

Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с метаболическим синдромом

Павлов В.Н.¹, Алексеев А.В.², Ишемгулов Р.Р.¹, Измайлов А.А.¹, Галеева Ж.А.¹

Water and electrolyte imbalance in patients with metabolic syndrome

Pavlov V.N., Alekseyev A.V., Ishemgulov R.R., Ismailov A.A., Galeeva Zh.A.

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

© Павлов В.Н., Алексеев А.В., Ишемгулов Р.Р. и др.

Учитывая широкую распространенность поражения почек при метаболическом синдроме (МС), исследование электролитного обмена проведено у 112 пациентов до лечения и 53 — после. В комплекс обследования были включены определение уровней альдостерона, аденокортикотропного гормона, нейтрофильного желатиназаассоциированного липокалина, кортизола, β_2 -микроглобулина, вазопрессина крови и микроальбумина мочи. У пациентов с МС выявлено снижение суточной экскреции мочевины, калия, натрия и хлоридов. Установлено увеличение выработки вазопрессина и увеличение экскреции микроальбумина. Отмеченные нарушения развиваются по типу порочного круга: задержка жидкости приводит к гиперfiltrации, почечная дисфункция усугубляет водно-электролитные расстройства. Уменьшение объема абдоминального жира приводит к улучшению параметров суточной экскреции электролитов, снижению уровня вазопрессина и кортизола.

Ключевые слова: метаболический синдром, водно-электролитный обмен, вазопрессин, кортизол.

Considering the high incidence of renal impairment in metabolic syndrome (MS), an analysis of electrolyte metabolism was performed in 112 patients preoperatively and 53 patients postoperatively. Aldosterone level, adrenocorticotropic hormone level, neutrophil gelatinase-associated lipocalin level, cortisol level, β_2 -microglobulin level, serum vasopressin level, urinary microalbumin level measurements were taken as a combined patient assessment procedure. MS patients were found to demonstrate a decrease in circadian amounts of urea, potassium, sodium and chlorides excretion. An increase in vasopressin production and an enhancement of microalbumin excretion were detected. The specified disturbances developed as «a vicious circle»: fluid retention resulted in heperfiltration, with renal dysfunction leading to a deteriorated hydro-electrolyte imbalance. An improvement of circadian electrolyte excretion rates, as well as a decline in vasopressin and cortisol levels, occurred due to a reduction of abdominal fat volume.

Key words: metabolic syndrome, hydro-electrolyte metabolism, vasopressin, cortisol (hydrocortisone).

УДК 616-098:612.015.39

Введение

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [2]. Согласно данным ВОЗ, число больных с МС составляет в Европе 40—60 млн человек. В индустриальных странах распространенность МС среди населения старше 30 лет составляет 10—20%, в США — 25% [6, 10].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, об-

ладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих осложнений [4]. Попытки установить единственный фактор, ответственный за развитие МС, привели к выделению трех равноценных компонентов: глюкозо-инсулиновой ассоциации, липидного компонента и гипертензивного компонента [9]. Патология МС включает уменьшение чувствительности к инсулину, расстройства симпатической нервной системы, альдостерон-ангиотензин-рениновой системы и натрийуретических пептидов [1]. Активно изучаются и другие составляющие МС. Некоторые авторы вводят в состав МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона,

гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности [8]. Взаимодействие жировой ткани, гипоталамо-гипофизарного комплекса и активности надпочечника играют главную роль в контроле чувства насыщения, обмена глюкозы, депонирования липидов и баланса энергии. В целом эти адренкортикальные нарушения вносят вклад в развитие метаболического синдрома на паракринном и системном уровне, вызывая дисрегуляцию органов, чувствительных к альдостерону и андрогенам, включая жировую ткань [7]. Все это указывает на то, что МС — комплекс динамических нарушений, который, имея в основе инсулинорезистентность и ожирение, может вызывать другие метаболические сдвиги или усугублять уже имеющиеся [11].

При метаболическом синдроме блокируются трансмембранные ионообменные механизмы (Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} -зависимой АТФазы), повышая тем самым содержание внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} , уменьшая содержание K^+ , приводящее к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям, повышается реабсорбция Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов [3]. Распространенность поражения почек при метаболическом синдроме составляет 21,1%. Выявлено, что у больных с метаболическим синдромом по мере снижения функции почек усугубляется выраженность нарушений липидного обмена и нарастает уровень артериального давления, что указывает на увеличение риска развития кардиоваскулярных осложнений [7]. Развитию сопутствующей дисфункции эндотелия способствует недостаточная продукция оксида азота в сосудистой стенке и его инактивация [5].

Широкая распространенность синдрома, его тесная связь с образом жизни и высокая смертность от его последствий (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) обуславливают повышенный интерес врачей и пациентов всех стран к метаболическому синдрому в плане своевременной диагностики, лечения и разработки целенаправленной программы профилактики.

Материал и методы

Обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов было проведено 112 пациентам с МС. В комплекс обследования были включены определение уровня мочевины, креатинина и параметров водно-электролитного статуса (натрий, калий, хлориды, осмолярность) в сыворотке крови и моче. Сыворотку получали из крови, взятой натощак, до исследования, замораживали и хранили при температуре $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Суточную мочу собирали в сухую чистую емкость с консервантом. Осмолярность определяли на криоскопическом осмометре Osmomat 030, концентрацию электролитов — на автоматическом анализаторе EasyLyte (Medica, США), уровень креатинина и мочевины — на анализаторе Hitachi 902 кинетическим методом с использованием тест-наборов фирмы Roche Diagnostics. Альдостерон, адренкортикотропный гормон (АКТГ), нейтрофильный желатиназаассоциированный липокалин (НГАЛ), кортизол, β_2 -микроглобулин, вазопрессин сыворотки крови и микроальбумин мочи определяли при помощи иммуноферментного анализа. В группу контроля вошли 42 здоровых добровольца. Для диагностики МС использовали критерии Национального института здоровья США (2001). Основной признак: абдоминальный тип ожирения — окружность талии более 102 см. Дополнительные критерии: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, гипергликемия натощак. Диагноз «метаболический синдром» устанавливался при наличии основного и двух дополнительных критериев. 53 пациента в результате диетических мероприятий и увеличения двигательной активности уменьшили окружность талии более чем на 5 см.

Статистическую обработку проводили методом парных сравнений с использованием критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее значение, m — ошибка среднего. При расчетах использовали программу Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты биохимического анализа сыворотки крови пациентов с МС и здоровых добровольцев. Большинство изученных показателей не отличаются достоверно в основной и контрольной группах, поскольку при МС не происходит

клинически значимого нарушения электролитного, азотистого и белкового равновесия в крови. Установлено превышение уровней глюкозы и триглицеридов сыворотки крови у пациентов основной группы в отличие как от показателей в контрольной группе, так и от нормальных значений. Это объясняется тем, что гипергликемия и гипертриглицеридемия относятся к критериям диагностики МС. В то же время средние величины другого показателя нарушения липидного обмена — холестерина — не отличаются у пациентов обеих групп и не превышают значения 5,2 ммоль/л. Это связано с относительно небольшой продолжительностью заболевания (у всех обследованных МС диагностирован впервые).

Таблица 1
Биохимические показатели сыворотки крови

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	t
Креатинин, мкмоль/л	84,8 ± 4,9	76,8 ± 7,4	>0,05
Мочевина, ммоль/л	7,1 ± 1,6	7,2 ± 0,9	>0,05
Белок, г/л	76,7 ± 3,2	7,0 ± 2,4	>0,05
Альбумин, г/л	46,8 ± 1,2	47,4 ± 1,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,5 ± 0,9	6,0 ± 0,2	<0,05
Калий, ммоль/л	4,5 ± 0,12	4,56 ± 0,12	>0,05
Натрий, ммоль/л	140,2 ± 2,3	140,8 ± 1,6	>0,05
Хлор, ммоль/л	106,7 ± 2,1	105,6 ± 1,0	>0,05
Осмолярность, мосм/л	29,0 ± 11,1	29,0 ± 6,3	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	10,4 ± 1,4	12,1 ± 2,8	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,14 ± 0,20	5,05 ± 0,60	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,83 ± 0,40	1,49 ± 0,30	<0,01

При анализе суточной экскреции электролитов и продуктов азотистого обмена (табл. 2) установлено, что концентрация креатинина мочи достоверно не отличается у обследованных лиц основной и контрольной групп. Это свидетельствует об отсутствии патологических изменений на уровне почечного клубочка, поскольку креатинин не реабсорбируется и не секретировается. Экскреция калия, натрия и хлоридов при метаболическом синдроме ниже, чем у здоровых людей. Ниже в основной группе и экскретируемая фракция натрия как отношение экскретируемого натрия к профильтрованному. Возможно, это обусловлено увеличением активности ионных переносчиков базолатеральных мембран канальцев вследствие связывания кортизола с минералокортикоидными рецепторами. В результате — увеличение электрохимического градиента между канальцевой и внутриклеточной жидкостью для натрия и хлоридов, калий при этом движется по градиенту концентрации. Увеличение реабсорбции

натрия в проксимальных канальцах может быть также связано с повышением фильтрации глюкозы, так как концентрация последней в крови выше у пациентов с метаболическим синдромом. Поскольку натрий и хлориды — основные внеклеточные осмотически активные вещества, уменьшение их экскреции может сопровождаться задержкой жидкости. Осмолярность крови в физиологических условиях регулируется вазопрессином, его концентрация у пациентов с метаболическим синдромом достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 3). Это может свидетельствовать о задержке воды у пациентов с метаболическим синдромом вследствие АДГ-индуцированного встраивания аквапоринов II типа в мембраны главных клеток собирательных трубочек. Так, осмолярный клиренс и клиренс осмотически свободной воды выше у обследованных контрольной группы, т.е. почки здоровых эффективнее очищают кровь от осмотически активных веществ и обладают большими способностями по выделению разведенной мочи (табл. 2). Осмолярность суточной мочи в контрольной группе закономерно выше, поскольку выше экскреция осмотически активных веществ. Клиренс креатинина также выше в контрольной группе, однако и в основной этот показатель находится в границах нормы. Различия обусловлены более высокой концентрацией креатинина крови у пациентов с МС (табл. 1). Мочевины у больных МС за сутки экскретируется больше, чем у здоровых людей, что связано, возможно, с уменьшением осмотического градиента между просветом почечных канальцев и интерстицием из-за увеличения реабсорбции электролитов (табл. 2).

Таблица 2
Биохимические показатели мочи

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	t
Креатинин, мкмоль/сут	17151 ± 1265	16255 ± 1893	>0,05
Мочевина, ммоль/сут	741 ± 36	527 ± 48	<0,01
Калий, ммоль/сут	61 ± 5	87 ± 8	<0,01
Хлориды, ммоль/сут	183 ± 17	278 ± 38	<0,01
Натрий, ммоль/сут	211 ± 22	331 ± 47	<0,01
Осмолярность, мосм/сут	963 ± 114	1437 ± 196	<0,01
Клиренс креатинина, мл/мин	134 ± 9	199 ± 28	<0,01
Осмолярный клиренс, мл/мин	2,1 ± 0,3	3,86 ± 0,3	<0,01
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин	-0,969 ± 0,33	-1,96 ± 0,44	<0,01
Экскретируемая фракция натрия, %	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,2	<0,05

Таблица 3
Результаты количественного определения гормонов и белков сыворотки крови и мочи

Показатель	Основная	Контрольная	t
------------	----------	-------------	---

	группа	группа	
Кортизол, мг/дл	35,9 ± 3,8	26,8 ± 2,01	<0,01
Альдостерон, пг/мл	261,9 ± 20,8	277,7 ± 24,6	>0,05
Микроальбумин, мкг/мл	15,5 ± 3,4	4,3 ± 1,1	<0,001
НГАЛ, пг/мл	0,98 ± 0,19	1,01 ± 0,17	>0,05
β ₂ -микроглобулин, мг/мл	2,20 ± 0,07	2,0 ± 0,23	>0,05
АКТГ, пг/мл	19,0 ± 2,5	20,8 ± 3,6	>0,05
Вазопрессин, пг/мл	3,45 ± 0,28	2,85 ± 0,18	<0,01

Содержание в сыворотке крови альдостерона, НГАЛ, β₂-микроглобулина, АКТГ достоверно не отличается у обследованных основной и контрольной групп. Отмечена более высокая концентрация микроальбумина мочи у больных МС. Это может свидетельствовать об имеющихся у пациентов с МС эндотелиальной дисфункции либо клубочковой гиперfiltrации. Уровень кортизола у пациентов основной группы достоверно выше, чем в контроле. Учитывая отсутствие различий в концентрации АКТГ между группами, можно предполагать развитие гиперфункции надпочечников у больных с МС (табл. 3).

У пациентов, достигших уменьшения окружности талии, при анализе биохимических параметров сыворотки крови выявлено снижение уровня триглицеридов до 1,54 ± 0,3 (<0,01). В суточной моче достоверно увеличилась концентрация ионов натрия до 292 ± 20 и хлоридов до 234 ± 18. После уменьшения объема абдоминального жира произошло снижение концентрации кортизола крови до 29,1 ± 2,1 и вазопрессина до 2,64 ± 0,13.

Заключение

У пациентов с МС отмечается нарушение водно-электролитного и азотистого обмена, проявлением которого является снижение суточной экскреции основных осмотически активных веществ — мочевины, калия, натрия, хлоридов. Уменьшение осмолярности мочи не сопровождается изменением осмолярности сыворотки крови вследствие увеличения выработки антидиуретического гормона и связанной с этим задержкой жидкости. Увеличение экскреции микроальбумина свидетельствует о раннем вовлечении почек в каскад проявлений метаболического синдрома в ре-

зультате развития системной эндотелиальной дисфункции и клубочковой гиперfiltrации. Отмеченные нарушения развиваются по типу порочного круга: задержка жидкости приводит к гиперfiltrации, почечная дисфункция усугубляет водно-электролитные расстройства. Уменьшение объема абдоминального жира приводит к улучшению параметров суточной экскреции электролитов, снижению уровня вазопрессина и кортизола.

Литература

1. Байрамгулов Ф.М., Булгакова А.Д., Куреленкова М.Е. и др. Тканевая инсулинорезистентность и функциональное состояние эндотелия крупных сосудов у больных артериальной гипертензией // *Терапевт. арх.* 2002. № 12. С. 24—26.
2. Казека Г.Р. Метаболический синдром. Новосибирск, 2000.
3. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. и др. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X // *Проблемы эндокринологии.* 1997. № 6. С. 30—32.
4. Фадеев В.В., Бутрова С.А., Берковская М.А. Система гемостаза и фибринолиза при метаболическом синдроме // *Гематология и трансфузиология.* 2009. № 5. С. 41—47.
5. Чиркин А.А., Голубев С.А. Метаболический синдром: диагностика, лечение // *Мед. новости.* 2002. № 10. С. 23—29.
6. Caro J.F. Clinical review 26: insulin resistance in obese and nonobese man // *J. Clin Endocrinol Metab.* 1991. № 73 (4). P. 691—695.
7. De Franzo R.A., Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease // *Diabetes Care.* 1991. № 14. P. 173—194.
8. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* 2002. V. 287. P. 356—359.
9. Johannsson G., Gibney J., Wolthers T. et al. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Jul. № 90 (7). P. 3989—3994.
10. Roberge C., Carpentier A.C., Langlois M.F. et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Dec. № 293 (6). P. 1465—1478.
11. Sarzani R., Salvi F., Dessì-Fulgheri P. et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans // *J. Hypertens.* 2008. May. № 26 (5). P. 831—843.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

Сведения об авторах

В.Н. Павлов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

А.В. Алексеев — канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии № 2 РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа).

Павлов В.Н., Алексеев А.В., Ишемгулов Р.Р. и др.

Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с МС

Р.Р. Ишемгулов — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

А.А. Измайлов — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИПО, зав. отделением урологии клиники БГМУ (г. Уфа).

Ж.А. Галева — преподаватель кафедры иностранных языков с курсом латинского языка БГМУ (г. Уфа).

Для корреспонденции

Алексеев Александр Владимирович, тел. 8-917-419-1587; e-mail: [Aleksseevdt@mail.ru](mailto:Alekseevdt@mail.ru)