспективных исследований (Modification of Diet in Renal Disease study, Atherosclerosis Risk in Communities study, Third National

Леванковская Е.И. E-mail: elevankovskaya@gmail.com; тел: 909-940-6262

Health and Nutrition Survey) свидетельствуют о значении МС и его диагностических критериев в распространенности ХБП [2–5]. Учитывая общность факторов риска кардиоренального взаимодействия, важность проблемы ХБП обусловлена, прежде всего, увеличением вероятности сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые усиливаются при усугублении дисфункции почек и, в целом, определяют прогноз больных с ХБП (Hypertension Detection and Follow-up Program, Heart Outcomes Prevention Evaluation, Framingham Heart study, Multiple Risk Factor Intervention Trial) [6–8].

Ключевым звеном в патогенезе МС и отдельных его компонентов, по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность (ИР), которая проявляется снижением эффектов эндогенного и экзогенного инсулина, компенсаторной гиперинсулинемией и избытком свободных жирных кислот в сыворотке крови [9–11]. При анализе данных Third National Health and Nutrition Survey ряд исследователей установили прямую ассоциацию ИР, определяемой индексом НОМА (Homeostasis Model Assessment – математическая модель оценки гомеостаза), с показателями выраженности патологического процесса в почках – величиной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. Это позволило данным авторам обсуждать гипотезу о том, что терапия, направленная на коррекцию ИР, будет способствовать снижению темпов прогрессирования ХБП [4, 5].

М.С. Новиковой и соавт. в исследовании, включавшем мужчин с МС (критерии МС International Diabetes Federation, 2005 г.) и андрогенным дефицитом ($n=76$), было показано, что поражение почек у больных с МС проходит ряд последовательных клинических этапов: гиперфильтрации (ГФ), нормофильтрации, гипофильтрации (стадия хронической почечной недостаточности) с параллельным нарастанием альбуминурии [12].

Вместе с тем, результаты крупных проспективных клинических исследований, включавших больных с сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертензией и ожирением, также доказывают, что развитие этапа ГФ является ранним признаком формирования ХБП, предшествующим возникновению микроальбуминурии (МАУ) и представляющим собой самостоятельный патогенетический механизм, индуцирующий дальнейшее поражение почек [12–14]. Кроме этого, Sh. Shastri и соавт. при анализе данных популяционного исследования ($n=920\ 985$) установили, что наличие ГФ ассоциировано с высоким риском общей смертности, что, по-видимому, отражает сопутствующие ГФ

системные нарушения гемодинамического и воспалительного характера [15].

В выполненном в нашей клинике (совместно с Эндокринологическим научным центром) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние терапии тестостероном («Небидо®», «Bayer Shering Pharma AG», Германия) на факторы риска ХБП (ИР, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперлептинемия) и признаки почечного поражения (ГФ, МАУ), так как установлено, что андрогенный дефицит является фактором риска развития и прогрессирования МС у мужчин (Massachusetts Male Aging Study, European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk) [16, 17]. Результаты работы свидетельствуют о том, что наличие стадии ГФ у пациентов с МС является обратимым, и коррекция ИР, начатая на этом этапе поражения почек, может замедлить дальнейшее развитие ХБП. Через 30 нед от начала терапии тестостероном в основной группе ($n=38$) было отмечено снижение альбуминурии ($\Delta=-15\%$, $p=0,02$) и ГФ ($\Delta\text{СКФ}=-8\%$, $p=0,01$). Распространенность ГФ в основной группе уменьшилась на 26%, в то время как в контрольной группе ($n=38$) – увеличилась на 44% ($p=0,04$). При этом частота ИР, определяемая по индексу НОМА, снизилась в основной группе ($\Delta=-28\%$, $p=0,03$) и выросла в контрольной ($\Delta=+38\%$, $p=0,02$). В основной группе также были получены положительные результаты относительно: объема талии (ОТ) ($\Delta=-3\%$, $p=0,03$), значения диастолического артериального давления ($\Delta=-6\%$, $p=0,04$), содержания липопротеидов высокой плотности ($\Delta=+20\%$, $p=0,04$) и лептина ($\Delta=-39\%$, $p=0,02$), а также имелась тенденция к различию по уровням триглицеридов ($\Delta=-22\%$, $p=0,06$) и величине систолического артериального давления ($\Delta=-5\%$, $p=0,09$). В контрольной группе было выявлено уменьшение объема талии ($\Delta=-2,8\%$, $p=0,04$) и уровня лептина ($\Delta=-32\%$, $p=0,03$). Таким образом, было установлено, что терапия препаратом тестостерона (Небидо) способствует коррекции ИР. При этом снижаются выраженность альбуминурии и ГФ (табл. 1, рис. 1).

Результаты нескольких проспективных исследований, включающих больных с идиопатической IgA-нефропатией и хронической посттрансплантационной нефропатией, рассматривающие отдельные стадии ХБП, также подтверждают дополнительный вклад ИР в развитие нефропатии [18, 19]. В настоящее время среди ассоциированных с ИР факторов почечного поражения выделяют изменение гормональной активности жировой ткани [20, 21], сопровождающееся усилением оксидативного

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=38)	p
	Число (%) / X±SD	Число (%) / X±SD	
Возраст, лет	52,4±10,1	52,7±8,1	0,8
Сахарный диабет типа 2	N=6 (23,5%)	N=5 (13,9%)	0,3
ИАПФ	N=16 (45,7%)	N=12 (33,3%)	0,2
Статины	N=5 (14,3%)	N=2 (5,6%)	0,2
Метформин	N=6 (17,1%)	N=5 (13,9%)	0,7
Масса тела, кг	107,8±19,4	105,9±21,1	0,6
ИМТ, кг/м ²	34,1±5,3	32,4±7,9	0,2
ОТ, см	116±14,0	113,5±13,8	0,4
Индекс НОМА	9,3±10,7	6,3±5,6	0,1
САД, мм рт. ст.	138,5±19,8	136,0±14,5	0,5
ДАД, мм рт. ст.	89,1±9,8	88,5±9,6	0,7
ТГ, ммоль/л	2,3±1,7	2,2±1,8	0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,2±0,3	0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,4±3,0	6,3±1,4	0,7
Тестостерон, нмоль/л	7,8±4,0	9,4±6,6	0,2
Св. тестостерон, нмоль/л	150,1±63,6	147,1±91,8	0,8
Лептин, нг/мл	29,2±23,8	27,9±30,9	0,8
Инсулин, мкЕД/мл	33,7±35,6	22,4±18,6	0,1
СКФст, мл/мин/1,73 м ²	102,7±30,9	103,6±24,7	0,8
СКФк-г, мл/мин	139,4±51,5	138,2±42,8	0,9
АЛБ/КРЕ, мг/ммоль	2,6±4,0	2,8±9,7	0,8

Примечание. Количественные данные представлены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем окружности талии; САД – значение систолического артериального давления; ДАД – значение диастолического артериального давления; ТГ – уровень триглицеридов в сыворотке; ЛПВ – содержание липопротеидов высокой плотности в сыворотке; СКФк-г – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; р СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на стандартную поверхность тела.

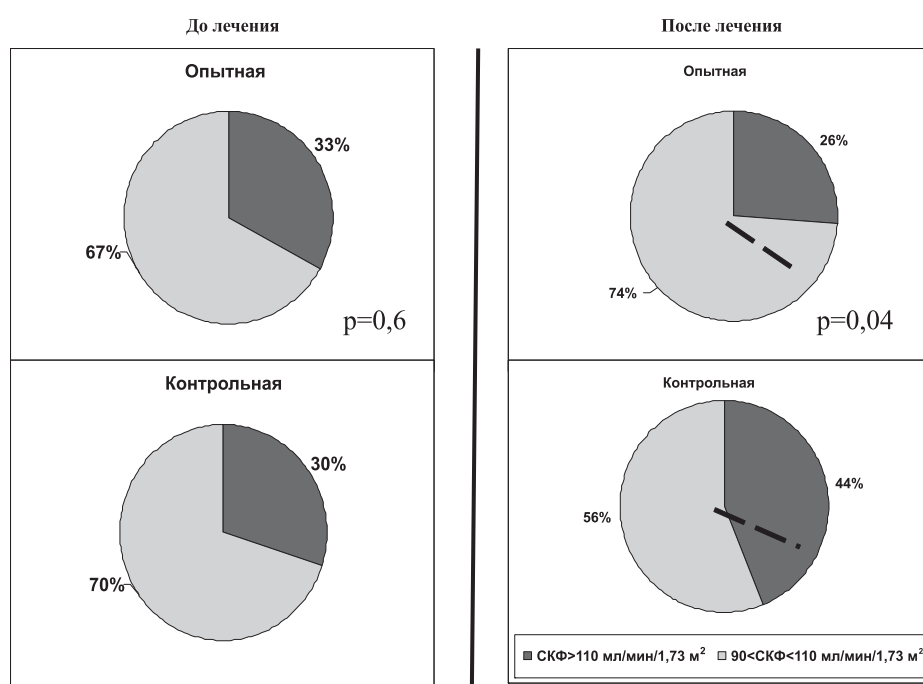


Рис. 1. Динамика значений СКФ в основной и контрольной группах.

стресса и системным воспалением [22, 23], влияние которых реализуется через дисфункцию эндотелия [24–26], активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [27–29], липотоксические эффекты свободных жирных кислот и другие нарушения липидного обмена, возникающие в результате рецепторной дисрегуляции, включающей усиление экспрессии белков системы SREBP (белки, связывающиеся со стерол-чувствительным регуляторным элементом) с одновременным снижением регуляции ядерных рецепторов группы PPAR (Peroxisome Proliferator-



Рис. 2. Механизмы почечного поражения, ассоциированные с инсулинорезистентностью (адаптировано по X. Ruan и соавт. [35], I.M. Wahba и соавт. [38]).

Activated Receptors – рецепторы, активируемые индукторами пероксисом) [30–33]. Действие перечисленных факторов приводит к формированию стойкой гломерулярной гипертензии (состояние гиперфильтрации), что сопровождается избыточной пролиферацией мезангиальных клеток с усилением выработки внеклеточного матриксного протеина и развитием тубулоинтерстициальных изменений с исходом в глобальный нефросклероз [34, 35].

Одновременно с этим в настоящее время сформировано четкое представление о влиянии почечной дисфункции на процессы гомеостаза глюкозы через развитие тканевой ИР и изменений активности β-клеток поджелудочной железы, которые усугубляются по мере прогрессирования ХБП и также могут вносить самостоятельный вклад в формирование нефросклероза [36, 37] (рис. 2).

Учитывая возможный самостоятельный вклад ИР в развитие почечной патологии, в нашей клинике было изучено влияние ИР на скорость прогрессирования хронических иммуновоспалительных заболеваний почек на всех стадиях ХБП. Исследование включало больных первичными медленно прогрессирующими хроническими гломерулонефритами (ХГН) и хроническими тубулоинтерстициальными нефритами (хТИН) (n=81, из них 91% – больные с ХГН, 9% – с хТИН, средний возраст больных 46,7±13,8 года), ХБП 1–5 стадий. Принимая во внимание, что темпы прогрессирова-

ния ХБП определяются прежде всего характером нефропатии, в исследование были включены больные с медленно прогрессирующими хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек (в среднем по группе потеря СКФ 3,7±2,2 мл/мин в год). С целью определения связи ИР с уровнем СКФ на каждой стадии ХБП в поперечном одномоментном исследовании были сформированы группы больных в зависимости от возраста, которые мы рассматривали как последовательные этапы ХБП (табл. 2, рис. 3).

Рассмотрение модели возрастных групп показало, что поражение почек у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и наличием ИР также проходит ряд последовательных клинических этапов: ГФ, нормофильтрации и гипофильтрации (в отличие от больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек без ИР). Вместе с тем, данные множественного дисперсионного анализа свидетельствуют о том, наличие ИР (наряду с таким прогностическим фактором, как возраст) у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек ассоциировано с более высокими темпами потери СКФ и более ранним развитием тяжелых стадий ХБП. (p<0,02) (рис. 4).

При анализе влияния коррекции ИР на маркеры почечного повреждения (СКФ, суточная протеинурия) у больных с хроническими иммуновоспа-

Таблица 2

**Группы больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек
в зависимости от возраста и наличия инсулинорезистентности (ИР), $X \pm SD$**

Группа ИР + (n=48)				группа ИР - (n=33)				
Возраст (годы)	больные (n)	СКФк-г, мл/мин	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	больные (n)	СКФк-г, мл/мин	Р	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	р
<30	8	154,2 ± 62,5	124,4 ± 40,3	5	105,8 ± 24,5	0,1	87,8 ± 21,8	0,05
30–50	15	59,2 ± 32,5	57,0 ± 41,8	13	77,2 ± 34,3	0,1	69,2 ± 27,9	0,06
50–70	25	72,1 ± 40,0	64,2 ± 35,8	15	59,2 ± 19,9	0,6	59,0 ± 22,2	0,5

Примечание. СКФк-г – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на стандартную поверхность тела.

лительными заболеваниями почек 1–3 стадиями ХБП в сочетании с МС и одновременной оценкой динамики традиционных (висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) и нетрадиционных факторов риска ХБП (дефицит адипонектина, высокий уровень С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа – ПАИ-1) было показано, что снижение ИР сопровождается положительной динамикой течения нефропатии в сочетании с нормализацией воспалительных и метаболических показателей.

Используемая в исследовании комбинация метформина и сулодексида была выбрана с учетом прямого влияния метформина на ИР и доказанной эффективности метформина в терапии больных с СД II типа, гликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе (Diabetes Prevention Program, 2002; The Indian Diabetes Prevention Program, 2006) [39, 40], а также стабилизирующим влиянием метформина на массу тела [41], благоприятным действием в отношении системы гемостаза, функции сосудистого эндотелия [42,43], хронического воспаления [44] и липидного профиля [45]. Помимо этого, возможность применения метформина, обладающего самостоятельными кардиопротектив-

ными и ангиопротективными свойствами (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998; Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes, 2000), представляет большой интерес у больных с ХБП, которые являются группой высокого риска сердечно-сосудистых катастроф [46, 47]. Последние исследования расширили границы применения метформина у пациентов с ХБП. В международных стандартах лечения 2009 года (National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes) рекомендовано с осторожностью применять метформин у пациентов с уровнем рСКФ 45–30 мл/мин/1,73 м² и считать уровень рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² абсолютным противопоказанием для его назначения [48].

Сулодексид является препаратом, обладающим широким спектром биологической активности, включающей метаболический эффект, улучшение функции сосудистого эндотелия и дополнительное антитромботическое и профибринолитическое действие. Многочисленными исследованиями, включавшими больных СД I и II типов на разных

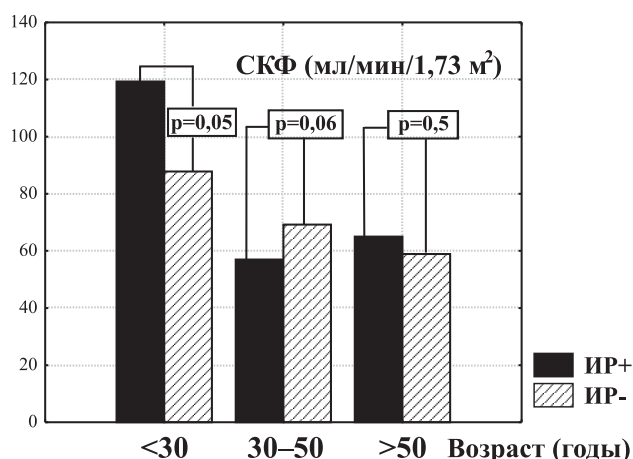


Рис. 3. Изменение СКФ в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР) в разных возрастных группах.

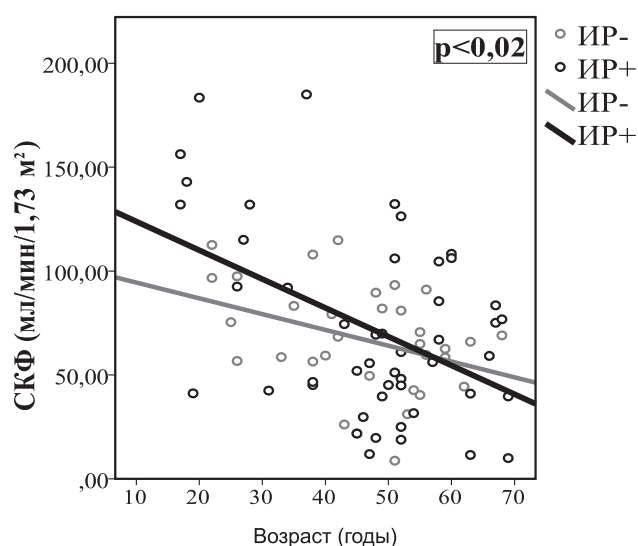


Рис. 4. Скорость снижения СКФ в группах больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР).

Таблица 3

Клиническая характеристика трех групп больных, $\bar{X} \pm SD$

Показатель	Группа 1 стандартная терапия	Группа 2 сулодексид	Группа 3 метформин + сулодексид	p
Больные (n)	12	12	11	1,0
Возраст (годы)	50,9 ± 12,4	51,3 ± 10,6	51,8 ± 12,4	0,7
ОТ (см)	104,5 ± 9,8	103,1 ± 9,5	108,2 ± 16,2	0,1
ИМТ (кг/м ²)	31,8 ± 4,4	29,0 ± 4,7	33,1 ± 6,9	0,4
Индекс НОМА	2,8 ± 1,1	3,4 ± 2,8	4,6 ± 3,1	0,4
С-пептид (нг/мл)	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,7	3,7 ± 1,4	0,1
ЛВП (ммоль/л)	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,8
ТГ (ммоль/л)	1,9 ± 0,5	2,5 ± 0,9	2,8 ± 1,2	0,9
САД (мм рт. ст.)	135,0 ± 20,4	136,8 ± 9,8	138,8 ± 10,5	0,8
ДАД (мм рт. ст.)	85,0 ± 10,7	87,5 ± 6,9	92,1 ± 9,4	0,6
С-РБ (мг/л)	6,4 ± 9,7 (n=10)	3,7 ± 2,8 (n=12)	4,6 ± 4,9 (n=10)	0,9
ПАИ-1 (нг/мл)	131,9 ± 60,5 (n=10)	165,7 ± 84,5 (n=10)	183,6 ± 85,5 (n=10)	0,7
Адипонектин (нг/мл)	14,0 ± 12,4 (n=10)	12,4 ± 6,8 (n=12)	9,3 ± 5,2 (n=10)	0,9
Протеинурия (г/сутки)	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,5	0,7
СКФ-г (мл/мин)	76,4 ± 33,1	69,5 ± 25,4	77,7 ± 33,4	0,7
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	66,9 ± 26,6	66,3 ± 17,5	64,8 ± 23,8	0,9

Примечание. С-РБ – уровень с-реактивного белка в сыворотке; ПАИ-1 – содержание ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме.

Таблица 4

Структура медикаментозной в трех группах больных

Группа препарата	Группа 1 стандартная терапия	Группа 2 сулодексид	Группа 3 метформин + сулодексид	p
ИАПФ	50% (n=6)	58% (n=7)	42% (n=5)	0,7
БРА	25% (n=3)	8% (n=1)	17% (n=2)	0,5
Статины	42% (n=5)	34% (n=4)	25% (n=3)	0,7

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – препараты из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину II.

стадиях диабетической нефропатии [49, 50], а также в ряде клинических работ, выполненных у больных с ХГН [51, 52], было продемонстрировано его антипротеинурическое и антипролиферативное действие. Среди возможных эффектов сулодексида

обсуждается способность восстанавливать содержание гепарансульфата в составе протеогликанов базальной мембраны капилляров, подоцитов и гломерулярного эндотелия почек [53, 54], а также подавлять активность факторов роста, в частности,

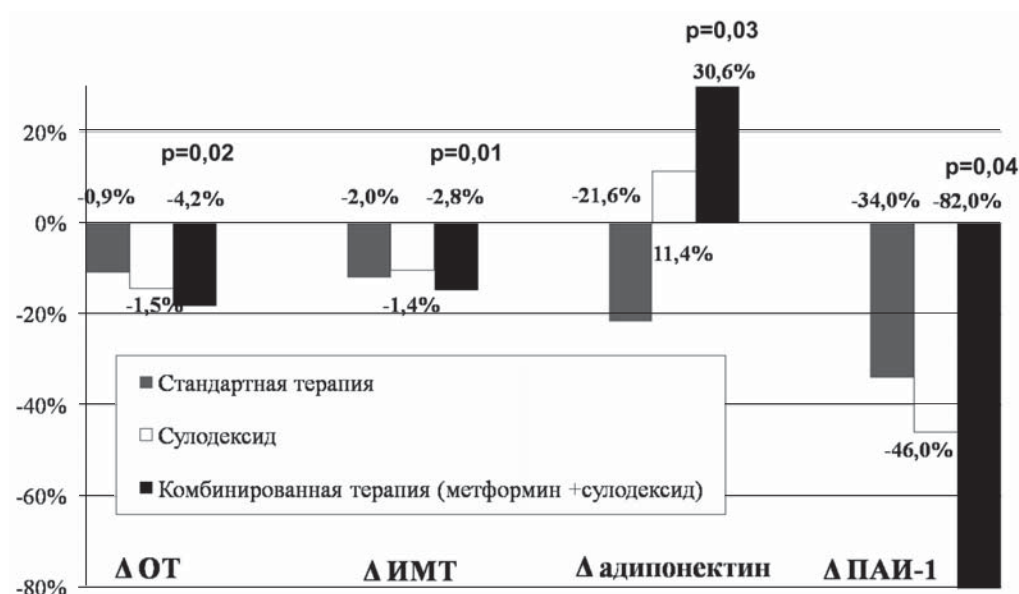


Рис. 5. Изменение (Δ) метаболических факторов риска ХБП через 6 мес лечения в группах стандартной терапии, сулодексида и комбинации препаратов (метформин и сулодексид) в сочетании со стандартной терапией.

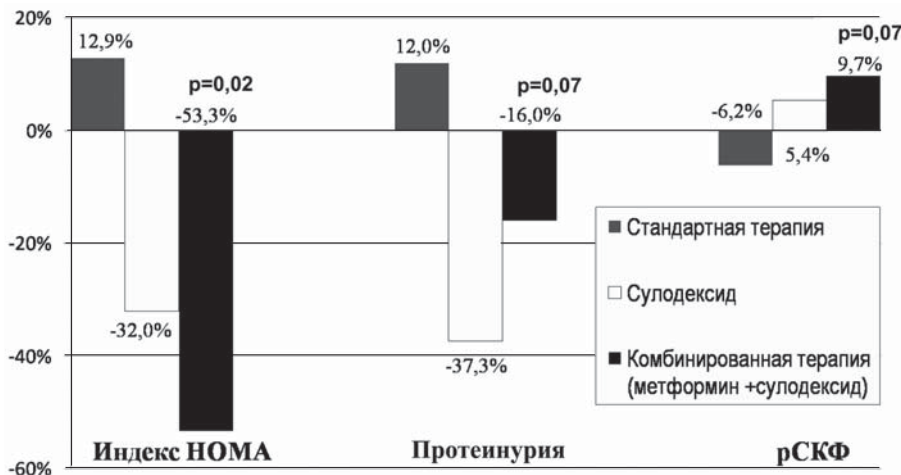


Рис. 6. Изменение (Δ) показателей почечного процесса и ИР (индекс НОМА) через 6 мес лечения в группах стандартной терапии, сулодексида и комбинации препаратов (метформин и сулодексид) в сочетании со стандартной терапией.

трансформирующего фактора роста β_1 [55, 56].

В проведенном нами исследовании были сформированы три группы наблюдения и фармакологической коррекции ИР: контрольная группа (n=12), получавшая стандартную нефропротективную терапию (антигипертензивные препараты, статины); группа (n=12), получавшая сулодексид и стандартную нефропротективную терапию, и группа комбинированной терапии (n=11), получавшая комбинацию метформина и сулодексида в сочетании со стандартной нефропротективной терапией (табл. 3). Сулодексид назначался в дозе 600 липопроотеинлипазных единиц (ЛЕ) в виде внутримышечных инъекций, в количестве 10 инъекций, с последующим переходом на прием препарата в виде капсул в дозе 500 ЛЕ/сут, что соответствует 50 мг в сутки. Метформин в комбинации с сулодексидом (по указанной выше схеме) назначался в дозе 850 мг в сутки с последующим увеличением суточной дозы в течение 2 нед до 1700 мг. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню СКФ, основным оцениваемым метаболическим показателям, характеру почечной патологии и структуре стандартной терапии ($p>0,05$) (см. табл. 3, 4).

Эффект комбинированной терапии (комбинация метформина и сулодексида) через 6 мес лечения заключался в снижении выраженности факторов прогрессирования ХБП, таких как ОТ, ИМТ, дефицит адипонектина и содержание в плазме ПАИ-1 (рис. 5).

Указанная динамика сочеталась с достоверным снижением ИР и тенденцией к улучшению показателей функции почек (повышение фильтрационной способности: $\Delta_{СКФ} = 11,0\%$, $p=0,07$; $\Delta_{pСКФ} = 9,7\%$, $p=0,07$; снижение протеинурии $\Delta = -16,0\%$, $p=0,07$) (рис. 6).

В группе, получающей терапию сулодекси-

дом, определен позитивный, но не достигавший статистической значимости тренд в отношении оцениваемых показателей функции почек. В группе стандартной нефропротективной терапии обращает на себя внимание увеличение уровня маркеров ИР с параллельным снижением фильтрационной способности и нарастанием протеинурии, хотя с помощью методов вариационной статистики эта тенденция также не была подтверждена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют обсуждать самостоятельное негативное влияние ИР, осуществляемое посредством усугубления состояния ГФ через ряд системных механизмов сосудистого поражения (гемодинамического, воспалительного и метаболического характера) даже в ситуации, когда количество функционирующих нефронов уже снижено по причине хронического иммуновоспалительного заболевания почек. Данные, свидетельствующие об улучшении показателей почечного процесса в группе комбинированной терапии (метформин и сулодексид), по-видимому, отражают комплексное положительное действие коррекции ИР на течение ХБП, осуществляемое через нормализацию метаболических показателей и снижение влияния ассоциированного с ИР системного воспаления, что, однако, требует проведения дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов этой динамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гурьева ИВ. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение). *Сах диабет* 2007; 4: 54
2. Menon V, Li L, Wang X et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 44-52
3. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic

Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538

4. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174

5. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140

6. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39-47

7. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Kidney Int* 2003; 63: 192-196

8. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG et al. Chronic kidney disease as a Predictor of the cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 47-53

9. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Ожирение*. Мед. информ. агентство. М.: 2004; 48-99

10. Дедов ИИ, Балаболкин МИ, Мамаева ГГ и др. *Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета*. Пособие для врачей. М., 2005

11. Anastassios JP, Nandini AJ, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 447-452

12. Новикова МС, Калинин СЮ, Борисов ВВ. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита. Новые подходы к лечению. *Тер арх* 2008; 80(10): 41-46

13. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST. *Kidney Int* 2006; 70: 578-584

14. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am Physiol Renal Physiol* 2000; 278 (5): 817-22

15. Shastri Sh, Sarnak MJ. High eGFR and mortality: high true GFR or a marker of frailty? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 680-682

16. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O. Testosterone, sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non insulin dependent diabetes mellitus in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889-97

17. Khaw K, Chir M, Dowsett M et al. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694-2701

18. Kaartinen K, Syrjanen J, Harmoinen A et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 778-788

19. Porrini E, Bayes B, Diaz JM et al. Hyperinsulinemia and Hyperfiltration in Renal Transplantation. *Transplant* 2009; 87: 274-279

20. Кутырина ИМ, Шестакова МВ, Савельева СА и др. Вклад ожирения в поражение почек у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Тер арх* 2010; 6: 21-25

21. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-mediated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562

22. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Окислительный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11(3): 29-47

23. Guichard C, Moreau R, Pessayre D et al. NOX family NADPH oxidases in liver and pancreatic islets: A role in the metabolic syndrome and diabetes? *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 920-929

24. Фонсека В (ред.). *Метаболический синдром*. Практика, М., 2011; 192-203

25. Мухин НА, Фомин ВВ, Сагинова ЕА. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении. *Вестн РАМН* 2006; 12: 25-31

26. Сагинова ЕА, Галлямов МГ, Северова ММ. Современные представления о поражении почек при ожирении. *Клин нефрол* 2010; 2: 66-71

27. Нанчикеева МЛ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброгенеза у больных артериальной гипертензией с поражением почек. *Клин нефрол* 2009; 4: 54-58

28. Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. *Клин нефрол* 2010; 4: 34-38

29. Fowler J, Krueth S, Bernlohr D, Katz S. Renin dynamics in adipose tissue: adipose tissue control of local renin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (2): 343-350

30. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 2002; 62: 1628-1637

31. Thomas ME, Harris KP, Walls J et al. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F640-F647

32. Wu Y, Liu Z, Xiang Z et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50

33. Jiang T, Liebman SE, Lusia MS et al. Role of altered renal lipid metabolism and the sterol regulatory element binding proteins in the pathogenesis of age-related renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2608-2620

34. Федорова ЕЮ, Кутырина ИМ. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении. *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 102-111

35. Ruan X, Guan Y. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Diabetes* 2009; 1: 236-245

36. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-1347

37. Sechi A, Catena C, Zingaro L et al. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002; 15: 1226-1232

38. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-mediated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562

39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403

40. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2006; 49: 289-297

41. Fontbonne A, Charles M, Juhan-Vague I et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 920-926

42. Cabalero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3943-3948

43. De Aguiar LGR, Bahia LR, Villela N et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083-1089

44. Isoda K, Young JL, Zirlik A et al. Human Vascular Wall Cells Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor- κ B in Human Vascular Wall Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 611-617

45. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549

46. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865

47. Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg AM et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2000; 139: 23-31

48. Colagium S, Flack J, Barker G et al. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose control in type 2 diabetes 2009; 121-128
49. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2295–2300
50. Семенова ИВ, Чугунова ЛА, Ильин АВ и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2010; 2: 2-7
51. Blouza S, Dakhli S, Abid H et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2010; 23 (04): 415-424
52. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P. Oral Sulodexide Reduces Albuminuria in Microalbuminuric and Macroalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients: The Di.N.A.S. Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1615–1625
53. Gluhovschi G, Schiller A, Raica M et al. The effects of the therapy with natural glycosaminoglycans (sulodexide) on proteinuria in different types of glomerulonephritis. *Medicine and Biology* 2001; 8(1): 26-30
54. Bang K, Chin HJ, Chae DW et al. Anti-Proteinuric Effect of Sulodexide in Immunoglobulin A Nephropathy. *Yonsei Med J* 2011; 52: 588-594
55. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 52(12): 2646-2655
56. Gambaro G, Kong NCT. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate. *J Nephrol* 2010; 23 (03): 244-252

Поступила в редакцию 29.05.2013 г.
Принята в печать 02.07.2013 г.