

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОДИАЛИЗНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*[А. Б. Сула](#)*

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского» Минздрава Украины (г. Тернополь, Украина)*

Представлены результаты исследований структурно-функционального состояния эндотелия у додиализных пациентов с кальцификацией сонных артерий. Установлено, что кальцификация каротидных бляшек в додиализный период хронической болезни почек сочетается с нарушением вазореактивности, снижением пула нитрит- и нитрат-анионов, а также одновременным увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов, что свидетельствует о повреждении эндотелия и определенной роли дефицита оксида азота в механизмах указанных поражений экстракраниальных сосудов. Сделан вывод о целесообразности применения эндотелиопротекторной терапии у додиализных больных с кальцификацией сонных артерий.

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, додиализный период, сонные артерии, кальцификация, оксид азота, циркулирующие эндотелиоциты.

**Сула Александр Богданович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неотложной и экстренной медицинской помощи ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, рабочий телефон: 380352273348, e-mail: oleksandrusla@rambler.ru

---

*Введение.* Патология сердечно-сосудистой системы доминирует в заболеваемости и смертности больных с хронической болезнью почек (ХБП). В этой связи особое место занимает кальцификация сонных артерий (СА), которая в додиализной популяции встречается все чаще, способствует стенозированию и тромбозу экстракраниальных сосудов, ассоциируется с высоким васкулярным риском [6]. Вместе с тем процессы, лежащие в основе кальцификации каротидных бляшек в додиализный период ХБП, изучены недостаточно, хотя хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и реализует свое влияние, главным образом, через механизмы прогрессирования атеросклероза и кальцификации [3]. Сообщения относительно характера связи кальцификации СА и структурно-функциональных изменений эндотелия при ХБП единичны, касаются

больных на хроническом гемодиализе [2] либо додиализных пациентов с изученными в основном показателями, косвенно отражающими состояние эндотелия (асимметричный диметиларгинин (ADMA), липопротеин-А и др.) [9, 10, 13].

Согласно современным представлениям, ведущим компонентом ЭД является нарушение в системе оксида азота (NO) [2]. Кроме вазодилатирующего эффекта, NO, как универсальная сигнальная молекула, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует адгезию тромбоцитов к поверхности эндотелия сосудов и их агрегацию, обладает противовоспалительными свойствами, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса, влияет на транскрипцию генов, способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и предшественников эндотелиальных клеток. На клеточном уровне ЭД связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [14]. Поэтому исследование циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) при ХБП составляет несомненный интерес, но данных относительно изменений последних у додиализных пациентов с кальцификацией СА нами не обнаружено. Особенно важным в этих условиях представляется изучение характера структурно-функциональных нарушений эндотелия в зависимости от наличия гипохогенных (мягких) и гиперэхогенных (кальцифицированных) каротидных бляшек.

*Цель настоящего исследования* — определить роль ЭД в механизмах кальцификации СА у пациентов с додиализной ХБП по показателям его сосудодвигательной функции, содержанию стабильных метаболитов NO и количеству ЦЭК.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 167 (мужчины, 78, средний возраст  $48,7 \pm 13,2$  года, eGFR-MDRD,  $51,0 \pm 28,2$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ) больных с ХБП I—V стадий, не получающих диализное лечение. Преобладали пациенты с хроническим пиелонефритом — 40,1 %. Больных ХБП I стадии было 8,4 %, II стадии — 28,1 %, III стадии — 38,9 %, IV стадии — 18,0 %, V стадии — 6,6 %.

Ультразвуковое дуплексное сканирование СА с цветовым доплеровским картированием потоков было выполнено в режиме реального времени линейным датчиком 7,5 МГц ультразвуковой системы «ACUSON SEQUOIA» (США). Визуализировались общая СА, область бифуркации СА, начало (первые 2 см) внутренней СА с обеих сторон. Исследование морфофункционального состояния экстракраниальных сосудов проводили, применяя стандартизированные подходы, предложенные в консенсусах. Структуру, выступающую в просвет СА, описывали как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50 % превышала толщину комплекса интима-медия прилежащих сегментов артерии, или толщина ее, измеренная от границы медиа-адвентиция до границы интима-просвет, была больше/равна 1,5 мм. Эхогенность бляшек (1–4) оценивали согласно классификации Grey-Weale [7], где тип 1 обозначен как равномерно гипохогенная (темная) бляшка, тип 4 — равномерно гиперэхогенная (белая) бляшка. В настоящей работе каротидные бляшки типа 1 и 2 представлены как гипохогенные, бляшки типа 3 и 4 — гиперэхогенные. В зависимости от ультразвукового фенотипа бляшек было сформировано три группы пациентов: 1-я — без бляшек ( $n = 57$ ), 2-я — с гипохогенными бляшками ( $n = 61$ ), 3-я — с гиперэхогенными бляшками ( $n = 49$ ). Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) изучали по стандартной методике, применяя тест с реактивной гиперемией (РГ) (эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД)), на ультразвуковом сканере «ACUSON SEQUOIA» (США) с использованием датчика 7,5 МГц. Нормой считался прирост диаметра ПА на 10 % и более от исходной величины. Меньшее значение дилатации, вазоконстрикцию или же отсутствие динамики показателей ЭЗВД расценивали как патологическую реакцию. Определяли чувствительность ПА к напряжению сдвига ( $\tau$ ), т. е. способность последней

к вазодилатации (К). Чем больше значение К, тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула.

Пациентам помимо общеклинических исследований определяли плазменную концентрацию стабильных метаболитов NO — нитрит- ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-анионов ( $\text{NO}_3^-$ ):  $\text{NO}_2^-$  — методом Грина с использованием реактива Грисса,  $\text{NO}_3^-$  — после их восстановления в нитриты с использованием цинковой пыли. Выделение и количественный анализ ЦЭК в обогащенной тромбоцитами плазме осуществляли согласно [5].

Исследования выполнены с соблюдением положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также рекомендаций Комитета по биоэтике при Президиуме НАМН Украины.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ statistica (StatSoft, USA, v 6.0). Применяли методы непараметрической статистики — тест Краскела-Уоллиса для сравнения показателей в трех группах, U — критерий Манна-Уитни для сравнения показателей в двух группах,  $\chi^2$  — критерий Пирсона для сравнения частотных величин. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . При описании количественных признаков были представлены средние значения и их стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ), качественных — проценты.

*Результаты исследования и их обсуждение.* Гиперэхогенные каротидные бляшки выявлены у 29,3 % пациентов, гипоэхогенные — у 36,5 %, отсутствие бляшек — у 34,1 %. Проведение теста Целермайера-Соренсона определило выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия у додиализных пациентов ( $n = 167$ ); потокозависимая дилатация в целом по группе составляла  $6,44 \pm 4,43$  %, что согласуется с данными [8]. Установлено, что только в 21,6 % случаев наблюдалась адекватная вазодилатация, а в 78,5 % — ЭД. Из числа больных с нарушенным вазодилатационным ответом в 9,0 % отмечалась парадоксальная вазоконстрикция ( $\text{ЭЗВД} < 0$ ), в 4,8 % отсутствовала динамика показателей ЭЗВД во время фазы РГ ( $\text{ЭЗВД} = 0$ ), в 64,7 % — наблюдалась неадекватная вазодилатация ( $\text{ЭЗВД} 0-9,9$  %). Глубина нарушений функции эндотелия по показателю ЭЗВД была более выражена у больных с кальцифицированными каротидными бляшками как относительно пациентов без бляшек, так и с мягкими бляшками (см. табл.), что подтверждалось динамикой вазоконстрикторных и адилаторных реакций. Частота возникновения последних у пациентов с гиперэхогенными бляшками была больше не только в сравнении с пациентами без каротидных бляшек ( $\chi^2 = 7,71$ ;  $p = 0,006$ ), но и относительно больных с гипоэхогенными бляшками ( $\chi^2 = 3,19$ ;  $p = 0,074$ ) и составляла в 1, 2 и 3-й группах 5,3; 11,5 и 26,5 % соответственно. Вероятно, что высокая частота патологических реакций сосудистого эндотелия в группе с гиперэхогенными бляшками в додиализном периоде ХБП объясняется истощением и извращением компенсаторной «дилатирующей» реактивности эндотелия на обычные стимулы, дисбалансом между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанций в пользу последних или же полной утратой регуляции диаметра артерии в отношении к т. Примечательным было то, что уменьшение показателей ЭЗВД и К отмечалось уже на стадии формирования гипоэхогенных бляшек. Важно отметить, что снижение К опосредованно указывает на нарушение синтеза эндотелием молекулы NO и аффлекторного звена регуляции тонуса сосудистой стенки [1].

**Показатели структурно-функционального состояния эндотелия у додиализных пациентов, различающихся ультразвуковой морфологией каротидных бляшек**

Показатель	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Нет (n = 57)	Гипоэхогенные (n = 61)	Гиперэхогенные (n = 49)	
D артерии плеча исходный, мм	4,34 ± 0,64	4,26 ± 0,69	4,46 ± 0,61	0,299
Скорость кровотока исходная, см/с	72,8 ± 14,5	73,2 ± 16,0	69,1 ± 15,5	0,295
Потокзависимая дилатация, %	8,68 ± 3,93	6,44 ± 4,07***	3,83 ± 4,03***###	< 0,001
Гиперемия, % увеличения скорости	230,0 ± 64,5	229,5±61,0	244,6 ± 65,4	0,366
K, усл. ед.	0,098 ± 0,070	0,052 ± 0,062***	0,030 ± 0,042***##	< 0,001
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,072 ± 0,017	0,066 ± 0,015*	0,055 ± 0,016***##	< 0,001
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	1,19 ± 0,14	1,18 ± 0,17	1,09 ± 0,18***##	0,002
ЦЭК, ? 10 <sup>4</sup> /л	8,47 ± 2,64	9,74 ± 2,59**	11,45 ± 2,54***##	< 0,001

*Примечание:* \* — p < 0,05, \*\* — p < 0,01, \*\*\* — p < 0,001 нет бляшек vs, гипо- или гиперэхогенные бляшки; ## — p < 0,01, ### — p < 0,001 гипоэхогенные бляшки vs, гиперэхогенные бляшки

Применение метода Краскела-Уоллиса позволило нам установить также значимые отличия по плазменному содержанию NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и количеству ЦЭК в исследуемых группах пациентов (см. табл.). Снижение генерации NO в эндотелии у додиализных пациентов с кальцификацией каротидных бляшек, по-видимому, обусловлено как недостаточной его продукцией, так и чрезмерной инактивацией или их комбинацией. К развитию первых причин может приводить нарушение экспрессии/транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вследствие накопления в крови больных с ХБП эндогенного ингибитора NO — ADMA и модифицированных липопротеидов низкой плотности, уменьшением доступности запасов L-аргинина для eNOS вследствие дефицита последнего, ко вторым — развитие оксидативного стресса [3, 4]. Важным фактором снижения биодоступности NO в додиализный период ХБП, вероятно, является депонирование NO в буферном пуле — S-нитрозотиолах. О системном характере повреждения эндотелия у больных с кальцифицированными каротидными бляшками свидетельствует выявленное нами впервые нарастание количества ЦЭК, которые являются показателем конечного этапа снижения жизнеспособности клеток эндотелия и отражают степень их деструкции. Возможно, в условиях ускоренного апоптоза клеток у додиализных больных с кальцификацией СА нарушаются процессы регенерации и утилизации десквамированного эндотелия, что является одной из причин снижения содержания стабильных метаболитов NO [4]. Снижение содержания NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (Z = 2,377; p = 0,017) было отмечено уже у больных с мягкими каротидными бляшками в сравнении с пациентами без бляшек и сопровождалось повышенным количеством ЦЭК (Z = 2,587; p = 0,010).

Таким образом, формируется замкнутый круг: дисфункция/повреждение эндотелия → кальцификация атеросклеротических бляшек → дисфункция/повреждение эндотелия. Результаты настоящей работы, недавние протеомные исследования относительно роли

соотношения L-аргинин/ADMA в экспрессии кальцифицирующего фенотипа клапанов аорты [12], а также экспериментальные данные об эффективности NO в механизмах ингибции сосудистой кальцификации путем влияния на сигнализацию протеина трансформирующего фактора роста  $\beta$  [11] позволяют сегодня предположить, что дефект системы NO може быть фактором формирования кальцификации СА у больных с додиализной ХБП.

### *Выводы*

1. Кальцификация каротидных бляшек у пациентов в додиализный период ХБП сочетается с повреждением эндотелия, нарушением вазореактивности и дефицитом NO.
2. Наличие комплекса нарушений структурно-функционального состояния эндотелия обосновывает целесообразность применения эндотелиопротекторной терапии у додиализных больных с кальцификацией СА.

### *Список литературы*

1. Виноградов А. А. Особенности реактивности плечевой артерии у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / А. А. Виноградов, Н. П. Шилкина, Н. А. Костырева // *Терапевт. архив.* — 2010. — № 1. — С. 43–46.
2. Гоженко А. И. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с кальцификацией сонных артерий на хроническом гемодиализе / А. И. Гоженко, А. Б. Сусла // *Нефрология.* — 2011. — Т. 15, № 1. — С. 37–42.
3. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек : обзор литературы и собственные данные / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, М. А. Меншутина [и др.] // *Нефрология.* — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 28–46.
4. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Е. Н. Щенявская [и др.] // *Сімейна медицина.* — 2010. — № 3. — С. 35–39.
5. Пат. 57841 Україна, МПК А61В 10/00 Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О. Б., Мисула І. Р. ; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. — № 2010 11243 ; заявл. 20.09.2010 ; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
6. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2010. — Vol. 39, N 1. — P. 11–16.
7. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis / M. Zureik, J.-M. Bureau, M. Temmar [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 519–527.
8. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study/ P. W. Nanayakkara, C. van Guldener, P. M. ter Wee [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167, N 12. — P. 1262–1270.
9. Level of asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease / W. R. Zhang, F. F. Hou, J. P. Ning [et al.] // *J. Cent. South. Univ. (Med. Sci.)*— 2006. — Vol. 31, N 5. — P. 621–628

10. Lipoproteine-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease / H. K. Aggarwal, D. Jain, M. Lathar [et al.] // *Ren. Fail.* — 2010. — Vol. 32, N 6. — P. 647–652.
11. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-signalling / Y. Kanno, T. Into, C.J. Lowenstein [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2008. — Vol. 77. — P. 221–230.
12. Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // *J. Proteome. Res.* — 2010. — Vol. 9, N 11. — P. 5913–5921.
13. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function / F. Addabbo, F. Mallamaci, D. Leonardis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3521–3526.
14. Woywodt A. Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / Alexander Woywodt, Torsten Kirch, Marion Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 7–10.

## **ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CALCAREOUS INFILTRATION OF CAROTIDS AT PATIENTS WITH PREDIALYSIS CHRONIC RENAL DISEASE**

*A. B. Susla*

*SHPE «Ternopil state medical university n. a. I. Y. Gorbachevsky» of Ministry of Health of the  
Ukraine (Ternopol, the Ukraine)*

Results of researches of structurally functional state of endothelium at predialysis patients with calcareous infiltration of carotids are presented. It is established that the calcareous infiltration of carotid plaques during the predialysis period of chronic renal disease is combined with vascular responsiveness disturbance, pool depression nitrite- and Sodium nitritum anions, and also simultaneous augmentation of quantity of circulating endotheliocytes that testifies the damage of endothelium and a certain role of deficiency of nitrogen oxide in mechanisms of the specified damages of extracranial vessels. The conclusion is drawn on Expediency of application of endotelioprotective therapy at predialysis patients with calcareous infiltration of carotids is concluded.

**Keywords:** chronic renal disease, predialysis period, carotids, calcareous infiltration, nitrogen oxide, circulating endotheliocytes.

---

### **About authors:**

**Susla Alexander Bogdanovich** — candidate of medical sciences, assistant of acute and emergency medical care chair at SHPE «Ternopil state medical university n. a. I. Y. Gorbachevsky», office phone: 380352273348, e-mail: [oleksandrsusla@rambler.ru](mailto:oleksandrsusla@rambler.ru)

## List of the Literature:

1. Vinogradov A. A. Features of reactivity of humeral artery at patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma / A. A. Vinogradov, N. P. Shilkina, N. A. Kostyreva // *Therapeutic archive*. — 2010. — № 1. — P. 43-46.
2. Gozhenko A. I. Functional condition of endothelium at patients with calcareous infiltration of carotids on chronic hemodialysis / A. I. Gozhenko, A. B. Susla // *Nephrology*. — 2011. — V. 15, № 1. — P. 37-42.
3. Features of function of endothelium at chronic renal disease: review of literature and own data / I. Y. Panina, A. S. Rumyantsev, M. A. Menshutina [etc.] // *Nephrology*. — 2007. — V. 11, № 4. — P. 28-46.
4. The maintenance of circulating cells of endothelium, VE-kadgerin and stable metabolites of nitrogen oxide at sick CRI and HI in dynamics of treatment with application of L-arginine / I. I. Topchy, A. N. Kiriyyenko, E. N. Shchenyavsky [etc.] // *Family medicine*. — 2010. — № 3. — P. 35-39.
5. Pat. 57841 Ukraine, MPC A61V 10/00 Definition method of maintenance of circulating endothelial cells in blood plasmas / Susla O. B., Misula I.; applicant and patent holder SBHE Ternopil state medical university n. a. I. Y. Gorbachevsky. — № 2010 11243; appl. 20.09.2010; publ. 10.03.2011, Bulletin № 5.
6. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2010. — Vol. 39, N 1. — P. 11–16.
7. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis / M. Zureik, J.-M. Bureau, M. Temmar [et al.] // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 519–527.
8. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study/ P. W. Nanayakkara, C. van Guldener, P. M. ter Wee [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167, N 12. — P. 1262–1270.
9. Level of asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease / W. R. Zhang, F. F. Hou, J. P. Ning [et al.] // *J. Cent. South. Univ. (Med. Sci.)*— 2006. — Vol. 31, N 5. — P. 621–628
10. Lipoproteine-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease / H. K. Aggarwal, D. Jain, M. Lathar [et al.] // *Ren. Fail.* — 2010. — Vol. 32, N 6. — P. 647–652.
11. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-signalling / Y. Kanno, T. Into, C.J. Lowenstein [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2008. — Vol. 77. — P. 221–230.
12. Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // *J. Proteome. Res.* — 2010. — Vol. 9, N 11. — P. 5913–5921.
13. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function / F. Addabbo, F. Mallamaci, D. Leonardis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3521–3526.
14. Woywodt A. Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / Alexander Woywodt, Torsten Kirch, Marion Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 7–10.