

ПОВЕРХНОСТНАЯ СОСУДИСТАЯ МОЛЕКУЛА АДГЕЗИИ-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Среди основных факторов риска атеросклероза хорошо известны артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) к ним добавляется ряд новых: анемия, воспаление, оксидативный стресс, снижение скорости клубочковой фильтрации [1-4]. Все это приводит к неблагоприятному течению атеросклероза, что во многом определяет длительность и качество жизни пациентов [5, 6]. Однако не всегда особенности течения атеросклероза при ХБП можно объяснить известными фактами. Поэтому продолжается поиск новых факторов риска. Особенно велик интерес к ним на ранних стадиях развития атеросклероза у больных с начальным снижением функции почек. Ведь именно на этом этапе можно эффективно проводить нефропротективные и кардиопротективные мероприятия.

Первым этапом повреждения сосудистой стенки является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [7]. Не вполне ясно, какие именно причины ее вызывают при заболеваниях почек. Появились данные о том, что ее могут индуцировать молекулы адгезии [8,9].

Целью данного исследования было изучение связи поверхностной молекулы адгезии-1 (VCAM-I) с маркерами развития атеросклероза у больных ХБП.

Методы исследования. Обследованы 52 больных с ХБП без клинических признаков атеросклероза, из них 22 мужчины и 32 женщины. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек представлено в табл. 1. Как видно, преобладали больные хроническим гломерулонефритом (80,7%), женщин больше, чем мужчин, однако различия недостоверны. Наименьший возраст отмечался у пациентов с поликистозом почек, наибольший — у больных хроническим пиелонефритом.

Таблица 1

Распределение пациентов с хронической болезнью почек по полу, возрасту и основной патологии

Диагноз	Всего	Мужчин	Женщин	Возраст
	о	ы	ы	т
	52	22	30	46,4±2,3
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	42	20	22	45,3±3,1
Хронический пиелонефрит (ХП)	7	2	5	58,0±3,0
Поликистоз почек (ПК)	3	0	3	44,3±3,8

О И.Ю. Панина, 2006

Проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Кроме того определяли параметры стандартной липидограммы и показатели перекисного окисления липидов (уровень диеновых конъюгатов, общих сульфгидрильных групп). Тип гиперлипидемии (ГЛП) определяли по методу D.S. Fredrickson [10]; скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD [11]; концентрацию VCAM-I определяли иммуноферментным методом.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла исследовали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, применяя ионофорез ацетилхолина хлорида и нитроглицерина [12]. Ионофорез с 1 мл 0,3%-ного раствора ацетилхолина хлорида (Ах) проводили в области тыльной поверхности кисти в течение 1 мин. Для приготовления раствора использовали деионизированную дистиллированную воду с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагали на тыльной поверхности кисти, катод — на ладонной. Сила тока колебалась в пределах 0,5-0,8 мА. Нитроглицериновую пробу проводили с 0,1%-ным ампулированным водным раствором нитроглицерина (Нг) по методике, сходной с указанной, только анод располагали на ладонной поверхности кисти, катод — на тыльной.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Допплер-К»). Определяли объемную скорость тканевого кровотока (Qas, мл/с). Датчик с частотой излучения 25 МГц позволяет лоцировать кровотоки в ткани до глубины 5 мм. Показатели тканевой перфузии измеряли на тыльной поверхности кисти в одной точке

до и после проведения ионофореза. Допплерограмму записывали с 1-й минуты после завершения ионофореза каждую минуту до возвращения значений показателей перфузии к исходному уровню.

Определяли также величину комплекса интима-медиа (КИМ) по методике R Pignoli et al. [13]. Признаком атеросклеротической бляшки считали величину КИМ $> 0,8$ мм.

Данные в таблицах приведены в виде средней арифметической и ошибки средней. Достоверность различий между средними в двух группах оценивали при помощи критерия «с» Стью-дента и теста Манна-Уитни. Различия между пропорциями определяли с использованием статистики хи-квадрат. При оценке корреляции применяли регрессионный анализ. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, подвергали лог-трансформации перед использованием в регрессионном анализе. Множественный пошаговый регрессионный анализ использовали для определения сочетанного влияния показателей на концентрацию VCAM-1.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования. На основании **клинико-лабораторного** обследования (табл. 2) установлено, что в целом группа характеризовалась начальной азотемией, умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации, отсутствием дизэлектrolитемии, умеренной протеинурией. Величины систолического и диастолического артериального давления (АД) были близки к рекомендуемому, пульсовое АД — нормальным. Курили 34,6% обследованных. Пациентов с избыточной массой тела насчитывалось 55%. Средняя величина комплекса интима-медиа находилась в области верхней границы нормы.

Из результатов определения параметров липидограммы и перекисного окисления липидов (табл. 3) следует, что уровень диеновых конъюгатов был нормальным лишь у 27,5% больных, а концентрация общих сульфгидрильных групп лишь у 9,3% обследованных. Гиперлипидемия отмечалась у всех: IIa тип у 42,3%, **IIb** — у 32,6, IV тип — у 25,1%. Концентрация VCAM-I оказалась повышенной у 15,4% пациентов.

У 44 больных уровень VCAM-I был нормальным — $345,9 \pm 44,7$ нг/мл, у 8 повышенным — $1270,2 \pm 227,6$ нг/мл ($p < 0,0001$). С помощью корреляционного анализа выя-

Показатель	Средняя арифметическая	Ошибка средней арифметической
Альбумин, г/л	36,4	0,72
Гемоглобин, г/л	110	3
Креатинин, ммоль/л	0,197	0,013
Мочевина, ммоль/л	11,37	0,6
Натрий, ммоль/л	140,8	0,2
Калий, ммоль/л	4,84	0,07
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,099	0,009
Протеинурия, г/сут	2,52	0,38
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8	0,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	40,5	2,1
Артериальное давление, мм. рт. ст.:		
систолическое	132,3	2,2
диастолическое	78,6	1,1
пульсовое	53,8	1,6
Курение, нет/да	34/18	
Комплекс интима-медиа, мм	0,792	0,027

Таблица 2

Таблица3

Показатели перекисного окисления липидов и липидограммы

Показатель	Средняя арифметическая	Ошибка средней арифметической
Диеновые конъюгаты, Е/мл	2,48	0,11
Общие сульфгидрильные группы, мкмоль/мл	0,598	0,007
Общий холестерин, ммоль/л	6,71	0,17
Липопротеиды, ммоль/л:		
высокой плотности	1,23	0,02
низкой плотности	4,30	0,12
очень низкой плотности	0,850	0,033
Триглицериды, ммоль/л	2,20	0,14
Коэффициент атерогенности	4,90	0,23

явлена взаимосвязь между уровнем VCAM-I и концентрацией фосфора ($r = 0,625, p < 0,01$), величиной комплекса интима-медиа ($r = 0,550, p < 0,02$), общего холестерина ($r = 0,444, p < 0,03$), липопротеидов низкой плотности ($r = 0,412, p < 0,03$), систолическим АД ($r = 0,704, p < 0,01$) и пульсовым АД ($r = 0,893, p < 0,002$).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа свидетельствовали о том, что характер основной патологии почек не влиял на уровень VCAM-I ($F = 0,351, p > 0,1$). При проведении множественного пошагового регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной использовали концентрацию VCAM-1, а в качестве независимых переменных — показатели, выявленные при корреляционном анализе, получили модель следующего вида:

$$VCAM-I = -32,11 + 17,9 \times \text{пульсовое АД}, R^2 = 0,372 F = 6,51 p < 0,02.$$

По результатам однофакторного дисперсионного анализа можно заключить, что высокий уровень VCAM-I отрицательно влиял на максимальную величину прироста скорости объемного кровотока в сосудах кожи в пробе с нитроглицерином. Взаимосвязи между концентрацией VCAM-I и показателями пробы с Ах не выявлено.

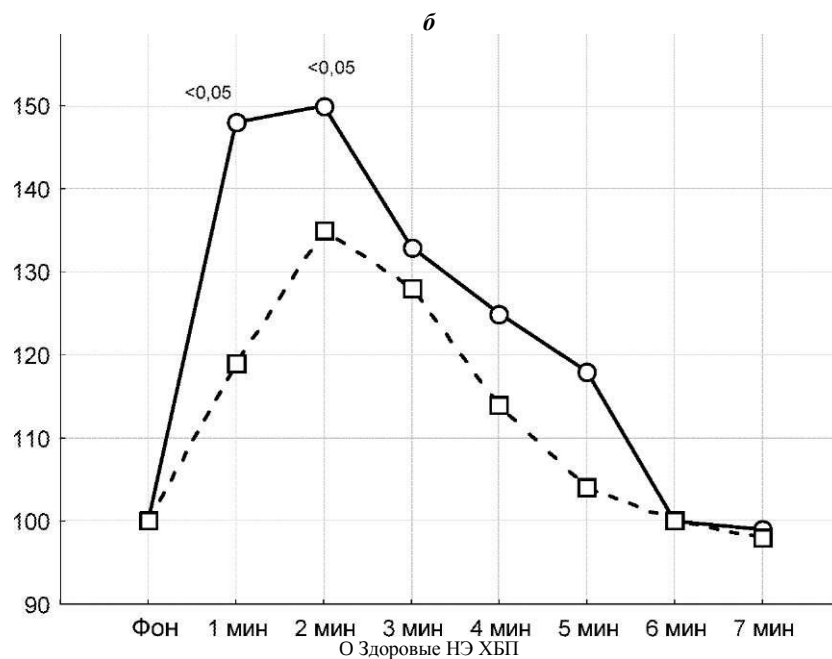
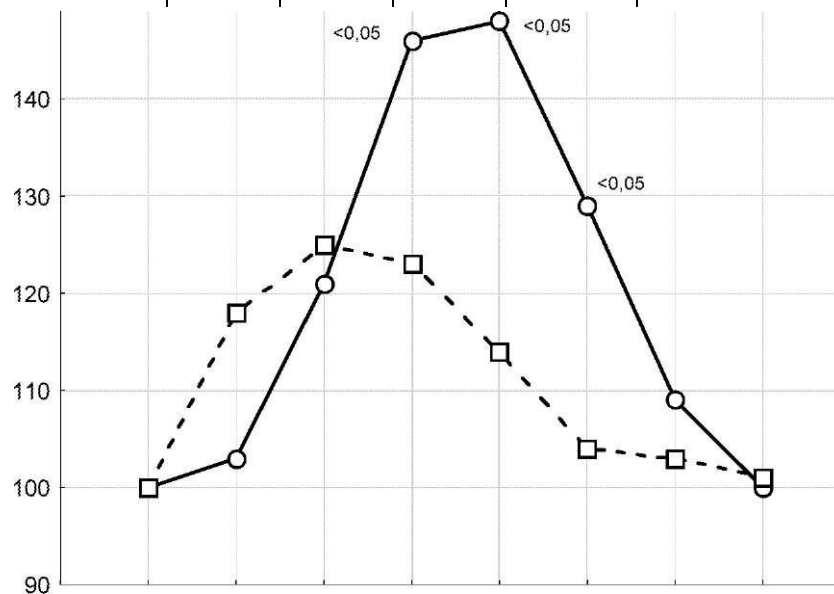
По результатам проб с Ах и Нг у больных ХБП и у здоровых установлено, что прирост скорости объемного кровотока снижен в обоих случаях (рисунок, а, б).

У здоровых лиц на 3-й минуте в пробе с Нг достигался максимум прироста объемного кровотока в сосудах кожи. При ХБП в тех случаях, когда не достигался нормальный прирост на 3-й минуте в пробе с Нг, концентрация VCAM-I в крови пациентов на 30% выше, чем у больных без нарушений микроциркуляции ($p < 0,03$). Однако при проведении ковариационного анализа, где в качестве зависимой переменной использовали концентрацию VCAM-1, в качестве независимой — максимальный прирост скорости объемного кровотока в пробе с Нг, а в качестве ковариаты — скорость клубочковой фильтрации (табл. 4), было выявлено, что снижение функции почек усиливало эндотелиальную дисфункцию. На это следует обратить внимание, так как с помощью корреляционного анализа не установлено взаимосвязи скорости клубочковой фильтрации и объемной скорости кровотока в сосудах кожи (как абсолютных значений, так и процентов прироста относительно фона) в течение всего времени пробы с Нг. Взаимосвязи между концентрацией VCAM-I и значениями пробы с Ах не обнаружено.

Таблица 4

Результаты ковариационного анализа

Показатель	55	Degr. of	MS	F	P
Скорость клубочковой фильтрации	537,2 560	1	537,2 560	6,1061 31	0,0330 45
Максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с нитро глицерином	7,269 1	1	7,269 1	0,0826 16	0,7796 52
Ошибка	879,8 633	10	87,98 63		



Прирост объемной скорости кровотока (Q_{as}) в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробе с нитроглицерином (а) и с ацетилхолином (б) у здоровых лиц и пациентов с хронической болезнью почек.

Обсуждение результатов. На основании данных клинико-лабораторного обследования сделано заключение о стабильном состоянии пациентов. Выраженность традиционных факторов риска атеросклероза невелика: избыточная масса тела и курение отмечены не более чем у половины обследованных, значения АД не достигали уровня артериальной гипертензии, больных с сахарным диабетом не было, выраженность ги- пердипидемии умеренная. Клинических признаков коронарного атеросклероза не выявлено, величина КИМ была нормальной. Вместе с тем, отмечалось нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации.

Нарушение эндотелий-независимой вазодилатации объясняли снижением уровня общих сульфгидрильных групп, закономерно возникающим на фоне снижения функции почек [14]. Кроме того, было показано влияние снижения скорости клубочковой фильтрации на повышение уровня VCAM-1. При более детальном рассмотрении выяснилось, что это отмечалось лишь у куривших пациентов с избыточной массой тела. Известно о том, что при инфекционном воспалении уровень молекул адгезии повышается. У наших пациентов с хроническим пиелонефритом это не было отмечено, вероятно, в связи с тем, что они были обследованы в фазу ремиссии.

Клеточные механизмы, связывающие ожирение и атеросклероз до конца не изучены. Однако, ожирение считается фактором риска не только для сердечно-сосудистых заболеваний, но и для заболеваний почек [15]. Как оказалось, жировая ткань синтезирует ряд регуляторных пептидов, влияющих на функцию эндотелия [16]. К ним относят, в частности, ангиотензин, фактор некроза опухоли-б, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, адипонектин [17]. Первые три усиливают выработку VCAM-I [18-20].

Адипонектин улучшает функцию эндотелия, ингибируя продукцию VCAM-I [21]. При ожирении синтез адипонектина снижается, что ведет к повышению концентрации VCAM-I [22]. Курение сопровождается повышением уровня VCAM-I [23, 24]. Показано, что между уровнем метаболитов никотина и концентрацией VCAM-I имеется прямая связь [25].

Из полученных результатов следует, что даже у клинически благополучных больных на ранних этапах ХБП отмечается нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий- независимой вазодилатации. Определенный вклад в развитие ЭД вносит повышение уровня VCAM-1. У наших пациентов не отмечалось высокой активности основного заболевания почек, традиционно считающегося основным фактором, инициирующим экспрессию молекул адгезии. Вместе с тем было установлено, что курение и избыточная масса тела являются независимыми предикторами повышения концентрации VCAM-1. Таким образом, становится понятным, каким образом отказ от курения и нормализация массы тела могут способствовать улучшению функции эндотелия и замедлять развитие атеросклероза у больных с ХБП.

Summary

Panina I.Yu. Vascular cell adhesion molecule-1 at chronic kidney disease.

The aim of the study — to investigate the association between vascular cellular adhesion molecule- 1 (VCAM-1) and markers of atherosclerosis at patients with chronic kidney disease (CKD). Observation was performed in 52 patients with CKD without clinical manifestation of atherosclerosis. It was determined the parameters of lipidogram and lipid peroxidation, intima-media complex, microcirculation reactivity and concentration of VCAM-1). We revealed decrease of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation. High level of VCAM-I was associated with endothelium- independent vasodilatation at patients with cigarette smoking and obesity.

Keywords: chronic kidney disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, vascular cellular adhesion molecule-1

Литература

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология*. 2005. Т. 9. № 3. С. 7-12.
2. Stenwinkel P., Heimbürger O., Paultre F. et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. P. 1899-1911.
3. Wanner C., Zimmermann J., Quaschnig T. et al. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52. Suppl. 52. R 53-55.
4. Amann K., Gross M-L., Ritz E. Pathophysiology Underlying accelerated atherogenesis in renal disease: Closing in on the Target // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. R 1664-1666.
5. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. R 353-362.
6. Locatelli F., Bommer J., London J.M. et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment // *Nephrol Dial Transplant.* 2001. Vol. 16. R 459-468.
7. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. R 1983-1992.
8. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G.G. et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. R 1189-1197.
9. Musial K., Zwolinska D., Polak-Jonkisz D. et al. Serum VCAM-1, ICAM-1, and L-selectin levels in children and young adults with chronic renal failure // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. N 1. R 52-55.
10. Fredrickson D.S. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias // *Ann. Intern. Med.* 1971. Vol. 75. N 3. R 471-472.
11. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am.J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. N 2. Suppl. 1. R 1-266.
12. Петрищев Н.Н., Меништина М.А., Власов Т.Д. и др. // Патент на полезную модель № 4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005.

13. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation*. 1986. Vol. 6. R 1399-1406.
14. Тугушева Ф.А., Козлов В.В., Зубина И.М. Взаимосвязь между отдельными водорастворимыми компонентами системы антиоксидантной защиты крови больных с заболеваниями почек // *Нефрология*. 1998. Т. 2. № 2. С. 57-62.
15. Sandhu J.S., Singla M., Ahuja J. et al. Renal Risks of Obesity // *JACM*. 2004. Vol. 5. N 4. R 335-338.
16. Skilton M.R., Celermajer D.S. The Effects of Obesity-Related Peptides on the Vasculature // *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2006. Vol. 4. N 1. R 79-85.
17. Lau D.C. W., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *AJP - Heart*. 2005. Vol. 288. R 2031-2041.
18. Bhagat K., Vallance P. Inflammatory cytokines impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo // *Circulation*. 1997. Vol. 96. R 3042-3047.
19. Tham D.M., Martin-McNulty B., Wang Y.X. et al. Angiotensin II is associated with activation of NE-B-associated genes and downregulation of PPARs // *Physiol. Genomics*. 2002. Vol. 11. R 21-30.
20. Christiansen T., Richelsen B., Bruun J.M. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects // *Int.J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2005. Vol. 29. R 146150.
21. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipose-derived plasma protein, adiponectin, adheres to the injured vascular walls // *Horm. Metab. Res*. 2000. Vol. 32. R 47-50.
22. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. Vol. 86. R 1930-1935.
23. Bhnn A.D., Seigneur M., Steiner M. et al. Circulating ICAM-I and VCAM-I in peripheral artery disease and hypercholesterolaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events // *Thromb. Haemostas*. 1998 Vol. 79. R 1080-1085.
24. Takeuchi N., Kawamura T., Kanai A et al. The effect of cigarette smoking on soluble adhesion molecules in middle-aged patients with Type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Met*. 2002. Vol. 19. R 57-64.
25. Mazzone A., Cusa Ch., Mazzucchelli I. et al. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules // *Clin. Chem. Lab. Med*. Vol. 2001. Vol. 39. N 9. R 822-826.

Статья поступила в редакцию 13 июля 2006 г.