

УДК 616.12-008.331.1

**ЗМІНИ ЕНДОТЕЛІЙОПОСЕРЕДКОВАНОЇ ВАЗОДИЛЯТАЦІЇ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ ІЗ СИМПТОМАТИЧНОЮ НЕФРОГЕННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Писанко О.В.**

*Обласна клінічна лікарня, м. Запоріжжя*

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, нефрогенна артеріальна гіпертензія, ендотеліопосередкована вазодилатація

**Вступ.** На теперішній час необхідність хворих як з есенціальною, так і з симптоматичними дослідження функціонального стану ендотелію у артеріальними гіпертензіями (АГ) не підлягає



сумніву. Той факт, що розвиток системної АГ на тлі захворювань нирок супроводжується формуванням дисфункції ендотелію (ДЕ), сьогодні не є доведеним фактом, що продемонстровано в працях багатьох авторів [7, 9]. Як показано в ряді досліджень, порушення функціонального стану ендотеліального шару судин у разі розвитку симптоматичної АГ поряд зі збільшенням рівню маркерів ДЕ в плазмі крові (активності фактора Віллебранда, вазоконстрикторного пептиду ендотеліна-1 та ін.), виявляється також зниженням ендотеліопосередкованої вазодилатації (ЕОВД) на рівні артерій мікроциркуляторного русла і зменшенням механочутливості ендотелію артерій м'язового типу, вивчення яких, у свою чергу, дозволить більш глибоко охарактеризувати ступінь ДЕ [4, 10]. Однак, лише в поодиноких працях [6, 8] було порушено проблему симптоматичної АГ при захворюваннях нирок, автори яких вказували на виражені зміни ЕОВД артерій резистивного типу у хворих з нефрогенною АГ.

Тому, метою нашої роботи було виявлення змін ендотеліопосередкованої вазодилатації артерій м'язового типу та артеріол у хворих з нефрогенною АГ.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 95 хворих (з них – 64 чоловіки і 31 жінка, середній вік –  $32,1 \pm 1,75$  року) із хронічним гломерулонефритом (ХГН), що були сформовані в три групи. У 1-у групу потрапили хворі з нефрогенною АГ (НАГ), що розвилася на тлі ХГН (40 чол.). До 2-ї групи віднесено пацієнтів із симптоматичною НАГ і ознаками хронічної ниркової недостатності (ХНН) I-II стадії (29 чол.). Хворі ХГН без наявності НАГ склали 3-ю групу (26 чол.). Діагноз хронічного гломерулонефриту встановлювали відповідно до класифікацій Пелешук А.П. і співавт. [1]. Ступінь АГ діагностували згідно з класифікацією WHO/ISH [5]. У дослідження також було включено контрольну групу (4-а група) з 25 практично здорових осіб (чоловіків – 14, жінок – 11), середній вік яких складав  $29,9 \pm 2,01$  років.

Для оцінки ступеня ЕОВД артеріол використовувався метод біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви з реєстрацією отриманої картини на фотознімки до і після введення ацетилхоліну (АХ), при цьому мірою порушення вазорегулюючої функції судинного ендотелію була ступінь зміни діаметра артеріол у відповідь на введення ацетилхоліну (%Д) яку знаходили як виражену у відсотках різницю між діаметром артеріол до (ДАд) і після введення АХ (ДАп) [2], при чому значення % Д нижче 23,86% оцінювали як прояв ДЕ. Дослідження функціонального стану ендотелію артерій м'язового типу проводили методом венозної оклюзійної плетизмографії на автоматичному плетизмографі "ЕМПА 2-01" конструкції, запропонованої J.Gutmann із застосуванням проби з реактивною гіперемією (РГ). Оцінювали гемодинамічні показники: об'ємну швидкість кровотока в спокої (ОШКп), об'ємну швидкість кровотока після реактивної гіперемії (ОШКрг). Кількісною характеристикою функціонального стану ендотелію артерій м'язового був коефіцієнт механочутливості [3], причому зниження значення якого нижче -6,09% вважали проявом ДЕ.

Отримані результати представлені таким чином: вибіркове середнє значення  $\pm$  стандартна помилка вибіркового середнього значення. Для оцінки вірогідності розходжень між групами використовували t-критерій Gosset U. (Student).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналізуючи ЕОВД в хворих симптоматичною НАГ, зупинимося на характеристиці вазорегулюючої функції ендотелію артеріол. Результати даного дослідження представлені в таблиці. ДАд мав достовірні відмінності в пацієнтів у 2 групи в порівнянні з практично здоровими особами (різниця складала в середньому 17,75%). Показники ДАд інших груп пацієнтів мали статистично незначущі відмінності з контрольною групою. Вірогідної різниці у ДАд між групами пацієнтів із ХГН не було отримано.

Таблиця 1

Показники ендотеліопосередкованої вазодилатації артеріол та артерій м'язового типу у групах обстежених осіб

Групи	група 1 (n=40)	група 2 (n=29)	група 3 (n=26)	група 4 (n=25)	Рівень значимості відмінностей між групами					
					1-2	2-3	3-4	1-3	1-4	2-4
ДАд, мкм	$14,35 \pm 0,63$	$13,48 \pm 0,81$	$15,09 \pm 0,51$	$16,39 \pm 1,18$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
ДАп, мкм	$16,21 \pm 0,78$	$14,83 \pm 0,81$	$17,89 \pm 0,43$	$20,53 \pm 1,20$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
%Д, %	$13,50 \pm 1,51$	$10,20 \pm 1,44$	$18,51 \pm 1,66$	$25,53 \pm 1,36$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ОШКс, мл/100см3/хв	$2,24 \pm 0,10$	$1,91 \pm 0,11$	$2,64 \pm 0,16$	$2,98 \pm 0,13$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ОШКрг, мл/100см3/хв	$14,43 \pm 0,29$	$12,96 \pm 0,41$	$17,30 \pm 0,12$	$18,69 \pm 0,47$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
КМч, %	$-22,64 \pm 2,31$	$-33,26 \pm 2,63$	$-6,18 \pm 2,49$	$-0,64 \pm 2,14$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Характеризуючи ЕОВД судинного ендотелію за ступенем зміни діаметра артеріол у відповідь на вплив АХ, помітимо, що найнижчою вона була у хворих 2-ї

групи (на 27,76% менше за показник контрольної групи ( $p < 0,001$ ), на 17,10% показника 3 групи ( $p < 0,001$ )). Відзначене вірогідно більш низьке середнє



значення ДАп в осіб 1 групи в порівнянні з 4 групою (на 21,04%,  $p < 0,001$ ). У той же час показник %Д в 1-й групі складав 52,9 % ( $p < 0,001$ ), у 2-й – 39,95% ( $p < 0,001$ ), а в 3-й – 72,5 % ( $p < 0,01$ ) від відповідного в практично здорових осіб, вірогідної різниці в %Д між 1-й і 2-й групами пацієнтів не встановлено. Пацієнти, що склали 3 групу, мали вірогідно більш високе значення ДАп у порівнянні з 1 групою в середньому на 27,07%, на 44,89% у порівнянні з 2 групою.

Вивчення показника ЕОВД у сформованих групах пацієнтів у залежності від статі та віку істотних розходжень не встановило.

Розглядаючи морфометричні параметри артеріол у залежності від ступеню системної АГ, відзначимо, що в групі пацієнтів з НАГ без наявності ознак ХНН досліджувані показники прогресивно зменшувалися в міру поглиблення ступеню АГ, з вірогідною різницею між собою. Так, значення ДАд при I, II, III ступеня АГ у зазначеній 1-й групі хворих складало 96,2 %, 86,3%, 73,9% такого в групі контролю. У свою чергу, показник %Д, відповідав 59,1%, 47,4 %, 41,2 % розглянутого в практично здорових осіб. Трохи іншу картину було представлено в хворих НАГ у випадку наявності функціональних порушень ниркової тканини. Хоча і відзначалася в даній групі хворих тенденція до зниження розглянутих показників зі збільшенням ступеня АГ, однак достовірних розходжень не було отримано, за винятком різниці між I і III ступенями АГ у ДАд (17,6 %) і ДАп (20,8 %). При цьому, показник ДАд у розглянутих пацієнтів складав 86,1%, 81,0 %, 74,1%, а значення %Д – 43,8 %, 41,1%, 33,4% такого в групі контролю відповідно при I, II, III ступеня АГ. Таким чином, ступінь виразності АГ впливає на реактивність судинного ендотелію в присутності ХНН у хворих з НАГ.

Функціональний стан ендотелію артерій м'язового типу належною мірою характеризували показники його механочутливості у відповідь на зміну напруження зсуву. При оцінці гемодинамічної значимості виявлених змін встановлено, що у всіх виділених нами групах пацієнтів із ХГН в показнику ЕОВД відбивалися значні зміни. Найменші зміни представлених параметрів зафіксовані у хворих 3 групи. Проте, КМЧ судинного ендотелію був знижений до –6,18%. У даних пацієнтів периферичний кровоток перетерплює істотні зміни, створюючи, тим самим, передумови для розвитку НАГ. Так, у хворих 1-й групи показник механочутливості судинного ендотелію був знижений до –22,4%, що було значно менше, ніж в осіб 3 групи.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Классификация, клиника, диагностика, лечение гломерулонефрита // (методические рекомендации) А.П. Пелешук, Л.А. Пыриг, Н.Я. Мельман., К. - 1975. - 22с.
2. Патент 33643 А Україна МПК 6 А61В5/00, А61В3/00. Спосіб діагностики порушень ендотеліюмвленної ділятці артеріальних судин. / Полівода С.М., Кривенко В.І., Черепок О.О., Самура Б.Б. (Україна).-№ 99031532; Заяв. 19.03.99; Опубл. 15.02.01. Бюл. № 1.
3. Патент Україна 35061 А МПК 6 А61В5/00. Спосіб діагностики порушень чутливості ендотелію артеріальних судин до напруження зсуву/ Черепок О.О., Полівода С.М. (Україна).-№ 99084494; Заяв. 05.08.99; Опубл. 15.03.01. Бюл.№ 2.
4. Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции гемодинамики // Тер. архив. – 1994. – №2. – С.83-86.
5. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension // J.Hypertension.-1999.-Vol.11. - P.905-916.

Отже, становлення НАГ у хворих ХГН супроводжується перебудовою функціонального стану судинного ендотелію, що виявляється погіршенням його вазорегулюючих властивостей, оцінених по показнику механочутливості судинного ендотелію.

Однак, максимальне зменшення ЕОВД реєструвались у хворих 2-й групи, КМЧ у них було найбільш знижено у середньому до – 33,26%, вірогідно відрізняючи від аналогічних параметрів раніше розглянутих нами груп.

Ступінь АГ у хворих НАГ значною мірою визначала зміни механочутливості артерій м'язового типу в хворих НАГ двох проаналізованих груп. При цьому, у 1-й групі пацієнтів при II і III ступені АГ абсолютні значення ЕОВД були істотно знижені відносно хворих ХГН із I ступенем АГ. Так, значення КМЧ артерій реєструвалося в хворих з II і III ступенем АГ у 1,68 і 3,89 рази більше такого при I ступеня АГ, причому, у випадку III ступеня АГ він був у 2,2 рази знижено у порівнянні з аналогічним значенням у пацієнтів з II ступенем АГ.

Характеризуючи показник вазорегулюючої функції ендотелію – КМЧ периферичних артерій, у пацієнтів 2-й групи, слід зазначити, що в хворих з II і III ступенем АГ він був у 1,61 рази і 2,71 рази нижче, ніж при I ступеня АГ. Тобто, зміни КМЧ у залежності від ступеня ваги АГ у 2-й групі хворих реєструвались в трохи меншому ступені, ніж у пацієнтів без ознак ХНН.

Таким чином, підвищення рівня системного АТ у хворих НАГ супроводжувалося зниженням механочутливості судинного ендотелію, підтвержуючи залучення в патологічний процес вазорегулюючої функції ендотелію. Приєднання ж ХНН значно погіршувало стан ЕОВД артерій м'язового типу в міру поглиблення АГ.

**Висновки.** Розвиток нефрогенної артеріальної гіпертензії супроводжується істотним функціональним порушенням судинного ендотелію, що проявляється зниженням ендотеліюпосередкованої вазодилатації артеріол у відповідь на введення ацетилхоліну і механочутливості артерій м'язового типу.

Зміни ендотеліюпосередкованої вазодилатації артеріол і артерій м'язового типу в значній мірі визначається ступенем артеріальної гіпертензії

Виразність ендотеліюальних розладів при нефрогенній артеріальній гіпертензії в значній мірі залежить від наявності ознак хронічної ниркової недостатності.



6. Hernandez E., Toledo T., Alamo C et al. Elevation of von Willebrand factor levels in patients with IgA nephropathy: effect of ACE inhibition // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol.30. - P.397-403.
7. Jahn H. The cardiovascular system in uremia // Nephrology. Ed.f.E.Davison. Boston. - 1988. -№11. - P.1026-1037.
8. Joannides R., Bakkali E.H., Le Roy F et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant.-1997.-Vol.12. - P.2623-2628.
9. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? // Am. J. Kidney Dis. 1998.- Vol.32.- P.853-906.
10. Linder L., Kiowski W., Buhler F.L., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. // Circulation - 1990. - Vol.81.- P.1762-1767.

## SUMMARY

### CHANGES OF ARTERIES ENDOTHELIUM-MEDIATED VASODILATION IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC NEPHROGENIC ARTERIAL HYPERTENSION

**Pisanko A.V.**

The purpose of the study was to reveal changes of endothelium-mediated vasodilation of muscle type arteries and arterioles in patients with nephrogenic arterial hypertension.

95 patients with chronic glomerulonephritis, among which 40 persons with nephrogenic arterial hypertension, 29 persons with chronic renal failure, and 25 practically healthy persons as the control group were examined.

The state of endothelium-mediated vasodilation of arteries was studied by biomicroscopy of bulbar conjunctival vessels with pharmacological test with Acetylcholinum, and venous occlusion plethysmography with reactive hyperemia.

It was fixed, that development of a nephrogenic arterial hypertension is accompanied by violation of the functional state of vascular endothelium that characterizes by decreasing of endothelium-mediated vasodilation of arterioles in reply to administration of Acetylcholinum and muscle type arteries mechanosensitivity. These findings are substantially determined by a degree of an arterial hypertension. The expressiveness of endothelial dysfunction in nephrogenic arterial hypertension substantially depends on the presence of signs of chronic renal failure.

**Key words:** endothelial dysfunction, endothelium-mediated vasodilation, nephrogenic arterial hypertension