ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПАРАМЕТРАМИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Даминов Ботир Тургунпулатович – д.м.н., профессор
Бахтиярова Умида Алишеровна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почек (Ташкент, Узбекистан)

Резюме: *В прогрессировании ранних стадий ХБП преобладает роль АДМА в развитии и прогрессировании эндотелиальной функции. У обследованных пациентов с ХБП I-IIIA стадии, выявлено статистически значимое повышение концентрации АДМА, что позволило предполагать участие этого фактора в патогенезе ранних стадий ХБП. Роль АДМА как фактора атеросклеротического ремоделирования сосудов подтверждается и наличием обратной корреляции концентрации АДМА с уровнем ХС ЛПВП, положительной высокодостоверной корреляцией с факторами воспаления (СРБ и sL-selectin p<0,001), что неоднократно подтверждает о роли воспаления в развитии ЭД и формировании ССР у пациентов с ХБП на ранних стадиях заболевания.*

Ключевые слова: *хроническая бозень почек, аполипопротеид, ассиметричный диметиларгинин, эндотелиальная функция.*

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATORY FACTORS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH DYSLIPIDEMIA PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Daminov Botir Turgunpulatovich – D.M.Sc., professor
Bakhtiyarova Umida Alisherovna – assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *In the progression of early stages of chronic kidney disease (CKD), the role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predominates in the development and progression of endothelial dysfunction. In the examined patients with CKD stages I–IIIA, a statistically significant increase in ADMA concentration was revealed, suggesting the involvement of this factor in the pathogenesis of early CKD stages.*

The role of ADMA as a factor of atherosclerotic vascular remodeling is confirmed by the presence of an inverse correlation between ADMA concentration and HDL cholesterol levels, as well as a strong positive correlation with inflammatory markers (C-reactive protein and sL-selectin, p < 0.001). These findings repeatedly confirm the important role of inflammation in the development of endothelial dysfunction and in the formation of cardiovascular risk in patients with CKD at the early stages of the disease.

Keywords: *chronic kidney disease, apolipoprotein, asymmetric dimethylarginine, endothelial function.*

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI BO‘LGAN BEMORLARDA YALLIG‘LANISH OMILLARI VA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA O‘RTASIDAGI BOG‘LIQLIKNING DISLIPIDEMIYA KO‘RSATKICHLARI BILAN ALOQASINI O‘RGANISH

Daminov Botir Turgunpulatovich – t.f.d., professor,
Baxtiyarova Umida Alisher qizi – assistant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *Surunkali buyrak kasalligining (SBK) erta bosqichlarida kasallikning rivojlanishi va endotelial disfunktsiyaning shakllanishida asimmetrik dimetilarginin (ADMA) ning roli ustun hisoblanadi. SBK I–IIIA bosqichidagi bemorlarda ADMA konsentratsiyasining statistik jihatdan ishonchli oshishi aniqlanib, ushbu omilning SBK ning erta bosqichlari patogenezida ishtirok etishi mumkinligi taxmin qilindi.*

ADMA ning aterosklerotik tomir qayta tuzilishidagi roli uning HDL xolesterin darajasi bilan teskari korrelyatsiyasi hamda yallig‘lanish omillari (CRP va sL-selectin, p < 0.001) bilan kuchli musbat korrelyatsiyasi orqali tasdiqlanadi. Bu esa SBK ning erta bosqichlarida yallig‘lanish endotelial disfunktsiya rivojlanishida va yurak-qon tomir xavfining shakllanishida muhim rol o‘ynashini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: *surunkali buyrak kasalligi, apolipoproteid, asimmetrik dimetilarginin, endotelial funksiyasi.*

Первоначально формирование кардиоренального синдрома предполагало развитие состояния, при котором сердечная дисфункция или декомпенсация сердечной деятельности индуцируют повреждение и дисфункцию почек. Но в последнее время внимание исследователей было обращено на то, что сердце может вовлекаться вторично у пациентов с первичной хронической болезнью почек (ХБП) на фоне заболеваний мочевыделительной системы. Наиболее часто в кардиологической практике встречается II тип — хронический кардиоренальный синдром, при котором хроническая сердечная недостаточность (ХСН) регистрируется в 25-60% случаев и является триггерным механизмом развития и прогрессирования дисфункции почек [2]. Известно, что наличие кардиоренального синдрома у больных ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) характеризуется не только широкой распространенностью, но и негативным прогнозом в отношении риска как почечных, так и сердечнососудистых исходов [3]

Известно, что эндотелиальная дисфункция предшествует явной ишемической болезни сердца. Ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также метаболические заболевания и системное или местное воспаление вызывают эндотелиальную дисфункцию. Оксид азота (NO) является одним из основных вазоактивных веществ, продуцируемых эндотелием, и его роль имеет первостепенное значение для поддержания эндотелиального гомеостаза. Низкий уровень NO связан с нарушением функции эндотелия. Асимметричный диметиларгинин (ADMA), аналог L-аргинина, является естественным продуктом метаболизма, обнаруживаемым в кровообращении человека. Повышенные уровни ADMA ингибируют синтез NO и, следовательно, нарушают функцию эндотелия, способствуя развитию атеросклероза. Уровни ADMA повышены у людей с гиперхолестеринемией, атеросклерозом, гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью. Ряд исследований выявил ADMA как новый маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим **цель исследования** состояла в изучении корреляционной взаимосвязи факторов воспаления и эндотелиальной дисфункции с параметрами дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек I-IIIA стадии.

Материалы и методы:

В исследование включили 86 пациентов (49 мужчин, 37 женщин) с ХБП I-IIIA стадии в возрасте от 19 до 55 лет. Все пациенты, в зависимости от исходных значений концентрации АДМА в сыворотке крови были подразделены на две группы исследования: 1 группа 34 пациентов с ХБП I-IIIA стадии с низкими значениями АДМА (<100 нг/мл) и 2 группа пациентов с ХБП I-IIIA стадии с высокими значениями АДМА (>100 нг/мл) составила 52 пациентов.

Из исследования были исключены пациенты с ХБП IIIb—V стадии (рСКФ 2,0 г/сут, гематурией почечного генеза; злокачественной и симптоматической артериальной гипертонией (АГ); тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе; системными аутоиммунными заболевания; заболеваниями печени (за исключением неалкогольной жировой болезни печени); эндокринопатиями (за исключением сахарного диабета — СД), а также больные, злоупотребляющие алкоголем, что оценивалось с помощью общепринятых тестов (опросник CAGE, анкета ПАС и сетка LeGo).

Клиническое обследование включало измерение АД стандартным методом, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Альбуминурию (АУ) оценивали количественным методом в суточной моче (иммунотурбидиметрия). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD EPI, ХБП диагностировали по общепринятым критериям KDOQI (2002, в модификации 2010).

Определение уровня ассиметричного диметилагинина (АДМА) в крови проводилось методом конкурентного иммуноферментного анализа (Competitive ELISA) с использованием коммерческого набора Elabscience ADMA ELISA Kit. Определение уровня L-селектина (CD62L) в сыворотке крови проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA), чаще всего с использованием сэндвич-метода. Концентрация L-селектина рассчитывается по калибровочной кривой (нг/л). С-реактивный белок (СРБ) определяли в сыворотке венозной крови количественным иммунохимическим методом (метод hsCRP).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Microsoft Excel 2003 и Statistica v.8.0. Для сравнения групп использовали параметрические (однофакторный дисперсионный анализ). Для оценки зависимости признаков проводили корреляционный (ранговый коэффициент Спирмена) и линейный регрессионный анализ.

Результаты исследования и обсуждение:

Среди 86 обследованных больных ХБП у 38(44,2%) диагностирована ХБП, преимущественно II стадии, 21 (24,4%) была выявлена I стадия ХБП и у 27 (31,4%) пациентов была IIIa стадия заболевания. Распределение этиологии ХБП у обследованных пациентов было следующим образом: быстропрогрессирующий гломерулонефрит (18 – 20,9%), хронический гломерулонефрит (ГХН) (26 – 30,3%), интерстициальный нефрит (24 -27,9%), хронический пиелонефрит (13 – 15,1%), в том числе поликистоз почек (5 –

5,8%). Средняя продолжительность заболевания составила 7,5±1,8 лет.

Результаты исследования значений концентрации АДМА между группами показало достоверные различия (p<0,001). В тоже время было установлено достоверные различия воспалительных маркеров С – реактивного белка (СРБ), а также L-селектина у пациентов с ХБП I-IIIA стадии, в зависимости от значений АДМА. В частности отмечалась высокодостоверная разница СРБ и L-селектина на 25,9% и 24,6% (p<0,001), что доказывает о значительном вкладе факторов воспаления в развитии и прогрессировании ХБП.

Были выявлены существенной различия в основных показателях функционального состояния почек. В частности, повышенные значения альбуминурии (АУ) (≥30 мг/сут) наблюдалась у 22 (25,6%) больных, протеинурия более 300 мг/сут - у 11 (12,8%). Значение АСР также имело высоко достоверные значения между группами, составляя разницу 75,4% (p<0,001). Пациенты с ХБП I-IIIA стадии в зависимости от значений концентрации АДМА в сыворотке крови различались также по показателям $СКФ_{Кр}$ и $СКФ_{цС}$ на 16,5% (p<0,001) и17,6% (p<0,01). Пациенты 1и 2 й группы исследования различались по концентрации Креатинин и Цистатина С на 16,4% (p<0,001) и 22,6% (p<0,01). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели функционального состояния почек у больных с ХБП I-IIIA стадии

Показатели	1 группа (n=34)	2 группа (n=52)
АДМА, нг/мл	115,48±11,64	76,46±17,59***
sL-selectin, нг/мл	1816,5±21,02	2263,1±33,68***
СРБ, мг/л	5,82±1,23	7,33±1,51**
Креатинин, мкмоль/л	115,2±13,9	134,3±15,2***
Цистатин С, мг/л	0,98±0,11	1,24±0,12**
$СКФ_{Кр}$, мл/мин/1,73м^2	78,3±15,62	67,2±13,83***
$СКФ_{цС}$, мл/мин/1,73м^2	75,5±10,05	64,5±9,77**
АСР, мг/г	27,6±11,6	48,4±13,6***

Примечание: *по отношению к данным 1 группы: *p<0,05; **p<0,01; ***p <0,001*

Одним из частых проявлений нарушений липидного обмена при ХБП является повышение уровня триглицеридов (ТГ). Гипертриглицеридемия сопряжена с ростом концентрации и снижением клиренса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аккумуляцией липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). Результатами нашего исследования параметров липидного профиля, также было выявлена значительная разница в параметрах липидного профиля. В частности, были установлены достоверные различия параметров общего холестерина на 16,2%, ТГ на 12,4% (p<0,01). Значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) было повышено на 11,4% (p<0,01), а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижен на 12,5% (p<0,05). Вышеуказанные изменения липидного профиля пациентов с ХБП I-IIIA стадии были причиной смещения коэффициента атерогенности (КА) на 11,2% (p<0,01) во 2группе больных с высокими значениями АДМА.

Таблица 2.

Показатели функционального состояния почек у больных с ХБП

Показатели	1 группа (n=34)	2 группа (n=52)
ХС, ммоль/л	6,68±0,64	7,76±0,59**
ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,14	0,68±0,13*
ЛПНП, ммоль/л	4,03±0,70	4,79±0,64**
ТГ, ммоль/л	1,97±0,19	2,27±0,24**
КА, усл.ед.	4,71±0,75	5,68±0,87**
АпоА-1, ммоль/л	1,14±0,23	0,88±0,21***
АпоВ, ммоль/л	0,91±0,22	1,15±0,26**
АпоВ/АпоА1, у.е.	0,97±0,17	1,18±019***

Примечание: *по отношению к данным 1 группы: *p<0,05; **p<0,01; ***p <0,001*

При снижении почечной функции и выраженности эндотелиальной функции, наряду с количественными нарушениями отмечаются качественные изменения в составе липопротеинов. Наряду с изменением количества и перераспределением липидов уремия оказывает влияние и на содержание аполипопротеинов: характерно снижение плазменных концентраций Аполипопротеин А (апоА-1) 29,5% (p<0,001) и повышение Аполипопротеин В на 26,3% (p<0,01), а также изменение соотношения АпоВ/АпоА1 на 26,9% (p<0,001).

При оценке взаимосвязей АДМА с показателями липидного обмена у пациентов с с ХБП I-IIIA стадии отмечена слабая корреляционная связь с уровнем общего холестерина – ХС (r = 0,24; p>0,05), уровнем триглицеридов (r = 0,26; p>0,05), а также обратная отрицательная слабая корреляционная связь – с уровнем ХС липопротеидов высокой плотности ХС ЛПВП (r = –0,21; p>0,05) в первой группе пациентов с низкими значениями АДМА. Несмотря на слабо выраженные корреляционные взаимосвязи с параметрами липидного спектра крови в данной группе исследования отмечались статистически значимые корреляционные взаимосвязи АДМА с Аполипопротеин А **(**апоА-1) (r = 0,37; p>0,05) и Аполипопротеин В(АпоВ) (r = 0,42; p>0,01) в данной группе исследования.

При оценке взаимосвязей АДМА с показателями липидного спектра крови во второй группе исследования установлена достоверная положительная корреляционная связь с ЛПНП (r = 0,37; p<0,05), с ТГ (r = 0,48; p<0,001), отрицательная корреляционная взаимосвязь с ЛПВП (r = 0,59; p<0,001). Также были выявлены высоко достоверные корреляционные взаимосвязи АДМА с аполипопротеидами А **(**апоА-1) (r = 0,55; p>0,001) и В(АпоВ) (r = 0,51; p>0,01) во второй группе исследования.

Корреляционные взаимосвязи между АДМА с факторами воспаления СРБ (1 группа: r = 0,37; p<0,05; 2 группа: (r = 0,42; p<0,01) и sL-selectin (1 группа: r = 0,39; p<0,05; 2 группа r = 0,56; p<0,001) в обеих группах имели достоверные значения, что повторно доказывает участие воспалительных маркеров в формировании и развитии ХБП.

Результатами исследования последних лет неоднократно доказывают, что параметры эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, развитием поражения органов мишеней, в том числе развития почечной недостаточности. У больных с ХБП кардиоваскулярный риск повышен по сравнению с лицами без коморбидных нарушений. Пациенты с ХБП и атеросклеротическими проявлениями имеют высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов, нарушения функции эндотелия сосудов.

Выводы. Таким образом, в прогрессировании ранних стадий ХБП преобладает роль АДМА в развитии и прогрессировании эндотелиальной функции. При этом ведущим механизмом становится участие атеросклеротического ремоделирования сосудов. Несмотря на отсутствие непосредственной взаимосвязи ХБП и уровня АДМА у обследованных пациентов с ХБП I-IIIA стадии выявлено статистически значимое повышение концентрации АДМА, что позволило предполагать участие этого фактора в патогенезе ранних стадий ХБП. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у больных с поражением почек и сосудистой стенки формируется во взаимосвязи друг с другом. Это подтверждается результатами ряда клинических и популяционных исследований [9, 13, 17, 20]. Роль АДМА как фактора атеросклеротического ремоделирования сосудов подтверждается и наличием обратной корреляции концентрации АДМА с уровнем ХС ЛПВП, положительной высокодостоверной корреляцией с факторами воспаления (СРБ и sL-selectin p<0,001), что неоднократно подтверждает о роли воспаления в развитии ЭД и формировании ССР у пациентов с ХБП на ранних стадиях заболевания.

Приведенные сведения соответствует полученным в данной работе результатам, связи концентрации АДМА с СКФ и ремоделированием сосудов, особенно при нарушенной функции почек. В настоящее время ДЭ придается большое значение как ключевому фактору развития ССЗ. Одним из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, является система синтеза NO. Развивающаяся при этом ДЭ приводит к спазму сосудов, усиленной пролиферации клеток, в том числе гладких мышечных, накоплению в них липидов, к агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [1, 11, 15, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1): 4–15.

2. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н., Сусла А.Б. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. Endokrynologiya. 2017; 22(2):171–81.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахар-

ного диабета за период 2010-2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104-123.Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А. и др. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154-159.

4. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1. С. 47-55.

5. Рославцева В.В., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Пожилен кова Е.А., Кобаненко И.В., Резвицкая Г.Г. Сосудистый эндо телиальный фактор роста в регуляции развития и функциони рования головного мозга: новые молекулы — мишени для фар макотерапии. Биомедицинская химия. 2016; 26:2:124-133. Roslavtseva VV, Salmina AB, Prokopenko SV, Pozhilenkova EA, Kobanenko IV, Rezvitskaya GG. Vascular endothelial growth fac tor in the regulation of the development and functioning of the brain: new molecules are targets for pharmacotherapy. Biomedit sinskayak himiya. 2016; 26:2:124-133. (InRuss.).

6. Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M. et al. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. Nephrol. Dial. Transplant. 19 96; 11: 63—69.

7. Caglar K., Yilmaz M.I., Sonmez A. et al. ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. Kidney Int 20 06; 70 (4): 781—787.

8. Deev R, Plaksa I, Bozo I, Mzhavanadze N, Suchkov I, Cher vyakov Y, Staroverov I, Kalinin R, Isaev A. Results of 5-year follo w-up study in patients with peripheral artery disease treated with PL-VEGF165 for intermittent claudication. Ther Adv Cardiovasc Dis [Internet]. 2018; 12:9:237-246. https: //doi.org/10.1177/175.394.4718786926

9. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (8): 24 56—2461. 39.

10. Lacquaniti A., Bolignano D., Donato V. et al. Alteration of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. Kidney Blood Press Res. 2010; 33: 100-110.