

respiratory distress syndrome (RDS) who were treated with mechanical ventilation (MV). Within the first three days of life, before extubation infants were randomized into two groups: non-invasive ventilation (NV) ($n = 19$) and continuous positive airway pressure (CPAP) ($n = 18$). The third group included 10 infants ventilated longer than three days (comparison group). The levels of interleukins in blood serum were measured by ELISA on the 3rd and on the 14th day of life. Mortality, incidences of bronchopulmonary dysplasia (BPD), as well as duration of MV, noninvasive respiratory support (NRS), and oxygen therapy were compared in the groups. No differences were observed between the NV and CPAP groups in the duration of MV and NRS. Infants from the comparison group needed longer MV with higher ventilation settings. There were no statistically significant differences between the levels of IL-6 and IL-8 in the groups on the 3rd and on the 14th day of life. However, statistically significant reduction of IL-6 concentrations was observed in the NV group on the 14th day of life compared to the initial ones ($P < 0.01$). Longer duration of MV ($r_s = 0.3$; $P < 0.05$), death ($r_s = 0.3$; $P < 0.05$), BPD or death ($r_s = 0.34$; $P < 0.05$) were associated with higher IL-6 levels on the 3rd day of life. Longer duration of NRS support ($r_s = 0.5$; $P < 0.05$), longer neonatal intensive care unit stay ($r_s = 0.44$; $P < 0.05$), BPD or death ($r_s = 0.33$; $P < 0.05$), and moderate BPD ($r_s = 0.35$; $P < 0.05$) were associated with higher IL-6 levels on the 14th day of life. Levels of IL-8 assessed on the third and 14th days of life did not correlate with duration of respiratory support, incidence of BPD or mortality. Non-invasive ventilation is associated with statistically significant reduction of serum IL-6 levels in preterm infants as opposed to CPAP. Moderate BPD was associated with higher IL-6 levels on the 14th day of life. Therefore non-invasive ventilation may be considered a safer respiratory support method in comparison with CPAP.

Key words: interleukins, non-invasive ventilation, continuous positive airway pressure, respiratory distress syndrome, infants with very low birth weight.

УДК 616.61–008.6–06–07:577.112

Поступила 20.09.2015

В. А. ВИЗИР, А. С. САДОМОВ, Е. Г. ОВСКАЯ

ВАСКУЛЯРНЫЙ КОНТИНУУМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ФОКУС НА ОСТЕОПОНТИН

Запорожский медицинский университет

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена среди общей популяции и характеризуется снижением качества жизни и высокой летальностью вследствие поражения сердечно-сосудистой системы. Мы изучали роль плазменной фракции остеопонтина (ОП) в развитии сосудистой кальцификации (СК) и прогрессирования васкулярного ремоделирования, а также взаимосвязь между ОП и костно-минеральными нарушениями у больных с дидиализными стадиями ХБП. Больным с ХБП III, IV и V стадии (52 чел.) проведено общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), определение сывороточных уровней общего кальция и фосфора, расчёт фосфорно-кальциевого продукта, иммуноферментное определение интактного паратгормона (iPTH) и ОП. Оценивали толщину интима-медиального сегмента (ТИМС), индексы резистивности (RI) и пульсации (PI) общей сонной артерии, а также распространённость кальцификации брюшного отдела аорты (БОА) по данным латеральной рентгенографии (в миллиметрах). Установлено, что с прогрессированием ХБП наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически значимого увеличения уровня сывороточного фосфата, фосфорно-кальциевого продукта и iPTH, а также достоверное увеличение концентрации плазменного ОП. Ухудшение функции почек сопровождается углублением процессов сосудистого ремоделирования в виде увеличения ТИМС, RI и уменьшения PI. Выявлена прямая положительная взаимосвязь между уровнем ОП и длиной кальцификации БОА ($r = +0,35$; $P < 0,05$), фосфатемией ($r = +0,32$; $P < 0,05$), iPTH ($r = +0,49$; $P < 0,05$) и ТИМС ($r = +0,37$; $P < 0,05$). Проведённый статистический анализ свидетельствует о возможной ключевой роли ОП в развитии сосудистой кальцификации и структурной перестройке сосудов на дидиализных стадиях ХБС.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, толщина интима-медиального сегмента, сосудистая кальцификация, остеопонтин.

Вступление. В последнее время значительно увеличилось количество больных с хронической болезнью почек (ХБП) [5, 7]. Известно, что её распространённость в общей популяции составляет около 10 %, достигая 20 % у лиц пожилого возраста и больных сахарным диабетом [6]. В Украине в 2012 г. зарегистрировано 490 234 больных с ХБП с явной тенденцией к увеличению их количества на 22 % за 2008–2011 гг. [5, 7]. Эпидемиологические исследования показали ухудшение долгосрочного прогноза, качества жизни, высокую летальность в популяции больных с ХБП вследствие кардиоваскулярных заболеваний [10]. Поражение сердечно-сосудистой системы при ХБП мультифакториально, но в его развитии выделяют два принципиально важных механизма: артериальную кальцификацию и васкулярное ремоделирование. Известно, что сосудистая кальцификация (СК) как один из компонентов костно-минеральных нарушений способствует повышению общей и кардиоваскулярной летальности у больных с ХБП [11, 14, 23]. Исследованиями последних лет показано, что при ХБП развитие СК ассоциировано с гиперкальциемией, гиперфосфатемией [17, 20], адинамической болезнью кости и вторичным гиперпаратиреозом [20, 21]. При этом изучение патогенетических механизмов СК и поиск новых её маркеров продолжаются [2, 8].

Доказано, что при ХБП триггерами макрососудистого ремоделирования является ряд факторов: артериальная гипертензия, гипергидратация, дислипидемия, синдром нарушения пищеварения, оксидативный стресс, воспаление и анемия [3, 19]. При этом установлено, что костные клетки принимают непосредственное участие в патологических изменениях функции и структуры сосудов вследствие эктопического остеогенеза [13, 14] с участием специфических костных протеинов, экспрессирующихся в стенке сосудов [4]. В связи с этим представляет интерес остеооптин (ОП), костный сиалопротеин, главный неколлагеновый матриксный белок костей, который экспрессируется в минерализованных тканях. Синтезируется ОП фибро-, остеобластами, неисчерченными (гладко-мышечными) и эндотелиальными клетками [18, 22]. Известно, что концентрация ОП увеличивается со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и прямо коррелирует с уровнем сывороточного креатинина и асимметричного диметиларгинина [15, 16, 23]. При этом окончательная роль ОП в процессах сосудистого ремоделирования не выяснена. Предполагают, что стимуляция экспрессии ОП в интиме и медиі происходит под действием ангиотензина II (АТ II), альдостерона и провоспалительных цитокинов [1, 12, 23]. Показывают, что ОП обуславливает пролиферацию неисчерченных (гладких) мышечных клеток и деградацию эластичной мембраны как начальной стадии сосудистого ремоделирования. Имеются данные об участии ОП в гипертрофии медиі артериол клубочка почек и сосудов петли Генле, а также пролиферации мезангиоцитов, что ассоциируется с прогрессированием канальцевой дисфункции и нефроангиосклерозом у больных с ХБП [24].

Таким образом, ОП является перспективным для изучения маркером, который принимает участие в процессах сосудистой перестройки [1], а его вклад в развитие сосудистого кальциноза при ХБП достаточно неоднозначен [9], до настоящего времени окончательно не установлен и продолжается изучаться.

Цель исследования – изучение роли плазменной фракции ОП в развитии кальцификации брюшного отдела аорты и прогрессировании сосудистого ремоделирования, а также взаимосвязи между концентрацией ОП и костно-минеральными нарушениями у больных с додиализными стадиями ХБП.

Материалы и методы. Обследовано 52 больных с додиализными стадиями ХБП (III, IV, V), которые находились на лечении в КУ «Городская больница № 7» (Запорожье) с 2010 по 2013 г. и 20 практически здоровых. Критерии включения в исследование: ХБП в анамнезе, возраст 18–70 лет, согласие на участие в исследовании; критерии исключения: сахарный диабет, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, стабильная стенокардия напряжения, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, острые инфекционные процессы любой этиологии, диагностированные в течение последних 3 мес, уровень С-реактивного белка > 5 мг/л и онкологические

заболевания. Диагноз «хроническая болезнь почек» и её стадия были установлены согласно рекомендациям KDIGO [14] по уровню СКФ по формуле Кокрофта – Голта [10].

Всем исследуемым проведено общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), определение сывороточных уровней общего кальция (Са) и фосфора (Р), расчёт фосфорно-кальциевого продукта (произведение общего кальция и сывороточного фосфата; $Ca \times P$, ммоль²/л²), иммуноферментное определение уровня интактного паратгормона (iPTH) и ОП плазмы крови с использованием наборов «DRG Diagnostics» (Германия) и «EnzoLifeSciences» (США) и анализатора SIRIO S (Италия), дуплексная импульсно-волновая доплерография общих сонных артерий (ОСА) с использованием диагностического аппарата ультразвуковой диагностики My Lab 50X «ESAOTE» (Италия) для определения толщины интима-медиального сегмента (ТИМС), индекса резистивности (RI) и индекса пульсации (PI). Для визуализации кальцификации брюшного отдела аорты (БОА) проведена латеральная поясничная рентгенография (РГ) с использованием аппарата «EDR-750» и рентгеновской плёнки «Kodak». На рентгенограммах поясничного отдела была измерена суммарная длина кальцинатов БОА (в миллиметрах).

Результаты исследований были статистически обработаны с помощью параметрических (*t*-тест для выборок с несвязанными вариантами) и непараметрических (метод Манна – Уитни) методов. Разницу считали достоверной при достигнутом уровне достоверности $P < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm S$) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25–75 %) при ненормальном распределении. Степень взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона (*r*) или Спирмана (*R*). Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, основываясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнениях при проведении простой регрессии, использовали множественный регрессионный анализ. Цифровые данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью прикладных компьютерных программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 и стандартной версии SPSS 16.0 (США).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц

Показатель	ХБП, стадия			Группа контроля, n=20
	III (n = 17)	IV (n = 17)	V (n = 18)	
Мужчины, абс. ед. (%)	12 (70,59)	10 (58,82)	11 (61,11)	11 (55)
Женщины, абс. ед. (%)	5 (29,41)	7 (41,18)	7 (38,89)	9 (45)
Возраст, лет	51,2 ± 21,5*	49,2 ± 13,9	50,9 ± 16,4	48,2 ± 5,7
Продолжительность АГ, лет	3,87 ± 2,43 [§] &	6,14 ± 2,37 [§]	8,23 ± 3,09 [§]	–
СКФ, мл/мин	50,1 ± 8,6 [§] &	22,2 ± 4,0 [§] &	11,6 ± 2,2 [§]	93,22 ± 5,60 [§] &
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,3*	5,2 ± 1,4*	5,0 ± 1,2*	4,2 ± 1,3 [§] &
Гемоглобин, г/л	141,8 ± 11,8 [§] &	119,2 ± 12,9 [§] *	85,3 ± 8,0 [§]	137,2 ± 12,5 [§] &
АД _с , мм рт. ст.	146,3 ± 24,3 [§] &	172,16 ± 28,10 [§] *	172,1 ± 27,3 [§]	114,2 ± 12,3 [§] &
АД _д , мм рт. ст.	89,02 ± 22,20 [§] &	84,56 ± 12,30 [§] *	101,2 ± 13,2 [§]	73,4 ± 7,2 [§] &
АД _п , мм рт. ст.	56,12 ± 13,20 [§] &	86,27 ± 13,10 [§] *	76,23 ± 12,90 [§]	40,8 ± 5,3 [§] &

* Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля ($P < 0,05$).

[§] Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии ($P < 0,05$).

[§] Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии ($P < 0,05$).

[§] Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии ($P < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с додиализными стадиями ХБП выявлены хронический гломерулонефрит (34 %), гипертоническая болезнь (35 %), мочекаменная болезнь (17 %), подагрическая нефропатия (6 %), аномалия развития мочевой системы (4 %) и поликистоз почек (4 %).

ХБП III стадии наблюдали у 17 больных, IV стадии – у 17, V стадии – у 18. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости исследуемых групп по возрасту и полу (табл. 1).

Наиболее продолжительной АГ была у больных с ХБП V стадии. По уровню общего холестерина группы больных практически не различались. Анемия прогрессировала с ухудшением функции почек, наиболее низкий уровень гемоглобина отмечали в группе ХБП V стадии. Систолическое АД (АД_с) было максимальным у больных с ХБП IV и V стадии, самым низким – при ХБП III стадии. Диастолическое АД (АД_д) в группе ХБП V стадии на 13,7 (P < 0,05) и 19,6 % (P < 0,05) превышало аналогичный показатель в группе больных с ХБП III и IV стадии соответственно. Самое высокое пульсовое АД (АД_п) наблюдали в группе больных с ХБП IV стадии, которое превышало на 53,7 (P < 0,05) и 13,2 % (P < 0,05) значение в группе ХБП III и V стадии соответственно.

При изучении показателей сосудистого ремоделирования (табл. 2) выявлено, что самый высокий показатель RI был в группе больных с ХБП III стадии и статистически достоверно на 6,8 и 19,7 % превышал аналогичный показатель в группах ХБП IV и V стадий соответственно. Установлено, что с прогрессированием заболевания RI повышается. Самое низкое значение RI оказалось в группе ХБП III стадии (0,57 усл. ед. ± 0,15 усл. ед.), максимальным – в группе больных с ХБП V стадии, при этом достоверно превышая на 33,3 и 8,6 % аналогичный показатель в группах ХБП III и IV стадий соответственно. При ХБП IV стадии RI был достоверно выше на 22,8 %, чем в группе ХБП III стадии. Выявлено, что ТИМС в группе больных с ХБП V стадии была максимальной (1,08 мм ± 0,23 мм), на 30,1 и 18,7 % превышала аналогичный показатель в группах больных с ХБП III и IV стадии. В группе ХБП IV стадии ТИМС была на 9,6 % выше, чем в группе ХБП III стадии.

Таблица 2. Показатели васкулярного ремоделирования у обследуемых лиц (M ± m)

Показатель	ХБП, стадия			Группа контроля, n = 20
	III (n = 17)	IV (n = 17)	V (n = 18)	
PI, у.о.	1,58 ± 0,23* ^s	1,48 ± 0,20* [#]	1,32 ± 0,22* ^{#s}	1,56 ± 0,22* ^{s&}
RI, у.о.	0,57 ± 0,15* ^s	0,70 ± 0,13* [#]	0,76 ± 0,16* ^{#s}	0,47 ± 0,19* ^{s&}
ТИМС, мм	0,83 ± 0,18* ^{s&}	0,91 ± 0,24* ^{#&}	1,08 ± 0,23* ^{#s}	0,54 ± 0,21* ^{s&}

*Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля (P < 0,05).

[#] Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии (P < 0,05).

^s Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии (P < 0,05).

[&] Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии (P < 0,05).

При изучении костно-минеральных нарушений также выявлено ухудшение их показателей с прогрессированием ХБП (табл. 3). По уровню кальция крови существенных различий в группах исследуемых не отмечено. Гиперфосфатемия усугублялась от III до V стадии заболевания и достигала максимальных значений при ХБП V стадии. Так, уровень сывороточного фосфата в группе больных с ХБП V стадии статистически достоверно превышал на 53,8 и 33,3 % аналогичный показатель в группах ХБП III и IV стадий. При изучении фосфорно-кальциевого производного наблюдалась тенденция, аналогичная фосфатемии: повышение показателя Са×Р с ухудшением функции почек. Концентрация iPTH в группе больных с ХБП V стадии была в 14,2 (P < 0,001) и в 4,3 (P < 0,05) раза выше, чем в группах ХБП III и IV стадии соответственно. При этом iPTH в группе больных

с IV стадией был в 3,3 ($P < 0,05$) раза выше, чем аналогичный показатель при ХБП III стадии.

Выявлено, что концентрация ОП в плазме крови повышается с прогрессированием ухудшения функции почек. В группе больных с ХБП IV и V стадий уровень ОП оказался достоверно в 2,2 и 2,5 раза выше, чем в группе с ХБП III стадии, а в группах ХБП IV и V стадий был сравним.

Таблица 3. Показатели костно-минерального обмена и уровень остеоопонтина

Показатель	ХБП, стадия			Группа контро- ля ($n = 20$)
	III ($n = 17$)	IV ($n = 17$)	V ($n = 18$)	
Общий кальций, ммоль/л	$2,2 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1$
Фосфор, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3^{s\&}$	$1,5 \pm 0,2^{*\#}$	$2,0 \pm 0,3^{*\#\&}$	$1,2 \pm 0,4^{s\&}$
Ca×P, ммоль ² /л ²	$2,9 \pm 0,5^{*\&}$	$3,2 \pm 0,6^{*\#\&}$	$3,8 \pm 0,7^{*\#\&}$	$3,4 \pm 0,6^{*\#\&}$
iПТГ, пг/мл	39,9 (27,3 : 51,9) ^{*s&}	133,6 (97,5 : 200,6) ^{*#\&}	567,9 (306,9 : 735,9) ^{*#\&}	28,5 (17,2 : 41,7) ^{&\#\&}
ОП, нг/мл	41,4 (17,9 : 146,8) ^{*s&}	92,2 (51,9 : 174,9) ^{*#\&}	101,7 (55,8 : 132,4) ^{*#\&}	64,0 (49 : 78,4) ^{s#\&}

* Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля ($P < 0,05$).

Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии ($P < 0,05$).

s Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии ($P < 0,05$).

& Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии ($P < 0,05$).

Кальцификация брюшного отдела аорты, по данным рентгенографии, в группах больных с ХБП IV и V стадий была сопоставима и достоверно отличалась от группы лиц с ХБП III стадии (табл. 4).

Таблица 4. Сосудистая кальцификация в зависимости от стадии хронической болезни почек

Показатель	ХБП, стадия		
	III ($n = 17$)	IV ($n = 17$)	V ($n = 18$)
Сосудистая кальци- фикация БОА, мм	0 (0 : 16) ^{s&}	6 (0 : 23) [#]	5,5 (0 : 21) [#]

Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии ($P < 0,05$).

s Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии ($P < 0,05$).

& Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии ($P < 0,05$).

Для оценки роли ОП в процессах костно-минеральных нарушений в виде кальцификации БОА, а также в сосудистом ремоделировании, был использован корреляционный анализ и регрессионный, с помощью которого разработаны модели зависимости изучаемых показателей между собой.

В табл. 5 приведены результаты корреляционного анализа, при котором была обнаружена связь между концентрацией ОП и ТИМС ОСА ($r = +0,37$; $P < 0,05$), СК брюшной аорты ($r = +0,35$; $P < 0,05$), уровнем сывороточного фосфата ($r = +0,32$; $P < 0,05$) и iПТГ ($r = 0,49$; $P < 0,05$). Сосудистая кальцификация, в свою очередь, положительно коррелировала с ТИМС ОСА ($r = + 0,54$; $P < 0,05$).

Регрессионный анализ позволил построить следующие модели зависимости изучаемых показателей.

Таблица 5. Корреляционная матрица взаимосвязей между изучаемыми показателями

Показатели	СК	ТИМС ОСА	Нь	Общий холесте- рин	Са	Р	Са×Р	іПТГ	ОП
СК	<i>r</i> 1								
ТИМС ОСА	<i>r</i> +0,54*	1							
Нь	<i>r</i> 0,07	-0,05	1						
Холестерин	<i>r</i> 0,08	-0,04	-0,09	1					
Са	<i>r</i> +0,35*	0,35	0,01	0,05	1				
Р	<i>r</i> +0,51*	+0,36*	0,02	0,08	0,4	1			
Са×Р	<i>r</i> +0,73*	+0,23*	0,02	0,08	0,60*	0,88*	1		
іПТГ	<i>r</i> 0,1	+0,41*	+0,38*	-0,05	0,13	0,47	0,37	1	
ОП	<i>r</i> +0,35*	+0,37*	-0,1	0,07	-0,05	+0,32*	+0,11*	+0,49*	1

*Статистически достоверная корреляционная взаимосвязь ($P < 0,05$).

Так, модель зависимости стадии ХБП от исследуемых показателей имеет следующий вид:

$$C_i = 3,4 + 0,006 \cdot ОП_i + 0,001 \cdot іПТГ_i, \quad (1)$$

где C_i – стадия ХБП; $ОП_i$ – уровень остеооптина i -го больного; $іПТГ_i$ – уровень $іПТГ$ i -го больного; $i = 1...N$, N – количество больных.

Модель (1) по коэффициенту детерминации ($R^2 = 0,63$) описывает 63 % входных данных, поэтому является качественной. Так как расчётное значение критерия Фишера ($F_{\text{розрах}} = 88,7$) больше, чем критическое ($F_{\text{крит}}(0,05;2;105) = 3,08$), следовательно, можно сделать вывод, что модель с вероятностью 95 % является статистически достоверной. Фактические и модельные значения стадии ХБП изображены на рис. 1.

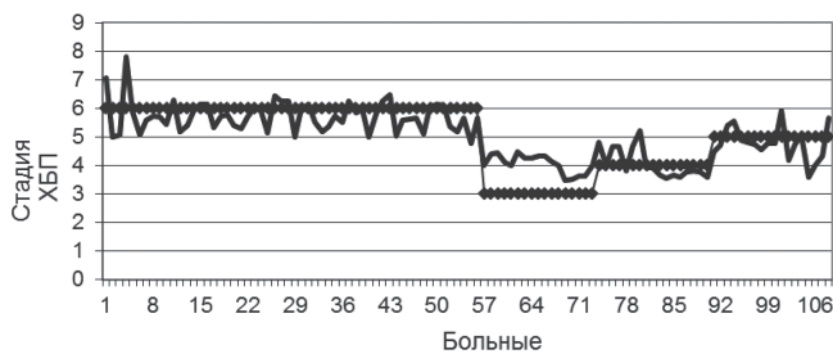


Рис. 1. Фактические и модельные значения стадии хронической болезни почек:
 —◆— фактическое значение; — модельное значение

Модель зависимости ТИМС у больных с ХБП от исследуемых факторов имеет следующий вид:

$$ТИМС_i = 1,21 - 0,21 \cdot Са_i + 0,0007 \cdot ОП_i + 0,0002 \cdot іПТГ_i + 0,003 \cdot R_i, \quad (2)$$

где $ТИМС_i$ – ТИМС i -го больного; $Са_i$ – общий кальций i -го больного; $ОП_i$ – уровень остеооптина i -го больного; $іПТГ_i$ – уровень $іПТГ$ i -го больного; R_i – кальцификация БОА i -го больного; $i = 1...N$, N – количество больных.

Качество модели невысокое, так как $R^2 = 0,39$, но модель (2) – статистически достоверна с вероятностью 95 % ($F_{\text{розрах}} = 16,2$). Расчётное значение критерия Фишера больше критического ($F_{\text{крит}}(0,05;4;103) = 2,46$).

Фактические и модельные значения ТИМС у больных с ХБП изображены на рис. 2.

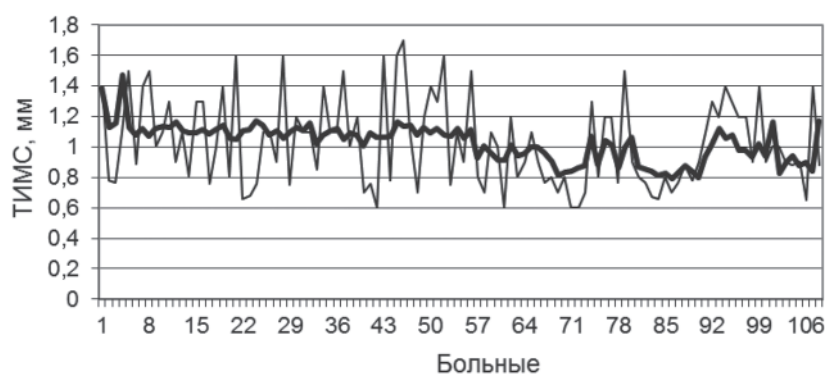


Рис. 2. Фактические и модельные значения толщины интима-медиаляльного сегмента у больных с хронической болезнью почек:

— фактическое значение; — модельное значение

Модель зависимости плазменной концентрации ОП у больных с ХБП имеет следующий вид:

$$ОП_i = -109,0 + 54,95 \cdot C_i + 54,79 \cdot ТИМС_i, \quad (3)$$

где $ОП_i$ — уровень ОП i -го больного; C_i — стадия ХБП i -го больного; $ТИМС_i$ — ТИМС i -го больного; $i = 1 \dots N$, N — количество больных.

Модель (3) качественная ($R^2 = 0,54$) и с вероятностью 95 % статистически достоверна ($F_{\text{розрах}} = 61,3 > F_{\text{крит}}(0,05; 2; 105) = 3,08$).

Фактические и модельные значения уровня ОП у больных с ХБП изображены на рис. 3.

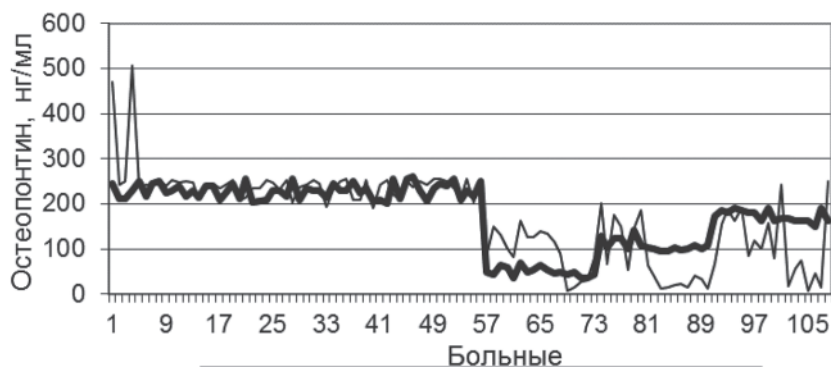


Рис. 3. Фактические и модельные значения уровня остеопонтинина у больных с хронической болезнью почек:

— фактическое значение; — модельное значение

Таким образом, выявленные прямые корреляционные связи между уровнем ОП и ТИМС ОСА, кальцификацией БОА, сывороточным фосфатом и паратгормоном, установленная с помощью регрессионного анализа прямая зависимость плазменной фракции ОП от стадии ХБП могут свидетельствовать о возможной ключевой роли ОП в развитии СК и сосудистом ремоделировании у больных с додиализными стадиями ХБП.

Выводы. 1. С прогрессированием ХБП наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически достоверного увеличения уров-

ней сывороточного фосфата, фосфорно-кальциевого продукта и интактного паратгормона, а также достоверное увеличение концентрации плазменного ОП. 2. Снижение СКФ при ХБП сопровождается углублением процессов сосудистого ремоделирования в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа, индекса резистивности и уменьшения индекса пульсации. 3. Установлена прямая положительная взаимосвязь между уровнем ОП и длиной кальцификации БОА ($r = +0,35$; $P < 0,05$), фосфатемией ($r = +0,32$; $P < 0,05$), паратгормоном ($r = +0,49$; $P < 0,05$) и толщиной интима-медиа сегмента ($r = +0,37$; $P < 0,05$). 4. Результаты статистического анализа свидетельствуют о возможной ключевой роли ОП в развитии сосудистой кальцификации и структурной перестройке сосудов на додиализных стадиях ХБП.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Візір В. А., Березін О. Є.* Остеопонтин як новий біологічний маркер кардіоваскулярного ремоделювання // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – Вип. 27–28, № 1–2. – С. 42–47.
2. *Волков М. М., Смирнов А. В.* Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы // Нефрология. – 2010. – № 14. – С. 37–45.
3. *Гусева С. А., Гончаров Я. П.* Анемии при хронической почечной недостаточности. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
4. *Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П.* Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // Нефрология и диализ. – 2009. – Вып. 11, № 4. – С. 276–291.
5. *Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С.* Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю 2009–2012, що робити далі? [Електронний ресурс] // Укр. журн. нефрології і діалізу. – 2013. – Вип. 39, № 3. – Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/pages/view/170>.
6. *Котанко П.* Причины и последствия гиперактивности симпатической нервной системы при хронических заболеваниях почек [Электронный ресурс] // Обзоры клинич. кардиологии. – 2008. – № 16. – Режим доступу: <http://www.cardiosite.ru/info.aspx?rubricid=85>.
7. *Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; ДУ «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник.* – К., 2013. – 89 с.
8. *Adragao T., Pires A., Birne R. et al.* A plain X-ray vascular calci cation score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 997–1002.
9. *Choi S. T., Kim J. H., Kang E. J., Lee S. W.* Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47, N 12. – P. 1775–1779.
10. *Fang Wei, Yang Xiao, Bargman Joanne M. et al.* Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing peritoneal dialysis // *Perit Dial Int.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 163–170.
11. *Floege J., Kim J., Ireland E. et al.* iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1948–1955.
12. *Grau J. B., Poggio P., Sainger R. et al.* Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease // *Ann. Thoracic Surg.* – 2012. – Vol. 93, N 1. – P. 79–86.
13. *Lee J. S., Basalyga D. M., Simionescu A. et al.* Elastin calcification in the rat subdermal model is accompanied by up-regulation of degradative and osteogenic cellular responses // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168. – P. 490–498.
14. *London G. M.* Bone-vascular cross-talk // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 25, N 05. – P. 619–625.
15. *Lorenzen J. M., Hafer C., Faulhaber-Walter R. et al.* Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 531–537.
16. *Lorenzen J., Krämer R., Kliem V. et al.* Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 40, N 4. – P. 294–300.
17. *Lu Kuo-Cheng, Wu Chia-Chao, Yen Chen-Fen et al.* Vascular Calcification and Renal Bone Disorders [Електронний ресурс] // *The Scientific World J.* – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/637065>.

18. *Maniatis K., Siasos Gerasimos, Tousoulis Dimitris et al.* Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels Are Associated with Vascular Function in Coronary Artery Disease: The Role of Inflammation [Електронний ресурс] // J.A.C.C. – 2013. – Vol.61, N 10. – Режим доступу: <https://content.onlinejacc.org/data/.../11870.pdf/>.
19. *Scatena M., Liaw L., Giachelli C. M.* Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2302–2309.
20. *Shanahan C. M., Crouthamel M. H., Kapustin A., Giachelli C. M.* Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate // *Circulation Research.* – 2011. – Vol. 109. – P. 697–711.
21. *Thompson B., Towler Dwight A., Lang Ira M.* Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8, N 9. – P. – 529–543.
22. *Uaesoontrachoon K., Yoo H. J., Tudor E. et al.* Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 40, N 10. – P. 2303–2314.
23. *Wu Min, Tang Ri-Ning, Gao Min et al.* Parathyroid hormone induces endothelial-to-mesenchymal transition in human aortic endothelial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, N 2. – P. 227–251.
24. *Zocalli C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, N 11. – P. 50–54.

ВАСКУЛЯРНЫЙ КОНТИНУУМ У ХВОРИХ НА ХРОНИЧНУ ХВОРОБУ НИРОК: ФОКУС НА ОСТЕОПОНТИН

В. А. Візір, А. С. Садомов, О. Г. Овська (Запоріжжя)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) широко розповсюджена в загальній популяції, характеризується погіршенням якості життя та високою смертністю у зв'язку з ураженням серцево-судинної системи. Ми вивчали роль плазмової фракції остеопонтину (ОП) в розвитку судинної кальцифікації (СК) та прогресуванні судинного ремоделювання, а також взаємозв'язок між ОП та кістково-мінеральними порушеннями у хворих на додіалізних стадіях ХХН. Хворим з ХХН III, IV и V стадії (52 осіб) проведено загально-клінічне обстеження, офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), визначення сироваткових рівнів кальцію та фосфору, розрахунок фосфорно-кальцієвого продукту, імуноферментне визначення інтактного паратгормону (іПТГ) та ОП. Оцінювали товщину інтимо-медіального сегменту (ТІМС), індекси резистивності (RI) та пульсації (PI) загальної сонної артерії, а також подовженість в міліметрах кальцифікації черевного відділу аорти (ЧВА) за даними латеральної рентгенографії. Встановлено, що з прогресуванням ХХН спостерігається погіршення показників кістково-мінерального обміну у вигляді статистично-значущого підвищення рівня сироваткового фосфату, фосфорно-кальцієвого продукту та іПТГ, а також вірогідне підвищення плазмової концентрації ОП. Погіршення функції нирок супроводжується поглибленням процесів судинного ремоделювання у вигляді збільшення ТІМС, RI та зменшення PI. Виявлена пряма позитивна залежність між рівнем ОП та довжиною кальцифікації ЧВА ($r = +0,35$; $P < 0,05$), фосфатемією ($r = +0,32$; $P < 0,05$), іПТГ ($r = +0,49$; $P < 0,05$) і ТІМС ($r = +0,37$; $P < 0,05$). Проведений статистичний аналіз свідчить про можливу ключову роль ОП у розвитку васкулярної кальцифікації та структурної перебудови судин у хворих з додіалізними стадіями ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, товщина інтимо-медіального сегменту, судинна кальцифікація, остеопонтин.

VASCULAR CONTINUUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FOCUS ON OSTEOPONTIN

V. A. Vizir, A. S. Sadomov, O. G. Ovska (Zaporizhzhia, Ukraine)

Zaporizhzhia State Medical University

Chronic kidney disease (CKD) is widespread among the general population and affects the quality of life. It is characterized by high level of mortality due to lesion of cardiovascular system. We studied the role of the plasma fraction of osteopontin (OP) in the development of vascular calcification (VC) and progression of vascular remodeling, as well as the relationship between OP and bone mineral lesions in patients with pre-dialysis stages of CKD. Patients with CKD III, IV

and V stages ($n = 52$) were subjected to a general clinical examination, an office blood pressure (BP) measurement, assessment of serum levels of total calcium and phosphorus, calculation of phosphorus-calcium product, immunoassay of intact parathyroid hormone (IPTG) and OP. The intima-medial segment thickness (TIMS), indices of resistivity (RI) and pulsation (PI) of the common carotid artery, and the prevalence of calcification of the abdominal aorta (AA) were estimated using lateral radiography (in millimeters). It was found that the bone-mineral metabolism index was deteriorated with the progression of CKD as the statistically significant increase of serum level of phosphate, phosphorus-calcium product and IPTG, and a significant increase in the plasma OP concentration. Impairment of renal function was accompanied by progression vascular remodeling processes by way of an increase in TIMS, RI and a decrease in PI. A direct positive relationship was found between the level of OP and the calcification length of the AA ($r = +0.35$; $P < 0.05$), phosphatemia ($r = +0.32$; $P < 0.05$), IPTG ($r = +0.49$; $P < 0.05$) and TIMS ($r = +0.37$; $P < 0.05$). The performed statistical analysis indicated a possible key role of OP in the development of vascular calcification and structural alteration of the vessels in pre-dialysis stages of CKD.

Key words: chronic kidney disease, intima-medial segment thickness, vascular calcification, osteopontin.

УДК 618.19–006.6–076.5

Поступила 13.02.2015

Л. А. СИВАК, А. Н. ГРАБОВОЙ, Н. О. ВЕРЬОВКИНА, С. А. ЛЯЛЬКИН,
Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, А. В. АСКОЛЬСКИЙ, М. Ю. КЛИМАНОВ (Киев)

РОЛЬ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальный институт рака <15a78natalia@gmail.com>

Традиционно рак молочной железы (РМЖ) не рассматривают как типично иммуногенную опухоль. Тем не менее известно, что РМЖ является гетерогенной смесью различных молекулярных подтипов и инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками ассоциирована как с ответом на химиотерапию, так и выживаемостью у определённых молекулярных подтипов РМЖ. Анализ работ различных исследовательских групп позволяет считать иммунные маркёры, такие как CD8+ лимфоциты, T регуляторные клетки в опухоли, а также соотношение CD8/CD4T целесообразно использовать для стратификации групп риска при прогностически неблагоприятных типах РМЖ и как фактор, прогнозирование эффективности анти-HER2 и химиотерапии при трижды негативном и HER2 гиперэкспрессирующим подтипами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микроокружение, химиотерапия, анти-HER2 терапия.

Во второй половине XX в., большое внимание исследователи в области биологии рака и терапии злокачественных опухолей уделяли генетическим и эпигенетическим изменениям в злокачественных клетках, запускающих процесс малигнизации. Тем не менее в настоящее время очевидно, что опухолевые клетки не действуют самостоятельно, а только в тесном взаимодействии с окружением опухоли [11]. Одни лишь опухолевые клетки не манифестируют онкологическое заболевание, они «заставляют» нормальные клетки организма, как находившиеся в органе, в котором формируется опухоль, так и клетки других органов и тканей, «работать» на себя. Таким образом, опухоль является сложной биологической системой, тесно связанной с организмом, в котором она возникла и развивается [1, 2, 5, 10]. В последнее время постепенно признают, что именно опухолевое микроокружение является одним из ключевых факторов как опухолевой прогрессии, так и лекарственной устойчивости [16].