

© И.Ю.Панина, 2006
УДК 616.61-036.12:616-072

И.Ю. Панина

ВАЗОМОТОРНАЯ ФОРМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

I.Yu. Panina

VASOMOTOR FORM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить особенности эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек (ХБП) на доклинической стадии развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипопроотеидемии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 180 больных ХБП без клинических признаков атеросклероза. Определяли показатели липидограммы и перекисного окисления липидов, комплекс интима-медиа, реактивность сосудов микроциркуляторного русла. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается нарушением сначала эндотелий-независимой, а затем эндотелий-зависимой вазодилатации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ХБП является независимым фактором, способствующим нарушению функции сосудов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the features of the endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD) at the preclinical stage of atherosclerosis depending on the type of hyperlipoproteidemia. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 180 patients with CKD having no clinical signs of atherosclerosis. Parameters of lipidogram, lipid peroxidation, intima-media thickness, reactivity of microvasculature were determined. **RESULTS.** Lowering glomerular filtration rate was accompanied by disturbances of endothelium-independent and then endothelium-dependent vasodilatations. **CONCLUSION.** CKD is an independent factor contributing to impairment of vessel functions.

Key words: chronic kidney disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при патологии почек хорошо известна [1, 2]. Однако до последнего времени внимание нефрологов привлекало главным образом состояние миокарда. Вместе с тем накапливаются факты, свидетельствующие о том, что ремоделирование сосудов не только влияет на характер течения атеросклероза, но и является независимым предиктором развития хронической болезни почек [3, 4].

В частности, было показано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистого тонуса. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой в настоящее время понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Среди них различают факторы релаксации (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простагландин), а также констрикторные (эндотелины и простаноиды) [5].

Состояние эндотелия в основном изучали на примере больных атеросклерозом, среди которых встречается главным образом вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции (ЭД). При этом использовали инвазивные и неинвазивные методики с введением фармакологических препаратов, способствующих вазодилатации посредством оксида азота – ацетилхолина и нитроглицерина. Ацетилхолин воздействует на M1 и M2-холинорецепторы на поверхности эндотелиоцита, что приводит к выработке оксида азота и дилатации сосуда. Нитроглицерин проникает в гладкомышечную клетку и сам является донатором оксида азота. Таким образом, реакция на введение ацетилхолина позволяет судить об эндотелий-зависимой, а нитроглицерина – об эндотелий-независимой вазодилатации.

Особенности ЭД у пациентов с ХБП изучены недостаточно [6, 7]. В основном это касается больных без клинических признаков атеросклероза. Практически неизвестно, как влияют различные классы липопротеидов на функцию эндотелия. Настоящая работа предпринята для изучения особен-

Распределение больных ХБП по полу, возрасту и основной патологии почек

Диагноз	Всего	М	Ж	Возраст, лет ($\bar{X} \pm m$)
Всего	180	83	97	46,0 $\pm$ 1,0
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	109	53	56	45,2 $\pm$ 2,0
Сахарный диабет (СД)	18	8	10	43,2 $\pm$ 5,4
Хронический пиелонефрит (ХП)	22	10	12	56,5 $\pm$ 2,5
Поликистоз почек (ПК)	13	5	8	45,9 $\pm$ 3,2
Прочие (ПР)	18	7	11	46,2 $\pm$ 3,1

ностей ЭД у больных ХБП на доклинической стадии развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 180 больных с ХБП без клинических проявлений атеросклероза. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек представлено в табл. 1. Как видно, преобладали больные хроническим гломерулонефритом (60,6%). Число женщин в целом по группе оказалось несколько больше, чем мужчин, однако различия были недостоверны ($p=0,139$). Наименьший возраст отмечался у пациентов с сахарным диабетом, наибольший – у больных хроническим пиелонефритом. В группу прочих хронических заболеваний вошли больные амилоидозом, васкулитами, гипертонической болезнью.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы, а также показатели перекисного окисления липидов (уровень диеновых конъюгатов, общих SH-группы). Тип гиперлипидемии (ГЛП) определяли по D.S. Fredrickson, 1971 [8]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD [9].

Определяли также величину комплекса интима-медиа (КИМ) по методике Pignoli P. et al., 1986. Признаком атеросклеротической бляшки считали величину КИМ $>0,8$ мм [10].

Реактивность сосудов кожи оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Величина
Креатинин, мкмоль/л	197 $\pm$ 13
Мочевина, ммоль/л	11,3 $\pm$ 0,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	41,3 $\pm$ 2,4
Гемоглобин, г/л	110 $\pm$ 3
Общий белок, г/л	63 $\pm$ 2
Протеинурия, г/сут	1,9 $\pm$ 0,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 $\pm$ 3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79 $\pm$ 2

Таблица 1 («Минимакс–доплер–К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм) в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелий-зависимая вазодилатация) и нитроглицерина (Нг) (эндотелий-независимая вазодилатация) [11].

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Для выявления междугрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент линейной корреляции r Пирсона.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 приведены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных. В целом группа характеризовалась начальным увеличением уровня азотистых показателей, тенденцией к снижению концентрации гемоглобина, умеренной протеинурией при нормальной концентрации общего белка и рекомендуемыми цифрами артериального давления. Средняя скорость клубочковой фильтрации в целом по группе составила 41,3 $\pm$ 2,4 мл/мин. Ее зависимость от основной патологии почек представлена на рис. 1, достоверных различий между группами не выявлено.

У всех пациентов имелись нарушения липидного обмена, а также признаки активации перекисного окисления липидов, хотя их выраженность была небольшой (табл. 3).

Таблица 3

Показатели липидограммы и перекисного окисления липидов ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Концентрация в сыворотке крови
Общий холестерин, моль/л	6,71 $\pm$ 0,17
Липопротеиды высокой плотности, моль/л	1,23 $\pm$ 0,03
Липопротеиды низкой плотности, моль/л	4,30 $\pm$ 0,12
Липопротеиды очень низкой плотности, моль/л	0,85 $\pm$ 0,03
Триглицериды, моль/л	2,20 $\pm$ 0,14
Коэффициент атерогенности	4,90 $\pm$ 0,24
Диеновые конъюгаты, дельтаЕ/мл	2,48 $\pm$ 0,11
Общие SH-группы, мкмоль/мл	0,598 $\pm$ 0,007

Таблица 4

Распределение больных по типу гиперлипопротеидемии

Тип гиперлипопротеидемии	Количество больных
IIa тип	88 (48,8%)
IIb тип	66 (36,6%)
IV тип	26 (14,6%)

Распределение больных по типу ГЛП приведено в табл. 4. Как видно, чаще всего встречался IIa тип гиперлипопротеидемии, реже всего – IV тип ($p=0,0001$).

На рис. 2 представлено распределение больных по возрасту в зависимости от типа ГЛП. Достоверных различий не выявлено.

На рис. 3 представлено распределение больных по скорости клубочковой фильтрации в зависимости от типа ГЛП. Наиболее низкие значения скорости клубочковой фильтрации отмечались у пациентов с IV типом ГЛП.

В среднем по группе величина КИМ общей сонной артерии не превышала нормальных значений $0,79 \pm 0,02$ мм. Лишь при IV типе ГЛП наблюдалась тенденция к ее росту (рис. 4).

Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в

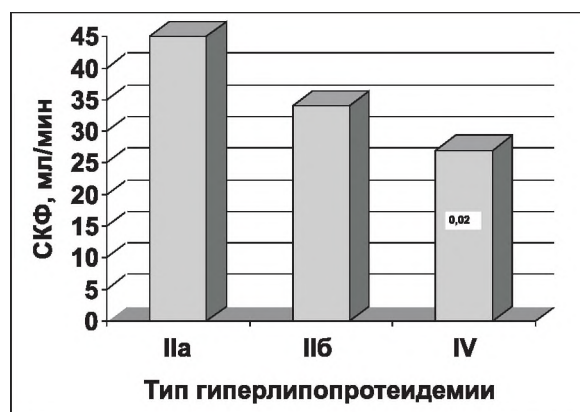


Рис. 3. Распределение больных по скорости клубочковой фильтрации в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

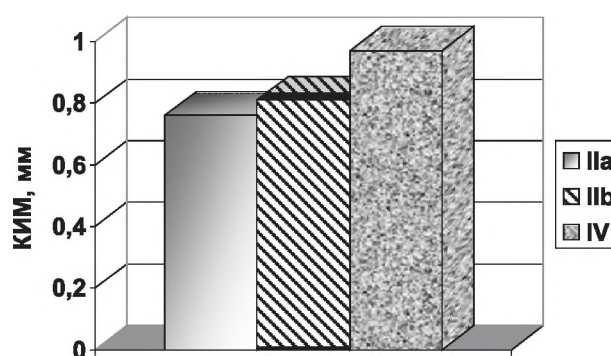


Рис. 4. Величина КИМ в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

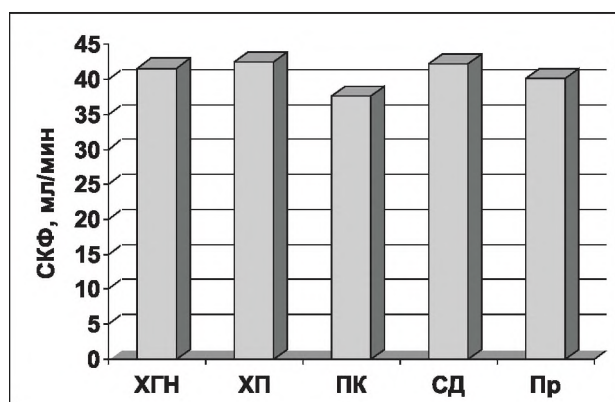


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от основной патологии почек.

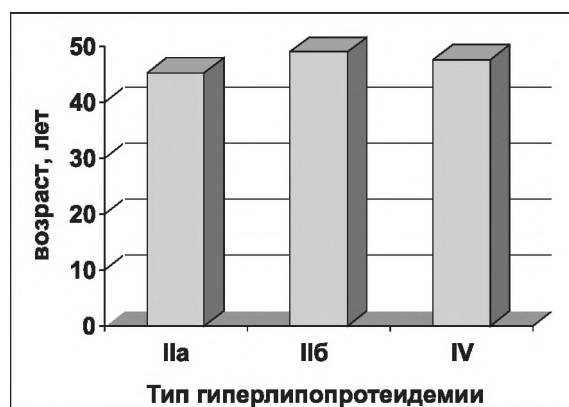


Рис. 2. Распределение больных по возрасту в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

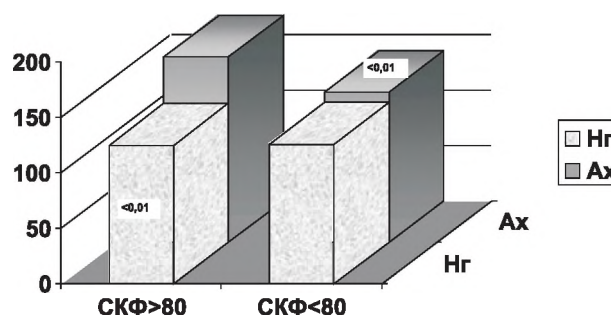


Рис. 5. Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином и нитроглицерином в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации.

пробе с Ах снижался уже при скорости клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин: соответственно $167 \pm 13\%$ и $135 \pm 5\%$, $p < 0,01$ (рис. 5)

Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробе с Нг был снижен исходно и существенно не менялся по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (рис 5).

Уровень диеновых конъюгатов $2,48 \pm 0,11$ дельтаЕ/мл был повышен, а общих SH-групп снижен у всех пациентов и в среднем составлял

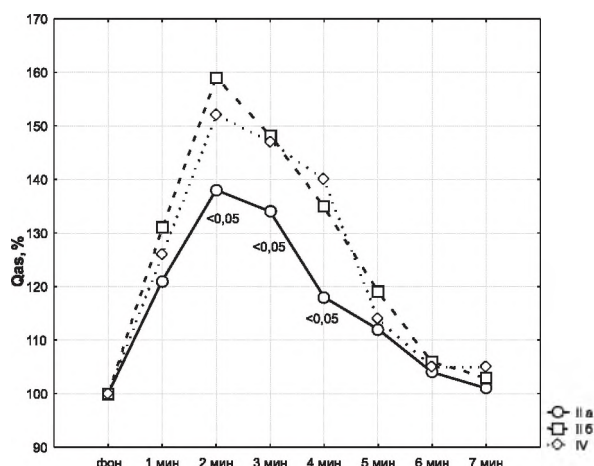


Рис. 6. Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином в зависимости от типа гиперлиппротеидемии.

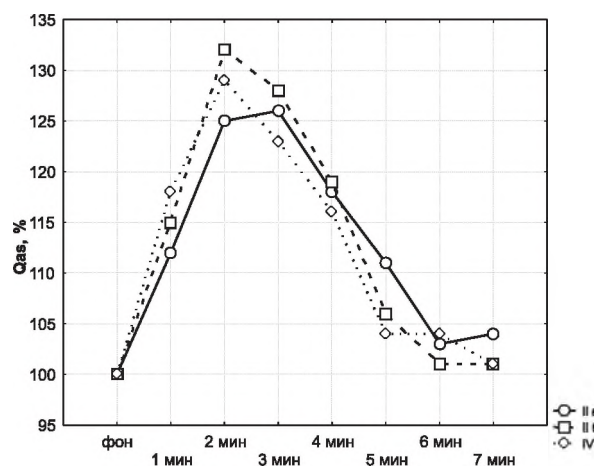


Рис. 7. Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с нитроглицерином в зависимости от типа гиперлиппротеидемии.

$0,598 \pm 0,007$ мкмоль/мл. Эти показатели зависели от скорости клубочковой фильтрации. Концентрация диеновых конъюгатов коррелировала с максимальным приростом объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с Ах ($r = -0,26$ $p = 0,011$) и Нг ($r = -0,25$ $p = 0,020$).

На рисунках 6 и 7 показана степень прироста объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробах с Ах и Нг в зависимости от типа ГЛП. В пробе с Ах кровоток по сравнению с нормой увеличивался у больных с IV и IIb типом ГЛП и снижался у пациентов со IIa типом. В пробе с Нг достоверных различий между пациентами с различными типами ГЛП не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимыми факторами риска развития атеросклероза являются артериальная гипертензия, ожирение, гиперлиппротеидемия, сахарный диабет. У обследованных нами больных артериальное давление было скорректировано на ре-

комендуемых цифрах, величина индекса массы тела была нормальной, число больных с компенсированным сахарным диабетом 2-го типа составляло 10% от всей группы. Следовательно, наиболее значимой оставалась гиперлиппротеидемия, выраженность которой, впрочем, была умеренной. Наибольшее количество пациентов имели IIa и IIb типы ГЛП, IV тип встречался существенно реже. Возраст, пол, характер заболевания не влияли на этот показатель, тогда как наиболее низкие значения скорости клубочковой фильтрации зарегистрированы у больных с IV типом ГЛП.

В целом по группе величина КИМ была нормальной, что подтверждает отсутствие органических изменений в сосудах.

Вместе с тем были выявлены существенные функциональные изменения. Так, эндотелий-независимая вазодилатация оказалась сниженной даже при нормальных значениях скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, это связано с особенностями действия нитроглицерина. В частности, со снижением концентрации общих SH-групп в сыворотке крови.

Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации проявляется по-разному у больных в зависимости от типа ГЛП. У больных с IIb и IV типами максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в ответ на ионофорез Ах увеличивался, а при IIa типе — снижался. Причины этого не вполне ясны. Возможно, это связано с напряжением сдвига.

Известно, что увеличение вязкости крови приводит к увеличению напряжения сдвига [12]. В то же время напряжение сдвига стимулирует эндотелий-зависимую вазодилатацию [13].

Среди липидов разных классов липопротеиды низкой плотности обладают размером 180–280 А, липопротеиды очень низкой плотности 30–800 А. Возможно, что накопление наиболее крупных по размеру частиц сопровождается увеличением вязкости крови, следовательно, увеличением напряжения сдвига и в течение какого-то времени компенсаторным усилением вазодилатации. Подобная реакция более вероятная в артериолах, так как напряжение сдвига тем больше, чем меньше диаметр сосуда [14]. Липопротеиды низкой плотности легко подвергаются окислению в условиях оксидативного стресса [15] и оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХБП даже при нормальной скорости клубочковой фильтрации может возникать нарушение

эндотелий-независимой вазодилатации. Подобный факт следует учитывать при назначении пациентам нитратов. Дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. При этом нами впервые показана возможность ее компенсаторного увеличения при IIb и IV типах гиперлипопротеидемии. При IIa типе у обследованных нами больных эндотелий-зависимая вазодилатация оказалась сниженной.

Таким образом, ХБП является независимым фактором, способствующим нарушению функции сосудов. Выявление признаков ЭД позволит индивидуализировать профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с патологией почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl]: S16-23
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7, прил. 1: 1-7
3. London GM, Marchais SJ, Safar ME et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 19: 1713-1724
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-12
5. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993; 87 [Suppl V]:9-17
6. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63 (2): 624-631
7. Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001. 60 (1): 182-187
8. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 1971 75 (3): 471-472.
9. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2) [Suppl 1]: 1-266
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 6: 1399-1406
11. Петрищев НН, Меншутина МА, Власов ТД и др. Патент на полезную модель № 4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005.
12. Cho YI, Kensey KR. Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows. *Biorheology* 1991; 28 (3-4): 241-62
13. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2001; 103 (13):1752-1758
14. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA et al. Shear stress in atherosclerosis, and vascular remodelling. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3 (1): 39-44
15. Kita T, Kume N, Yokode M et al. Oxidized-LDL and atherosclerosis: Role of LOX-1. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902 (1): 95-102
16. Annuk M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl. 84]: 50-54

Поступила в редакцию 22.03.2006 г.