

СОДЕРЖАНИЕ VE-КАДГЕРИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.И. ТОПЧИЙ, А.Н. КИРИЕНКО.,
А.Б. ТВЕРЕТИНОВ, Е.Н.
ЩЕНЯВСКАЯ, Т.Н. БОНДАРЬ, Е.Г.
БЕНЬКО

*ГУ «Институт терапии имени
Л.Т. Мало́й НАМН Украины», г. Харьков,
Украина*

e-mail: it_library@mail.ru

Изучено влияние препаратов L-аргинина на уровень VE-кадгерина и показатели функции почек у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца и без нее. Установлено, что применение препарата тивортин (L-аргинин) для внутривенного введения на фоне общепринятой гипотензивной и ренопротекторной терапии способствует улучшению показателей целостности эндотелия и может быть рекомендовано как средство профилактики прогрессирования сосудистых изменений у больных с хроническим гломерулонефритом и ишемической болезнью сердца. Дополнительное назначение препаратов L-аргинина в комплексной терапии у больных с данной сочетанной патологией сопровождается более выраженным уменьшением уровня протеинурии.

Ключевые слова: хронический
гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца,
эндотелий, VE-кадгерин.

С каждым годом в Украине, как и во всем мире, увеличивается число пациентов, у которых на фоне хронических воспалительных заболеваний почек развивается почечная недостаточность и сосудистые виды патологии [1–4]. Рост частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями почек и нарушением их функции [5, 6] связывают с образованием стойких дефектов сосудистого эндотелиального покрова на фоне хронического эндотоксического дистресс-синдрома в сочетании с дислипидемией [7, 8]. При этом ИБС у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями и нарушением функции почек развивается в более раннем возрасте [9].

Известно, что нарушение барьерной функции эндотелия происходит как за счет сокращения клеток и появления межклеточных щелей, сквозь которые свободно проходят молекулы любого размера, так и в связи с нарушением его регенерации при ускоренном апоптозе клеток, связанном с наличием хронического воспаления [7, 8]. Одним из валидных маркеров целостности эндотелия признан VE-кадгерин (CD-144), который является строго эндотелиальной молекулой адгезии, расположенной в соединениях между эндотелиальными клетками [10, 11]. Установлено повышение содержания VE-кадгерина в крови больных с острым коронарным синдромом [12, 13], при васкулитах [14], однако взаимосвязь между морфологическими изменениями эндотелия и наличием иммуновоспалительных заболеваний почек и их функциональным состоянием остается мало изученной.

Цель работы – изучить влияние препаратов L-аргинина на уровень VE-кадгерина (CD-144) и показатели функции почек у больных ИБС в сочетании с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и без него.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 132 пациента (66 женщин и 66 мужчин) с ХГН в возрасте от 19 до 70 лет, у 62 из которых ХГН сочетался с ИБС. Все больные находились на лечении в отделении гипертензии и заболеваний почек ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Мало́й НАМН Украины». Контрольную группу составили 15 условно здоровых пациентов соответствующего возраста и пола.

Диагноз соматической патологии (ИБС, ХГН, ГБ) устанавливали по классификации МКХ-10 (43-я Всемирная Ассамблея Охраны Здоровья, 1998). Диагноз ХГН устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной ГУ «Институт нефрологии АМН Украины» и принятой II национальным съездом нефрологов Украины (г. Харьков, 23-24 сентября 2005 г.), и согласованной с МКБ-10. В процессе диагности-

ки использовали стандартные методы опроса и обследования больных с учетом жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Всем больным проведено УЗИ сердца, рентгенография грудной клетки.

Больные были разделены на три группы. 1-ю группу составили 62 больных с ХГН в сочетании с ИБС (27 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 36 до 62 лет, средний возраст составил $(48,3 \pm 0,9)$ лет. Во 2-ю группу вошли 29 больных с ХГН без ИБС (15 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 18 до 47 лет, средний возраст – $(28,9 \pm 8,2)$ лет. В 3-ю группу вошел 41 больной с ИБС (20 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 45 до

69 лет, средний возраст – $(56,6 \pm 1,7)$ лет.

Все больные предъявляли жалобы на слабость и повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, на боль в области сердца и за грудиной при физиче-

ской нагрузке. В анамнезе у 20 больных был перенесенный инфаркт миокарда. Наи-

большее количество жалоб предъявляли больные с ХГН на фоне ИБС. Всем больным с

повышенным артериальным давлением (АД) назначали препараты в дозах, которые

обеспечивали компенсацию или субкомпенсацию АД. В состав базовой гипотензивной терапии входили: иАПФ периндоприл в дозе 5–10 мг/сут., β -адреноблокаторы бисо-пролол или карведилол в дозе в соответствии с частотой сердечных сокращений, анта-гонист кальция амлодипин в дозе 5–10 мг/сут. в зависимости от уровня артериального давления, статины, ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут. Комбинация и дозы препаратов базовой терапии зависели от уровня АД. Пациенты 1-й и 3-й групп получа- ли также препараты для профилактики приступов стенокардии. 27 больных 1 группы и

23 больных 3 группы наряду с базовой терапией получали препараты L-аргинина (ти-

вортин производства «Юрия-фарм»). Препарат в виде 4,2% раствора в количестве 100

мл вводили внутривенно капельно в соответствии с инструкцией производителя. Курс лечения во всех группах составлял в среднем 14-17 дней.

Содержание VE-кадгерина (CD-144) в плазме крови больных определяли имму-ноферментным методом с помощью наборов фирмы Bender MedSystems (Австрия),

уровень фактора Виллебранда (vWF) – с использованием наборов фирмы Technoclone

GmbH (Австрия).

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного па-кета программ «Statistica-V6», достоверность различий оценивали при помощи крите-рия Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты, обсуждение. Во всех группах отмечено существенное повышение уровня VE-кадгерина, наиболее выраженное у пациентов с сочетанной па-тологией (в 3,6 раза, $p < 0,01$) (табл. 1). Выявленное повышение содержания VE-

кадгерина свидетельствует о нарушении целостности эндотелия во всех обследованных группах больных и может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у этих пациентов.

Таблица 1

Содержание VE-кадгерина и показатели функционального состояния почек у обследованных больных ($M \pm m$)

оказатели	Группы больных			
	онтрольная группа (n=15)	1-я группа ХГН с ИБС (n=62)	2-я группа ХГН (n=29)	3-я группа ИБС (n=41)
Е-кадгерин (пг/мл)	$309 \pm 0,120$	$112 \pm 0,246^*$	$910 \pm 0,110^*$	$810 \pm 0,122^*$
протеинурия, сут.	0	$98 \pm 0,20^*$	$62 \pm 0,10^*$	$03 \pm 0,01$
КФ, л/мин.	$5,8 \pm 9,8$	$7,3 \pm 3,5^{* \#}$	$9,0 \pm 7,6^*$	$5,7 \pm 3,0^*$
креатинин крови, мкмоль/л	$9,9 \pm 5,8$	$69,7 \pm 13,1^{* \#}$	$86,5 \pm 23,5^{* \#}$	$82,6 \pm 4,7^*$

Примечания. 1. * – достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,01$);

2. # – достоверно по сравнению с показателями у больных ИБС ($p < 0,05$).

При исследовании особенностей функционального состояния почек установлено, что у больных ХГН в сочетании с ИБС отмечается повышение концентрации креатинина в плазме крови, возрастание экскреции белка с мочой и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1). При этом наибольшие нарушения данных показателей отмечались у больных с сочетанной патологией.

Как известно, протеинурия и азотемия принадлежат к основным факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений, наличие которых может отображать генерализованную эндотелиальную дисфункцию, аномалии гемостаза, быть маркером воспалительного процесса и способствовать поражению органов-мишеней, в частности сосудов сердца и почек [15, 16].

Полученные нами данные о взаимноотягощающих клинических проявлениях, более высокие показатели протеинурии и артериального давления у больных с сочетанной патологией, скорее всего, обусловлены общими звеньями патогенетических механизмов, что подтверждается данными других научных исследований [17, 18].

В частности, считают, что артериальная гипертензия является одним из основных традиционных факторов риска развития ИБС у больных с хроническими болезнями почек (ХБП). Еще до развития почечной недостаточности частота артериальной гипертензии у больных с различными поражениями почек значительно превышает такую в общей популяции [19]. С развитием ХБП еще больше увеличивается частота выявления артериальной гипертензии [17].

Важным признаком повреждения почек является протеинурия. Вместе с тем ее наличие может отражать нарушение целостности эндотелия, быть маркером воспалительного процесса и отражать тяжесть поражения органов-мишеней. У пациентов с микроальбуминурией и протеинурией существенно выше частота развития инсульта, инфаркта миокарда [20]. У пациентов с ХБП протеинурия является фактором риска развития ИБС, а также ухудшения прогноза развития осложнений ИБС [21, 22].

Кроме традиционных факторов риска развития атеросклероза выделяют независимые или специфические факторы, которые связаны в первую очередь с патологией почек. К таким факторам относят снижение СКФ, что сопровождается возрастанием частоты развития ИБС [23, 24].

Поскольку развитие сосудистой патологии определяется в виде нарушения и морфологии, и функционального состояния эндотелия, приводящего к дисбалансу в системе оксида азота (NO), то при решении этой проблемы заслуживает внимания применение в терапии больных с ХГН в сочетании с ИБС препаратов аминокислоты L-аргинина [5, 25].

Важным параметром нефропротекторного действия препаратов L-аргинина у больных с ХГН является положительное влияние на уровень протеинурии. Установлено снижение уровня суточной экскреции белка с мочой у пациентов с ХГН и ИБС в динамике лечения (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние препарата L-аргинина (Тивортин)
на уровень белка в моче больных 1 группы (M±m)**

показатель	Стандартная терапия (n=35)		Стандартная терапия+тивортин (n = 27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
белок в моче, мг/л	98±0,2	74±0,09*	102±0,19	62±0,08*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями до лечения (p<0,05).

Так, у пациентов, получавших базовую терапию, наблюдался существенный регресс протеинурии – на 26,4% по сравнению с исходными значениями (p<0,05). Более существенные изменения показателя наблюдались у больных, которые дополнительно получали тивортин: уровень протеинурии снизился на 39,2%, по сравнению с показателями до лечения (p<0,05).

В процессе лечения также отмечено достоверное снижение содержания VE-кадгерина (табл. 3).

**Влияние препарата L-аргинина (Тивортин) на содержание
VE-кадгерина в крови обследованных больных (M±m)**

группа больных	стандартная терапия		стандартная терапия+тивортин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа	1,131±0,248 (n=35)	0,856±0,109	1,123±0,255 (n=27)	0,535±0,125*
2-я группа	0,823±0,119 (n=18)	0,665±0,059	0,812±0,124 (n=23)	0,443±0,059*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХГН и ИБС дополнительное назначение препарата L-аргинина – тивортина на фоне базовой терапии позволит замедлить темпы развития сосудистой патологии. Скорее всего, тивортин, восстанавливая адгезивные свойства эндотелия, как следствие улучшает его функциональные возможности, воздействуя на продукцию оксида азота в сосудистом русле.

Следствием этих процессов является улучшение показателей функционального состояния почек, что, на наш взгляд, будет способствовать уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХГН в сочетании с ИБС.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности использования препаратов L-аргинина в комплексном лечении больных ХГН в сочетании с ИБС.

- Выводы.** 1. Применение препарата тивортин (L-аргинин) для внутривенного введения на фоне общепринятой гипотензивной и ренопротекторной терапии способствует улучшению показателей целостности эндотелия.
2. Дополнительное назначение препаратов L-аргинин в комплексной терапии ХГН в сочетании с ИБС сопровождается более выраженным уменьшением уровня протеинурии.
3. Применение препарата тивортин (L-аргинин) на фоне общепринятой гипотензивной и ренопротекторной терапии может быть рекомендовано как средство профилактики прогрессирования сосудистых изменений у больных с ХГН и ИБС.

Литература

1. Шилов, Е.Н. Хроническая болезнь почек // Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов / Тер архив. – 2007. – Т. 6. – С. 75-78.
2. Визир, В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2 (16). – С. 20-26.
3. Parikh, N.I. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study) / N.I. Parikh, S-J. Hwang, M.G.Larson et al. // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 102 (1). – P. 47-53.
4. Yamamoto, S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, V. Kon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – № 18 (3). – P. 181-188.
5. Gornik, H.L. Arginine and endothelial and vascular health / H.L. Gornik, M.A. Creager // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134 (Suppl. 10). – P. 2880S-2887S.
6. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х.М. Марков // Кардиология. – 2010. – № 12.
7. Ан, Е.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / Е.С. Ан, А.В. Миронов, В.А. Петухов и др. // РМЖ. – 2009. – № 17 (22). – С. 881.
8. Синяченко, О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов / О.В. Синяченко, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобровцев // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 2 (14). – С. 36-38.
9. Топчий, И.И. Особенности диагностики и лечения ИБС у больных с хроническими заболеваниями почек / И.И. Топчий // Здоров'я України. – 2003. – № 70.
10. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player / Vestweber, D., Winderlich M., Cagna G., Nottebaum A.F. // Trends Cell Biol. – 2009. – Vol. 19(1). – P. 8-15.

11. Dejana, E. Endothelial cell biology and pathology / E. Dejana, M. Simionescu, H. Wolburg // *Cell Tissue Res.* — 2009. — Vol. 335 (1). — P. 1-3.
12. Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis / T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara et al. // *Circ. J.* — 2004. — Vol. 68(1). — P. 1-5.
13. Increased levels of endothelial microparticles CD144 (VE-Cadherin) positives in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT) / S. Bernard, R. Loffroy, A. Sérusclat et al. // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 203 (2). — P. 429-35.
14. Habibagahi, Z. Raised concentration of soluble form of vascular endothelial cadherin and IL-23 in sera of patients with Behçet's disease / Z. Habibagahi, M. Habibagahi, M. Heidari // *Mod. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 20 (2). — P. 154-159.
15. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis / E.O. Apostolov, D. Ray, A.V. Savenka et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1852-1857.
16. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function / J.S. Ozer, F. Dieterle, S. Troth et al. // *Nat. Biotechnol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 486-494.
17. Faqah, A. Control of blood pressure in chronic kidney disease: how low to go? / A. Faqah, T.H. Jafar // *Nephron. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 119(4). — C. 324-331.
18. Increased urinary protein excretion in the «normal» range is associated with increased renin-angiotensin system activity / D.D. Nicholl, B.R. Hemmelgarn, T.C. Turin et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2012. — Vol. 302 (5). — P. F526-32.
19. Chronic Renal Dysfunction as an Independent Risk Factor for the Development of Cardiovascular Disease / R. Varma, R. Garrick, J. McClung, W.H. Frishman // *Cardiology in Review.* — 2005. — Vol. 13, N 2. — P.98-107.
20. Nidhinandana, S. The association between risk factors for ischemic stroke and microalbuminuria / S. Nidhinandana, N. Chaisinanunkul // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2010. — Vol. 93 (Suppl 6). — P. S55-59.
21. Accelerated Atherosclerotic Calcification and Monckeberg's Sclerosis: A Continuum of Advanced Vascular Pathology in Chronic Kidney Disease / P.A. McCullough, V. Agrawal, E. Daniele-wicz et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — N 3. — P.1585-1598
22. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study / M. Nakayama, T. Sato, M. Miyazaki et al. // *Hypertens. Res.* — 2011. — Vol. 34 (10). — P. 1106-1110.
23. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Н.А. Мухин / *Терапевтический архив.* — 2007. — № 6. — С. 5-10.
24. Kendrick, J. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / J. Kendrick, M.B. Chonchol // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 672-681.
25. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola et al. // *Metabolism.* — 2009. — Vol. 58(9). — P. 1270-1276.

THE CONTENT OF VE-CADHERIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I.I. TOPCHII, A.N. KIRIENKO,
O.B. TVERETINOV, E.N. SCHENJAVSKAJA, T.N. BONDAR, E.G. BENKO

Government institution "L.T. Malaya Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine "

e-mail: it_library@mail.ru

We have studied the influence of the L-arginine preparations on the VE-cadherin level and indicators of renal function in patients with chronic glomerulonephritis associated with ischemic heart disease and without it. It was found that the use of the tivortin (L-arginine) preparation for intravenous administration on the background of the conventional antihypertensive and renoprotective therapy improves the indicators of endothelium integrity so thus can be recommended as a means of preventing the progression of vascular changes in patients with chronic glomerulonephritis and ischemic heart disease. Additional prescription of L-arginine in the course of combination therapy in patients with this comorbidity is accompanied with more expressed decrease in the level of proteinuria.

Key words: chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease, endothelium, VE-cadherin.