

УДК 616.62-003.7+616-079.1

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Литвинець Є.А., Скоропад Н.Т.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра урології, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: doclitvinets@i.ua

Резюме. Проведено аналіз концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові 60 хворих на сечокам'яну хворобу (кальцій-оксалатний нефролітиаз) (СКХ). У цих хворих рівень ендотеліну-1 в сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у здорових осіб. Більше того, його значення залежало від локалізації та розмірів каменя. Найвищий його рівень зафіксовано у хворих з каменями сечоводу та пієлоуретрального сегменту, які блокували нирку. Такі зміни рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на сечокам'яну хворобу. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії в комплексній терапії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція.

Вступ. Ендотелій судин є єдиним органом, який регулює гемодинаміку і перфузію відповідно до потреби кожного органу або тканини. Основним механізмом впливу ендотелію є виділення ряду біологічно активних речовин [1, 2, 5]. Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежить тонус судин, атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортальної системи крові, запального, оксидантного процесів, а також структурна цілісність шарів судинної стінки і прояви атерогенезу [2]. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що ним виділяється. Ендотелій починає секретувати агреганти, коагулянти, вазоконстриктори і стає ініціатором (або модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі [1, 5].

Ендотеліальна дисфункція може бути найбільш ранньою ознакою у становленні багатьох захворювань [2]. Ендотеліальна дисфункція може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки часто

провокує ангіоспазм або тромбоз судин [1]. Функція ендотелію регулюється монооксидом азоту (NO) [2, 10].

Відповідно, зменшення пошкодження, корекція і підтримка адекватного функціонування ендотелію є однією із найбільш актуальних задач сучасної терапії.

Одним із найбільш важливих похідних ендотелію є ендотелін (ЕТ). Це найпотужніший вазоконстриктор кров'яного русла, синтез якого посилюється при різних патологічних процесах. Оксид азоту та інші речовини, які продукуються ендотелієм, розширюють кровоносні судини, що призводить до стимулювання вироблення ЕТ. Крім вазоконстрикторної дії, ЕТ бере участь в регуляції росту клітин. Зараз відомо про існування 3 типів: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3, які є продуктами 3 різних генів і мають виражені відмінності в структурі і вазоконстрикторній активності [2, 5, 9]. Після пошкодження тканини ендотелінова система реагує першою, різке підвищення рівня ЕТ-1 в плазмі є маркером активності процесу деструкції. ЕТ є діагностичними маркерами процесів інволюції, реорганізації і деструкції колагену і еластину сполучної тканини рубця [5].

Динаміка зміни концентрації ЕТ-1 в плазмі крові вказує на зворотність метаболічних порушень, а також на діагностичну і прогностичну значимість визначення цього фактора відносно ризику розвитку ускладнень [2].

Розповсюдженість СКХ в Україні посідає друге місце після інфекції сечових шляхів серед усіх урологічних захворювань і має тенденцію до зростання [3, 8]. Хворі складають 30-45 % всього контингенту урологічних стаціонарів. СКХ стабільно посідає друге місце в структурі причин смертності від урологічної патології [4, 6]. Усе це виправдовує пошук нових методів діагностики та лікування цього захворювання. Вивчення біохімічних маркерів сечокам'яної хвороби викликає значний теоретичний та практичний інтерес в плані динамічного спостереження за лікуванням і одужанням хворих. Одним із можливих маркерів мо-

же виступати ендотелін-1 (ЕТ-1), який є фактором ендотеліальної дисфункції.

Потребують подальшої розробки шляхи виявлення та медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції у цього контингенту хворих.

Мета дослідження. Вивчити функціональний стан ендотелію судин у хворих на сечокам'яну хворобу та обґрунтувати доцільність застосування препаратів метаболічної терапії.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 60 пацієнтів, хворих на сечокам'яну хворобу (кальцій-оксалатний нефролітіаз) віком від 20 до 65 років (1-ша основна група), і 2 група – група контролю, яку склали 25 здорових осіб аналогічного із хворими віку. Дослідження проводилось на базі урологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та лабораторії мікроелементології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти обстежувались після отримання інформаційної згоди у них відповідно до вимог GCP ІНС.

Критеріями включення хворих у дослідження були: встановлений діагноз сечокам'яна хвороба, вік пацієнтів 18-70 років, згода пацієнта на проведення дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: вади розвитку сечовидільної системи, наявність супутньої патології, яка не передбачена протоколом і може змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні, а також впливати на інтерпретацію даних, наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може впливати на комплайєнс між пацієнтом та лікарем, непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні, відмова пацієнтів від участі в дослідженні.

Поряд із вивченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі підлягали інструментальному та лабораторному обстеженням згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №1-1/152(п.а2) від 06.03. 2003р. "Сечокам'яна хвороба, камені нирки".

Ендотелін-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору фірми «Biomedica» для кількісного визначення ендотеліну-1 шляхом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ендотеліну-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтом ЕДТА становлять 0,0–0,25 фмоль/мл.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel

XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати дослідження та обговорення. Вихідні рівні ендотеліну-1 в плазмі крові хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) представлені в (таб.1).

Таблиця 1
Показники ендотеліну-1 сироватки крові хворих на СКХ (M± m)

| Показники ЕТ-1 | Група контролю n=25 | СКХ n=60 |
|----------------|---------------------|----------------------|
| фмоль/мл | 0,21±0,04 | 3,86±0,62 p<0,001 |

Примітки: 1. p – достовірність різниці показників хворих на СКХ та контрольної групи; 2. n – кількість хворих

У хворих на СКХ рівень ендотеліну-1 в сироватці крові був вірогідно вищим (p<0,001), ніж у здорових осіб. Більше того, його значення залежало від локалізації та розмірів каменя. Так, якщо у здорових чоловіків концентрація ендотеліну складала (0,21±0,04 фмоль/мл), то при каменях сечоводу та пієлоуретрального сегменту нирки, які блокували нирку, цей показник був найвищим (3,98±0,46) фмоль/мл, при коралоподібних каменях, які не викликали блоку нирки, становив (3,52±0,28) фмоль/мл і при каменях ниркових чашечок (2,98±0,34) фмоль/мл. Рівень ЕТ-1 закономірно підвищувався зі збільшенням віку хворих (рис. 1).

Так, у хворих, вік яких був від 50 до 65 років, він був найвищим і становив 3,78±0,52 фмоль/мл. Цей факт можна пов'язати зі збільшенням числа супутньої патології з віком, яка в свою чергу сприяє виникненню більш тяжких форм ендотеліальної дисфункції.

Рівень ЕТ-1 сироватки крові залежав від тривалості СКХ (рис. 2). У зв'язку з тривалістю ХП більше 5 років, середнє значення показника ЕТ-1 сироватки крові 3,6±0,3 фмоль/мл; при захворюванні на СКХ від 3-4 років рівень ендотеліну становив 2,5±0,2 фмоль/мл; а при тривалості захворювання 1-3 роки показник ЕТ-1 в середньому 1,4±0,1 фмоль/мл.

Відомо, що головним стимулом утворення та секреції ЕТ є ішемія або гострий стрес. ЕТ, будучи потужним констриктором кров'яного русла і запальним пептидом, викликає збільшення кількості Т-лімфоцитів в тканинах і органах, що в свою чергу приваблює інші імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, які продукують фактори, що стимулюють запалення і деструкцію вогнища, що призводить до несприятливого прогнозу для нормальної репарації [2, 7].

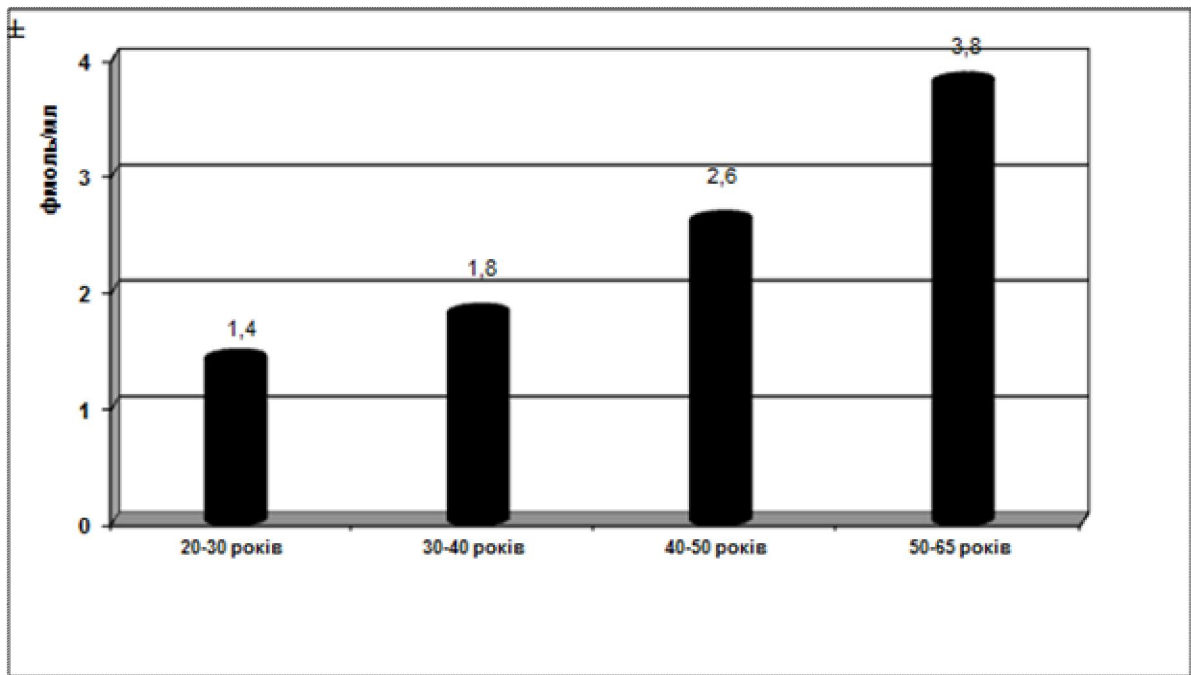


Рис. 1. Показник ЕТ-1 (фмоль/мл) сироватки крові залежно від віку хворих на СКХ

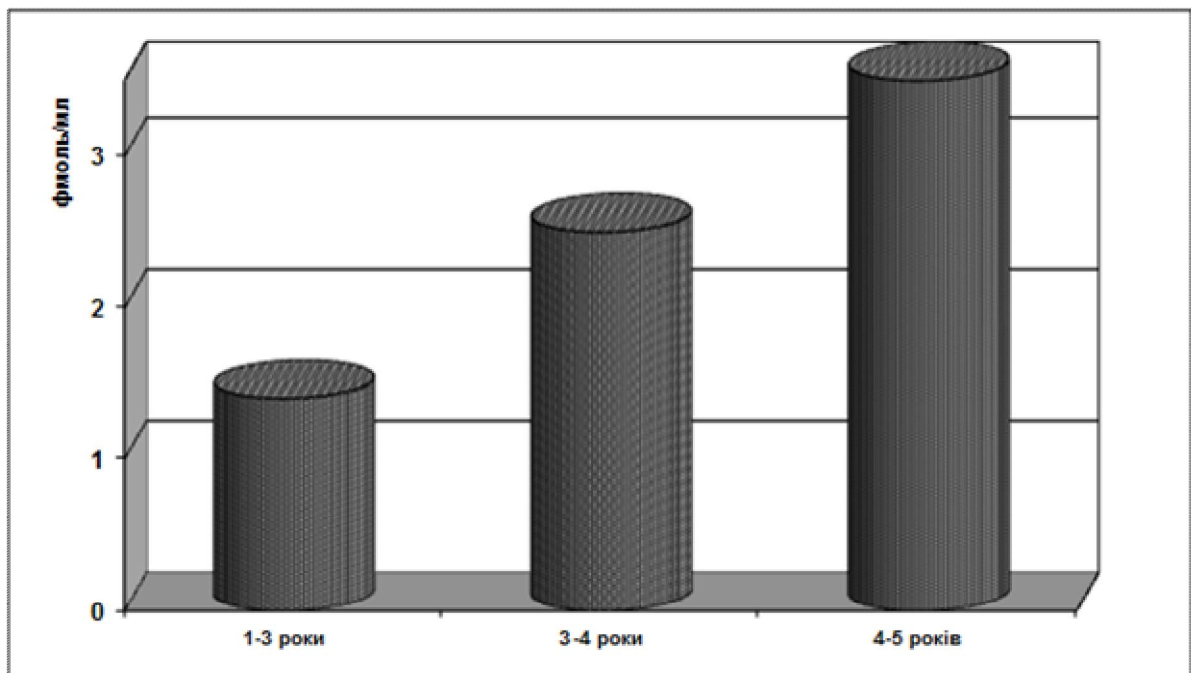


Рис. 2. Середній рівень ЕТ-1 (фмоль/мл) сироватки крові залежно від тривалості СКХ

Деякими авторами доведено, що макрофаги можуть диференціюватися в 2 субпопуляції: перші здатні знищувати пухлинні клітини, другі – посилювати їх ріст [5]. Перші характеризують, як клітини з вираженими ефекторними властивостями, здатні брати участь в захисті і проти мікроорганізмів і проти малігнізованих клітин. Вони активно продукують різні біологічно активні речовини, в тому числі NO. Його надмірна кількість в поєднанні з супероксидами призводить до утворення пероксинітрида, що порушує функцію

гемоглобіну і викликає гіпоксію, погіршуючи процеси регенерації тканини [2].

Оскільки ЕТ діє переважно місцево, можна припустити, що підвищення утворення і надходження його в кров може бути причиною виникнення та поглиблення важкості перебігу захворювання. Відомо, що при високій концентрації ЕТ-1 відбувається його взаємодія зі специфічним рецептором ЕТ-1А, що експресується на клітинах гладеньких м'язів судин, наслідком чого є вазоспазм; у випадку низької концентрації ЕТ-1 утворюється лігандрецепто-

рний комплекс ET-1 + ET-1B і розвивається ендотеліязалежна вазодилатація. Тому, можна припустити, що ішемія тканини нирки, пов'язана з вазоконстрикцією, яка виникає при підвищенні концентрації ET-1, є такою, що порушує процеси, які забезпечують репаративну регенерацію. Виявлене нами підвищення концентрації ET-1 у 18,4 рази (до $3,86 \pm 0,62$ фмоль/мл) в ранній терапевтичний період у хворих на СКХ свідчить, що підвищення рівня ET-1 може мати прогностичне та діагностичне значення для визначення тактики в процесі лікування.

Отже, такі зміни рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на сечокам'яну хворобу. Підвищений рівень ET-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці.

Висновки. Підвищення рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів, хворих на сечокам'яну хворобу. Концентрація в плазмі крові ET-1 у цих хворих збільшується уже на ранніх стадіях формування захворювання. Підвищений рівень ET-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії в комплексній терапії.

References:

1. Abrahamovym OO, Fainyk AF, Nechai OV. Mekhanizmy rozvytku dysfunktsii endoteliiu ta yii rol u patohenezi ishemichnoi khvoroby sertsia. Ukr. kardiolog. zhurn. 2007. p. 81-87.
2. Vatutyn NT, Kalynkyna NV, Demydova AL. Endoteliny i rezultaty mnohotsentrovoho KORSAR-SN. Ukr. kardiolog. zhurn. 2006. (1). 101-105.
3. Vozianov AF, Liulko AV. Atlas: rukovodstvo po urolohii. Dnepropetrovsk: RIA Dnepr-VAL; 2001. p. 1905.
4. Dzeranov NK, Lopatkin NA. Mochekamennaia bolezni. Klinicheskie rekomendatsii. Moskva: Overlei; 2007. p. 296.
5. Klymova EM, Kordon TY, Hroma VH. Dynamika rivnia endotelinu-1 i rozvytok pisliaoperatsiinykh uskladnen u khvorykh, shcho prooperovani z pryvodu kolorektalnoho raku. Onkologhiia. 2011. (13)1: 247-250.
6. Voshchula VI. Mochekamennaia bolezni: etiopatohenez, diahnostika, lechenie i metafylaktika. Minsk: Zimalet; 2010. p. 220.

7. Yanenko YeK, Merinov DS, Konstantinova OV. Sovremennye tendentsii v epidemiologii, diahnostike i lechenii mochekamennoi bolezni. Eksperimentalnaia i klinicheskaia urolohiia. 2012. 3: 19-24.

8. Chernenko VV, Chernenko DV. Pidvyshchennia efektyvnosti rehabilitatsii u khvorykh na sechokamianu khvorobu pislia provedennia litotrypsii. Urolohiia. 2015. 4: 14-20.

9. Borysewicz-Sańczyk H, Porowski T, Hryniewicz A. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012. 18(2): 53-57.

10. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. Eur. Urol. Suppl. 2010.(9): 802 – 806.

УДК 616.62-003.7+616-079.1

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Литвинец Е.А., Скоропад Н.Т.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра урологии, г. Ивано-Франковск, Украина
e-mail: doclitvinets@i.ua*

Резюме. Проведен анализ концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови 60 больных мочекаменной болезнью (кальций-оксалатный нефролитиаз) (МКБ). В данных больных уровень эндотелина-1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Более того, его значение зависело от локализации и размеров камня. Самый высокий его уровень зафиксирован у больных с камнями мочеточника и пиелоуретрального сегмента, которые блокировали почку. Такие изменения уровня эндотелина-1 свидетельствуют о проявлениях эндотелиальной дисфункции у пациентов с мочекаменной болезнью. Повышенный уровень ЭТ-1 у больных МКБ и его нарастание по мере прогрессирования заболевания, возможно, является одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и прогрессирования патологического процесса в почке и подтверждает целесообразность применения препаратов метаболитического действия в комплексной терапии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616.62-003.7+616-079.1

STUDY OF VASCULAR ENDOTHELIUM CONDITION IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Y.A. Lytvynets, N.T. Skoropad

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Urology, Ivano-Frankivsk,
Ukraine, e-mail: doclitvinets@i.ua*

Abstract. To study the functional condition of vascular endothelium in patients with urolithiasis and to prove the feasibility of using drugs of metabolic therapy.

Materials and Methods. 60 patients with urolithiasis (calcium oxalate nephrolithiasis) aged 20 to 65 (the 1st main group) were examined. The 2nd group was a control group of 25 healthy individuals of the same age with patients of the main group. The data of anamnesis were studied; an objective, instrumental and laboratory examination of patients was carried out according to the protocol. Endothelin-1 in plasma was determined by immunoassay. Statistical data processing was carried out using parametric and non-parametric methods.

Results. In patients with urolithiasis, the level of endothelin-1 in serum was significantly higher ($p < 0.001$) than in healthy people. It's value depended on the localization and size of the stone.

The level of ET-1 increased with growing up of patients' age. It was the highest in patients aged 50-65 years and was 3.78 ± 0.52 fmol/ml. It can be associated with an increase number of comorbidity with age, which in turn contributes to the occurrence of more severe forms of endothelial dysfunction.

The level of serum ET-1 depended on the duration of urolithiasis. The average value of the serum ET-1 parameter was 3.6 ± 0.3 fmol / ml in case of duration of the disease for more than 5 years, the endothelin level was 2.5 ± 0.2 fmol / ml at an incidence of urolithiasis from 3-4 years; and the average ET-1 was 1.4 ± 0.1 fmol / ml with the duration of the disease 1-3 years.

Conclusion. An increased endothelin-1 level indicates endothelial dysfunction in patients with urolithiasis. Concentration in the blood plasma of ET-1 in these patients has already increased in the early stages of the disease formation. The elevated level of ET-1 in patients with urolithiasis and its increase with the progression of the disease may be one of the leading pathogenetic factors of the occurrence and progression of the pathological process in the kidney. This confirms the expediency of the use of drugs for metabolic action in complex therapy.

Keywords: urolithiasis, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2018 р.