

УДК: 616.61-008.64-074:611

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЛОГЕННЫМ ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

© 2014 Л.А. Рогозина, И.Л. Давыдкин, Э.Н. Исхаков

Самарский государственный медицинский университета

Поступила в редакцию 10.120.2014

В статье изучается состояние функции эндотелия у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период. Обследован 79 пациент, имеющие различные показатели СКФ. Использован комплекс биохимических методов исследования. Выявлена дисфункция эндотелия (повышение уровня PAI-1 и СРБ), которые коррелируют со снижением скорости клубочковой фильтрации. Корреляции по показателям липидного обмена не получены.

Ключевые слова: *функция, эндотелий, почечный трансплантат, PAI-1, С-реактивный белок*

В настоящее время аллотрансплантация почки (АТП) стала рутинным методом радикального лечения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). К сожалению, до настоящего времени в трансплантологии остается еще много нерешенных вопросов, посвященных сохранению функции трансплантата почки в отдаленные сроки после трансплантации. Основной причиной «потерь» донорского органа – почки в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН). По данным литературы известно, что и к концу первого года после операции число функционирующих трансплантатов достигает 90% и более, то к 10-15 годам оно составляет лишь около 50% и даже ниже [1, 14]. По современным представлениям среди механизмов дисфункции почечного трансплантата большое значение придается состоянию сосудистого эндотелия локально в почке и в системном русле. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови факторов, влияющих на эндотелий, уровень которых коррелирует со степенью его патологического повреждения [3]. Такими факторами являются: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, уровень цитокинов. К косвенным показателям, отражающим состояние эндотелиальных клеток, как известно, относятся: С-реактивный белок (СРБ), фактор PAI-1,

липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, гомоцистеин, и другие [6].

**Цель исследования:** изучить состояние сосудистого эндотелия у больных с аллогенным почечным трансплантатом с различной скоростью клубочковой фильтрации.

**Материалы и методы.** На базе Самарского центра трансплантации органов и тканей нами было проведено ретроспективное исследование пациентов, перенесших трансплантацию в 2006 и 2013 гг. В исследование включено 79 человек с функционирующим почечным трансплантатом. Все пациенты были стратифицированы на две группы. В первой группе пациентов показатель СКФ был более 50 мл/мин (n=52), во второй группе – до 50 мл/мин (n=27). Расчет скорости клубочковой фильтрации производился по формуле СКД-ЕРІ с использованием почечного калькулятора [5, 13]. Для определения общей концентрации PAI-1 использовался набор «Antigen PAI-1 ELISA». Диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 определен как 7-43 нг/мл. Исследования основных биохимических показателей сыворотки крови: С-реактивный белок, общий холестерин, липидный профиль проводились на анализаторе «Hitachi - 902» фирмы «Roch-Diagnostics» (Япония) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария). С целью оценки различия по анализируемому признаку применялся критерий Манна-Уитни (U). Результаты считались достоверными при вероятности ошибки  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 15.0.

**Полученные результаты.** Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту представлена в табл. 1.

*Рогозина Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением Клиник. E-mail: larisarogozina@rambler.ru*

*Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dagi2006@rambler.ru*

*Исхаков Эльдар Ниязович, врач нефролог*

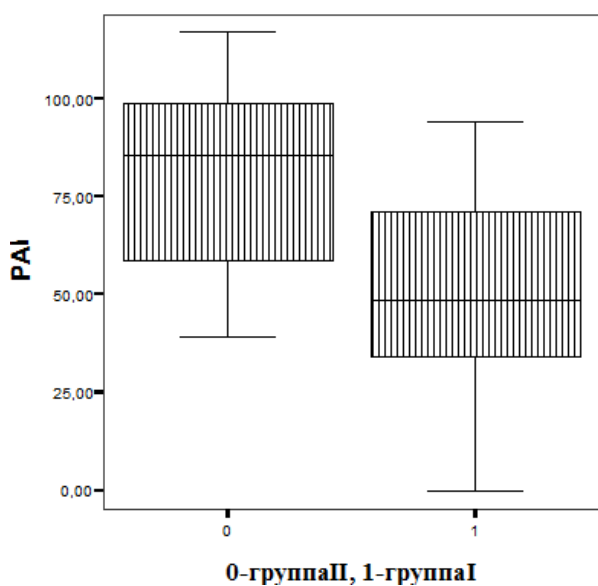
**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп

Показатель	СКФ от 50 мл/мин., (n=52)	СКФ до 50 мл/мин (n=27)
мужчины	23 (44%)	13 (48%)
женщины	29 (56%)	14 (52%)
возраст, годы	39,4±11,7	41,6±8,5

При анализе различия по признаку уровня общего холестерина в группе № 1 – медиана 4,9 ммоль/л., 25% - 4,2 ммоль/л, 75% - 5,9 ммоль/л, разброс от 1,7 ммоль/л. до 8 ммоль/л, в группе № 2 – медиана 5,2, 25% - 4,8 ммоль/л, 75% - 6,2 ммоль/л, разброс от 2,1 ммоль/л до 8,4 ммоль/л, различия между группами статистически незначимое: критерий Манна-Уитни U (52;27)= 539, p=0,7.

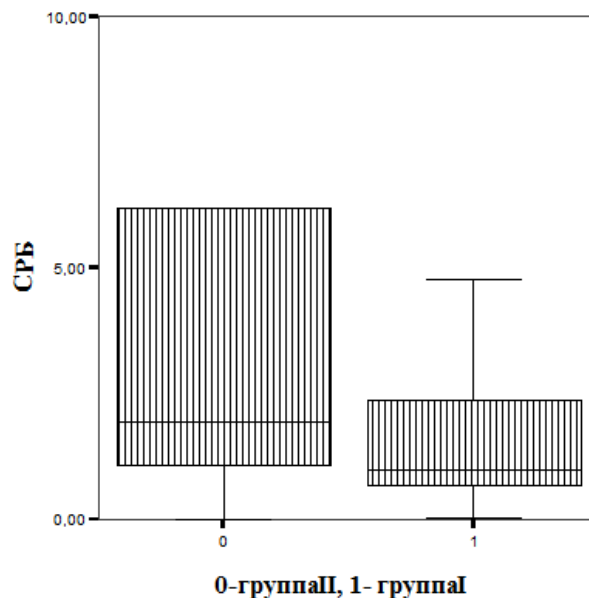
При анализе различия по признаку уровня ЛПНП в группе № 1 - медиана 0,9 ммоль/л, 25% - 0,7 ммоль/л, 75% - 2,3 ммоль/л., разброс от 0,2 ммоль/л до 67,8 ммоль/л, в группе № 2 – медиана 1,9, 25% - 1,1 ммоль/л, 75% - 6,2 ммоль/л, разброс от 0 до 37 ммоль/л, различия между группами статистически незначимое: критерий Манна-Уитни U (52;27)= 84,5, p=0,4.

При анализе различия по признаку уровня СРБ в группе № 1 – медиана 0,9 мг/л, 25% - 0,7 мг/л, 75% - 2,3 мг/л, разброс от 0,2 мг/л до 67,8 мг/л, в группе № 2 – медиана 1,9 мг/л, 25% - 1,1 мг/л, 75% - 6,2 мг/л, разброс от 0 до 37 мг/л, различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни U (52;27)= 445, p=0,03. (рис. 1).



**Рис. 1.** Распределение показателей уровня СРБ в группах

При анализе различия по признаку уровня PAI-1 в группе № 1 – медиана 48,7 нг/мл, 25% - 33,4 нг/мл, 75% - 73 нг/мл, разброс от 0 до 94,2 нг/мл, в группе № 2 – медиана 85,6 нг/мл, 25% - 58,8 нг/мл, 75% - 98,9 нг/мл, разброс от 38,9 нг/мл до 117 нг/мл, различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни U (52;27)= 56, p=0,004.



**Рис. 2.** Распределение показателей уровня PAI-1 в группах

**Обсуждение.** В нашем исследовании при изучении данных липидного обмена, используя показатели общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не получено статистической разницы между исследуемыми группами. Данные настоящего исследования полностью согласуются с данными российских и международных исследований [4, 8, 10]. Дислипидемия является наиболее частым осложнением в период после трансплантации, и может быть следствием многих факторов и в том числе применяемой в обеих группах иммуносупрессии (циклоsporин, такролимус, сиролимус, метипред), антигипертензивной терапией (диуретики, β-блокаторы) [11-12]. В многочисленных исследованиях показана связь посттрансплантационного холестерина с хронической трансплантационной нефропатией, но оценить влияние гиперхолестеринемии изолированной от других многочисленных факторов риска не представляется возможным [15, 17]. Напротив, в известном Роттердамском исследовании 2000 г. показано, что холестерин является независимым фактором риска выживаемости пациентов и скорости нарастания дисфункции трансплантата. При этом связь не является линейной, напротив, повышенный риск недостаточности трансплантата,

ассоциированный с уровнем общего холестерина наблюдался в группе с наименьшим значением креатинина [15, 16]. В исследовании при анализе показателей СРБ, РАІ-1, отражающие функцию эндотелия, нами получена достоверная разница между группами с различными показателями СКФ. Состояние эндотелия при различных заболеваниях почек в настоящее время активно изучается. В работах российских ученых получены результаты отражающие участие эндотелия в механизмах формирования тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования ХГН через эндотелиальную дисфункцию и нарушение ангиогенеза [2, 7]. Не доказано, являются ли антигены инициальным звеном в активации эндотелия либо являются следствием или маркером данного повреждения. Однако уже сейчас полученные данные свидетельствуют о заинтересованности эндотелия при заболеваниях почек. В связи с наличием огромного пула эндотелиальных клеток в капиллярных клубочках регуляция сосудистого тонуса в почках существенно зависит от функционального состояния эндотелия [7, 9]. Мы полагаем, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности у реципиентов почечного трансплантата, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

#### Выводы:

1. Наличие взаимосвязи в нарушении липидного обмена при использовании показателей общего холестерина и ЛПНП в группах с различной СКФ не выявлено.
2. Увеличение острофазового показателя крови СРБ возрастает с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции.
3. Выраженность эндотелиальной дисфункции, проявляющейся увеличением выработки РАІ-1, возрастает по мере прогрессирования ХБП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. 2007. №1(9.) С. 60-85.
2. Бобкова, И.Н. Клиническое значение исследования в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза у больных хроническим гломерулонефритом / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева и др. // Нефрология и диализ. 2005. №2(9.) С. 300-308.
3. Давыдкин, И.Л. Основы клинической гемостазиологии / И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев. Монография. – Самара: «Офорт», 2009. 436 с.
4. Карабаева, А.Ж. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных с хронической болезнью почек, получающих консервативную терапию и лечение программным гемодиализом / А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян, И.Г. Каюков и др. // Нефрология и диализ. 2007. №3 (9). С. 258.
5. Науэль, Р.Т. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек / Р.Т. Науэль, О.А. Детерева, И.Г. Каюков // Нефрология. 2011. №1 (15). С. 182-187.
6. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб., 2003. С. 184.
7. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности / А.П. Ребров, Н.Ю. Зеленикина // Нефрология и диализ. 2001. №4 (3). С. 427-431.
8. Шамаева, Е.Н. Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е.Н. Шамаева, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. 2007. №3 (3). С. 328-334.
9. Шахмалова, М.Ш. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с поражением почек / М.Ш. Шахмалова, М.В. Шестакова, Л.А. Чузунова, И.И. Дедов // Терапевтический архив. 1996. № 6. С. 43-45.
10. Ho-dac-Pannekeet, M.M. Analysis of non enzymatic glycosylation in vivo: impact of different dialysis solutions / M. M. Ho-dac-Pannekeet, M.F. Weiss, D.R. Waart et al. // Perit. Dial. Int. 1999. Vol. 19, №2. P. 68-74.
11. Kasiske, B.L. Effects of lipid reduction on acute renal allograft rejection / B.L. Kasiske, K.L. Heim-Duthoy, G.G. Singer // Transplantation. 2000. V. 69. P. 225.
12. Kasiske, B.L. Cigarette smoking in renal transplant recipients / B.L. Kasiske, D. Klinger // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. V. 11. P. 753-759.
13. Levey, A.S. Cardiovascular disease in chronic renal disease / A.S. Levey, G. Eknoyan // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P. 828-833.
14. Meier-Kriesche, H.U. Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal / H.U. Meier-Kriesche, J. Morris // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 14. P. 738-743.
15. Roodnat, J.L. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation / J.L. Roodnat, P.G.H. Mulder // Transplantation. 2000. Vol. 69. P. 1704-1710.
16. Foley, R.N. The prognostic importance of left ventricular geometry in the uremic cardiomyopathy / R.N. Foley, P.S. Parfrey, I.D. Harnett // J. Am. Soc. Nephrol. 1995. Vol. 5. P. 2024-2031.
17. Wissing, K.M. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in renal patients with previous acute rejection / K.M. Wissing, D. Abramowicz, N. Broeders // Transplantation. 2000. Vol. 70. P. 464-472.

## **ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH ALLOGENIC RENAL TRANSPLANT**

© 2014 L.A. Rogozina, I.L. Davydkin, E.N. Iskhakov

Samara State Medical University

In article the state of endothelial function at patients with allogenic renal transplant during the late post-operative period is studied. 79 patients, the having various indicators of GFR, is examined. The complex of biochemical methods of research is used. The endothelial dysfunction (increase of the PAI-1 and CRP level) which correlate with reduction of glomerular filtration rate is revealed. Correlations on indicators of lipid metabolism aren't received.

Key words: *function, endothelia, renal transplant, PAI-1, C-reactive protein*

---

*Larisa Rogozina, Candidate of Medicine, Head of the  
Nephrology Department at Clinics. E-mail:*

*larisarogozina@rambler.ru*

*Igar Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Head  
of the Department of Hospital Therapy with the Course  
of Transfusiology. E-mail: dagi2006@rambler.ru*

*Eldar Iskhakov, Nephrologist*