

ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИХ СВЯЗИ С ТЯЖЕСТЬЮ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ С ХБП

Эгамбердиева Д.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

АКТУАЛЬНОСТЬ. Ввиду того, что функция эндотелия многогранна, представляется резонным выявить взаимосвязь между некоторыми биомаркерами воспаления с проявлениями атеросклероза сонных артерий у больных с хронической болезнью почек.

Исследование маркеров, отвечающих за провоспалительные, противовоспалительные, метаболические эффекты в организме, показало, что такие показатели как IL-6, СРБ, фибриноген проявил значимую корреляцию с тяжестью проявления атеросклероза у больных с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, системное воспаление, скорость клубочковой фильтрации, доплерография сонных артерий.

СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БОР БЕМОРАЛДАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШ БИОМАРКЁРЛАРИ ВА УЙҚУ АРТЕРИЯЛАРИ АТЕРОСКЛЕРОЗИ ОРАСИДА ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Эгамбердиева Д.А.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

ДОЛЗАРБЛИГИ. Эндотелия функцияси кўп қиррали бўлгани муносабати билан, сурункали буйрак касаллигида яллиғланиш айрим биомаркёрлари ва уйқу артериалари атеросклерозининг орасида ўзаро боғлиқлиги аниқлаш мақсадга мувофиқдир.

Яллиғланишни чақирувчи, яллиғланишга қарши, алмашинувга жавоб берувчи маркёрларни текшируви қуйидагиларни кўрсатди - IL-6, СРБ, фибриноген каби маркёрлар СБК беморларда атеросклероз кўринишлари билан аҳамиятли корреляцияни кўрсатди.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, тизимли яллиғланиш, копточкалар филтрацияси тезлиги, уйқу артериаларнинг доплерографияси.

THE STUDY EFFICACY AND SAFETY OF LAW MOLECULAR IRON DEXTRAN (III) DURING THE CORRECTION OF RENAL ANEMIA WITH EPOIETIN BETA

D.A. Egamberdieva

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

RELEVANCE. Due to the fact, that endothelial dysfunction is multifaced, it seems reasonable to study such a markers of endothelial dysfunction as inflammation and oxidative stress, it will permit the better prediction of cardiovascular risk factors in patients with CKD.

The study of the markers responsible to the inflammatory, anti-inflammatory, metabolic effects in the organism demonstrated that such indices as IL-6, CRP and fibrinogen had the relevant correlation with the gravity of atherosclerosis in CKD patients.

Keywords: chronic kidney disease, systemic inflammation, glomerular filtration rate, Doppler ultrasonography of carotid arteries.

Актуальность

Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) связана с повышенным риском сердечнососудистых событий [1,2,3,4,5]. В большом количестве исследований последних лет была продемонстрирована корреляционная взаимосвязь между сердечно-сосудистым риском и отдельными параметрами, характеризующими эндотелиальную дисфункцию [6-11]. Ввиду того, что функция эндотелия многогранна, представляется резонным исследовать такие маркеры эндотелиальной дисфункции как воспаление и оксидативный стресс, что позволит лучше предсказать сердечно-сосудистые риски у больных с ХБП.

В связи с этим представляется актуальным изучить потенциальную ценность многогранного тести-

рования, включая различные маркеры воспаления, окислительного стресса и функции эндотелия у больных с ХБП, отражающих проявления провоспалительных, противовоспалительных и метаболических процессов, которые играют принципиальную роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений.

Целью исследования явилось выявить взаимосвязь между некоторыми биомаркерами воспаления с проявлениями атеросклероза сонных артерий у больных с хронической болезнью почек.

Материал и методы.

В исследование было включено 85 больных с ХБП. Средний возраст больных составил 52±4 года (48 мужчины и 37 женщин). Контрольную группу составили

30 здоровых добровольцев в возрасте 50 ± 3 года, 15 мужчин и 15 женщин, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Забор анализов крови проводился утром натощак, при этом исследовали такие показатели как гемоглобин, липидный профиль, креатинин и альбумин сыворотки. СКФ оценивали по формуле СКД-ЕРІ (2011). Кроме того, проводили оценку таких биомаркеров как интерлейкин-8 (ІІ-8), интерлейкин-10 (ІІ-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α).

Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Точный метод Фишера-Ирвина применяется для проверки нулевой гипотезы о том, отобраны ли две исследуемые бинарные (дихотомические) выборки из генеральных совокупностей с одинаковой частотой встречаемости изучаемого эффекта. Вначале был проведен однофакторный анализ связь между традиционными факторами риска ССЗ (возраст, пол, курение, сахарный диабет,

анамнез, отягощенный ОИМ и ОНМК, холестерин, триглицериды, артериальное давление) и факторов риска прогрессирования ХБП (креатинин, СКФ, гемоглобин, альбумин) с атеросклерозом сонных артерий. Затем была создана базовая множественная регрессионная модель, включающая значимые факторы ($P < 0,05$), обнаруженные при однофакторном анализе.

Результат и обсуждения

Результаты исследования продемонстрировали, что процент больных с сахарным диабетом II типа составил 18%, то есть 15 из 85 больных. 36 больных оказались курильщиками, 78 больных (92%) получали антигипертензивное лечение. У 23 пациентов в анамнезе были выявлены инфаркт миокарда и ОНМК. Средняя скорость клубочковой фильтрации составила 29 ± 4 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Основные демографические, антропометрические, и клинико-биохимические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клинико-биохимические параметры больных с ХБП.

Параметр	Больные с ХБП, n=75
Возраст, годы	52 ± 4
Пол, мужчины мужчины (%)	48 (56%)
Сахарный диабет II типа, %	15 (18%)
Инфаркт миокарда или ОНМК, %	(17%)
Больные, получающие антигипертензивную терапию, %	78 (92%)
Систолическое АД, мм рт. ст.	129 ± 13
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79 ± 9
Гемоглобин, г/л	125 ± 17
Креатинин сыворотки, г/л	283 ± 16
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$29 \pm 4 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$
Глюкоза крови натощак, г/л	$9,9 \pm 2,4 \text{ г/л}$

У 13 из 85 больных ХБП (15%) среднее значение КИМ составило $0,65 \pm 0,14$ мм, что превышало референсные значения (сечение диаметром 0,8мм). У 49 пациентов не было обнаружено атеросклеротических бляшек, тогда как у 36 больных имели по крайней мере 1 бляшку (1-2 бляшки у 20 больных, 3-4 бляшки у 8 больных и >4 бляшек у 8 больных). Средний внутренний диаметр сонных артерий составил $6,6 \pm 0,8$ мм.

При однофакторном анализе было выявлено, что толщина комплекса интима-медиа, число атеросклеротических бляшек и внутренний диаметр сонных артерий были строго взаимосвязаны между собой ($r = 0,54 - 0,68$, $P < 0,05$). Относительный вклад показателя КИМ в тяжесть атеросклероза (45%) был выше, чем внутренний ОСА (30%) и чем общее количество атеросклеротических бляшек (25%) (см. табл. 2)

Таблица 2.

Доплерография сонных артерий у больных с ХБП (n=85)

Показатель	Больные с ХБП, (n=85)
Толщина интима-медиа, мм	$0,65 \pm 0,14$
Внутренний диаметр, мм	$6,6 \pm 0,8$
Количество бляшек, число	$1,4 \pm 0,6$

При проведении однофакторного анализа среди факторов, приведенных в таблице 1, такие показатели как возраст ($r = 0,76$, $P < 0,001$), мужской пол ($r = 0,46$, $P < 0,001$), систолическое артериальное давление ($r = 0,38$, $P < 0,001$), глюкоза сыворотки ($r =$

$0,29$, $P = 0,01$), курение ($r = 0,37$, $P = 0,002$) и предшествующие в анамнезе острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения ($r = 0,27$, $P = 0,02$) проявили значимую корреляцию с тяжестью атеросклеротического поражения.

Содержание биомаркеров у больных ХБП и в группе сравнения

Показатель	Группа контроля (n=30)	Больные с ХБП (n=85)	P
IL-10, пг/мл	1,3	0,6	нз
IL-6, пг/мл	0,7	0,6	<0.001
IL-8, пг/мл	7,4	0,6	<0.001
ФНО-α IL-6, пг/мл	11,4	11,1	<0.001
СРБ		6,32	<0.05
Фибриноген	2,5±0,8	4,36	<0.05

Была выявлена независимая связь биомаркеров IL-6, IL-8 с тяжестью атеросклеротического поражения на множественной линейной регрессионной модели с корректировкой по возрасту, полу, курению, ОИМ и ОНМК в анамнезе, по САД и по глюкозе крови. Надо отметить, что IL-6 явился наиболее значимым биомаркером, повысившим значение множественного R² в базовой модели (P = 0,001) в 1,5 раза, чем остальные биомаркеры, имея значимую силу предиктора атеросклероза (β = 0,20, P = 0,01).

Обсуждение. Среди различных параметров, характеризующих ремоделирование стенок сонных артерий и развитие атеросклеротических бляшек у больных с ХБП, лишь такой показатель как IL-6 показал значимую корреляцию не только с ультразвукографическими показателями сонных артерий, но и достигли независимой предикторной силы в многофакторной модели тяжести атеросклероза. IL-6, являющийся мощным медиатором воспаления, оказался единственным биомаркером, который обладал значимой предикторной ролью в расширенной модели прогнозирования тяжести атеросклероза. Подобные выводы были получены также в когортном исследовании, проведенном в 1984–2002 годах [14]. В исследовании, посвященном прогнозированию риска развития сердечнососудистых событий у диализных больных, также было продемонстрировано, что IL-6 является мощным медиатором воспаления, имеющим значимую прогностическую роль в развитии сердечнососудистых осложнений у больных с ХБП диализных стадий [7, 8, 9, 10]. Вероятно, ключевая роль IL-6 связана с его способностью регулировать экспрессию других провоспалительных медиаторов, таких как E-селектин, ICAM-1, VCAM-1, СРБ [10, 11, 12, 13]. Таким образом, данные полученные нами при изучении больных с ХБП согласуются с результатами общепопуляционных исследований, а также исследований больных с ХБП диализных стадий.

Следовательно, требуются дальнейшие исследования, с использованием других маркеров оксидативного стресса, играющих роль в прогнозировании тяжести атеросклеротического поражения сосудов у больных с ХБП.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали значимую корреляцию между некоторыми параметрами ультразвукографии сонных артерий с маркерами развития атеросклероза. При этом исследование маркеров, отвечающих за провоспалительные, противовоспалительные, метаболические эффекты в организме, показало, что такие показатели как IL-6, СРБ, фибриноген проявил значимую корреляцию с тяжестью проявления атеросклероза у больных с ХБП. Тем не менее, очевидно, что более долгосрочные исследования покажут значимость этих параметров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J. i sar. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research. //Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2003;110(12):1514-1517.
2. Nelson K, Thethi I, Cunanan J, Hoppensteadt D, Bajwa R, Fareed J, Bansal V. Upregulation of surrogate markers of inflammation and thrombogenesis in patients with ESRD: pathophysiologic and therapeutic implications. //Clin Appl Thromb Hemost. 2011;17(3):302-304.
3. Chaykovska L, Tsuprykov O, Hoher B. Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy. //Clin Lab. 2011;57(7-8):455-467.
4. Wattanakit K, Cushman M. Chronic Kidney Disease and Venous Thromboembolism: Epidemiology and Mechanisms. //Curr Opin Pulm Med. 2009;15(5):408-412.
5. Levy AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Knöyan G. Definition and classification of chronic kidney disease; A position statement from Kidney Disease; //Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Int. 2005;67(6):2089-2100.
6. Upadhyay A, Larson MG, Guo CY, Vasan RS, Lipinska I, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Meigs JB, Keaney JF, Rong J, Benjamin EJ, Fox C. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. //Nephrol Dial Transplant. 2011;26(3):920-926.
7. Vidt DG. Inflammation in renal disease. //Am J Cardiol. 2006;97:20A-27A.
8. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. //Atherosclerosis. 2011;216(2):446-451.
9. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. //J Nephrol. 2005;18(6):721-726.
10. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIS. //Clin J Am Nephrol. 2012;7(12):1938-1946.
11. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The relationship between non-traditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3-4 CKD. //Am J Kidney Dis. 2008;51:212-223.
12. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Kestenbaum B, Cushman M, Shlipak MG. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: Cardiovascular Health Study. //Nephrol Dial Transplant. 2010;25:119-124.
13. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. //J Lab Clin Med. 1987;31:830-835.
14. Wolfgang Koenig, Natalie Khuseynova, Jens Baumert, Barbara Thorand, Hannelore Loewel, Lloyd Chambless, Christa Meisinger, Andrea Schneider, Stephan Martin, Hubert Kolb, and Christian Herder. Increased Concentrations of C-Reactive Protein and IL-6 but not IL-18 Are Independently Associated With Incident Coronary Events in Middle-Aged Men and Women/ Results From the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984–2002. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:2745–2751. <https://www.ahajournals.org/toc/atvb/26/12>

Поступила 03. 03. 2019