

Связь дисфункции почек с состоянием эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

О. В. Макарычева*, И. Н. Магомедова, И. Л. Уразовская, Д. А. Виноградова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Изучено функциональное состояние эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с нарушенной и сохранной функцией почек. У 34 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST проведен тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычислялась по формуле MDRD. Нормальная функция почек (вычисленная СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) выявлена у 21 пациента, дисфункция почек (вычисленная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) – у 13 пациентов. Степень расширения плечевой артерии у пациентов с нормальной СКФ была достоверно больше, чем в группе пациентов со сниженной СКФ ($10,4 \pm 5,5\%$ и $6,2 \pm 3,4\%$ соответственно, $p=0,03$). Средняя СКФ у пациентов без эндотелиальной дисфункции (ЭЗВД $> 10\%$) оказалась достоверно выше, чем у пациентов с ЭЗВД $< 10\%$ ($77,1 \pm 13,1$ мл/мин/1,73 м² и $55,6 \pm 22,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p=0,02$). Выявлена достоверная прямая умеренная положительная корреляция между вычисленной СКФ и ЭЗВД ($r=0,414$, $p=0,016$).

Сделан вывод о наличии прямой связи между состоянием эндотелия и функцией почек у больных с острым инфарктом миокарда. Это можно рассматривать как один из механизмов, лежащих в основе связи дисфункции почек с риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, скорость клубочковой фильтрации.

We studied functional endothelial condition in patients with acute myocardial infarction with impaired and preserved renal function. In 34 patients with acute myocardial infarction associated with ST segment rise we carried out a test for endothelium- dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by MDRD formula. Normal renal function (calculated GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²) was observed in 21 patients, renal dysfunction (calculated GFR < 60 ml/min/1.73 m²) was observed in 13 patients. Brachial artery dilatation was significantly higher in patients with normal GFR than in patients with decreased GFR ($10.4 \pm 5.5\%$ and $6.2 \pm 3.4\%$, respectively, $p=0.03$). Mean GFR in patients with endothelial dysfunction (EDVD $> 10\%$) was significantly higher than in patients with EDVD $< 10\%$ (77.1 ± 13.1 ml/min/1.73 m² and 55.6 ± 22.8 ml/min/1.73 m², respectively, $p=0.02$). We observed statistically significant direct moderate positive correlation between calculated GFR and EDVD ($R = 0.414$, $p = 0.016$). We concluded that there is a direct connection between endothelium condition and renal function in patients with acute myocardial infarction. It can be regarded as one of underlying mechanisms of renal dysfunction connection with cardiovascular mortality risk.

Key words: endothelial dysfunction, myocardial infarction, glomerular filtration rate.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек, причем риск летального исхода от сердечно-сосудистой патологии превышает риск развития терминальной стадии почечной недостаточности [4]. В основе тесной взаимосвязи этих

двух патологий могут лежать некоторые общие патогенетические механизмы, например эндотелиальная дисфункция. Целью данной работы было изучение связи между функцией почек и состоянием эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

* E-mail: ovmakarycheva@yandex.ru

Материал и методы

В исследование были включены 34 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. Диагноз «инфаркт» был поставлен на основании наличия типичных ишемических симптомов, сопровождавшихся стойким подъемом сегмента *ST* на ЭКГ в двух и более смежных отведениях и повышения уровня кардиоспецифических маркеров (МВ-КФК, Т-тропонина). В исследование не включали пациентов, получавших пролонгированные нитраты в течение 24 ч до поступления.

Изучение функционального состояния эндотелия проводилось с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии [1, 3]. Использовались ультразвуковые аппараты SONOS 5500 и LOGIC, датчики широкого спектра и высокого разрешения. Тест ЭЗВД выполнялся при поступлении пациента в клинику. В тех случаях, когда пациенту проводилась внутривенная инфузия нитроглицерина, тест осуществлялся не ранее чем через 1 ч после ее остановки.

Функция почек оценивалась на основании вычисленной скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD [5]. Креатинин крови определялся при поступлении на биохимическом анализаторе BT 3000 PLUS.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Статистика 6.0», а также стандартного пакета EXCEL 7.0. Сравнение различных характеристик в группах проводилось с использованием теста χ^2 . Статистически значимой считали величину $p \leq 0,05$.

Результаты

В зависимости от вычисленной СКФ пациенты были распределены на две группы. В первую группу включен 21 пациент с нормальной функцией почек (вычисленная СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²). Во вторую группу включены 13 пациентов с дисфункцией почек (вычисленная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и наличию артериальной гипертензии. Во 2-й группе несколько чаще встречался сахарный диабет, однако эти различия не достигли статистически значимых величин (табл. 1).

При проведении теста ЭЗВД степень расширения плечевой артерии у пациентов с нормальной СКФ была достоверно больше, чем в группе пациентов со сниженной СКФ ($10,4 \pm 5,5$ и $6,2 \pm 3,4\%$ соответственно, $p = 0,03$).

В дальнейшем пациенты были распределены на две группы в зависимости от степени ЭЗВД. ЭЗВД, равная или превышающая 10%, выявлена у 12 пациентов, включенных в исследование. Ни у одного из этих больных не отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Средняя СКФ в этой группе оказалась достоверно выше, чем у пациентов с ЭЗВД менее 10% (табл. 2). У всех пациентов с почечной дисфункцией выявлено снижение ЭЗВД менее 10%.

При оценке корреляции по Spearman между вычисленной СКФ и ЭЗВД выявлена достоверная прямая умеренная положительная корреляция ($r = 0,414$; $p = 0,016$) (см. рисунок).

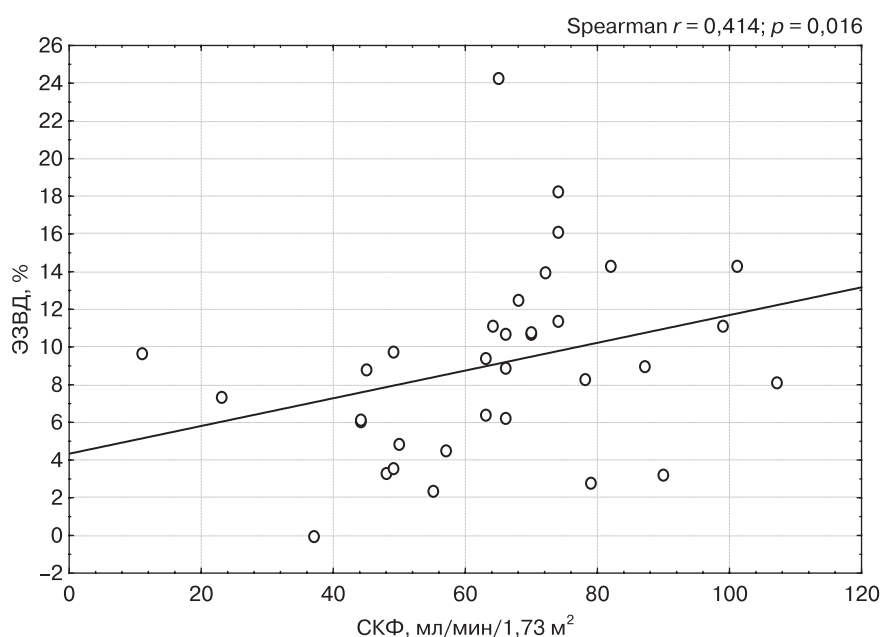
Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Характеристика больных	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 13)	p
Возраст, годы	56,9	60,8	NS
Число мужчин/женщин	18/3	10/3	NS
Артериальная гипертензия	17 (80,9%)	11 (84,6%)	NS
Сахарный диабет	6 (28,6%)	6 (46,2%)	0,066

Зависимость вычисленной СКФ от результатов теста ЭЗВД у пациентов с острым инфарктом миокарда

Характеристика больных	ЭЗВД \geq 10% (n = 12)	ЭЗВД<10% (n = 22)	p
Возраст, годы	56,3	59,1	NS
Число мужчин/женщин	11/1	12/5	NS
СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м ²	12 (100%)	9 (40,9%)	0,05
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	0 (0%)	13 (59,1%)	
СКФ (средние показатели), мл/мин/1,73 м ²	77,1 \pm 13,1	55,6 \pm 22,8	0,02



Взаимосвязь СКФ и ЭЗВД у больных с острым инфарктом миокарда

Обсуждение

Известно, что дисфункция почек является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Показано также, что у больных с острым коронарным синдромом нарушение функции почек является значимым предиктором смертности. Причины столь тесной взаимосвязи находятся в стадии изучения.

В настоящей работе мы оценивали функцию эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с нарушенной и сохранной функцией почек с помощью теста ЭЗВД. Как известно, степень расширения плечевой артерии при проведении теста ЭЗВД коррелирует со способностью эндо-

телия выделять NO под влиянием напряжения сдвига. Экспериментальные данные, полученные Y. Ozawa, K. Hayashi и соавт., продемонстрировали преобладающую роль NO по сравнению с другими эндотелиальными факторами в регуляции базального сосудистого тонуса и ацетилхолин-индуцированной вазодилатации в микрососудистом русле почек, причем вклад NO тем больше, чем меньше калибр артерии [7]. По нашим данным, имеет место прямая положительная корреляция между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и функцией почек, оцениваемой по вычисленной СКФ. Показатели ЭЗВД оказались ниже у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, причем

ни у одного из пациентов с нарушенной функцией почек не отмечалось адекватной эндотелий-зависимой вазодилатации.

Согласно полученным результатам, имеет место прямая связь между состоянием эндотелия и функцией почек у больных с острым инфарктом миокарда. Это можно рассматривать, как один из механизмов, лежащих в основе связи дисфункции почек с риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако остается вопрос, что же первично. Есть две гипотезы: можно предположить, что нарушение функции эндотелия, в том числе и эндотелия клубочков, приводит как к атеросклерозу и сердечно-сосудистой патологии, так и к снижению скорости клубочковой фильтрации, или первична дисфункция почек, которая и является причиной эндотелиальной дисфункции и дальнейших сердечно-сосудистых осложнений.

Имеются данные, подтверждающие обе гипотезы. Так, показано, что повреждение эндотелия приносящих артериол и клубочков является одним из основных механизмов развития диабетической нефропатии [2], поражения почек при артериальной гипертензии [9]. В то же время, E. Linden и соавт. показали, что накопление конечных продуктов гликирования, наблюдаемое у больных с хронической болезнью почек, приводит к прямому ингибированию NO-синтазы и соответственно к эндотелиальной дисфункции [6]. Сниженная функция почек ассоциирована с повышением уровня факторов воспаления. Так, M. Shlipak и соавт. изучали взаимосвязь почечной недостаточности с факторами воспаления и тромбоза. Уровни С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, фактора VIIc, фактора VIIIc, D-димеров, плазмин-антиплазминового комплекса оказались достоверно выше в группе пациентов с почечной недостаточностью [8]. В экспериментальной работе Y. Zuo и соавт. выявили, что при почечной недостаточности происходит

резкое накопление холестерина в макрофагах за счет активации нуклеарного фактора κВ и подавления ABCA1-транспортера [10]. Эти изменения могут приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Таким образом, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, является дисфункция почек причиной или следствием эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Л и т е р а т у р а

1. *Иванова, О. В.* Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О. В. Иванова, Т. В. Балахонова, Г. Н. Соболева и др. // Кардиология. — 1997. — № 37 (7). — С. 41–45.
2. *Cha, D. R.* Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy / D. R. Cha, N. H. Kim, J. W. Yoon et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 77. — P. S104–112 (Suppl.).
3. *Coretti, M.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial – dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. Coretti, T. Anderson, E. Benjamin et al. // Amer. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 257–265.
4. *Go, A.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. Go, G. Chertow, D. Fan // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1296–1305.
5. *Kidney Disease Quality Outcomes Initiative.* Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. S1–S266 (Suppl. 1).
6. *Linden, E.* Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Results from Advanced Glycation End Products (AGE)-Mediated Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase through RAGE Activation / E. Linden, W. Cai, J. C. He et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — P. 691–698.
7. *Ozawa, Y.* Distinct role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor in renal microcirculation. Studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney / Y. Ozawa, K. Hayashi, T. Nagahama et al. // Nephron. — 2002. — Vol. 92, № 4. — P. 905–913.
8. *Shlipak, M.* Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons With Renal Insufficiency / M. Shlipak, L. Fried, C. Crump // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 87.

9. Zoccali, C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension / C. Zoccali // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, № 4. — P. S61–63 (Suppl. 2).
10. Zuo, Y. Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1/ Y. Zuo, P. Yancey, I. Castro et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 1277–1282.

Поступила 19.11.2009

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.13-004.6:575

Патогенетические пути развития атеросклероза. Роль транскрипционного фактора AP-1

М. К. Саркисова*¹, В. В. Соболев², Э. С. Пирузян², Е. З. Голухова¹, Л. А. Бокерия¹

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, ²Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

Атеросклероз и его наиболее распространенные осложнения, такие как инфаркт и инсульт, продолжают оставаться основной причиной заболеваемости и смертности во всех странах мира, особенно в России. Методы лечения осложнений атеросклероза, как медикаментозные, так и хирургические, являются симптоматическими. Исследование материала атеросклеротических бляшек на генетическом уровне позволит приблизиться к пониманию механизмов развития патологических процессов и в дальнейшем разработать лекарственные препараты, воздействующие на звенья процесса. В работах, опубликованных в последние три года, было приведено много фактов, свидетельствующих о значении AP-1 транскрипционного комплекса в процессах, происходящих в тканях при воздействии экстремальных условий. Так возникла идея изучения системы AP-1 в патогенезе развития атеросклероза. Изучение экспрессии данного фактора позволит понять роль транскрипционной системы в патогенезе развития данного заболевания. Дальнейшие исследования на молекулярном уровне будут способствовать разработке точных алгоритмов для развития фармакотерапевтических воздействий на патогенетические звенья атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез атеросклероза, генетические факторы, транскрипционный фактор AP-1.

Atherosclerosis and its complications as infarction and apoplectic attack are going to be the main cause of mortality in the whole world, especially in Russia. Pharmacological and surgical treatment of atherosclerosis is symptomatic. The explanations of the pathogenesis could be given by genetic researches. The researching of AP-1 system transcription factors may give us the understanding of transcription system role in the disease pathogenesis. Further molecular researches will promote for pharmaceutical protocol development.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis of atherosclerosis, genetic factors, transcription factor AP-1.

Эпидемиология и патогенез атеросклероза

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда и инсульт) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности во многих странах мира. В России инфаркт миокарда и ин-

сульт, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимают первое место среди причин смертности, которая составляет 1 млн человек в год (более 700 человек на 100 тыс. населения), что в 2 раза выше, чем в странах бывшего соцлагеря и в 3 раза выше, чем в Западной Европе и США [32].

* E-mail: marina_sarkisova@mail.ru