

## Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением

Софья Григорьевна Шулькина\*, Елена Николаевна Смирнова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
Россия, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

**Цель.** Изучить динамику биомаркеров раннего повреждения почек у больных с артериальной гипертонией (АГ) и ожирением при применении лизиноприла на фоне диетотерапии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте от 25 до 55 лет (90 пациентов с АГ в сочетании с ожирением и 30 – с АГ без ожирения). Группа контроля включала 50 здоровых респондентов без ожирения. Все пациенты получали терапию лизиноприлом в дозе 10-40 мг/сут с титрацией до целевых значений артериального давления (АД), а пациенты с ожирением – также диетотерапию. Исходно и через 6 мес исследованы клинико-биохимические показатели, уровни лептина, резистина, цистатина С сыворотки крови и мочи, альбуминурия, NGAL (neutrophil gelatinase - associated lipocalin) и интерлейкина (ИЛ) 18 в моче.

**Результаты.** В группах выявлены связи между сывороточным цистатином С и уровнем АД, лептином, резистином, индексом инсулинрезистентности (HOMA-IR), также выявлены связи с метаболическими показателями. Установлены связи маркеров субклинической тубулярной дисфункции (мочевой цистатин С, интерлейкин 18 [ИЛ-18], NGAL) с показателями углеводного и липидного обмена, уровнем АД, гормональной активностью жировой ткани. Через 6 мес отмечено достижение целевых значений АД, нормоальбуминурии, улучшение показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Установлено снижение сывороточного цистатина С в группах: в 1 группе с 1112 [757,0; 1400,0] до 797 [754; 825] нг/мл ( $p=0,001$ ), во 2 группе – с 990 [700,0; 1110,0] до 791 [770; 900] нг/мл ( $p=0,03$ ). Снижение маркеров канальцевой дисфункции было выявлено только в группе, снизившей массу тела: цистатин С в моче с 33,0 [18,5; 50,0] до 24 [15,3; 60,0] нг/мл ( $p=0,04$ ) и ИЛ-18 – с 0,33 [0,18; 0,41] до 0,21 [0,14; 0,43] пг/мл ( $p=0,04$ ). Большее снижение экскреции маркеров тубулярной дисфункции наблюдалось в подгруппе снижения веса более 5%, но менее 10% от исходного веса.

**Заключение.** Полученные взаимосвязи маркеров субклинического канальцевого повреждения с показателями углеводного и липидного обмена с адипокинами показывают вклад жировой ткани в формирование тубулярного повреждения у больных ГБ в сочетании с ожирением. Антигипертензивная терапия лизиноприлом способствует достижению целевых значений АД, улучшению метаболических показателей, увеличению СКФ, достижению нормоальбуминурии, тогда как снижение массы тела у больных ГБ с ожирением дополнительно способствует уменьшению проявлений канальцевой дисфункции.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, адипокины, почки, лизиноприл, снижение веса.

**Для цитирования:** Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):223-228. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-223-228

### Nephroprotective Effects of Lisinopril in the Therapy of Hypertensive Patients with Obesity

Sofia G. Shulkina\*, Elena N. Smirnova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Petrovavlovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

**Aim.** To investigate the dynamics of biomarkers of early renal damage in patients with hypertension (HT) and obesity treated with lisinopril and diet therapy.

**Material and methods.** The study included 120 people aged 25 to 55 years (90 patients with HT in combination with obesity and 30 HT patients without obesity). Control group was consisted of 50 healthy respondents without obesity. All HT patients received therapy with lisinopril at a dose of 10-40 mg per day with titration to target blood pressure (BP) values, patients with obesity – additionally diet therapy. Initially and after 6 months we investigated clinical and biochemical parameters, levels of leptin, resistin, cystatin C in blood serum and urine, albuminuria, NGAL (neutrophil gelatinase - associated lipocalin) and interleukin 18 (IL-18) in the urine.

**Results.** We identified the relationships between the serum cystatin C and BP, leptin, resistin, insulin-resistance index (HOMA-IR) and also metabolic indicators. In this study we revealed relationships of subclinical tubular dysfunction markers (urinary cystatin C, IL-18, NGAL) with carbohydrate and lipid metabolism, BP, hormonal activity of adipose tissue. The achievement of target BP values, normoalbuminuria and improving the glomerular filtration rate (GFR) were found after 6 months. The decrease in serum cystatin C in groups was seen: in Group 1 – from 1112 [757.0; 1400.0] to 797 [754; 825] ng/ml ( $p=0.001$ ), in Group 2 – from 990 [700.0; 1110.0] to 791 [770; 900] ng/ml ( $p=0.03$ ). Decrease in markers of tubular dysfunction was identified only in patients who reduced the body weight: urine cystatin C – from 33.0 [18.5; 50.0] to 24 [15.3; 60.0] ng/ml ( $p=0.04$ ) and IL-18 – from 0.33 [0.18; 0.41] to 0.21 [0.14; 0.43] pg/ml ( $p=0.04$ ). Greater reduction in tubular dysfunction markers excretion was observed in the subgroup of patients with weight loss more than 5% but less than 10% of the initial value.

**Conclusion.** The obtained relationships between markers of subclinical tubular damage and carbohydrate, lipid metabolism and adipokines prove the contribution of adipose tissue to the formation of tubular damage in patients with HT associated with obesity. Antihypertensive therapy with lisinopril contributes to the achievement of target BP values, improvement of metabolic parameters, increase in GFR, achievement of normoalbuminuria, whereas body weight loss in HT patients with obesity additionally contributes to the reduction in the manifestations of tubular dysfunction.

**Keywords:** hypertension, obesity, adipokines, kidney, lisinopril, weight loss.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shulkina-s@mail.ru

Received / Поступила: 10.11.2017

Accepted / Принята в печать: 01.12.2017

На сегодняшний день артериальная гипертония (АГ) в сочетании с ожирением сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек у взрослого населения. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных АГ составляет 36,6%, при этом наличие ожирения увеличивало ее в 1,21 раза [1,2]. Ожирение вносит существенные изменения в почечную гемодинамику за счет гормональной активности жировой ткани и адипокинов. Среди адипокинов, связывающих АГ, ожирение, инсулинорезистентность, воспалительные реакции и поражение почек, наибольшее значение придается лептину, резистину и висфатину [3,4]. Внедрение новых маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, липокалин-2 (NGAL - neutrophil gelatinase associated lipocalin), интерлейкин 18 (ИЛ-18) улучшило возможности ее ранней диагностики [5-8]. Существуют доказательства, что проведение адекватной антигипертензивной терапии в сочетании со снижением массы тела способствует уменьшению инсулинрезистентности, улучшению метаболических показателей и функции почек [9-13].

Цель исследования – изучить динамику биомаркеров раннего повреждения почек у больных с АГ и ожирением при применении лизиноприла на фоне диетотерапии.

## Материал и методы

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте от 25 до 55 лет, которые были распределены на 2 группы. Первая группа включала 90 пациентов (61% женщин) с ожирением (критерии ВОЗ, 2005) в сочетании с АГ (Европейские рекомендации по АГ, 2013). Вторая группа была представлена 30 пациентами (50% женщин) с АГ и дислипидемией (по Фридрексону) без ожирения (критерии ВОЗ, 2005). Группу сравнения составили практически здоровые лица (n=50; 50% женщин) без ожирения. Критериями не включения в исследование были вторичные формы АГ, АГ III стадии и/или 3-й степени, сахарный диабет (СД), ранее установленные ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХБП, мочекаменная болезнь. Пациенты, включенные в исследование,

ранее не использовали регулярную антигипертензивную терапию и статины.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование согласно медико-экономическим стандартам, исходно и через 6 мес наблюдения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и по уровню цистатина С – по формуле Hoek (СКФ [мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]= (80,35/цистатин С [мг/мл])<sup>-4,32</sup>) [1].

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови и утренней порции мочи определяли, используя наборы реагентов Human Cystatin С «BioVendor» (Чехия), также в утренней порции мочи определяли: альбуминурию – «ELISA Micro-Albumin» (Orgentec, Германия), NGAL – «NGAL Rapid ELISA Kit» (BioPorto Diagnostic A/S, Дания), ИЛ-18 – ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В сыворотке крови определяли лептин – «DBC» (Канада), резистин – BioVender (Чехия).

Всем больным АГ была назначена антигипертензивная терапия лизиноприлом 10-40 мг/сут с титрацией дозы до целевых значений АД <140/90 мм рт. ст. (Европейские рекомендации по АГ, 2013). Пациентам с ожирением было рекомендовано дробное питание 4-6 р/сут, с умеренным ограничением энергетической ценности (1300-1600 ккал/сут), без медикаментозной терапии. Титрация дозы лизиноприла и коррективка питания осуществлялись на визитах: первые 2 мес наблюдения каждые 2 нед, далее – 1 р/мес.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25;75]. Для множественного сравнения между группами использовался критерий Краскела-Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле – с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между выборками считали статистически значимыми при значении для p<0,05. Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

В 1 группе ожирение 1 степени было выявлено у 33% пациентов (n=30), ожирение 2 степени – у 38,8% (n=35), ожирение 3 степени – 27,7% (n=25). Мы не выявили статистически значимых различий метаболических показателей и уровня АД среди пациентов с различными степенями ожирения.

У больных основных групп средняя длительность АГ составила 4,1±2,5 года. Группы 1 и 2 не различались по уровню систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), показателям липидного спектра и сывороточному уровню мочевины.

Антропометрические, метаболические показатели, значения артериального давления (АД) и адипокины представлены в табл. 1.

Значения резистина не различались между 1 и 2 группой, тогда как лептин был значимо выше в группе 1.

При сравнении групп больных с АГ мы не выявили различий СКФ (СКД EPI), тогда как определение СКФ по уровню сывороточного цистатина С (формула Ноек) позволило установить более низкие значения СКФ в 1 группе. Значения биомаркеров раннего почечного повреждения: мочевые уровни NGAL, цистатина С и ИЛ-18 были статистически значимо выше у больных группы 1 в сравнении с группой 2. ИЛ-18 в группе 2 не отличался от группы здоровых респондентов (табл. 2).

Несмотря на отсутствие различий средних значений альбуминурии между 1 и 2-й группами, высокая альбуминурия была установлена у 24,4% (n=22) пациентов 1 группы против 1,33% во 2 группе (p=0,01).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить связи уровня резистина в обеих группах со значениями САД (r=0,42 и r=0,34; p=0,03), ДАД (r=0,42 и r=0,40; p=0,03) и цистатином С сыворотки (r=0,40; p=0,03; и r=0,34; p=0,03). Также в обеих группах цистатин С сыворотки имел положительную связь с ТГ (r=0,43 и r=0,52; p=0,01) и отрицательную связь с СКФ по формуле СКД EPI (r=-0,61 и r=-0,54; p=0,01). Кроме того, в 1 группе выявлены корреляции между значениями ДАД и лептином (r=0,45; p=0,02), и уровнем мочевины (r=0,35; p=0,02), а также дополнительно установлена связь цистатина С сыворотки с лептином (r=0,33; p=0,04), ДАД (r=0,40; p=0,04), А2 (r=0,55; p=0,01) и уровнем NGAL (r=0,30; p=0,04).

Цистатин С в моче в обеих группах имел положительную корреляцию с длиной окружности талии (r=0,41; p=0,02 и r=0,58; p=0,01), лептином (r=0,5; p=0,02 и r=0,48; p=0,03), NGAL (r=0,7 и r=0,8; p<0,001), ИЛ-18 (r=0,65 и r=0,7; p<0,01) и отрицательную связь с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; r=-0,42; p=0,03 и r=-0,30; p=0,04). Дополнительно в 1 группе установлена связь мочевого цистатина С с глюкозой сыворотки натощак (r=0,41; p=0,02); НОМА-IR (r=0,47; p=0,01); уровнем мочевины (r=0,31; p=0,02), резистина (r=0,40; p=0,02). В 1 группе выявлены корреляции мочевины экскреции ИЛ-18 с лептином (r=0,30; p=0,04), NGAL (r=0,54; p<0,01) и отрицательная связь с СКФ (r=-0,4; p=0,03 по формуле Ноек).

После 6 мес наблюдения (антигипертензивная терапия, диетотерапия) все пациенты достигли целевых значений уровня АД с положительной динамикой ме-

**Table 1. Main characteristics of the study groups**

**Таблица 1. Основные характеристики изучаемых групп**

Параметр	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 30)	Контроль (n = 50)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,4±4,4***†††	27,8±2,1	27±1,3
ОТ, см	111,8±8,22***†††	95,6±4,3*	80,9±7,24
САД, мм рт. ст.	152±7,1***	152±4,0***	125±5,1
ДАД мм рт. ст.	105±7,2***	99,8±5,1***	75±4,3
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,5***†††	4,6±0,4	4,2±0,5
ТГ ммоль/л	2,7±0,5***†††	2,1±0,1*	1,2±0,5
ХС ЛПВП ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,1	1,4±0,1
ХС ЛПНП ммоль/л	4,0±0,6**	3,9±0,6*	2,4±0,4
Мочевая кислота мкмоль/л	394,9±81,2**	404,7±61,6**	226,2±36,8
НОМА-IR	4,2±1,2***†††	2,9±1,3*	1,9±0,8
Лептин нг/мл	46,3±19,1***†††	13,4±5,8**	8,7±2,1
Резистин нг/мл	4,7±1,6*	4,9±1,3*	2,2±1,0

Данные представлены в виде M±m; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НОМА-IR – индекс инсулинрезистентности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды

**Table 2. Baseline renal markers in the studied groups**

**Таблица 2. Исходный уровень почечных маркеров в изучаемых группах**

Параметр	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 30)	Контроль (n = 50)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД EPI)	96,6 [86,0;110,0]	90,0 [84,0;97,5]	96,5 [88,0;105]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]**	77 [68;105]*	97 [84,5;117,5]
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0;1400,0]**	990 [700,0;1110,0]	777 [690,0;928,0]
Цистатин С в моче, мкг/мл	33 [18,5;50,0]***	16 [3,3;41,0]*	11 [3,0;19,5]
Альбумин в моче, мг/мл	28 [20;31,0]	24 [15,0;26,0]	10 [5,3;14,3]
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]*	0,10 [0,0; 0,15]*	0,03 [0,0; 0,05]
ИЛ-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]**	0,15 [0,01; 0,22]	0,14 [0,0;0,22]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NGAL – липокалин 2, ИЛ-18 – интерлейкин 18

таблических показателей. Снижение веса произошло у всех больных с ожирением, но в разной степени: у 35,5% (n=32) на 5%, у 33,3% (n=30) на 5-10%, у 31,1% (n=28) – на более 10 % от исходной массы тела. В динамике ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup> достигли 15 человек (50%).

В 1 группе статистически значимо снизились уровни глюкозы (с 6,0±0,8 ммоль/л до 4,9±0,6; p=0,01), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; с 3,9±0,7 ммоль/л до 3,1±0,2; p=0,04), мочевой кислоты (с 420±70 мкмоль/л до 360±20; p=0,01), лептина (с 46,3±19,1 нг/мл до 21,5±11,1; p=0,001) и НОМА-IR (с 4,3±1,2 до 3,1±1,0; p=0,01). Во 2 группе также отмечалось снижение концентрации мочевой кислоты (с 420±70 мкмоль/л до 310±15; p=0,04) и НОМА-IR (с 2,9±1,3 до 2,0±0,8; p=0,02). Отмечалась тенденция к снижению уровня ХС ЛПНП, тогда как ХС ЛПВП, триглицериды и резистин не имели тенденции к изменениям в обеих группах. Анализ динамики биомаркеров субклинического повреждения почек в обеих группах показал значимое снижение сывороточного цистатина С и повышение СКФ на 22% по формуле Ноек в 1 группе с 77 [62,0; 98,0] до 94 [76;115] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,01) и во второй с 77 [68;105] до 96 [75; 120] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,02). Также у всех больных уменьшилась альбуминурия до уровней оптимального или незначительно повышенного. В группе 1 отмечено уменьшение мочевых уровней цистатина С и ИЛ-18, тогда как в группе 2 данной тенденции не было. Значения NGAL не менялись (табл. 3).

При потере массы тела более 15% от исходного веса отмечалась тенденция к увеличению маркеров тубулярной дисфункции [цистатин С (p=0,07), NGAL (p=0,05) и ИЛ-18 (p=0,08)], тогда как у тех, кто снизил вес от 5 до 10% отмечено статистически значимое снижение данных показателей (p<0,05), а у снизивших вес <5% – тенденция к их снижению (p=0,06).

## Обсуждение

Цистатин С на сегодняшний день является «золотым стандартом» определения СКФ как интегрального показателя функции почек, а его исследование в моче позволяет оценить степень тубулярных нарушений [5,6,8]. В нашем исследовании установлена связь цистатина С с уровнем лептина и резистина, что подтверждает рост концентрации цистатина при увеличении степени абдоминального ожирения. Однако есть данные, что сывороточный цистатин С отражает ренальный статус вне зависимости от степени ожирения [2,6,8].

Расчет по формуле Ноек показал снижение СКФ в группе АГ с ожирением в сравнении с группой АГ без ожирения, также было показано снижение СКФ в группе АГ с нормальным весом в сравнении с контролем при отсутствии отличий по формуле СКД EPI, что позволяет сделать вывод, что расчет СКФ по сывороточному цистатину С в большей степени позволяет выявить нарушения функции почек у больных АГ вне зависимости от наличия ожирения. Взаимосвязи сывороточного цистатина С с уровнем САД, ДАД и метаболическими показателями (ТГ, мочевой кислоты, лептином) подтверждают это положение.

Последнее время большое внимание привлекает исследование канальцевой дисфункции почек в группах больных с кардиальной патологией, что предвещает дисфункцию клубочков [2,5,6]. Формированию канальцевой дисфункции у больных ожирением могут способствовать гипоксия, развивающаяся в результате неспособности сосудистой сети увеличиваться вслед за быстрым ростом жировой ткани, снижение экскреции мочевой кислоты, гипергликемия, протеинурия, оксидативный стресс [3,4,9]. В зависимости от степени повреждения канальцевого эпителия в мочу экскретируются различные ферменты: при незначительном повреждении в моче возрастает концентрация ферментов, связанных с повреждением цитоплазматической мембраны, при более глубоком

**Table 3. Changes in the level of renal markers in the main groups during the study**  
**Таблица 3. Динамика почечных маркеров в основных группах за время исследования**

Параметр	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0;1400,0]	797 [754; 825]***†	990 [700,0;1110,0]	791 [770;900]
Цистатин С в моче, нг/мл	33,0 [18,5;50,0]	24 [15,3; 60,0]*	16,0 [3,3;41,0]	16,0 [3,0;48,0]
Альбумин в моче, мг/мл	28,1 [20;31,0]	16,8 [10; 26]***†††	24,0 [15,0;26,0]	10,1 [5,4; 15,1]***
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]	0,14 [0,01; 0,38]	0,10 [0,0; 0,15]	0,9 [0,0; 0,15]
ИЛ-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]	0,21 [0,14;0,43]*	0,15 [0,01; 0,22]	0,15 [0,01; 0,21]

Данные представлены в виде Me [25%; 75%]; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в группе 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – липокалин 2; ИЛ-18 – интерлейкин 18

повреждении выделяются лизосомальные ферменты, при некрозе увеличивается количество митохондриальных ферментов, кроме того, определяется повышенное содержание воспалительных цитокинов [2,5-8]. Изучению цистатина С мочи как маркера тубулярной дисфункции посвящено немного работ. Так, в работе японских исследователей была доказана роль цистатина С в моче как показателя повышения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных с ожирением и метаболическим синдромом [8]. В нашем исследовании было показано, что мочевая экскреция цистатина С была более выражена у больных АГ, причем, у больных с сопутствующим ожирением она была значимо выше. Установленные в группе АГ с ожирением связи мочевого цистатина С с метаболическими показателями и гормонами жировой ткани подтверждают вклад ожирения в формирование канальцевой дисфункции. Мы не выявили связи мочевого уровня цистатина С и СКФ, что может свидетельствовать о дисфункции канальцев при сохраненной функции клубочков, что подтверждает исследование других авторов [2,3]. В настоящее время NGAL рассматривают как ранний маркер диагностики ХБП у больных АГ и СД, также в ряде исследований была доказана связь мочевого экскреции NGAL с увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ [2,5,6]. В нашем исследовании было получено увеличение мочевого экскреции NGAL в группах больных АГ в сравнении с контролем, кроме того, у больных с ожирением значения были выше, что свидетельствует о наличии бессимптомной тубулярной дисфункции. Провоспалительный цитокин ИЛ-18 выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов, доказано повышение его экскреции у больных ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточностью [6,7]. В нашем исследовании повышенная мочевого экскреция ИЛ-18 была установлена в группе АГ в сочетании с ожирением. Его связь с лептином и сниженными значениями СКФ подтверждают вклад жировой ткани

в активацию субклинического воспаления на уровне тубулярного аппарата почки. Связь провоспалительного цитокина ИЛ-18 с лизосомальным ферментом NGAL и протеазным ферментом цистатином С подтверждает активацию воспаления в ответ на повреждение канальцевого эпителия.

Антигипертензивная терапия лизиноприлом на фоне рационального питания в группе АГ способствовала достижению целевых уровней АД, улучшению метаболических показателей и снижению активности жировой ткани. Кроме того, в обеих группах была достигнута нормальбуминурия и статистически значимое снижение уровня сывороточного цистатина С с повышением СКФ в обеих группах, что частично согласуется с данными других авторов [10-13], это показывает вклад рациональной терапии лизиноприлом в нефропротекцию. Особый интерес представляет снижение мочевого экскреции цистатина С и ИЛ-18 в группе АГ с ожирением. Было установлено, что в большей степени снижение экскреции мочевого маркера было достигнуто в подгруппе снижение веса от 5 до 10% от исходной массы тела. Позитивное влияние умеренного снижения веса на маркеры канальцевой дисфункции описаны в литературе [7], при этом быстрая потеря веса способствует увеличению маркера канальцевой дисфункции [10]. Авторы объясняют подобные явления недостижением целевого ИМТ через 6 мес от начала вмешательства. Однако не исключается возможность, что кетогенез, развивающийся в ответ на липолиз, который возникает при быстрой потере массы тела, оказывает токсическое влияние на функцию канальцев.

В группе АГ без ожирения достижение целевых уровней АД и улучшение метаболических показателей и СКФ не привело к изменениям мочевого маркера тубулярной дисфункции в этой группе.

Таким образом, снижение веса в умеренном темпе в сочетании с достижением целевых значений АД в большей степени оказывает протективное влияние на канальцевый аппарат почки.

## Заключение

Избыточный вес вносит вклад в формирование тубулярного повреждения у больных АГ в сочетании с ожирением. Антигипертензивная терапия лизиноприлом у больных АГ способствует достижению целевых значений АД, нормоальбуминурии, улучшению показателей СКФ. Снижение массы тела более 5%, но менее 10% от исходного веса на фоне достижения целевых значений АД способствует снижению гормональной активности жировой ткани и снижению мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения.

## References / Литература

1. Oshchepkova E.V., Dolgusheva Iu.A., Zhernakova Iu.V., et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study) *Sistemnie Gipertenzii*. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные Гипертензии*. 2015;12(3):19-24.]
2. Mirinova S.A., Zvartau N.E., Konradi A.O. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterialnaya Gipertenziya*. 2016; 22(6):536-50. (In Russ.) [Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертонии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертония*. 2016;22(6):536-50.] doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.
3. Chuchelina O.A. Adipokines of adipose tissue and their role in progression of renal disease. *Mezhdunarodnyj Medicinskiy Zhurnal*. 2015;2:24-8. (In Russ.) [Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек. *Международный Медицинский Журнал*. 2015;2:24-8.]
4. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohormonal and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
5. Gharishvand F., Kazerouni F., Ghanei E., et al. Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Biomed J*. 2015;19(2):76-81. doi: 10.6091/ibj.1380.2015.
6. Sokolski M., Zymliński R., Biegus J., et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):760-7. doi: 10.1002/ehf.746.
7. ÖZzbıçer S., Uluçam Z.M. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circ J*. 2017;47(2):238-44. doi: 10.4070/kcj.2016.0351.

### About the Authors:

**Sofia G. Shulkina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

**Elena N. Smirnova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-44-590755

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

8. Satoh-Asahara N., Suganami T., Majima T., et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):265-73. doi: 10.2215/CJN.04830610.
9. Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Y. Renal filtration function in patients with gout. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):380-4. (In Russ.) [Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Фильтрационная способность почек у больных подагрой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):380-4.] doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-380-384.
10. Xiao N., Devarajan P., Inge TH., et al. Subclinical kidney injury before and 1 year after bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1234-8. doi: 10.1002/oby.21070.
11. Jenkins DJ.A., Boucher D.F., Ashbury F.D. et al. Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.089.
12. Dzhaiani N.A. Choice of lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):565-71. (In Russ.) [Джиани Н.А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертонии у пациентов с сопутствующей патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(5):565-71.] doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-565-571.
13. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Cardio-Nephroprotection-the Most Important Goal of Anti-hypertensive Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Kardiologiya*. 2015;55(8):43-8 (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Кардионепропекция – важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2015;55(8):43-8.] doi: 10.18565/cardio.2015.8.43-48.

### Сведения об авторах:

**Шулькина Софья Григорьевна** – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера

**Смирнова Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера