

УДК 616.12-008.331.1:616.61-036.1]-018.74

М.А. Власенко, Б.О. Шелест, Ю.О. Ковальова*, А.С. Шалімова, О.М. Шелест**

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Харківський національний медичний університет*

ЗМІНИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК, ПОЄДНАНУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Аналізується активність фактора Віллебранда, як інтегрального маркера ураження ендотелію. Поданий аналіз характеризує та обґрунтовує показник, який вивчається, у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), що представлена хронічним гломеруло-нефритом, хронічним піелонефритом та діабетичною нефропатією, гіпертонічну хворобу та її поєднання з ХХН. Виявлений кореляційний зв'язок між артеріальною гіпертензією, рівнем фактора Віллебранда та ступенем ураження нирок.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, фактор Віллебранда, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна функція.*

Відкритим питанням на теперішній час залишається роль дисфункції ендотелію як маркера становлення артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Можливим доповненням до діагностичних критеріїв у постановці діагнозу стадій ХХН може бути визначення різних порушень фактора Віллебранда і оксиду азоту у сироватці крові.

Активність фактора Віллебранда є інтегральним маркером ураження ендотелію судин. Фактор Віллебранда секретується ендотеліальними клітинами як у кровоток (підтримуючи концентрацію в плазмі), так і в бік субендотелію, де він включається до складу екстрацелюлярного матриксу. Розрізняють два типи секреції фактора: підтримуючу і швидку. Остання здійснюється звільненням із спеціальних органел – тілець Weibel–Palade [2, 6, 9].

Тригерами такої секреції є фактори гемостазу (тромбін, фібрин, плазмін, АДФ) і запалення (гістамін, компоненти комплементу: С5а і С5b-9, лейкотрієни, супероксид-аніони, ендотоксин, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин). Окрім того, швидко, короточасне підвищення рівня фактора Віллебранда спричиняється введенням адреналіну, вазопреси-

ну, десмопресину фізичним навантаженням, гіпоглікемією. Повільне й тривале підвищення спостерігається при гострих коронарних синдромах, цирозі печінки, в післяопераційному періоді, при онкологічних захворюваннях, вагітності, діабеті, гемолітичній анемії [4, 8].

Необхідне поглиблене вивчення даного маркера з подальшим виявленням кореляційних зв'язків між стадією ХХН, наявністю та ступенем АГ, нозологічними одиницями хронічної ниркової патології та гостротою патологічного процесу. Для подальшої розробки алгоритму діагностики перебігу АГ і при подальшому прогресуванні ХХН потрібен підбір достатньо інформативних клініко-параклінічних тестів, які дозволяють оцінити динаміку патологічних процесів при даній патології.

Метою дослідження було встановлення закономірних взаємозв'язків інтегрального маркера дисфункції ендотелію фактора Віллебранда у хворих на хронічну хворобу нирок, поєднану з гіпертонічною хворобою.

Матеріали і методи. Спостереження відбувалося за 107 хворими – 51 (47 %) чоловік і 56 (53 %) жінок у віці від 35 до 68 років [середній вік (51,5±8,4) року] із різними стадіями ХХН, чинниками якої стали піелонеф-

рит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія та гіпертонічна хвороба. Додатково обстежено 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу, зіставлених за статтю (8 чоловіків і 12 жінок) та віком [середній вік становив $(45,7 \pm 4,9)$ року] із групою спостереження. При клінічному обстеженні осіб, що склали контрольну групу, патологію нирок, легень, печінки і серця не виявлено.

Хворі були розподілені на такі групи: хворі з есенціальною гіпертензією (I група) – 33 хворих, із них 14 чоловіків і 19 жінок; хворі на хронічну хворобу нирок II–III стадій без артеріальної гіпертензії (II група) – 31 (28,97 %) пацієнт, з них 17 чоловіків і 14 жінок; із хронічною хворобою нирок, поєднаною з гіпертонічною хворобою (III група) – 43 (40,18 %) пацієнта, з них 24 чоловіки і 19 жінок.

Середній вік хворих у I групі складав $(54,5 \pm 7,6)$ року, у II групі – $(51,8 \pm 6,7)$ року, у III групі – $(57,9 \pm 9,8)$ років, у групі порівняння – $(45,7 \pm 4,9)$ року.

Діагноз ХХН був встановлений на підставі комплексу клінічних і біохімічних обстежень. Критеріями включення хворих у дослідження були наявність у них клінічних ознак ХХН, підтверджених даними додаткових методів обстеження. З дослідження були виключені пацієнти з супутніми гострими запальними, інфекційними, онкологічними, імунними і хронічними захворюваннями у стадії загострення, з ревматологічними захворюваннями, хворі на АГ з рівнем ФВ < 50 %. Клінічний діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Стадію ХХН встановлювали на підставі розрахунку ШКФ. Оцінка функціонального стану нирок проводилася згідно з вимогами 2-го національного з'їзду нефрологів України (Харків, 23–24 вересня 2005 р.) за ШКФ [10]. Для клінічної діагностики гіпертонічної хвороби використовували рекомендації ВООЗ [7]. Хворі також були розподілені на групи залежно від нозологічної форми ХХН. Так, пацієнти, які страждали на ХП, у групі дослідження склали 46 осіб (62,12 %), хворі на ХГН – 17 осіб (22,97 %) і на ДН – 11 осіб (14,86 %).

Для оцінки функціонального стану нирок досліджували УЗД нирок, креатинін сироватки крові, визначали кліренс креатиніну і швид-

кість клубочкової фільтрації за формулою Cockcroft – Gault. В ранішній сечі визначали відношення альбуміну і креатиніну (А/Кр.). Критерієм мікроальбумінурії вважали її значення ≥ 22 мг/г для чоловіків і ≥ 31 мг/г для жінок, підтверджені в 2 із 3 аналізів з інтервалом 7–10 днів за відсутності підвищення температури тіла і ознак інфекції сечовивідних шляхів [3]. Визначення фактора Віллебранда проводилось ристоміциновим (Sigma chemical Co (USA) агрегометричним методом («Биола», Москва) [1]. Математична обробка результатів проведена після формування бази даних у «Microsoft Excel» (2007) і Windows Statistika 6.0.

Результати та їх обговорення. Максимальна активність фактора Віллебранда реєструвалася у хворих з артеріальною гіпертензією й ознаками хронічної хвороби нирок II та III ст. (табл. 1), що перевищувала відповідний показник контрольної групи в середньому на 17,93 % ($p < 0,05$). У хворих на ХХН, поєднану з ГХ, активність фактора Віллебранда була вірогідно вищою, ніж у хворих на ХХН без АГ і у хворих на ГХ відповідно на 7,84 % ($p < 0,05$) і 8,49 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Характеристика активності фактора Віллебранда в обстежених пацієнтів

Групи обстежених	Активність фактора Віллебранда, %
Контрольна група	1 145,82 \pm 4,18
Гіпертонічна хвороба	2 164,0 \pm 10,92*
ХХН без АГ	3 165,52 \pm 2,57*
ХХН, поєднана з ГХ	4 178,5 \pm 2,37*

Примітка. * $p > 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

У хворих на хронічну хворобу нирок, поєднану з ГХ, активність фактора Віллебранда вірогідно перевищувала таку у практично здорових осіб в середньому на 16,12 % ($p < 0,05$) і була вищою на 4,88 % ($p > 0,1$), ніж у хворих на ГХ. У хворих на гіпертонічну хворобу, яка перевищувала відповідне значення контрольної групи в середньому на 12,46 % ($p < 0,05$), відзначене найменше підвищення активності фактора Віллебранда серед обстежених пацієнтів.

Таким чином, у хворих на хронічну хворобу нирок, поєднану з артеріальною гіпертензією, обумовленою первинними гломерулярними ураженнями, активність фактора Віллебранда значно підвищена, що свідчить про наявність у даної категорії пацієнтів вираженої ендотеліальної дисфункції. В міру прогресування основного захворювання і наростання ниркової недостатності відбувалося подальше збільшення дисфункції судинного ендотелію, що виявлялося максимальним збільшенням активності фактора Віллебранда серед обстежених хворих.

Вплив ступеня артеріальної гіпертензії на активність фактора Віллебранда у хворих на ХХН (табл. 2) відзначався прогресивним збільшенням цього маркера ендотеліальної дисфункції при наростанні ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії. Відмінності між активністю фактора Віллебранда у пацієнтів із різними ступенями артеріальної гіпертензії були достовірними, складаючи в I групі 10,15 % ($p < 0,05$), 13,94 % ($p < 0,05$), 16,53 % ($p < 0,05$), в II – 19,06 % ($p < 0,05$), 22,91 % ($p < 0,05$), 25,26 % ($p < 0,05$) від середніх значень практично здорових осіб відповідно при I, II, III ступенях артеріальної гіпертензії.

Віллебранда була збільшеною порівняно з особами, що мають I ступінь АГ в середньому на 5,79 % ($p < 0,05$) і 5,21 % ($p < 0,05$) відповідно в 1-й і 2-й групах аналізованих хворих.

Таким чином, поєднання артеріальної гіпертензії з хронічною хворобою нирок супроводжувалося вираженими розладами функціонального стану ендотелію судинного русла, про що свідчить підвищення активності фактора Віллебранда в крові досліджуваних пацієнтів. Прогресивне підвищення активності фактора Віллебранда відзначено зі збільшенням ступеня артеріальної гіпертензії і при більш тяжкому перебігу хронічної хвороби нирок сприяло максимальному збільшенню активності фактора Віллебранда в обстежуваних пацієнтів.

Рядом дослідників відмічено підвищення фактора Віллебранда при артеріальній гіпертензії, особливо в поєднанні з мікроальбумінурією. У той же час Verhaar M.C. з співавт. знайшли підвищення фактора Віллебранда лише у пацієнтів із злоякісною гіпертонією. При цьому у хворих з есенціальною і нирковою гіпертензією такого підвищення відмічено не було, що автори пояснюють відсутністю розповсюдженого ура-

Таблиця 2. Характеристика активності фактора Віллебранда в групах хворих на ХХН залежно від ступеня артеріальної гіпертензії

Ступінь артеріальної гіпертензії		Групи обстежених осіб	
		Гіпертонічна хвороба	ХХН, поєднана з АГ
I ступінь	1	160,62±2,63	173,61±2,43*
II ступінь	2	166,15±2,23	179,23±2,12*
III ступінь	3	169,93±2,86	182,66±2,56*
Рівень розбіжностей між обстеженими хворими		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,1$ $p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,1$ $p_{1-3} < 0,01$

Примітка. * $p < 0,05$ – у порівнянні з ХХН, поєднаної з АГ, і з ГХ.

Активність фактора Віллебранда при цьому у хворих з II ступенем артеріальної гіпертензії була вищою, ніж при I ступені артеріальної гіпертензії в середньому на 3,44 % ($p < 0,05$) і 3,23 % ($p < 0,05$) відповідно в 1-й і 2-й групах обстежених пацієнтів. При підвищенні АГ до рівня, що відповідає III ступеню артеріальної гіпертензії, активність фактора

ендотелію у цих пацієнтів [11]. Ендотеліально-тромбоцитарна дисфункція відображається в стійкому підвищенні концентрації ключового маркера ендотеліального ушкодження – фактора Віллебранда в плазмі хворих при розгорнутій і подовженій стадіях гострого гломерулонефриту (ГН), при активному і неактивному перебігу хро-

нічного ГН і супроводжується підвищеним вмістом оксиду азоту в крові і сечі пацієнтів із хронічним ГН [5].

Для вивчення впливу системного АТ, функціонального стану нирок, а також фактора віку на активність фактора Віллебранда був проведений кореляційний аналіз (табл. 3).

чного і середнього – відповідно +0,56 і +0,53). Вплив фактора віку також був дещо вищим, ніж у групі хворих ХХН, поєднаної з ГХ ($r=+0,36$).

Таким чином, у пацієнтів ХХН, поєднаної з ГХ, активність фактора Віллебранда корелювала з рівнем системного АТ, залежала від

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між активністю фактора Віллебранда та іншими характеристиками у обстежених осіб

Показники	Контрольна група	ГХ	ХХН без АГ	ХХН з ГХ
АТс	–	–	+ 0,48	+ 0,57
АТд	–	+ 0,31	+ 0,53	+ 0,56
АТсер.	–	–	+ 0,51	+ 0,53
Вік	+ 0,32	+ 0,33	+ 0,31	+ 0,36
Рівень креатиніну	–	–		+ 0,54

Як видно з цих даних, у практично здорових осіб рівень АТ не мав кореляції з активністю фактора Віллебранда в крові, слабка позитивна кореляція відзначена з віком обстежуваних ($r=+0,32$). Активність фактора Віллебранда в даних осіб також не залежала від функціонального стану ниркової тканини. У пацієнтів на ГХ слабка кореляція виявлена з віком обстежуваних ($r=+0,33$), а також рівнем діастолічного АТ ($r=+0,31$).

Інші показники не мали значущого впливу на активність інтегрального маркера ендотеліальної дисфункції. Поєднання артеріальної гіпертензії з хронічною хворобою нирок показало позитивну кореляційну залежність активності фактора Віллебранда від рівня АТ (r із систолічним АТ становив +0,48, з діастолічним АТ +0,53 і середнім АТ +0,51). При збереженій функції нирок у обстежених осіб рівень креатиніну й активність фактора Віллебранда не корелювали між собою. Певний вплив на активність фактора Віллебранда в групі ХХН, поєднаної з ГХ, мав вік ($r=+0,36$). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією й ознаками тяжкості хронічної хвороби нирок відзначена позитивна кореляція між активністю фактора Віллебранда і функціональним станом нирок ($r=+0,52$). Вплив системного АТ на активність фактора Віллебранда також був значущим (для систолічного АТ r становив +0,57, для діастолі-

функціонального стану ниркової тканини. При наявності ознак хронічної хвороби нирок установлено виражений позитивний кореляційний зв'язок з рівнем креатиніну в обстежених, не зменшуючи значущості рівня АТ.

У ході дослідження було встановлено, що розвиток ХХН, поєднаної з ГХ, у обстежених пацієнтів призводив до розвитку ендотеліальної дисфункції, яка виявлялася підвищенням активності фактора Віллебранда, починаючи з хворих на гіпертонічну хворобу. Становлення гіпертонічної хвороби, а також ознак більш тяжкого перебігу хронічної хвороби нирок визначав подальше підвищення активності фактора Віллебранда, що підтверджувалося кореляцією між рівнем артеріального тиску й активністю фактора Віллебранда. Найбільш високі показники активності фактора Віллебранда відзначено в осіб з артеріальною гіпертензією, а також за наявності ознак хронічної хвороби нирок.

У хворих з ознаками хронічної хвороби нирок без АГ рівень креатиніну не мав статистично значущого впливу на активність фактора Віллебранда. Становлення АГ при хронічній хворобі нирок показало наявність позитивного кореляційного зв'язку між активністю фактора Віллебранда і рівнем креатиніну крові у даній категорії пацієнтів, рівень АТ у такій же мірі корелював з активністю фактора Віллебранда.

Висновки

1. У хворих на хронічну хворобу нирок, поєднану з артеріальною гіпертензією, активність фактора Віллебранда значно підвищена, що свідчить про наявність у даної категорії пацієнтів вираженої ендотеліальної дисфункції.

2. Із збільшенням ступеня артеріальної гіпертензії і при більш тяжкому перебігу хронічної хвороби нирок відбувалося прогресивне підвищення активності фактора Віллебранда.

3. Становлення артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок виявляло позитивний кореляційний зв'язок між активністю фактора Віллебранда і артеріальним тиском, а також рівнем креатиніну крові у даної категорії пацієнтів.

Дослідження фактора Віллебранда є перспективним для більш точної та поглибленої діагностики нозології ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН, ГХ та особливо у хворих з поєднаною патологією.

Список літератури

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Ньюдиамед. — 2001. — С. 61–66.
2. Вознюк В. П. Порівняльні характеристики параметрів гемостазу, периферичної вазорегуляції та гемодинаміки у хворих на хворобу Віллебранда та з гематогенною тромбофілією / В. П. Вознюк, П. В. Ющенко // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2010. — № 5–6. — С. 90–99.
3. Кобалава Ж. Д. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчётной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертонией для выявления субклинического поражения почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, М. А. Ефремовцева // Кардиология. — 2010. — № 4. — С. 12–17.
4. Лутай М. И. Связь фактора Виллебранда с распространённостью атеросклеротического процесса и сосудодвигательной функцией эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. И. Лутай, И. П. Голикова // Кровообіг та гемостаз. — 2004. — № 1. — С. 21–26.
5. Мовчан Е. А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек : новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом / Е. А. Мовчан // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Приложение 2. — С. 88–96.
6. Поливода С. Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Укр. ревматол. журн. — 2000. — № 1. — С. 13–17.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики артеріальної гіпертензії // Посібник для Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 83 с.
8. Шушляпин О. И. Фактор Виллебранда и эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии / О. И. Шушляпин // Лікування і діагностика. — 2002. — № 3. — С. 64–66.
9. Blann A. D. Von Willebrand factor blood flow as indicators of endothelial dysfunction / A. D. Blann // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 176. — P. 423–424.
10. K/DOGI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. — 2004. — Vol. 43. — P. 1–290.
11. Verhaar M. C. Endothelial function: strategies for early intervention / M. C. Verhaar, T. J. Rabelink // Cardiovascular. Drugs Ther. — 1998. — Vol. 12, № 1. — P. 125–134.

М.А. Власенко, Б.А. Шелест, Ю.А. Ковалёва, А.С. Шалимова, А.Н. Шелест
ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК,
СОЧЕТАННОЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Авторами исследования анализируется активность фактора Виллебранда, как интегрального маркера поражения эндотелия. Представленный анализ характеризует и обосновывает изучаемый показатель у больных хронической болезнью почек (ХБП), которая представлена хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом и диабетической нефропатией, гипертонической

боллезню в сочетании с ХБП. Обнаружена корреляционная связь между артериальной гипертензией, уровнем фактора Виллебранда и степенью поражения почек.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, фактор Виллебранда, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция.*

M.A. Vlasenko, B.O. Shelest, Yu.O. Kovalyova, A.S. Shalimova, O.M. Shelest

**CHANGES OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE,
COMBINED WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION**

There was examined the activity of von Willebrand factor as an integral marker of endothelial damage. Authors describe and substantiate the investigated indicator in patients with chronic kidney disease, hypertension and CKD patients on the combination of hypertension. We observed correlation between blood hypertension, levels of von Willebrand factor and the degree of kidney damage.

Key words: *chronic kidney disease, von Willebrand factor, arterial hypertension, endothelial function.*

Поступила 04.05.12