

УДК 616.12-008.331.1-06: 616.61-036]-07

**Н. В. ДЕМИХОВА, М. А. ВЛАСЕНКО, Э. КУРШУБАДЗЭ, В.А. СУХОНОС**  
**ВАЗОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ**  
**ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ**  
**ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

***N.V. DEMIKHOVA, M.A. VLASENKO, E. KURSHUBADZE, V.A. SUKHONOS***

***VASOMOTOR FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH***  
***CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION***

Сумский государственный университет,  
Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Sumy State University,*  
*Kharkiv medical academy of postgraduated education*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, функція ендотелія, вазодилатація.

**Key words:** hypertension, chronic kidney disease, endothelial function, vasodilation.

**Резюме.** *Дослідження функціонального стану судинного ендотелію сприяє подальшому вивченню механізмів розвитку і фармакологічної корекції, зокрема у хворих на артеріальну гіпертензію при хронічній хворобі нирок.*

*Методи та результати дослідження. Обстежено 172 хворих з АГ при хронічній хворобі нирок. При вивченні судинно-рухової реакції на декомпресію та пробу з нітрогліцерином в 60% випадків зустрічається знижена вазодилаторна реакція і констрикторна у 12,6%. Нормальний характер вазодилатації склав 27,4%. Ендотелій-незалежна вазодилатація плечової артерії на декомпресію була знижена на 51,1% у порівнянні з контролем. Приріст ендотелій-незалежної вазоконстрикції при III ступеня АГ був у*

меншій мірі знижений, ніж ендотелій залежної - на 6,5% і 19,4% ( $p < 0,01$ ) відповідно.

*Висновки.* Таким чином, порушення ендотелій-обумовленої ауторегуляції судинного тону у хворих з АГ при хронічній хворобі нирок становить важливий елемент патогенезу підвищення артеріального тиску як одного з основних адаптаційних механізмів.

**Summary.** Investigation of the functional state of the vascular endothelium contributes to the further study of the mechanisms of development and pharmacological correction, particularly in hypertensive patients with chronic kidney disease.

*Material and Results.* The study involved 172 patients with arterial hypertension (AH) in patients with chronic kidney disease. In the study of vascular-motor response to decompression and test with nitroglycerin in 60% of cases occur reduced vasodilatory and in 12.6% constrictor response. Normal character of vasodilation was 27.4%. Endothelium-independent vasodilation in the brachial artery decompression was reduced by 51.1% compared with the control. The growth of endothelium-independent vasoconstriction in the degree III AH was reduced to a lesser degree than the endothelium dependent - by 6.5% and 19.4% ( $p < 0.01$ ), respectively.

*Conclusion.* Thus impaired endothelium-mediated autoregulation of vascular tone in hypertensive patients with chronic kidney disease is an important element in the pathogenesis of high blood pressure as one of major adaptation mechanisms.

**ВВЕДЕНИЕ.** Основные патогенетические механизмы повышения артериального давления при поражениях почек многочисленны и включают увеличение объема циркулирующей жидкости, задержку натрия, появление вегетативной дисрегуляции, активацию симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также появление дисфункции эндотелия с повышением уровня циркулирующих вазоактивных веществ [3, 10]; в результате увеличивается сердечный выброс и соответственно

периферическое сосудистое сопротивление. Неотъемлемой частью патогенеза артериальной гипертензии (АГ) является ремоделирование сосудистой системы и состояние эндотелия сосудов, функционирующего в виде триггерного механизма реализации вазорегулирующих механизмов [1]. Кроме того эндотелий сосудов участвует в обеспечении местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, что также связано с регуляцией сосудистого тонуса и развитием атеросклероза. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [8, 9]. До сих пор не представляется возможным выяснить, обуславливает ли АГ нарушение эндотелиальной дисфункции, или эндотелиальная дисфункция является одним из основных механизмов развития АГ. Поэтому исследование функционального состояния сосудистого эндотелия способствует дальнейшему изучению механизмов развития заболеваний и поиску новых путей их фармакологической коррекции.

**Цель:** изучить сосудисто-двигательные функции эндотелия у больных с АГ при хронической болезни почек (ХБП).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Сосудистые механизмы патогенеза АГ у больных ХБП изучены у 172 пациентов в возрасте ( $54,2 \pm 6,2$ ) года, мужчин 84 и женщин 88, отвечающих критериям ХБП, установленными по результатам клиничко- лабораторного обследования. Диагноз предусматривал наличие неосложненной АГ II-III степени, повышения уровня АД (классификация ВОЗ, 1999), отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (табл. 1). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Для ультразвуковой визуализации использовали эхографическую систему Acuson 128/XP/10(США) с частотой датчика 2,5 и 5 МГц. Эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию исследовали по результатам использования проб потокозависимой вазодилатации: реактивной гиперемии на компрессию плечевой артерии и нитроглицериновой пробы (500 мг нитроглицерина по язык) по методу, предложенному D.Celermajier и соавт.

[4, 6], с 8.00 до 9.00 в состоянии пациентов натощак, в положении лежа на спине. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме с синхронной записью ЭКГ: в В-режиме измеряли диаметр плечевой артерии, в доплер-режиме оценивали изменения скоростных показателей кровотока до и во время пробы с декомпрессионной гиперемией и на фоне приема 500 мг нитроглицерина. Изменения сосудистого диаметра (прирост диаметра плечевой артерии) и показателей кровотока оценивали через каждые 15 с - 1 мин во время пробы с реактивной гиперемией и через 1 мин при исследовании эндотелий-независимой вазодилатации и выражали в процентах к исходной величине.

Измеряли диаметр плечевой артерии (D, мм), скорость кровотока (V, м/с), коэффициент D/ V,  $\Delta d$  (%) - прирост диаметра артерии на декомпрессию,  $\Delta dN$  (%) - прирост диаметра артерии на пробу с нитроглицерином и ПДФ - коэффициент отношения  $\Delta d/\Delta dN$ .

Изучали частоту вазоконстрикторной реакции на декомпрессию и нитроглицерин. Определяли нормальную вазодилаторную реакцию >10%, пониженную 7-10% и вазоконстрикторную <7%.

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных с АГ при ХБП

Признаки	Показатели (n, %; M ±m)
Возраст	54,6 ±10,1
Пол, м/ж	84/88 (48,8 % / 51,2%)
Причина ХБП:	
Хронический гломерулонефрит	112 (65,1%)
Диабетическая нефропатия	60 (34,9%)
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	175 ±10
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	96 ±6
Артериальная гипертония	
II степени	75 (43,8 %)
III степени	(56,2%)
Уровень альбумина в плазме (г/л)	58 ± 0,46
Длительность АГ, лет	8,2 ± 1,3

Рост, см	173,4 ±1,38
Окружность талии, см	91,0 ±1,39
Масса тела, кг	86,4 ±3,12
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,4 ±1,08

Полученные данные обрабатывали, используя программы Statistica 5.0 для Windows 95 и Microsoft Excel 7.0 MS Office 97. Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных; для непараметрических порядковых вариантов применялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** По сравнению со здоровыми лицами средние показатели диаметра плечевой артерии в общей группе больных с АГ при ХБП были меньше на 54,3%: у больных АГ II степени 55,1 % и АГ III степени 48,7% ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем,  $p = 0,031$  при сравнении между степенями АГ). На фоне уменьшения диаметра плечевой артерии отмечено также снижение скорости кровотока в общей группе на 36,4%, что в такой же мере зависело от степени АГ ( $p < 0,01$ ).

Проведение пробы на декомпрессию и нитроглицерин показало, что уменьшение прироста диаметра плечевой артерии в общей группе на декомпрессию составило по сравнению с нормой на 51,1%: при АГ II степени - на 48,8% и III степени на 52,2 % ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем).

Аналогичная закономерность была получена при проведении пробы с нитроглицерином: в общей группе больных АГ снижение вазодилатации составило 21,1 %, АГ II степени - 13,8% и АГ III степени - 30,7 % ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем во всех случаях).

Проведение пробы на декомпрессию показало, что нормальный тип вазодилататорного ответа имел место только у 27,4% у больных при АГ II степени у 33,8% и АГ III степени у 22% больных.

Пониженная реакция на декомпрессию была у 60 % больных при АГ II - у 43,2% и АГ III степени – у 56,8% и констрикторная – у 12,6%, из которых при АГ II степени у - 6,2 % и 17 % при III степени АГ соответственно.

При проведении пробы с нитроглицерином нормальная сосудистая реакция имела место у 33,5% больных АГ, пониженная у 59,9% и констрикторная у 9,6% больных, пониженная и вазоконстрикторная реакция на нитроглицерин более часто встречалась у больных АГ II степени (табл. 2).

Таблица 2

**Сосудисто-двигательная функция эндотелия  
у больных с АГ при ХБП (Med; Med нкв; Med вкв)**

Показатели	Степени АГ			
	Контроль	Общая группа	II ст.	III ст.
1	2	3	4	5
N	25	172	98	74
D, мм	4,8	4,07(3,6;4,8)	4,05(3,6;4,75)	4,10(3,50;4,80)
V, м·с <sup>-1</sup>	1,1	0,7(0,6;0,8)	0,71(0,6;0,76)	0,69(0,60;0,90)
D/V	3,8	5,82(4,83;8,08)	5,82(4,83;8,08)	5,91(4,43;8,41)
Δd(%)	14,1	6,9	7,22	6,75
	(101;18,3)	(4,4;9,0)	(6,72;11,46)	(4,38;9,05)
ΔdN (%)	15,2	12,0	13,06	10,53
	(10,41;20,2)	(6,6;13,9)	(10,00;16,12)	(6,63;13,91)
ПДФ	0,93	0,58	0,55	0,65
	Тип реакции на пробу с декомпрессией (%)			
Нормальный	25 (100%)	47 (27,4%)	33 (33,8%)	16 (22,0%)
Пониженный	-	103 (60%)	59 (60,0%)	44 (59,0%)
Констрикция	-	23 (12,6%)	6 (6,2%)	14 (19,0%)
	Тип реакции на пробу с нитроглицерином (%)			
Нормальный	25(100%)	55 (31,5%)	32 (32,4%)	20 (26,8%)
Пониженный	-	101 (58,9%)	58 (59,2%)	57 (63,4%)
Констрикция	-	16 (9,6%)	18 (8,4 %)	70 (9,8%)

Характеризуя сосудодвигательную реакцию на декомпрессию и пробу с нитроглицерином, необходимо подчеркнуть, что у больных с АГ при ХБП наиболее часто, в 60% случаев, встречается пониженная вазодилататорная реакция и констрикторная у 12,6% (рис. 1). Нормальный характер вазодилатации составил только 27,4%, что говорит о существенном уменьшении вазодилататорных свойств, связанных с функцией эндотелия. При этом эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии на декомпрессию была снижена в большей степени по сравнению с контролем - на 51,1%.

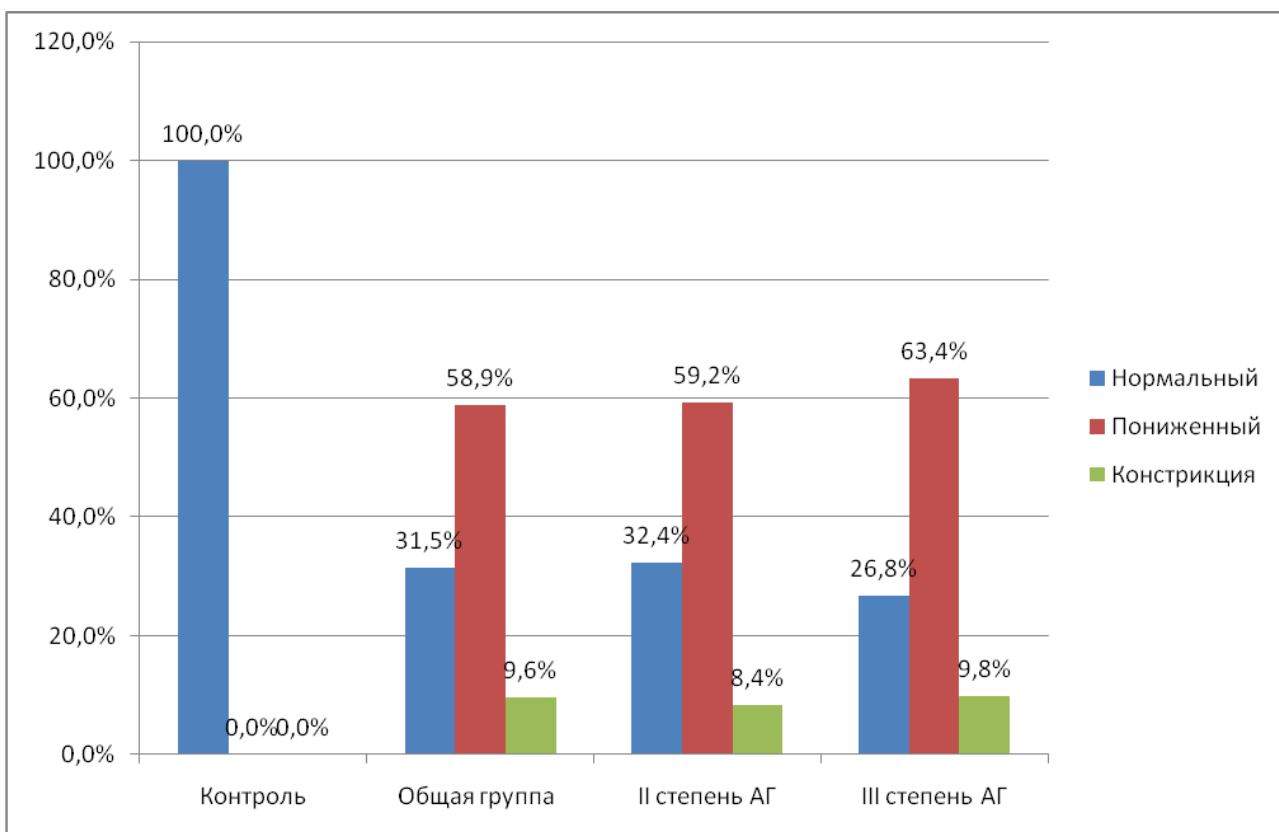


Рис. 1. Типы реакции на пробу с декомпрессией и с нитроглицерином.

Какая-либо зависимость частоты типа сосудистой реакции от характера пробы (вследствие компрессии или нитроглицерина) была не существенной: нормальный тип реакции встречался несколько чаще, в 31,5% случаев на нитроглицерин и в 27,4% случаев в пробе на декомпрессию ( $p < 0,05$ ). Патологическая констрикторная реакция имела место в подавляющем количестве больных: в 72,6% больных на декомпрессию и 68,5% на нитроглицерин ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о снижении независимой и

зависимой вазодилататорной реакции сосудистого эндотелия, как главного проявления дисфункции сосудов на эндогенные (гипоксия) и экзогенные (нитроглицерин) вазодилататорные стимулы.

Анализ вазодилататорных эффектов пробы с декомпрессией и нитроглицерином показал, что прирост эндотелий-независимой вазоконстрикции при III степени АГ был в меньшей степени снижен, чем эндотелий зависимой - на 6,5% и 19,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно, что нашло свое отражение в достоверном увеличении ПДФ: с 0,55 (0,18; 0,81) до 0,65 (0,24; 1,02) или на 15,4 % ( $p < 0,01$ ). Следовательно, увеличение частоты вазоконстрикторных реакций на вазодилататорные пробы составляют как при АГ II степени, так и АГ III степени важный элемент патогенеза артериальной гипертензии при ХБП. Стратегические направления лечения и профилактики прогрессирующих заболеваний почек состоят в том, чтобы достичь при лечении основного заболевания, ХБП, устранение или хотя бы уменьшение активности механизмов прогрессирующего снижения функции почек и обосновать терапевтические подходы к прерыванию этого процесса. Среди последних воздействию на уровень артериального давления принадлежит особая роль, так как вместе с сахарным диабетом АГ является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности и необходимости использования программного диализа, существенно увеличивающие затраты на лечение больных с заболеваниями почек [2, 5]. Нормализация артериального давления является первоочередной задачей. Помимо этого наличие АГ является причиной развития таких осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Отсюда настоятельная необходимость лечения АГ при хронических заболеваниях почек, так и одного из основных факторов, вызывающих прогрессирование хронической почечной недостаточности и появления сосудистых изменений. Не менее важной задачей, как следует из полученных нами данных, у больных с АГ при ХБП следует уделять внимание восстановлению функционального состояния эндотелия сосудов, дисфункция

которого в виде преобладания вазоспастических реакций в результате дисбаланса между факторами вазоконстрикции и вазодилатации приводит к повышению уровня артериального давления. Наши данные свидетельствуют о закономерном снижении вазодилататорных свойств, т.е. эндотелиальной дисфункции при АГ почечного происхождения. Последняя проявляется в снижении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, что способствует повышению АД и лежит в основе развития заболевания и может быть определяющей мишенью фармакологической коррекции [7].

Нарушение эндотелий-обусловленной ауторегуляции сосудистого тонуса у больных с АГ при ХБП составляет важный элемент патогенеза повышения артериального давления, одного из основных адаптационных механизмов, который регулирует просвет магистральных сосудов, изменяет интенсивность регионарного кровотока. Оно обеспечивает адекватную регионарную перфузию за счет увеличения интенсивности кровотока и определяет уровень периферического сопротивления и нагрузку на сердце, что и лежит в основе ремоделирования миокарда. Тот факт, что увеличение степени тяжести АГ сопровождается увеличением частоты вазоконстрикторных реакций, позволяет сделать вывод о неблагоприятном влиянии изменения состояния сосудистых механизмов на сосудистый тонус, способствует прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка и развитию эксцентрической гипертрофии миокарда. Это в свою очередь способствует и усугубляет появление хронической сердечной недостаточности.

### **ВЫВОДЫ:**

1. При изучении сосудисто-двигательной реакции на декомпрессию и пробу с нитроглицерином у больных с АГ при ХБП в 60% случаев встречается пониженная вазодилататорная реакция и констрикторная у 12,6%. Нормальный характер вазодилатации составил 27,4%. Эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии на декомпрессию была снижена на 51,1% по сравнению с контролем.

2. Прирост эндотелий-независимой вазоконстрикции при III степени АГ был в меньшей степени снижен, чем эндотелий зависимой - на 6,5% и 19,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно, что нашло свое отражение в достоверном увеличении ПДФ: с 0,55 (0,18; 0,81) до 0,65 (0,24; 1,02) или на 15,4 % ( $p < 0,01$ ).

Внимание, которое в настоящее время придается роли нарушения функций эндотелия в развитии сердечно-сосудистых поражений у почечных больных, в перспективе поможет расширить представления о повреждающих факторах, связанных с появлением дисфункции эндотелия. В свою очередь это определяет предпочтительный характер выбора антигипертензивных препаратов, как нормализующих артериальное давление, так и одновременно обладающих положительным влиянием на эндотелий, что также связано с редукцией гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Драпкина О. М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 1. – С. 49-53.
2. Колесник М. О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк // Український журнал нефрології та діалізу. - 2011. - № 4 (32). – С. 3-11.
3. Сапаций А.Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань / А.Л.Сапаций, І.Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. - №6. – С. 82-86.
4. Appleton C. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue / C. Appleton // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – № 21. – P. 1697–1700.
5. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 20. – P. 3017–3025.

6. Corretti M. C. 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. C. Corretti, T. J. Anderson, T. J. Benjamin [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol.66. - P.529-565.
7. Ha J. W. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective / J. W. Ha, J. K. Oh // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 86-95.
8. Sciacqua A. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients / A. Sciacqua, M. Perticone, S. Miceli [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2010. - Mar 11.
9. Shah R. V. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / R. V. Shah, A. S. Desai, M. M. Givertz [et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16, N 3. – P. 260-267.
10. Zucker I. H. Neurohumoral stimulation / I. H. Zucker, K. P. Patel, H. D. Schultz // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 87-99.

Демихова Надежда Владимировна

[nadezhda-sumy@mail.ru](mailto:nadezhda-sumy@mail.ru)

*Надійшла до редакції 01.02.2013*

*Прийнята до друку 03.04.2013*