

ЭНДОТЕЛИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Запорожский государственный медицинский университет

(г. Запорожье)

Статья является фрагментом комплексной темы кафедры внутренних болезней №3 Запорожского государственного медицинского университета «Роль структурно-функциональных змін периферийных судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стрессу в прогресуванні серцево-судинних захворювань», № государственной регистрации 0109U003989.

Вступление. Эндотелиальная дисфункция является одним из начальных звеньев в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума, в основе которого лежит прогрессирующая васкулопатии, усугубляющееся действием факторов риска, в том числе и артериальной гипертензией (АГ), и ведущее к гипертензивному нефросклерозу и повышению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений [8,9,17]. Результаты ряда проспективных исследований свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является прогностическим фактором риска смерти от кардиоваскулярных причин [5,6,10-13]. У пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) ввиду системной ЭД во внутрипочечных артериях снижается синтез вазорелаксирующего фактора NO, усиливается образование мощного вазопрессора эндотелина-1 и т. д. [3,4,7]. Указанные патогенетические факторы приводят к повышению васкулярной резистентности сосудистого русла почек с последующим нарушением ауторегуляторных процессов почечного кровотока и структурными перестройкам в виде гипертрофии меди, сужения просвета, развитием микротромбозов и нефросклероза [1-3,16]. Ишемия почечной ткани обуславливает возникновение дистрофических изменений в тубулярной системе нефрона, интерстициального склероза, а также способствует гибели клеток депрессорной системы почек, синтезирующих простагландины, брадикинин и т. д. [2]. В условиях изменения/редукции сосудистого русла почки, нарушений нейрогуморальной регуляции и повышения системного АД развивается гиперфльтрация в клубочках, которая в настоящее время рассматривается как основной неспецифический неиммунный фактор, повреждающий клубочек и приводящий к нефросклерозу [8]. Более того, нарушенная проницаемость эндотелиального монослоя сосудистой стенки может способствовать процессу своеобразного «засорения» субэндотелиального

пространства белками крови с последующей структурно-функциональной перестройкой [1,3]. Это очень важно, так как уменьшение просвета почечных артериол и ишемия юктагломерулярного аппарата будут способствовать дополнительному избыточному образованию ренина и ангиотензина-II, замыкая тем самым «порочный круг» [1,2].

Нарушение функционального состояния эндотелия в условиях нарастания внутривисочечного давления также способствует повышенной экскреции альбумина с мочой, которая имеет важное значение как, традиционно, для ранней диагностики поражения почек как органа-мишени при ГБ, так и для оценки степени выраженности ЭД, благодаря тому, что эндотелиальные клетки являются одним из основных компонентов фильтрационной мембраны нефрона и их функциональное состояние в значительной мере определяет степень и селективность проницаемости гломерулярного фильтра почек [14,15]. Более того, микроальбуминурия (МАУ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), являясь субклиническими показателями вовлечения почек в патологический процесс при ГБ, в тоже время определяют стадию развития сосудистых заболеваний в контексте сердечно-сосудистого континуума и являются одними из определяющих факторов для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска [8,9,17]. Эти факторы и обуславливают актуальность изучаемой проблемы.

Цель исследования – изучить патофизиологическое значение дисфункции сосудистого эндотелия в развитии нарушений функционального состояния почек в процессе формирования нефропатии при ГБ.

Объект и методы исследования. Обследовано 67 больных ГБ обоего пола в возрасте от 35 лет до 72 лет, I-II стадии заболевания с уровнем АГ I-III степени, различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии, у которых в результате комплексного клинико-анамнестического и инструментально-лабораторного обследования отсутствовали данные, свидетельствующие о наличии манифестной гипертензивной нефропатии и других клинически значимых выраженных хронических заболеваний почек. Все обследованные выразили согласие на участие в проведении исследования.

При исследовании вазорегулирующей функции брахиальной артерии оценивали изменения её диаметра, скорости кровотока в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией (временная супрасистолическая окклюзия (более 50 мм рт ст) артерии манжетой тонометра) и после сублингвального приема нитроглицерина (1 мг нитроминта) с последующим расчетом напряжения сдвига на эндотелии (τ) и коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (К). Эхолокацию плечевой артерии проводили с визуализацией ее внутреннего диаметра и осуществляли в средней трети плеча. Запись эхограмм в В-режиме и спектра потоков крови с помощью импульсно-волновой доплерографии на аппарате «Sonoline Versa Plus» (SIEMENS, Германия) выполняли в течение первых 15 с после декомпрессии манжетой манометра (реактивная гиперемия) и через 5 мин после приема нитроглицерина и предварительного отдыха для восстановления первоначальных характеристик кровотока в плечевой артерии. Регистрировали исходный внутренний диаметр плечевой артерии в состоянии покоя (dp, мм), внутренний диаметр плечевой артерии после ее временной компрессии манжеткой тонометра (dpr, мм), внутренний диаметр плечевой артерии после приема сублингвально нитратов (dng, мм); Изменение внутреннего диаметра плечевой артерии (величину потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации, ЭЗВД) вычисляли как процентное соотношение диаметра, полученного после временной компрессии, в сопоставлении с исходным значением. Также, аналогично окклюзионной пробе, осуществляли расчет показателя эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) – относительное изменение (увеличение/уменьшение) внутреннего диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина (%); Оценивали индекс вазодилатации (ИВД) – отношение степени прироста ЭНВД к приросту ЭЗВД (в норме 1,5- 1,9).

Состояние почечной гемодинамики изучали в горизонтальном положении больного на указанном выше аппарате, с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком. Кровоток в почечных артериях исследовали на уровне сегментарных и междольевых ветвей почечных артерий (СВПА и МДВПА) в спектральном доплеровском режиме, оценивая линейные скоростные показатели кровотока и расчетные показатели периферического сосудистого сопротивления (резистивности): систоло-диастолическое отношение скоростей, PI – пульсационный индекс, RI – индекс резистентности (периферического сопротивления). Вычисления проводились автоматически при обработке доплеровских кривых по соответствующим формулам. Оценку функционального почечного резерва (ФПР), являющегося клиническим маркером интрагломерулярной гиперfiltrации и гипертензии, проводили используя показатели СКФ по клиренсу эндогенного креатинина до и после проведения пероральной нагрузки белком в условиях адекватного

водного режима. Рассчитывали процент прироста СКФ после стимуляции в сравнении с базальной величиной. Прирост СКФ после пероральной нагрузки белком по сравнению с базальной СКФ составил более чем 10% расценивали как сохраненный ФПР, при недостаточном приросте (в пределах 5-9% или менее 5%) трактовали как сниженный или истощенный ФПР, соответственно.

Уровень экскреции альбумина и β 2-микроглобулина (МГУ) с мочой исследовали, используя наборы фирмы ORGenTec GmbH, (Германия) согласно прилагаемой инструкции. При изучении концентрации sICAM-1 сыворотки крови использовали наборы фирмы Diacclone (Франция) и для эндотелина-1 (без экстракции) наборы фирмы Biomedica (Австрия) в соответствии с инструкциями. Все иммуноферментные методики проводили с использованием планшетного полуавтоматического анализатора «DigiScan» производства фирмы Asys Hitech (Австрия).

Всех больных разделили на 3 группы в зависимости от степени выраженности нарушения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия: 1-я группа (19 человек) – пациенты, у которых изменение диаметра плечевой артерии в сравнении с исходным после проведения реактивной гиперемии составило 10% и более, 2-я группа – больные с ЭЗВД в пределах 0-10% (34 человек) и 3-я группа – 14 пациентов, у которых после проведения пробы после временной окклюзии наблюдалась вазоконстрикция плечевой артерии, т. е. значения ЭЗВД принимали отрицательные значения.

Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D) и Lilliefors, Shapiro-Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для 2-х несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Сравнение групп по качественному признаку проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха в скобках (25-75 перцентиль). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программы «SPSS 16», «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.), для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости менее 0,05.

Результаты исследований и их обсуждение.

При оценке вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных с ГБ было установлено, что пике пробы прирост диаметра в процентном соотношении к исходному в 1 группе составил 10,64 (10,26; 11,11)%, во 2-й и 3-й: 6,52 (3,1; 8,21)% и -4,55 (-8,57; -3,23), соответственно. При этом, как свидетельствуют полученные результаты исследования, у пациентов с ГБ диаметр и основные количественные характеристики кровотока в плечевой артерии в исходном состоянии между

групами достоверно не отличались. Так dp мм у больных 1 группы составил 4,2 (3,8; 4,7) мм и 4,15 (3,48; 4,6) мм и 4,4 (3,5; 4,6) мм, соответственно, больных у 2-й и 3-й групп. Пиковая систолическая скорость покоя и напряжение сдвига на эндотелии в покое у пациентов с сохраненной (80 (74; 98) см/с и 38,95 (32; 46,8) дин/см²) и сниженной ЭЗВД (88,5 (75; 110,3) см/с и 44,99 (36,93; 52,93) дин/см²) также были сопоставимы с аналогичными у больных с патологической реакцией плечевой артерии в ответ на проведение пробы (вазоконстрикция): 88 (79; 102) см/с при τ покоя 45,24 (35,65; 52,31) дин/см². После проведения исследования сосудистой реактивности плечевой артерии в ответ на временную декомпрессию отмечался прирост пиковой скорости кровотока в 1-й на 56,25%, во 2-й на 39,77% и 3 группе на 43,18%, наибольшую динамику показателя τ после реактивной гиперемии в сравнении с первоначальными значениями также наблюдали в 1 группе (35,56%), в двух других прирост рассматриваемого показателя составил менее 1/3 при сопоставлении с исходными величинами. Следует отметить статистически значимые различия в показателе K , отражающего способность брахиальной артерии к дилатации: значимое превышение его у пациентов 1 группы в отличии от 1 и 2 (в 1,2 и 2,7 раза, соответственно). При оценке вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия после сублингвального приема нитромина достоверных отличий между группами не наблюдалось: так, при исследовании прироста систолической скорости кровотока наблюдалась лишь тенденция к увеличению указанного показателя в 1-й группе в сравнении со 2 и 3-й ($p=0,08$). dn_g у больных 1 группы составил 4,7 (4,3; 5,5) мм, у пациентов с нарушенной ЭЗВД рассматриваемый показатель составил 4,7 (4,0; 5,3) мм и 4,9 (3,9; 5,4) мм, соответственно. Наибольшие показатели напряжения сдвига на эндотелии после приема экзогенных донаторов оксида азота наблюдались у больных 3-й группы и составили 37,36 (23,33; 40,41) дин/см², что на 13,06% и 12,62% выше в сравнении с 2 и 3 группами. Интересно, что ИВД в 1 группе достигал значений практически здоровых лиц и составил 1,5 (1,25; 1,6), во 2 группе оказался существенно выше (2,26) и в 3-й, напротив, гораздо ниже референтных значений нормы, составляя -2,99. Приведенные данные указывают на значимое изменение функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов 2 и 3 групп, т. е. несмотря на практически сопоставимый резерв дилатации после приема нитромина, недостаточное изменение параметров кровотока при реактивной гиперемии после проведения манжеточной пробы свидетельствует о дисфункции именно эндотелий-опосредованных механизмов регуляции тонуса сосудов и гемодинамических переменных кровотока. Более того, оценка сывороточных концентраций показателей нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия (sICAM-1 и эндотелин) указала на соответствие выраженности ЭД по данным манжеточной пробы и вышеуказанных маркеров

эндотелиального происхождения. Так в 1 группе концентрация sICAM-1 оказалась минимальная, составляя 718,61 (703,9; 849,1) пг/мл, что на 10,3% и 30,36% меньше аналогичных у больных 2 и 3 групп, у которых рассматриваемый показатель составил 792,64 (747,2; 822,1) пг/мл и 936,8 (904,7; 999,1) пг/мл). Аналогичные изменения выявились и при оценке уровня эндотелина крови: у пациентов с ГБ с нарушением физиологической дилатации и вазореактивности плечевой артерии во время гиперемии (2 и 3 группа) отмечались наибольшие значения: 0,95 (0,77; 1,32) фМоль/мл 2,11 (1,79; 2,82) фМоль/мл, что достоверно на 57,12% и в 3,5 раза превышает соответствующее значение больных 1 группы (0,59 (0,54; 1,09) фМоль/мл).

При анализе показателя альбуминурии у обследованных, были получены следующие данные: по мере ухудшения эндотелийзависимой дилатации уровень экскреции альбумина с мочой статистически значимо увеличивался: у пациентов 1 группы указанный показатель составил 21,39 (16,18; 172,29) мг/л, при нарушенном сосудодвигательном ответе плечевой артерии или вазоконстрикции уровень альбуминурии достоверно возрастал в 3,2 и более, чем в 30 раз, составляя 68,54 (35,49; 334,94) мг/л во 2 группе и 660,24 (591,57; 739,76) мг/л в 3-й, соответственно. Важно отметить, что наличие протеинурии диагностировалось в 100% случаев в 3-й группе и только в 29% и в 13% во 2 и 1 группе, соответственно (χ^2_{2-3} 13, $p<0,001$; χ^2_{1-3} 18, $p<0,001$). Согласно проведенному дисперсионному анализу, степень нарушения ЭЗВД плечевой артерии достоверно определяла величину экскреции альбумина с мочой (показатель F-отношения составил 35,66 при $p<0,001$). Схожая динамика отмечалась и при анализе другого низкомолекулярного микропротеина мочи – β 2-микроглобулина. Согласно полученным данным, у пациентов с патологической сосудистой реактивностью плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией наблюдались статистически значимые изменения: у пациентов 3 группы рассматриваемый показатель составил 1418 (944; 1762) мкг/мл, что более, чем в 4,4 и 10 раз достоверно превышает аналогичные значения для 2 и 1 групп, у которых уровень β 2-микроглобулинурии составил 324 (125; 569) мкг/мл и 129 (73; 311) мкг/мл, соответственно. Необходимо отметить, что уже во 2-й группе частота встречаемости гипер- β 2-микроглобулинурии (более 400 мкг/мл) составила 26%, в сравнении с 1-й (7%).

Нами выявлены достоверные отличия в показателях васкулярной резистивности почечных сосудов у обследованных пациентов (особенно в интерлобулярных ветвях почечных артерий) в зависимости от выраженности нарушений вазодилататорного ответа плечевой артерии при гиперемии: у пациентов 1 группы показатели RI и PI МДВПА составили 0,553 (0,544; 0,556) и 0,892 (0,871; 0,913), что достоверно меньше соответствующего во 2 (на 6,44% и 16,33%) и 3 (6,2%, 12,11%) группах. Аналогичные, но менее выраженные, изменения наблюдались и

при рассмотрении индексов почечного сопротивления в СВПА. Рассчитанная СКФ (Cocroft-Gault) достоверно по группам не отличалась, что связано с присутствием в группах как пациентов с гиперfiltrацией (СКФ более 140 мл/мин.), так и больных со сниженной фильтрационной способностью почек. Однако при детальном анализе указанных нарушений и дальнейшем сопоставлении с аналогичным показателем 1 группы, получены данные, что у пациентов 2 и 3 групп чаще встречаются как гиперfiltrация, так и снижение гломерулярной фильтрации. Также примечательно, что ФПР составил в 3 группе наименьшие значения 1,94 (-0,52; 5,03)%, более того, в этой группе наблюдался достоверно чаще истощенный ФПР – косвенный маркер внутриклубочковой гипертензии ($\chi^2_{3-1} 7,1$ при $p=0,02$). Полученные результаты указывают на значимую роль ЭД как возможного механизма, способствующего развитию и формированию гипертензивной нефропатии. Патологическая роль нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия является одним из важных механизмов развития и прогрессирования ГБ, способствующей, в том числе и поражению почек как органа-мишени.

Выводы. У больных ГБ в зависимости от выраженности ЭД наблюдается прогрессивное

нарушения функционального состояния почек, на что достоверно указывает закономерное повышение уровня экскреции микропротеинов с мочой, нарушения интратенальной гемодинамики с повышением резистивности сосудов почечного русла и снижением резерва фильтрации, с также изменения СКФ (как снижение, так и проявление гиперfiltrации). Эндотелийзависимая вазодилататорная способность плечевой артерии при реактивной гиперемии по данным ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии статистически значимо определяла динамику уровня МАУ, МГУ и почечный резерв, что указывает на важную роль сосудистого эндотелия в регуляции внутриклубочковой гемодинамики, резервной фильтрационной способности почек и степени проницаемости гломерулярного фильтра.

Перспективы дальнейших исследований.

Проведенное исследование указывает на участие эндотелийзависимых факторов в патогенезе нефропатии, что дает в перспективе основания для использования эндотелийпротективных подходов, направленных на коррекцию выявленных нарушений и реализацию ренопротективного эффекта с потенциально прогнозируемым снижением сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Алмазов В. А. Гипертоническая болезнь / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. – М., 2000. – 118 с.
2. Гогин Е. Е. Артериальная гипертензия и почки / Е. Е. Гогин // *Терапевт. арх.* – 1997. – №6. – С. 65–68.
3. Шестакова М. В. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики / М. В. Шестакова, И. М. Кутырина, А. К. Рагозин // *Терапевт. арх.* – 1994. – №2. – С. 83–86.
4. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis / T. Deckert, B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Diabetologia.* – 1989. – Vol. 2, №4. – P. 219–226.
5. Baylis C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics / C. Baylis, C. Qiu // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1727–1731.
6. Chronic Kidney Disease: Common, Harmful, and Treatable-World Kidney Day 2007 / A. S. Levey, S. P. Andreoli, T. DuBose [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, №2. – P. 401–405.
7. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension / F. Perticone, R. Maio, G. Tripepi [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 821–825.
8. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and non-microalbuminuria essential hypertensives / S. Cottone, A. Vadala, M. T. Mangano [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13, №2. – P. 172–176.
9. Hayakawa H. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension / H. Hayakawa, L. Raij // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 266–270.
10. Lind L. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review / L. Lind, S. Granstam, J. Millgard // *Blood Pressure.* – 2000. – Vol. 9. – P. 4–15.
11. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli, O. Giampietro, F. Carmassi [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 14–18.
12. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension / R. Pontremoli, C. Nicoletta, F. Viazi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11, №4. – P. 430–438.
13. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.]; National Kidney Foundation // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, №2. – P. 137–147.
14. Panza J. A. Endothelial dysfunction in essential hypertension / J. A. Panza // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20 (suppl. II). – P. 26–33.
15. Raij L. Blood pressure, endothelium dysfunction and target organ injury / L. Raij, H. Hayakawa // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1 (suppl. L). – P. 44–49.
16. Ruilope L. M. Renal surrogation in essential hypertension / L. M. Ruilope, J. L. Rodicio // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999. – Vol. 21, №5. – P. 609–614.
17. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? / A. Zanchetti // *J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1113–1120.

УДК 616. 12-008. 331. 1-02:616. 61]:616. 13/. 14. 018. 74] -07-08-035

ЕНДОТЕЛІЙ-ОПОСЕРЕДКОВАНІ ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ НЕФРОПАТІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Сичов Р. О.

Резюме. Метою дослідження була оцінка патофізіологічного значення дисфункції васкулярного ендотелію у розвитку порушень функціонального стану нирок в процесі формування гіпертензивної нефропатії при гіпертонічній хворобі (ГХ). Рівень альбумінурії та бета-2-мікроглобулінурії, концентрації sICAM-1 та ендотеліну сироватки крові було оцінено у 67 хворих на ГХ імуноферментним методом. Пацієнти з супутньою патологією були виключені. Хворим проведено визначення ендотеліязалежної вазоділятації (ЕЗД) за даними ультразвукового сканування та доплерографії кровотоку у плечовій артерії, оцінка стану ниркової гемодинаміки методом ультразвукової доплерографії та дослідження функціонального ниркового резерву, визначення швидкості клубочкової фільтрації (Cocroft-Gault). Усіх хворих розподілили на 3 групи в залежності від ступеня порушення вазорегулюючої функції судинного ендотелію шляхом оцінки зміни діаметру плечової артерії на фоні реактивної гіперемії. Виявилось, що у міру порушення ЕЗД реєструються значно більші концентрації sICAM-1 та ендотеліну. Важливо відзначити, що в групах пацієнтів на ГХ, які характеризувалися порушенням судинної реактивності плечовій артерії були зареєстровані значно частіше порушення інтраренального кровотоку за індексами васкулярної резистентності та ниркового резерву, достовірно вищий рівень екскреції альбуміну та бета-2-мікроглобуліну з сечею, наявність протеїнурії та порушення гломерулярної фільтрації.

Ключові слова: васкулярний ендотелій, нефросклероз, гіпрфільтрація.

УДК 616. 12-008. 331. 1-02:616. 61]:616. 13/. 14. 018. 74] -07-08-035

ЭНДОТЕЛИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Сычев Р. А.

Резюме. Целью исследования было изучение патофизиологического значения дисфункции сосудистого эндотелия в развитии нарушений функционального состояния почек в процессе формирования нефропатии при ГБ. Обследовано 67 больных ГБ обоего пола в возрасте от 35 лет до 72 лет, I-II стадии заболевания с уровнем АГ I-III степени, различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии без наличия манифестной гипертензивной нефропатии и других клинически значимых выраженных хронических заболеваний почек.

Всех больных разделили на 3 группы по мере ухудшения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия. При анализе показателя альбуминурии у обследованных, были получены следующие данные: по мере ухудшения эндотелиязависимой дилатации уровень экскреции альбумина и β 2-микроглобулина с мочой статистически значимо увеличивался. Согласно проведенному дисперсионному анализу, степень нарушения ЭЗВД плечевой артерии достоверно определяла величину экскреции альбумина и β 2-микроглобулина с мочой. Также были выявлены достоверные отличия в показателях васкулярной резистивности почечных сосудов у обследованных пациентов (особенно в интерлобулярных ветвях почечных артерий) в зависимости от выраженности нарушений вазодилататорного ответа плечевой артерии при гиперемии. Также примечательно, что ФПР составил в 3 группе наименьшие значения, более того, в этой группе наблюдался достоверно чаще истощенный ФПР (косвенный маркер интраглобулярной гипертензии).

Полученные результаты указывают на значимую роль ЭД как возможного механизма, способствующего развитию и формированию гипертензивной нефропатии, на что достоверно указывает закономерное повышение уровня экскреции микропротеинов с мочой, нарушения интраренальной гемодинамики с повышением резистивности сосудов почечного русла и снижением резерва фильтрации, с также изменения СКФ (как снижение, так и проявление гиперфильтрации).

Ключевые слова: васкулярный эндотелій, нефросклероз, гипрфільтрація.

UDC 616. 12-008. 331. 1-02:616. 61]:616. 13/. 14. 018. 74] -07-08-035

Endothelium-Mediated Factors Nephropathy Formation at Arterial Hypertension

Sychov R. A.

Abstract. The aim of the study was to investigate pathophysiological role of vascular endothelium dysfunction in renal functional status deterioration during nephropathy development in patients with essential hypertension (EH).

67 patients with EH, 35-72 years old, without adequate EH treatment and in absence of clinical presentation of hypertensive nephropathy or other clinically significant renal diseases were studied. Subjects with clinically significant concomitant pathology were carefully excluded during the patient's selection.

All patients have undergone the following examination: clinical, laboratory and instrumental studies, including evaluation of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) by ultrasound Doppler of brachial artery during reactive hyperemia after temporarily occlusion, investigation of renal hemodynamics by ultrasound Doppler and evaluation renal functional reserve, estimation of glomerular filtration rate (Cocroft-Gault). Urinary albumin and beta-2-microglobulin excretion, serum levels of sICAM-1 and endothelin-1 were determined by immune-enzyme assay.

All patients were divided into 3 groups according to degree of EDVD impairment: 1st group – 19 patients with 10% or more vasodilatation comparing with diameter before reactive hyperemia; 2nd group – 34 patients with less than 10% of vasodilatation; 3rd group – 14 patients with vasoconstriction after the test with temporarily occlusion of brachial artery.

It was determined, that initial brachial artery diameter and blood flow characteristics were similar in all 3 groups of the patients with EH. Vasodilation reserve after treatment with exogenous NO (nitrates sublingual) was quite similar in all 3 groups as well. On the other hand, maximal endothelial shear stress was found in 3rd group of the patients, and vasodilation index was minimal in the same group. Marked impairment of vascular endothelial function was found in both 2nd and 3rd groups, and strong correlation between serum levels of endothelin-1, sICAM-1 and functional indexes of endothelial dysfunction was fixed. Urine albumin excretion was 21,39 mg/l, 68,54 mg/l and 660,24 mg/l in patients from 1st, 2nd and 3rd groups respectively. Moreover, 100% patients of 3rd group had proteinuria versus 13% in 1st group. It indicates association between endothelial dysfunction and renal albumin excretion. Similar situation was for the level of β 2-microglobulin in urine.

Vascular resistance of renal arteries was differ in all the groups: RI and PI for interlobular branches of renal arteries were 0,553 and 0,892 for the 1st group, and were increased on (6,44% and 16,33%) in 2nd and (6,2% and 12,11%) in 3rd group.

GFR (Cocroft-Gault) was similar for all the groups and it was found, that 2nd and 3rd group patients had hyperfiltration and decreased glomerular filtration more often, than 1st group patients.

In conclusion: for the groups with decreased EDVD or vasoconstriction after reactive hyperemia test were registered significant impairment of intrarenal hemodynamics, increased urinary microalbumin and beta-2-microglobulin excretion, proteinuria rate, pathological changes of glomerular filtration rate (decrease or hyperfiltration).

Our study demonstrates important role of endothelium-dependent factors in nephropathy pathogenesis, and it can be taken into account during treatment strategy selection for renal protection and potential cardiovascular risk decrease.

Keywords: vascular endothelium, nephrosclerosis, hyperfiltration.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 8. 12. 2014 р.