

© Могильник А. І., 2010

УДК: 616.61–002–78

А. І. МОГИЛЬНИК

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК
ІЗ ТРАНСПОРТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ Й
РЕЗИДУАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗИ**

A. I. MOGYLNYK

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, STATE OF MICROCIRCULATION AND THEIR CONNECTION
WITH TRANSPORT ABILITY OF PERITONEAL MEMBRANE AND RESIDUAL KIDNEY FUNCTION IN
PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS**

ДУ « Інститут нефрології НАМН України », м. Київ

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, судинне ремоделювання, перитонеальний діаліз, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок.

Резюме. В последние годы всё большую популярность получает перитонеальный диализ. Одной из основных причин неадекватности методики считается снижение способности обеспечивать адекватную ультрафильтрацию на фоне повышения перитонеального транспорта. У 45 пациентов на перитонеальном диализе исследовали показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, системы микроциркуляции, транспортные свойства перитонеальной мембраны и резидуальную функцию почек. Выявлена тесная связь между проявлениями эндотелиальной дисфункции, нарушениями микроциркуляции, ремоделированием стенок сосудов и выраженностью артериальной гипертензии. Доказана зависимость повышения проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ, со снижением способности её к ультрафильтрации, и ухудшения резидуальной функции почек от выраженности проявлений эндотелиальной дисфункции и глубины микроциркуляторных нарушений.

Summary. In the last years peritoneal dialysis is gaining popularity. One of the main reasons of this method inadequacy is decreasing ability to provide sufficient ultrafiltration against a background of peritoneal transport increase. Values of functional state of vessels endothelium, microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function were evaluated in a 45 patients on peritoneal dialysis. Tight connection between manifestations of endothelial dysfunction, microcirculation disturbances, vessels walls remodelling and intensity of arterial hypertension was discovered. Dependence of increasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances with decreasing ability to ultrafiltration and deterioration of residual kidney function from intensity of endothelial dysfunction manifestations and degree of microcirculation disturbances was proven.

Вступ. Замісна ниркова терапія (ЗНТ) залишається основним методом лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) V ст. Останніми роками все більшу розповсюдженість отримує перитонеальний діаліз (ПД). Питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики ЗНТ широко обговорюються в сучасній літературі [6].

Однією з основних причин припинення ПД вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію [7]. На думку більшості з них, ключову роль у відносній недовговічності ПД грають зміни морфофункціональних властивостей очеревини як діалізної мембрани й пов'язані із цим зміни перитонеального транспорту [8].

На думку більшості дослідників, наслідком хронічних ушкоджуючих впливів є функціональна недостатність очеревини як діалізної мембрани. Суть цієї недостатності складається в порушенні транспортних властивостей очеревини та втраті її здатності до ультрафільтрації [5].

Вочевидь, що головним негативним наслідком посилення перитонеального транспорту є висока швидкість абсорбції глюкози й пов'язане із цим швидке зникнення осмотичного градієнту, індукуючого ультрафільтрацію. Втрата здатності до ультрафільтрації й виникаючі в зв'язку із цим проблеми контролю водного балансу й гіпергідратації і є, по загальному визнанню, головною причиною неспроможності ПД як методу ЗНТ [5, 7, 8].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це насамперед дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого [10].

При ЕД утворення оксиду азоту (NO) знижується, а ендотелін-1 починає додатково утво-

А. І. Могильник
тел: (044) 455 93 77

рюватись ендотеліоцитами, що може змінювати реактивність кровоносних судин і впливати на агрегатний стан крові. Зниження вмісту NO в ендотелії може бути пов'язане з порушенням експресії або транскрипції ендотеліальної NO-синтази (eNOS), зниженням доступності запасів L-аргініну для eNOS, прискореним метаболізмом NO, зокрема при підвищеному утворенні вільних радикалів, або їх комбінаціями [9]. Зсув рівноваги між вазодилататорами й вазоконстрикторами в бік останніх характерний для ХХН.

Мета роботи – визначити показники функціонального стану ендотелію, системи мікроциркуляції, ступінь судинного ремоделювання та їх зв'язок із транспортними властивостями перитонеальної мембрани (ТВПМ) й резидуальною функцією нирок (РФН) у хворих ХХН V ст. на ПД.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 хворих із ХХН V ст., які отримували ЗНТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) в Нефрологічному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського протягом 2007–2009 років. Серед них було 20 (44,4%) чоловіків та 25 (55,6%) жінок віком від 25 до 69 років. Середній вік пацієнтів становив $43,6 \pm 3,5$ роки.

Гломерулонефрит став причиною ХХН у 19 хворих (42%), у 15 пацієнтів (34%) – діабетична нефропатія, у 4 – пієлонефрит (9%), у 6 пацієнтів (13%) ХХН була обумовлена аномаліями розвитку нирок, і в 1 хворого – системним червоним вовчаком (2%) (рис. 1).

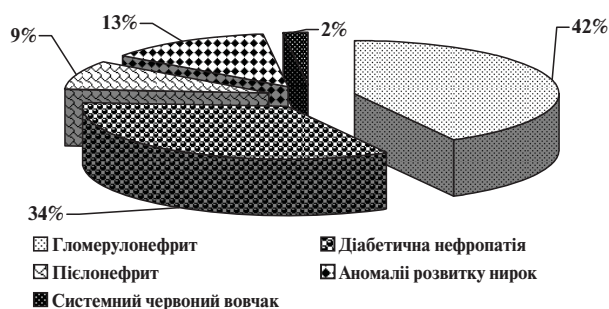


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за нозологіями, що призвели до ХХН.

Серед обстежених пацієнтів хворі з терміном лікування ПАПД до 3 років склали 22 чоловіка (49%), від 3 до 4 років – 13 (48%) пацієнтів та з терміном лікування понад 4 роки – 10 чоловік (22%) (рис. 2). Середній термін ЗНТ методом ПАПД склав $2,8 \pm 0,3$ роки. Усі хворі отримували 4–5 сеансів ПАПД на добу з використанням діалізуючого розчину Dianeal PD4 glucose 1,36% – 2,27% – 3,86%.

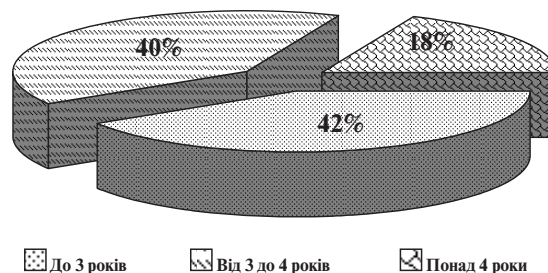


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за терміном ЗНТ методом ПАПД.

Як показники функціонального стану ендотелію, за допомогою визначення вмісту стабільних продуктів метаболізму NO – нітратів (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [4], вивчали рівень продукції NO в організмі та добову протеїнурію. Ендотелійзалежну (ЕЗВД) та ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) оцінювали за допомогою компресійного тесту, за ступенем реакції плечової артерії на манжетову пробу, та проби з нітрогліцерином [3].

Вивчення еластичних властивостей судинної стінки та ступінь її ремоделювання проводилось використовуючи фотоплетизмографічний спосіб реєстрації об'ємної пульсової хвилі за методом Лебедева П.А. [1].

Досліджуваним пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) плечової артерії. Оцінювали максимальну систолічну (V_{\max}), кінцеву діастолічну (V_{\min}), середню за часом (V_{mean}) швидкості кровотоку, систоло-діастолічне співвідношення швидкостей (S/D), параметри периферичного опору: пульсаційний індекс Гослінга (PI) та індекс резистентності Пурсело (RI), вимірювались товщина комплексу інтими-медії судини (КІМ), систолічний та діастолічний діаметри, відносний систолічний приріст діаметру плечової артерії (ВСП).

З метою дослідження структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла проводилась пряма неінвазивна неконтактна біомікроскопія мікросудин бульбарної кон'юнктиви (НБМБК), стан мікроциркуляторного русла оцінювали за системою критеріїв В.С. Волкова й співавт. з підрахунком індексів позасудинних змін (ІПЗ), судинних змін (ІСЗ), внутрішньосудинних змін (ІВЗ) та загального кон'юнктивального індексу (ЗКІ) [2].

У пацієнтів була досліджена РФН, показниками якої стали об'єм залишкового діурезу, добовий і тижневий нирковий Kt/V , ниркові кліренси сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

ТВПМ оцінювались за результатами стандартного тесту перитонеальної рівноваги (ТПР): величиною втрат білка з діалізатом, добовим і тижневим діалізним Kt/V , діалізними кліренса-

ми сечовини ($CI_{Ur_{Dial}}$), креатиніну ($CI_{Cr_{Dial}}$) та об'ємом ультрафільтрації (Uf_{PET}).

Результати дослідження та обговорення.

Під час дослідження вазомоторної функції ендотелію виявлене абсолютне зниження ЕЗВД у 16 пацієнтів (35,6%), помірне – у 28 пацієнтів (62,2%). Дослідження виявили, також, порушення ЕНВД у 28 пацієнтів, що становило 62,2%. Середній показник відношення ЕЗВД до ЕНВД становив $0,74 \pm 0,17$.

Середній показник умісту NO_2 становив $2,5 \pm 0,14$ мкмоль/л, NO_3 – $22,82 \pm 0,99$ мкмоль/л, сумарний вміст метаболітів NO (NO_x) склав $25,32 \pm 1,12$ мкмоль/л. При порівнянні з віковою нормою, згідно даної методики дослідження, виявлене зниження вмісту NO_2 у 6 пацієнтів (13,3%), NO_3 у 14 пацієнтів (31%) та NO_x – у 20 пацієнтів (44,4%), що найвірогідніше пов'язано зі зниженням продукції та метаболізму NO на фоні ЕД. Протеїнурія, як маркер ЕД, становила $0,96 \pm 0,09$ г/л, при чому в 16 пацієнтів (35,6%) перевищувала 1,0 г/л.

Відомо, що ХХН V ст. протікає на тлі порушень мікроциркуляторного русла, в патогенезі яких мають значення патологічні зміни функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, судинної проникності й гідрофільності тканин. Тому нами було проведено дослідження стану мікроциркуляції за допомогою НБМБК. ІПЗ склав $0,89 \pm 0,29$, ІСЗ – $14,84 \pm 0,68$, ІВЗ – $3,93 \pm 0,44$, а ЗКІ – $19,67 \pm 1,3$. Отримані результати більш ніж удвічі перевищують середні вікові показники [2].

Під час аналізу результатів дослідження артеріального тиску (АТ) у пацієнтів ХХН V ст. на ПАПД виявлене перевищення цільового систолічного та діастолічного АТ у 36 (80 %) пацієнтів. Середній показник АТ_{сист.} становив $149,9 \pm 3,7$ мм.рт.ст., АТ_{діаст.} – $96,6 \pm 2,7$ мм.рт.ст., АТ_{пульс.} – $53,2 \pm 1,6$ мм.рт.ст., середня величина АТ_{сер.} склала $114,4 \pm 3,0$ мм.рт.ст.

З метою дослідження вираженості судинного ремоделювання проведено УЗД плечової артерії з підрахунком індексів периферичного судинного опору (табл. 1).

Таблиця 1

Результати УЗ дослідження плечової артерії в порівнянні з віковою нормою

Параметри	Результати дослідження	Вікова норма
Товщина комплексу інтима-медіа (КІМ), мм	$0,78 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$
Систолічний діаметр судини (D_s), см	$0,41 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,04$
Діастолічний діаметр судини (D_d), см	$0,37 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,04$
Відносний систолічний приріст (ВСП)	$0,12 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,02$
Максимальна систолічна швидкість кровотоку (V_{ps}), м/с	$0,78 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,06$
Індекс опору (RI)	$0,97 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,04$
Індекс пульсації (PI)	$4,84 \pm 0,18$	$6,1 \pm 0,27$

Примітка: ВСП вираховується за формулою – $(D_s - D_d) / D_d$.

У досліджуваних пацієнтів виявлене потовщення КІМ ($0,78 \pm 0,02$ мм), зменшення D_s ($0,41 \pm 0,01$ см) та ВСП плечової артерії ($0,12 \pm 0,01$), як ознак ремоделювання судинної стінки. Крім того, збільшення V_{ps} до $0,78 \pm 0,04$ м/с, підвищення RI до $0,97 \pm 0,04$ та зменшення PI до $4,84 \pm 0,2$ свідчить про підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС).

Контур периферичної об'ємної пульсової хвилі, отриманий за допомогою пальцевої фотоплетизмографії (ПФПГ), визначається характеристиками великого кола кровообігу та мікросудинним тонусом, тому відображує ступінь функціонального та морфологічного ремоделю-

вання судинного русла, а також стану функції ендотелію судин. Для оцінки швидкості поширення пульсової хвилі в артеріальних судинах ми використали підрахунок індексів відбиття (ІВ) та жорсткості (ІЖ) [1]. Виявлене підвищення ІВ, який у середньому склав $75,9 \pm 1,3\%$ та збільшення ІЖ до $13,4 \pm 0,6$. ІВ перевищував норму в 41 пацієнта (91,1 %), ІЖ був за межами вікової норми в 40 хворих, що становило 88,9% від загальної когорти.

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ендотелію, станом мікроциркуляції та показниками гемодинаміки й судинного ремоделювання ви-

явили негативну кореляцію між вмістом NO_2 , NO_3 , NO_x та протеїнурією, що становила $-0,56$, $-0,54$ та $-0,54$ відповідно. Цей факт черговий раз підтверджує достовірність протеїнурії, як маркера ЕД. Крім того, виявлена тенденція до кореляційного зв'язку між вмістом продуктів метаболізму NO та ЕЗВД, яка становила для NO_2 $r = -0,49$, для NO_3 $r = -0,46$ та для NO_x $r = -0,47$. На ряду із цим доведена чітка достовірність негативна кореляція між вмістом метаболітів NO в сироватці та показником ЕЗВД / ЕНВД, що становила $r = -0,59$ для кожного з метаболітів.

З метою виявлення зв'язку вираженості проявів ЕД та станом мікроциркуляції, ми дослідили кореляцію між показниками функціонального стану ендотелію та результатами НБМБК і виявили чітку негативну кореляцію між вмістом продуктів метаболізму NO в сироватці та величиною кон'юнктивальних індексів (r в межах від $-0,77$ до $-0,91$). Негативний кореляційний зв'язок виявлений, також, між величиною ЕЗВД, ЕЗВД/ЕНВД та всіма кон'юнктивальними індексами, але більш виражений для індексу судинних змін ($-0,82$, $-0,88$) та індексу внутрішньосудинних змін ($-0,83$, $-0,84$). Виявлена позитивна кореляція між вираженістю протеїнурії та величиною індексу судинних змін ($r = 0,57$), індексу внутрішньосудинних змін ($r = 0,59$), загального кон'юнктивального індексу ($r = 0,59$), що свідчить про нерозривний зв'язок між вираженістю

проявів ЕД та глибиною мікроциркуляторних порушень.

Середній $\text{CIUr}_{\text{Renal}}$ становив $1,22 \pm 0,04$ мл/хв, середній нирковий Kt/V склав $-0,48 \pm 0,04$, середній $\text{CICr}_{\text{Renal}}$ $-1,63 \pm 0,03$ мл/хв. З метою дослідження залишкової водовидільної функції нирок контролювали добовий діурез, який у середньому становив $887 \pm 34,5$ мл/добу, та підраховували погодинний діурез, середня величина якого склала $37 \pm 1,44$ мл/год.

Виявлена чітка кореляція між продукцією NO , вираженістю артеріальної гіпертензії, ознаками судинного ремоделювання, проявами мікроциркуляторних порушень та РФН, яка свідчить про прогресування пошкодження нирок на фоні ЕД та порушень мікроциркуляції.

При виконанні стандартного ТПР середня Uf_{PET} становила $384 \pm 25,8$ мл. Вміст білку в злитому діалізаті становив у середньому $0,94 \pm 0,09$ г/л. В середньому ТВПМ відповідали середньо-високому рівню транспорту. При цьому середньо-високий рівень виявлений у 36 пацієнтів, що становило 80 % від загальної кількості досліджуваних, а середньо-низький – лише в 9 пацієнтів.

Вираженість проявів ЕД та порушень мікроциркуляції в досліджуваних пацієнтів чітко корелюють із проникністю перитонеальної мембрани для низькомолекулярних речовин та швидкістю абсорбції глюкози з діалізуючого розчину (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження кореляції показників ТВПМ та функціонального стану ендотелію й мікроциркуляції.

Показники ТВПМ	Показники функціонального стану ендотелію й системи мікроциркуляції										
	NO_2	NO_3	NO_x	АТ сист.	АТ діаст	АТ сер.	КІМ	ІСЗ	ІВЗ	ЗКІ	Протеїнурія
Uf_{PET}	0,48	0,49	0,49	-0,67	-0,63	-0,66	-0,48	-0,45	-0,50	-0,48	-0,84
$\text{Cr D}_4/\text{P}$	-0,45	-0,44	-0,45	0,82	0,78	0,82	0,52	0,55	0,53	0,54	0,87
$\text{Gl D}_4/\text{D}_0$	0,37	0,36	0,36	-0,73	-0,67	-0,71	-0,46	-0,43	-0,41	-0,42	-0,84
$\text{CIUr}_{\text{Dial}}$	-0,48	-0,46	-0,47	0,72	0,74	0,75	0,49	0,49	0,49	0,49	0,85
$\text{Kt}_{\text{Dial}}/\text{V}$	-0,46	-0,45	-0,46	0,81	0,79	0,81	0,48	0,51	0,51	0,52	0,79
$\text{CICr}_{\text{Dial}}$	-0,52	-0,51	-0,51	0,76	0,79	0,79	0,56	0,50	0,53	0,52	0,84

Примітка: $\text{Cr D}_4/\text{P}$ – відношення вмісту креатиніну в діалізаті та вмісту креатиніну в сироватці крові через та 4 години.

$\text{Gl D}_4/\text{D}_0$ – відношення вмісту глюкози в порції діалізату 4-годинної та нульової проби. Нульова проба – це забір діалізату відразу після заливки після ретельного перемішування.

ВИСНОВКИ

У більшості пацієнтів із ХХН V ст. на ПАПД виявлені прояви ЕД у вигляді значного погіршення вазодилатаційної функції ендотелію, зменшення продукції NO та посилення протеїнурії.

ЕД у пацієнтів на ПАПД асоціюється зі значними порушеннями мікроциркуляції, ремоделюванням стінок судин зі збільшенням ЗПОС та артеріальною гіпертензією.

Вираженість проявів ЕД та порушень мікроциркуляції в пацієнтів на ПАПД чітко корелюють із підвищенням проникності перитонеальної мембрани для низькомолекулярних речовин, високою швидкістю абсорбції глюкози з діалізуючого розчину, результатом чого є швидке зникнення осмотичного градієнту та зменшення діалізної ультрафільтрації.

Наявність ЕД та вираженість мікроциркуляторних порушень у пацієнтів ХХН V ст. на ПАПД асоціюється з погіршенням РФН, у тому числі водовидільної.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / [Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П.] ; Самарский государственный аэрокосмический университет. – Самара, 2004. – 18 с.
2. Малая Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии /Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчук. – Харьков : “Вища школа”, 1977. – 278 с.
3. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы /Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Geen, A. W. David, J. Golawski [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, Issue 1. – P. 131–138.
5. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis / M. M. Ho-dac-Pannekeet, B. Atasever, D.G. Struijk [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, Issue 2. – P. 144–150.
6. Bistrup C. Technique survival and complication rates in a newly started CAPD centre (five years of experience) / C. Bistrup, A. Holm-Nielsen, R. S. Pedersen // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16, Issue 1. – P. 90–91.
7. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance / N. Posthuma, P. M. ter Wee, H. A. Verbrugh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, Issue 3. – P. 550–553.
8. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, Russel L. H. [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 91–94.
9. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide syntase / S. Kazuhiro // *Journal of Traditional Chinese Medicine.* – 1987. – Vol. 7, Issue 1. – P. 28–37.
10. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, Issue 1. – P. 27–36.

Надійшла до редакції 14.10.10
Прийнята до друку 15.10.10