



УДК: 616. 61-08: 616.12-008.334

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1, ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И РИГИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

С.В.СВИДОВСКАЯ¹
Л.И. КНЯЗЕВА²
Н.А. МИХАЙЛЕВСКАЯ³
О.С. ГАЛЧЕНКОВА²

¹⁾ *Белгородская областная
клиническая больница
Святителя Иоасафа*

²⁾ *Курский государственный
медицинский университет*

³⁾ *Курская областная клиническая
больница*

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В статье представлены результаты исследования уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови, жесткости и эластичности сосудистого русла у 96 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН) с I-II стадией хронической болезни почек (ХБП). Установлено повышение содержания интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α в сыворотке крови обследованных больных в большей степени при II ст. ХБП. Выявлены нарушения ригидности сосудистого русла, характеризующиеся уменьшением времени распространения пульсовой волны, увеличением индексов аугментации и ригидности, скорости распространения пульсовой волны. Определены достоверные корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови, показателями цитокинового профиля и параметрами жесткости артериального русла при гипертоническом варианте ХГН. Установлено плейотропное корригирующее влияние фелодипина и зофеноприла на показатели иммунного статуса и упруго-эластические свойства сосудистого русла у больных с гипертоническим вариантом ХГН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертонический вариант хронического гломерулонефрита, жесткость сосудистого русла, провоспалительные цитокины, фелодипин, зофеноприл.

За последнее десятилетие в мире отмечен рост заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН). Среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в Российской Федерации, больные ХГН составляют до 60%. Хронический гломерулонефрит является ведущей причиной ренопаренхиматозных артериальных гипертензий. Артериальная гипертензия (АГ) вносит существенный вклад в ремоделирование артериального русла, формирование кардиоренального континуума, изучение механизмов развития которого, является актуальной проблемой современной нефрологии [13]. Важно отметить значение системной эндотелиальной дисфункции, являющейся универсальным патогенетическим звеном многих заболеваний, в том числе ХГН. Известно, что около 30% всей эндотелиальной выстилки сосудов организма локализуется в почках [11]. В последние годы в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска признана жесткость артериальной стенки [2, 6], весомый вклад в прогрессирование которой вносит эндотелиальная дисфункция. Надо отметить, что артериальная гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов повышения жесткости артерий [8]. К настоящему времени установлено, что такие показатели воспаления, как интерлейкины 1,6, фактор некроза опухолей α и др. ассоциируются с высокой частотой возникновения осложнений при сердечно-сосудистой патологии и рассматриваются в качестве иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска [3]. Субклиническое воспаление эндотелия сосудистой стенки рассматривается как важное звено патогенеза АГ и атеросклероза [15]. Поэтому изучение структурно-функциональных свойств артерий и механизмов их определяющих у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита, является актуальной задачей не только с позиций оценки прогноза заболеваний, но и определения эффективности медикаментозной терапии. В этой связи представляет интерес проведение сравнительной оценки влияния основных групп антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и их комбинации) на показатели цитокинового профиля, эндотелиальной функции и ригидности сосудистой стенки при гипертоническом варианте ХГН, что направлено на оптимизацию терапии и уменьшение риска кардиоваскулярных осложнений.

В связи с чем, **целью работы** явилось проведение сравнительной оценки влияния антигипертензивной терапии на показатели цитокинового профиля, упруго-эластических свойств сосудистого русла и уровня эндотелина-1 у больных с начальными стадиями ХБП.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 96 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита: 40 мужчин и 56 женщин, средний возраст больных составил 41,3 \pm 5,8 года. Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) у больных ХГН осуществлялась на основании рекомендаций ВНОК (2010). Больные ХГН были раз-



делены на 2 группы в соответствии со значением СКФ: СКФ>90 мл/мин. (I ст. ХБП); СКФ от 60 до 90 мл/мин. (II ст. ХБП). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD (Modification Diet in Renal Disease Study).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	ХБП I (n=38)	ХБП II (n=58)	p
Возраст, годы	38,8±2,5	42,8±2,8	> 0,05
Длительность АГ, годы	3,2±0,9	6,1±1,2	< 0,05
Систолическое АД, мм рт.ст.	138±8	176±2	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86±3	91±8	< 0,05
Длительность ХБП, годы	3,5±0,5	6,9±0,6	< 0,05
Креатинин, моль/л	0,81±0,002	0,103±0,002	< 0,05
Протеинурия, г/сут.	1,31±0,52	1,96±0,42	< 0,05
СКФ, мл/мин	93,5±3,8	74,6±2,9	< 0,05

Критерии включения в исследование: гипертонический вариант ХГН, СКФ>60 мл/мин.

Критерии исключения: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные гипертоническим вариантом ХГН; СКФ<60 мл/мин; ХБП более II по классификации K/DOQI; инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1998), воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил 40,2±6,3 лет.

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании “Петр Телегин” (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab.

Определялись: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{РТТ}$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест-системам “Протеиновый контур”, г. Санкт-Петербург). ЭТ-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Biomedica, Австрия).

Лечение больных включало диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали зофеноприл в дозе 15-30 мг/сут, фелодипин (10-20 мг/сут) или их комбинацию в зависимости от степени АГ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления (САД<140 мм рт.ст., ДАД<90 мм рт. ст.).

Оценка показателей иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки, уровня ЭТ-1 в сыворотке крови проводилось дважды: при первом визите и через 6 месяцев терапии. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных гипертоническим вариантом ХГН показало достоверно более высокое их содержание в сравнении с контролем (табл. 2). У больных ХГН со II ст. сывороточная концентрация ФНО-α в 1,4±0,2 (p<0,05), ИЛ-1β – в 1,5±0,2 (p<0,05) и ИЛ-6 – в 1,4±0,3 (p<0,05) раза превосходила уровень провоспалительных цитокинов у больных I стадией ХБП.

Таблица 2

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (M±m)

	Группы обследованных больных	N	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1	Контроль	24	30,4±3,6	32,4±4,1	10,8±3,9
2	I стадия ХБП	38	42,6±1,4 ^{*1}	40,4±3,8 ^{*1}	30,2±4,4 ^{*1}
3	II стадия ХБП	58	90,5±9,2 ^{*1,2}	86,6±6,7 ^{*1,2}	40,6±3,4 ^{*1,2}

Примечание: в этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.



Таблица 3

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (M±m)

Параметры	Группы обследованных больных ХГН		
	Контроль (n=24)	I стадия ХБП (n=38)	II стадия ХБП (n=58)
	1	2	3
РТТ (мс)	165,2±1,6	145,9±3,1 ^{*1}	132,1±3,1 ^{*1,2}
(dPdt)max	1208,2±9,3	993,4±6,9 ^{*1}	915,9±6,4 ^{*1,2}
ASI	38,2±1,4	44,9±3,1 ^{*1}	54,9±2,3 ^{*1,2}
AIx (%)	-31,4±1,3	-23,9±1,5 ^{*1}	-16,4±1,1 ^{*1,2}
Ssys (%)	53,1±1,5	62,6±2,2 ^{*1}	74,3±2,4 ^{*1,2}

Результаты исследования выявили повышение содержания ЭТ-1 во всех анализируемых группах больных. Максимальный уровень ЭТ-1 (0,443±0,05 фмоль/мл) определен в сыворотке крови больных при II ст. ХБП, который в 2,1±0,5 раза (p<0,05) превышал величину контроля (0,231±0,06 моль/мл) и на 7,2±0,8 % (p<0,05) – показатель при I ст. ХБП. Увеличение сывороточной концентрации ЭТ-1 – самого мощного из известных в настоящее время вазоконстрикторов, является проявлением эндотелиальной дисфункции. Примечательно, что продукция ЭТ-1 и ангиотензина II (АТ II) тесно взаимосвязаны. АТ II стимулирует синтез ЭТ-1, который, в свою очередь, регулирует превращение АТ I в АТ II, обуславливая прогрессирование эндотелиальной дисфункции с развитием воспаления эндотелия сосудов. Определены достоверные корреляционные связи между ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ЭТ-1 (r=0,49, p<0,05; r=0,46, p<0,05; r=0,51, p<0,05).

Проведенные исследования упруго-эластических свойств сосудистой стенки показали повышение жесткости артериального русла у всех обследованных больных ХГН нарушений (табл. 3). При II ст. ХБП определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателем при I стадии ХБП величины РТТ, соответственно в 1,4±0,3 раза (p<0,05), в 1,3±0,2 раза (p<0,05). Индекс ригидности (ASI) у больных ХГН со II стадией ХБП превышал значение контроля в 1,6±0,4 раза (p<0,05) и в 1,3±0,3 раза (p<0,05) – его значение при I стадии ХБП. Индекс аугментации (AIx), отражающий сопротивление мелких артериол потоку крови, у больных со II стадией ХБП был более чем в 2,3 раза ниже контроля. У больных с I стадией ХБП индекс AIx был выше, чем при II ст. заболевания в 2,1±0,9 раза (p<0,05). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, при I ст. ХБП была меньше в 1,2±0,2 раза (p<0,05) в сравнении с контролем, но превышала показатели у больных ХГН со II стадией ХБП на 8,1±0,9 % (p<0,05).

У больных ХБП I стадии выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в 1,2±0,2 раза (p<0,05) по сравнению с контролем. Максимальная величина данного параметра (82,2±1,2, p<0,05) была зарегистрирована у больных ХБП при II стадии. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с гипертоническим вариантом ХГН в сравнении с контролем. При этом следует отметить, что при I стадии ХБП СРПВ была выше контроля (117,1±2,9 см/с) на 8,1±1,3% (p<0,05) и на 12,3±1,1% (p<0,05) – показателя при II стадии ХБП. Наибольшая величина СРПВ (142,1±4,6 см/с, p<0,05) определена у больных ХГН со II стадией ХБП. Повышение жесткости артериального русла приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, негативно влияет на гемодинамику и вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции, что в свою очередь способствует к прогрессированию нарушений почечной гемодинамики, усугублению почечной недостаточности [2,4,10].

Проведенный многофакторный корреляционный анализ, установил наличие достоверных прямых корреляционных связей между сывороточной концентрацией ИЛ-1β и величиной СРПВ (r=0,47, p<0,05); ИЛ-6 и СРПВ (r=0,49, p<0,05, r=0,47, p<0,05 соответственно); ФНО-α и СРПВ (r=0,45, p<0,05); между ИЛ-1β и AIx (r=0,51, p<0,05); ИЛ-6, ФНО-α и AIx (r=0,42, p<0,05, r=0,47, p<0,05); между ИЛ-1β и ASI (r=0,37, p<0,05); ИЛ-6 и ASI (r=0,41, p<0,05); ФНО-α и ASI (r=0,45, p<0,05); обратная зависимость установлена между ИЛ-1β и РТТ (r= -0,39, p<0,05); ИЛ-6 и РТТ (r=0,43, p<0,05); ФНО-α и РТТ (r=0,57, p<0,05). Также прямая зависимость выявлена между уровнем ЭТ-1, СРПВ, индексами ASI, AIx (r=0,61, p<0,05; r=0,49, p<0,05; r=0,63, p<0,05); обратная связь имела место между уровнем ЭТ-1 и РТТ (r=-0,67, p<0,05). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительной цитокинемии в прогрессировании эндотелиальной дисфункции, повышении жесткости и снижении эластичности сосудистого русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита, что обусловлено свойства-



ми провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции. Известно, что ФНО- α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO [3,7], что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1 β вызывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез [1,3]. ИЛ-6 действует через ФНО- α и ИЛ-1 β , вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [1,3,7]. Кроме того, в ряде исследований показана прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и умеренным подъемом артериального давления при АГ [14]. Измененные клетки сосудистого эндотелия приобретают свойства продуцировать провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ростовые факторы и другие медиаторы воспаления [9], поддерживая воспаление сосудистой стенки, потенцируя, тем самым, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистого русла. АГ, в свою очередь, увеличивая напряжение сдвига на эндотелий, выполняет функцию механизма, запускающего и модулирующего поражение артериального русла, приводя к развитию ишемических и склеротических изменений в органах, обуславливающих формирование кардиоренального континуума [8].

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах больных был достигнут положительный клинический эффект, что проявлялось достижением целевого уровня АД. Важно при этом отметить наличие органопротективного действия препаратов, проявившегося уменьшением суточной протеинурии до $0,3 \pm 0,01$ мг/сут. и увеличением скорости клубочковой фильтрации до $87,6 \pm 2,4$ мл/мин. у больных со II ст. ХБП после лечения зофеноприлом; терапия фелодипином сопровождалась аналогичными изменениями данных параметров без достоверных отличий в сравниваемых группах. При I ст. ХБП отмечено уменьшение МАУ до $98,3 \pm 5,2$ мг/сут. до $74,5 \pm 2,4$ мг/сут. ($p < 0,05$), СКФ до 101 мл/мин. ($p < 0,05$). При комбинированном применении препаратов величина СКФ у больных со II ст. ХБП составила $92,3 \pm 1,2$ мл/мин. ($p < 0,05$), уровень протеинурии снизился до $0,15 \pm 0,02$ г/сутки ($p < 0,05$).

Определение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов у больных гипертоническим вариантом ХГН на фоне терапии показало следующие результаты. В группе больных с I ст. ХБП после лечения зофеноприлом уровень провоспалительной цитокинемии значительно уменьшился, средняя концентрация ФНО α снизилась в $2,1 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – в $1,8 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в $2,2 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными. При применении фелодипина была достигнута аналогичная динамика исследуемых показателей без достоверной разницы в сравниваемых группах: уровень ФНО α уменьшился в $2,1 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – в $1,7 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в $2,3 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$); рИЛ-6p в $1,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$). Результаты терапии фелодипином (20 мг/сут) при II ст. ХБП показали уменьшение уровня ФНО- α на $28,9 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $31,1 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $11,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и не имели статистических различий с уровнем провоспалительной цитокинемии, определенным после применения зофеноприла (30 мг/сут) у больных аналогичной группы. Назначение комбинации антигипертензивных препаратов фелодипин+зофеноприл больным со II ст. ХБП характеризовалось существенным уменьшением провоспалительной цитокинемии: уровень ФНО- α уменьшился в $2,5 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – в $2,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в $2,6 \pm 0,6$ раза ($p < 0,05$).

Изучение уровня ЭТ-1 после лечения зофеноприлом и фелодипином показало его снижение у больных гипертоническим вариантом ХГН со II ст. ХБП соответственно на $7,8 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) и на $7,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$); при I стадии ХБП эндотелинемия уменьшилась в сравнении с исходными данными соответственно на $6,9 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) и $7,1 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). При комбинированной терапии у больных со II стадией ХБП уровень ЭТ-1 снизился на $8,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются одним из основных факторов риска кардиоваскулярных событий и маркером оценки эффективности терапевтического воздействия [4,6,7], поэтому значимым представлялось определение влияния иАПФ (зофеноприла), антагониста кальция (фелодипина) и их комбинации на параметры жесткости сосудистого русла. Результаты исследований показали, что у больных с I ст. ХБП после 6 месяцев терапии как зофеноприлом, так и фелодипином было достигнуто достоверное увеличение РТТ на $7,1 \pm 0,6\%$ и $6,8 \pm 0,6\%$ соответственно. Снижение СРПВ в сравнении с исходными данными соответственно составило $5,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$) и $4,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Также определено уменьшение индексов ASI и AIx на $4,7 \pm 0,4\%$ и $4,2 \pm 0,5\%$ – после лечения зофеноприлом; после применения фелодипина в сравне-



нии с исходными показателями разница индексов ASI и AIX составила $4,6 \pm 0,4\%$ и $4,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) соответственно. У больных со II ст. заболевания назначение фелодипина (20 мг/сут) сопровождалось уменьшением жесткости сосудистого русла, что проявлялось увеличением РТГ на $7,7 \pm 0,9\%$, снижением СРПВ на $9,8 \pm 0,7\%$, индекса ASI и AIX (на $8,6 \pm 0,5\%$ и в $1,3 \pm 0,5$ раза соответственно) без достоверной разницы в сравнении с аналогичными показателями, определенными после лечения зофеноприлом (30 мг/сут). Применение зофеноприла (15 мг/сут) в комбинации с фелодипином (10 мг/сут) при II ст. ХБП сопровождалось большей активностью вазопротективного действия, что проявлялось достоверным увеличением РТГ на $14,5 \pm 0,5\%$, повышением максимальной скорости нарастания артериального давления (мм рт. ст./сек) на $25,6 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), снижением индекса ASI и СРПВ на $13,4 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) и на $15,8 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) соответственно; индекс AIX уменьшился в $1,6 \pm 0,5$ раза ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у зофеноприла и фелодипина плеiotропных противовоспалительного, вазопротективного и органопротективного действий. Что напрямую обусловлено свойствами зофеноприла снижать продукцию ангиотензина II, следствием чего является уменьшение образования ЭТ-1, играющего центральную роль в нарушении метаболизма NO, усилении артериолоконстрикции, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции. Следует отметить, что ангиотензин II обладает свойствами индуцировать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, определяющих активность воспаления сосудистой стенки, прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Кроме того, важным свойством зофеноприла является наличие антиоксидантного эффекта, который вносит существенный вклад в потенцирование противовоспалительной и вазопротективной активности препарата [12]. Механизмы действия фелодипина включают увеличение продукции оксида азота, обладающего мощным противовоспалительным и эндотелиопротективным действиями; что приводит к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, торможение окисления липопротеидов низкой плотности, снижение экспрессии молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E селектина, определяющих развитие противовоспалительного и эндотелиопротективного эффектов [5]. При комбинированном применении препаратов происходит суммирование механизмов действия препаратов, что проявляется увеличением противовоспалительной, вазопротективной и органопротективной активности терапии.

Выводы.

1. При гипертоническом варианте ХГН повышено содержание в сыворотке крови цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), эндотелина-1, в большей степени при наличии II стадии ХБП.
2. У больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита имеют место нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся повышением жесткости (увеличение СРПВ), снижением эластичности (увеличение AIX, ASI), более выраженные при II стадии ХБП.
3. Достоверные корреляционные взаимосвязи имеют место между показателями цитокинового профиля, эндотелиальной функции и параметрами жесткости артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.
4. Зофеноприл и фелодипин обладают сопоставимыми по эффективности противовоспалительным, вазопротективным и органопротективными действиями у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита.
5. Применение зофеноприла в комбинации с фелодипином характеризуется увеличением корректирующего влияния на провоспалительную цитокинемию, уровень эндотелина-1 и нарушения упруго-эластических свойств артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Литература

1. Ващурина, Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Ващурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т4. – №3. – с. 171-181.
2. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. /С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Журнал “Сердечная недостаточность”. – т. 4., №2. – 2009. – С.95-98.
3. Кетлинский, С.А. Цитокины. / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // – СПб, 2008. – 552с.
4. Кисляк, О. А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова //Consilliummedicum. – 2009. – Т. 11. – №10. – с. 42-47.
5. Клинические преимущества и плеiotропные эффекты антагонистов кальция / Т. В. Адашева, В.С. Задонченко, Н. Ю. Тимофеева, Н. В. Данилова // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. – №4 – 2010. – с. 52-58.



6. Кобалава, Ж.Д. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллеваца // Кардиоваск. терапия и профилакт. – 2006. №5. – С.10-16.
7. Князева, Л. И. Динамика показателей цитокинового статуса, факторов роста и эластичности сосудистого русла у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / Л. И. Князева, Н. С. Мецерица, И. И. Горайнов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №2. – С.60-66.
8. Лукьянов, М. М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов // Сердце. – 2010. – №3(53), Т. 9. – С. 156-164.
9. Марков, Х. М. Оксидантный стресс и дисфункции эндотелина / Х. М. Марков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – №4. – С. 5-9.
10. Мартынов, С.А. Синдром артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом: дис. канд. мед. наук. / Мартынов С.А. 14.00.48 – Нефрология. – М, 2004. – 172 с.
11. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ХГН, современные возможности ее коррекции. / Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и др. // Тер. архив. – 2005. – №6. – с. 92-96.
12. Терещенко, С. Н. Место зифеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Все ли ингибиторы АПФ одинаково эффективны при остром инфаркте миокарда? / С. Н.Терещенко, И. В. Жиров // Сердце. – 2006. – т.5, №7. – с. 372-376.
13. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. / Смирнов А.В., Петришев Н.Н., Панина И.Ю. и др. // Тер. архив. – 2011. – №6. – с. 13-18.
14. Aerich, P. C., Behrmann I. et all. Principles of interlenkin [IL]-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem. J. – 2003. – v. 374. – p. 1-20.
15. Cheung, C.M. Epidemiology of renal dysfunction and patients' outcome in atherosclerotic renal occlusion / C.M. Cheung, J.R. Wright, A.D. Shurrab // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – P. 140-157.

ENDOTHELIN-1 LEVEL, IMMUNE STATUS PARAMETERS AND ARTERIAL VASCULATURE RIGIDITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

S.V. SVYDOVSKAYA¹

L.I. KNYAZEVA²

N.A. MYCHALEVSKAYA³

O.S. GALCHENKOVA²

¹⁾ *Belgorod Regional Clinical Hospital
Of Prelate Ioasaf*

²⁾ *Kursk State Medical University*

³⁾ *Kursk Regional Clinical Hospital*

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article contains the results of research of endothelin-1 (ET-1) level, as well as the evaluation of cytokine status parameters, vasculature rigidity and elasticity parameters in 96 patients with chronic kidney disease (CKD). Serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α were increased in patients with the 2nd stage of CKD. We found disturbances of vasculature rigidity in patients with various stages of CKD, such as the decrease of pulse wave transmission time, increase of augmentation and rigidity indices, as well as of pulse wave transmission velocity. Significant correlation relationships were determined between serum ET-1 levels, cytokine status parameters and arterial vasculature rigidity parameters. It was found out that felodipin and zofenopril had a pleiotropic corrective impact on cytokine status parameters and rigid-elastic vasculature properties in examined patients.

Key words: chronic kidney disease, hypertonic variant of chronic glomerulonephritis, vasculature rigidity, proinflammatory cytokines, felodipin, zofenopril.