

© Т.В.Жданова, А.В.Назаров, В.А.Шалаев, С.Ф.Мелях, 2004  
УДК [616.61-008.64-036.12:612.123]:611.018.46:612.184

*Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев, С.Ф. Мелях*

## ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА НА ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМУЮ И ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛЯТАЦИЮ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*T.V.Zhdanova, A.V.Nazarov, V.A.Shalaev, S.F.Melyakh*

## THE INFLUENCE OF LIPID SPECTRUM INDICES ON THE ENDOTHELIUM-DEPENDENT AND ENDOTHELIUM-INDEPENDENT VASODILATATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, Центр болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40, Екатеринбург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение взаимосвязи между уровнем липидов крови и функцией эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследуемой группе были пациенты с хроническим пиелонефритом и гипертоническим вариантом гломерулонефрита. Из них 25 больных с нормальной функцией почек, 58 - с додиализной стадией ХПН, и 27 – с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД). У всех больных наблюдалась артериальная гипертензия. Все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию. У больных исследуемой группы отсутствовали клинические симптомы ишемической болезни сердца (ИБС) или атеросклероза церебральных артерий; признаки обострения основного заболевания почек или сопутствующей патологии; ГД был адекватным ( $sKt/V > 1,2$ ). Определяли холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды; эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВ) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Общий холестерин был несколько повышен в группах пациентов без ХПН и с додиализной стадией ХПН, а в группе ГД больных был в пределах нормы. Средние значения ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов были в пределах нормы. Была получена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ЭЗВ и уровнем триглицеридов крови. Не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей с общим холестерином, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Определена достоверная положительная взаимосвязь между ЭНВ и ХС ЛПВП, обладающим антиатерогенными свойствами. Не было выявлено взаимосвязей ЭНВ с уровнем холестерина и ХС ЛПНП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате можно предположить, что триглицериды являются фактором, влияющим на развитие дисфункции эндотелия у больных с различной стадией ХПН, а ХС ЛПВП оказывают протективное действие на эндотелий.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, липиды, хроническая почечная недостаточность.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to study the interrelationship between the blood lipid level and endothelium function in patients with chronic renal failure (CRF). **PATIENTS AND METHODS.** The group under study included patients with chronic pyelonephritis and hypertension variant of glomerulonephritis: 25 of them had normal function of the kidneys, 58 had predialysis stage of CRF and 27 had the end-stage CRF receiving substitution therapy with hemodialysis (HD). All the patients had arterial hypertension. They received adequate hypotensive therapy. The patients under study had no clinical symptoms of ischemic heart disease (IHD) or atherosclerosis of the cerebral arteries, signs of exacerbation of the main kidney disease or coexistent pathology. HD was adequate ( $sKt/V > 1.2$ ). Cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLPC), high density lipoprotein cholesterol (HDLPC), triglycerides, endothelium-dependent vasodilatation (EDV) and endothelium-independent vasodilatation (EIV) were determined. **RESULTS.** General cholesterol was somewhat higher in patients without CRF and with the predialysis stage of CRF, while in the group of HD patients it was within the normal. Mean values of LDLPC and HDLPC, triglycerides were within the normal. Reliable negative correlative interrelation was noted between EDV and blood triglyceride level. No reliable correlative interrelation was noted with general cholesterol, LDLPC and HDLPC. Reliable positive interrelation was detected between EIV and LDLPC having antiatherogenic properties. No relationships were detected between EIV and cholesterol level and LDLPC. **CONCLUSION.** It can be suggested that triglycerides represent the factor influencing the development of endothelial dysfunction in patients with different stages of CRF, while LDLPC have protective effects on the endothelium.

**Key words:** endothelial dysfunction, lipids, chronic renal failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз у больных ХПН развивается значительно чаще, чем в общей популяции, что обуславливает высокий риск развития осложнений со

стороны сердечно-сосудистой системы. Ранним признаком атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением ЭЗВ и ЭНВ, при этом часто отсутствуют клинические

симптомы поражения коронарных, церебральных или периферических артерий. На основании данных литературы можно выделить факторы риска развития эндотелиальной дисфункции в общей популяции: возраст [1], курение [2], повышенный уровень холестерина [3], артериальную гипертензию [4], сахарный диабет [5,6], стресс [7], ожирение [8]. Дисфункция эндотелия возникает при наличии и персистенции инфекции в организме в результате воспалительного ответа. Доказано, что *Chlamidia pneumoniae* приводит к развитию дисфункции через нарушение метаболизма оксида азота, что в дальнейшем может привести к атеросклерозу [9]. У больных с ИБС С-реактивный протеин (СРП) является независимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции [10]. Некоторые авторы указывают, что вазодилатация может зависеть от уровня триглицеридов при отсутствии атеросклеротического поражения [11]. Больные ХПН имеют дополнительные факторы, имеющие значение для развития эндотелиальной дисфункции – гипергомоцистеинэмию [12], задержку в организме ингибитора синтазы оксида азота [13].

В настоящее время имеются данные о том, что у больных с терминальной ХПН имеется дисфункция эндотелия [14]. Функция эндотелия нарушена даже у детей с ХПН. При определении функционального состояния эндотелия ЭЗВ была ниже у больных детей, чем в группе здоровых, в то время как ЭНВ была одинакова в обеих группах. При измерении эндогенных ингибиторов синтазы оксида азота у детей с ХПН их содержание было выше [15]. На сегодняшний день представлены противоречивые данные влияния гемодиализа на дисфункцию эндотелия. В одном исследовании указывается на то, что при проведении одного сеанса ГД нет изменения функции эндотелия [16]. В другом показано, что проведение ГД уменьшает степень дисфункции в связи с тем, что удаляется из крови ингибитор синтазы оксида азота [17].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи между уровнем липидов крови и функцией эндотелия у больных ХПН.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные с хроническим пиелонефритом и гипертоническим вариантом гломерулонефрита с различной стадией ХПН. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа включала 25 больных без ХПН, 2-я группа – 57 больных с додиализной стадией ХПН и 3-я группа – 27 больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД. Возраст больных был от 25 лет до 55 лет. Уровень креати-

нина в 1-й группе составил  $84,25 \pm 4,14$  мкмоль/л; во второй –  $233,35 \pm 19,75$  мкмоль/л и в третьей –  $819,62 \pm 50,6$  мкмоль/л. У всех больных наблюдалась артериальная гипертензия, все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию одним или несколькими препаратами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторами, антагонистами ионов кальция). У больных исследуемой группы отсутствовали клинические симптомы ИБС или атеросклероза церебральных артерий; признаки обострения основного заболевания почек или сопутствующей патологии; ГД был адекватным ( $sKt/V > 1,2$ ).

Определяли показатели липидного спектра – общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды. Для изучения эндотелиальной дисфункции проводилось измерение изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока плечевой артерии в ответ на повышенное давление потока крови (ЭЗВ) и сублингвальный прием нитроглицерина (ЭНВ) с использованием ультразвука высокой степени разрешающей способности (18). Ультразвуковое исследование функции эндотелия выполнялось на аппарате «ACUSON 128 xp».

*Статистические методы анализа.* Для сравнения нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу-Уоллису с поправкой Бонферрони. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмана применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально были определены показатели липидного спектра у больных в трех исследуемых группах (табл. 1).

Известно, что уровень холестерина, ХС ЛПНП являются показателями атеросклеротического процесса. Общий холестерин был несколько повышен в группах пациентов без ХПН и с додиализной стадией ХПН, а в группе ГД-больных был в пределах нормы. Средние значения ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов были в пределах нормы. Определены корреляционные взаимосвязи между показателями липидного спектра и ЭЗВ и ЭНВ (табл. 2, 3).

Была получена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ЭЗВ и уровнем

Таблица 1

**Показатели липидного спектра у больных с различной стадией ХПН**

| Показатели липидного спектра  | 1-я группа<br>(больные без ХПН) | 2-я группа (больные с до-<br>диализной стадией ХПН) | 3-я группа<br>(ГД-больные) | Достоверность меж-<br>ду группами р |
|-------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|
| <b>Холестерин (ммоль/л)</b>   |                                 |   |                            |                                     |
| X±m                           | 5,73±0,34                       | 5,72±0,16   | 4,92± 0,19                 | 1-2, 1-3 p<0,05                     |
| Медиана                       | 5,63                            | 5,75  | 4,82                       |                                     |
| <b>ХС ЛПВП (ммоль/л)</b>      |                                 |   |                            |                                     |
| X±m                           | 1,25±0,09                       | 1,3±0,07  | 1,21±0,07                  | p>0,05                              |
| Медиана                       | 1,2                             | 1,3   | 1,13                       |                                     |
| <b>ХС ЛПНП (ммоль/л)</b>      |                                 |   |                            |                                     |
| X±m                           | 3,78±0,46                       | 3,51±0,25   | 2,45±0,23                  | 1-3 p<0,05                          |
| Медиана                       | 3,61                            | 3,63  | 2,71                       | 2-3 p<0,05<br>3-1,2 p<0,05          |
| <b>Триглицериды (ммоль/л)</b> |                                 |   |                            |                                     |
| X±m                           | 1,77±0,34                       | 1,53±0,13   | 1,18±0,27                  | p>0,05                              |
| Медиана                       | 1,21                            | 1,47  | 1,48                       |                                     |

триглицеридов крови. Не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей с общим холестерином, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Вероятно, на начальных этапах развития дисфункции эндотелия у больных, не имеющих клинических признаков ИБС, из всех показателей липидного спектра наибольшее значение имеют триглицериды.

Определена достоверная положительная взаимосвязь между ЭНВ и ХС ЛПВП, обладающим антиатерогенными свойствами. Не было выявлено взаимосвязей ЭНВ с уровнем холестерина и ХС ЛПНП.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Эндотелий выполняет важную роль в организме, участвуя в процессах поддержания гемостаза, модуляции тонуса сосудов, формирования воспалительного ответа [4,19]. При нарушении его функции возникает ряд патологических процессов: уменьшение ЭЗВ, снижение синтеза и выделения

оксида азота [20,21]. Возникает дисфункция эндотелия, которая является ранним признаком атеросклероза, и сниженная вазодилатация может прямо влиять на развитие коронарной ишемии [22]. Описана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и сердечно-сосудистыми осложнениями [23]. По результатам последних исследований известно, что повышенный уровень холестерина оказывает влияние на развитие дисфункции эндотелия у больных в общей популяции: так, при повышенном уровне холестерина способность к вазодилатации была значительно снижена [3]. Описано, что вазодилатация может зависеть от уровня триглицеридов даже при отсутствии доказанного атеросклеротического поражения [11].

В настоящей работе было исследовано состояние эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином, а также взаимосвязь ЭЗВ и ЭНВ с лабораторными параметрами липидного спектра. Была получена отрицательная

**Корреляционная взаимосвязь ЭЗВ с показателями липидного спектра в исследуемой группе больных**

| Показатели липидного спектра | Коэффициент корреляционной взаимосвязи ЭЗВ с показателями липидного спектра | Достоверность |
|------------------------------|---|---------------|
| Холестерин ммоль/л           | -0,16 (0,05 – -0,35)  | p= 0,14       |
| ХС ЛПНП ммоль/л              | -0,1 (0,19 – -0,37)   | p= 0,51       |
| ХС ЛПВП ммоль/л              | 0,07 (-0,21 – 0,34)   | p= 0,63       |
| Триглицериды ммоль/л         | -0,33 (-0,04 – -0,56)   | p= 0,02       |

В таблице в круглых скобках указан 95% доверительный интервал.

**Корреляционные взаимосвязи между ЭНВ и показателями липидного спектра**

| Показатели липидного спектра | Коэффициент корреляционной взаимосвязи ЭНВ с показателями липидного спектра | Достоверность |
|------------------------------|---|---------------|
| Холестерин ммоль/л           | 0,004 (-0,21 – - 0,22)  | p= 0,97       |
| ХС ЛПНП ммоль/л              | 0,02 (-0,28 – - 0,32)   | p= 0,89       |
| ХС ЛПВП ммоль/л              | 0,28 (-0,007 – - 0,53)  | p= 0,04       |
| Триглицериды ммоль/л         | -0,04 (-0,34 – -0,27)   | p= 0,8        |

В таблице в круглых скобках указан 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 2

корреляционная взаимосвязь между триглицеридами и ЭЗВ, при этом средние значения триглицеридов во всех группах больных были в норме. Вероятно, что триглицериды являются поврждающим фактором для эндотелия. Не было выявлено взаимосвязи между уровнем триглицеридов и ЭНВ. Была определена положительная корреляционная взаимосвязь между ЭНВ и уров-

Таблица 3

нем ХС ЛПВП. Это, вероятно, свидетельствует о том, что ХС ЛПВП, обладая антиатерогенными свойствами, оказывает положительное влияние на эндотелий и в какой-то мере предотвращает развитие его дисфункции. Не было получено корреляционных взаимосвязей между уровнем холестерина и ХС ЛПНП с ЭЗВ и ЭНВ. Их действие не было установлено, вероятно, в связи с тем, что уровень холестерина был лишь незначительно повышен, а ХС ЛПНП – в пределах нормы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели липидного спектра оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия. На ранних этапах развития атеросклероза триглицериды являются повреждающим фактором в развитии дисфункции эндотелия. ХС ЛПВП, обладая антиатерогенными свойствами, может оказывать протективное действие и, вероятно, в какой-то мере предупреждать развитие дисфункции эндотелия.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;(24):471-476
2. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;(93):1346-1353
3. Giannattasio C, Mngoni AA, Failla M. et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subject with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;(124):249-260
4. Гогин ЕЕ. Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь. *Клиническая медицина* 1998;(11):10-13
5. Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1821-1828
6. Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105(5):576-582
7. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102(20): 2473-2478
8. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6): 1523-1528
9. Liuba P, Karnani P, Pesonen E et al. Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000; 102(9):1039-1044
10. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(9):1000-1006
11. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):111-116
12. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10(4):891-900
13. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; (339):572-575
14. Joznides R, Bakkali EN, Le Roy F et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduct arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 2623 – 2628
15. Kari JA, Donald AE, Vallance DT et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52 (2):468-472
16. Kosch M, Levers A, Barenbrock M et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16):1663-1668
17. Yand MF, William GH, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginin, but not D-arginin, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 1998; 53(4):1068-1077
18. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998;(9):68 – 80
19. Насонов ЕЛ, Баранов АА. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранта и ангиотензин-превращающий фермент): клиническое значение. *Клин мед* 1998; (11): 4 – 7
20. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95(8):2068-2074
21. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95(4):1747-1755
22. Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML et al. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking). *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 503-505
23. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106(6):653-658
24. Cardillo C, Kilcoun CM, Cannon RO et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997; (30):57-63

Поступила в редакцию 05.06.2004 г.