

УДК 616.611-002-036.12-092:616.12-005.4:611.13/16-018.74

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. Малой 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. Малой 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 физической нагрузке. В анамнезе у 20 больных был перенесенный инфаркт миокарда. Наибольшее 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 бисопролол или карведилол в дозе в соответствии с частотой сердечных сокращений, антагонист 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 получали также препараты для профилактики приступов стенокардии. 27 больных 1 группы и 23 больных 3 группы наряду с базовой терапией получали препараты L-аргинина (тивортин 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 иммуноферментным 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 пакета программ «Statistica-V6», достоверность различий оценивали при помощи критерия Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты, обсуждение. Во всех группах больных отмечено существенное повышение уровня VE-кадгерина, наиболее выраженное у пациентов с сочетанной патологией (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 ($M \pm m$)

| Показатели | Группы больных | | | |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Контрольная группа (n=15) | 1-я группа ХГН с ИБС (n=62) | 2-я группа ХГН (n=29) | 3-я группа ИБС (n=41) |
| VE-кадгерин (нг/мл) | 0,309±0,120 | 1,112±0,246* | 0,910±0,110* | 0,810±0,122* |
| Протеинурия, г/сут. | 0 | 0,98±0,20* | 0,62±0,10* | 0,03±0,01 |
| СКФ, мл/мин. | 105,8±9,8 | 47,3±3,5*# | 69,0±7,6* | 75,7±3,0* |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 73,9±5,8 | 169,7±13,1*# | 136,5±23,5*# | 92,6±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 таковую 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 | 0,98±0,2 | 0,74±0,09* | 1,02±0,19 | 0,62±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).



Таблица 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* |
| 3-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. Сияченко, О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов / О.В. Сияченко, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев // 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. Mc Cullough, V. Agrawal, E. Danielewicz 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.

