

Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек

И.Ю. Панина, Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев, О.А. Дегтерева

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и кафедра патофизиологии

Резюме

Артериальная гипертензия является важной причиной инвалидизации и смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Целью исследования было оценить особенности АГ, вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции, уровня молекулы адгезии VCAM1 у больных ХБП в группах с достигнутым и не достигнутым целевым уровнем АД. У 70 пациентов удалось добиться целевого АД, а у 31 - нет. При обследовании больных применили комплекс биохимических, иммуноферментных и инструментальных методов. У всех пациентов выявлена вазомоторная форма дисфункции эндотелия. При достижении целевого уровня АД отмечено улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации в пробе с ацетилхолином. Концентрация VCAM1 была повышена только у больных с недостигнутым целевым АД. Данная группа отличалась более высокими цифрами АД, большей выраженностью ГЛЖ, увеличением размеров предсердий, а также величин комплекса интима-медиа, более низкой величиной скорости клубочковой фильтрации. Сделан вывод о том, что достижение целевого уровня АД способствует коррекции вазомоторной формы ДЭ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, VCAM-1.

Arterial hypertension and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases

I.Y. Panina, N.N. Petrichshev, A.V. Smirnov, A.Sh. Rumyantsev, O.A. Degtereva
Pavlov Medical University, St.Petersburg

Resume

Arterial hypertension is the important reason of the morbidity and mortality of the patients with chronic kidney disease. The aim of this study was to estimate the feature of the arterial hypertension, vasomotor form endothelial dysfunction and level of VCAM1 at patients with chronic kidney disease at groups with achievement and not achievement target arterial pressure. At the moment of the survey the target arterial pressure was achieved at 70 (1 group) and not achieved at 31 patients (2 group). During investigation it was applied the complex of biochemical, immune-enzyme and instrumental methods.

The vasomotor form of endothelial dysfunction was detected at all of patients. The improvement of endothelium-dependent vasodilatation was defined at patients with achieved target arterial pressure. The VCAM1 concentration was elevated only at the patients 2 group. This group was differ from the 1 group with more high arterial pressure, left ventricular hypertrophy, atrium enlargement, complex intima-media enlargement, decrease glomerular filtration rate. It was made the conclusion that achievement target arterial pressure facilitate the correction of vasomotor form of endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, chronic kidney disease, VCAM-1.

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) сравнительно недавно появился в медицинской литературе [1], поэтому нелишне будет напомнить, что об этом состоянии можно говорить в том случае, когда имеется:

– любое повреждение почек, длительностью более 3-х месяцев, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);

– снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек.

В настоящее время заболзанья сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смерти больных с ХБП [2], их удельный вес составляет около 50%. У больных, получающих лечение гемодиализом, летальность возрастает в 35 раз по сравнению с общей популяцией населения. Структуру сердечно-сосудистой патологии при уремии определяют артериальная гипертензия (АГ) и ИБС. Частота АГ в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации колеблется от 40 до 90% [3].

АГ относится к факторам риска развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и атеросклероза, в том

числе и у больных ХБП. Увеличение напряжения миокарда при возрастании постнагрузки вызывает ряд морфологических изменений в структуре сердечной мышцы. При повышенном артериальном давлении (АД) нарастает напряжение сдвига, благодаря чему увеличивается проницаемость эндотелия сосудов к липопротеинам низкой плотности. Этот механизм считается одним из ведущих в атерогенезе.

Известно, что дисфункция эндотелия играет важную роль при возникновении и прогрессировании атеросклероза.

Под дисфункцией эндотелия (ДЭ) понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий – с другой. Выделяют несколько форм ДЭ: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [4]. При АГ нарушается баланс между важнейшими функциями эндотелия, что в конечном счете реализуется развитием ДЭ.

Повреждение сосудистой стенки при ХБП может быть вызвано не только АГ. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в крови накапливаются провоспалительные цитокины, продукты перекисного окисления липидов, факторы роста, среднемолекулярные пептиды и т.п. [5-6]. Не вполне ясно, как именно эти вещества воздействуют на эндотелий. В частности, имеются единичные сообщения о том, что клетки эндотелия в ответ на воздействие наиболее мощных провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α усиливают синтез поверхностной молекулы адгезии VCAM-1. Экспрессия VCAM-1 на поверхности активированного эндотелия запускает цепь реакций, вызывающих его дисфункцию [7].

Исследований, посвященных дисфункции эндотелия (ДЭ) при хронической болезни почек, немного [8-9], и особенности ДЭ при данной патологии не вполне ясны.

Цель настоящего исследования – оценить особенности АГ, вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции, уровня VCAM1 у больных ХБП в группах с достигнутым и не достигнутым целевым значением АД.

Материалы и методы.

Обследовали 101 больного с ХБП 1-5 стадии, причиной которой послужил хронический гломерулонефрит, подтвержденный морфологически, вне фазы обострения. Распределение пациентов по полу, возрасту и величине АД приведено в таблице 1.

Все обследуемые получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в средней терапевтической дозе. При этом на момент обследования у 70 человек удалось добиться целевого АД (1 группа), а у 31 – нет (2 группа). Офисное АД в 1 группе составило: систолическое $122,3 \pm 1,2$ мм рт. ст, диастолическое $77,5 \pm 1,3$ мм рт. ст. Во 2 группе офисное АД составило: систолическое $160,1 \pm 2,7$ мм рт. ст, диастолическое – $89,1 \pm 1,9$ мм рт. ст. Распределение больных по стадиям ХБП представлено в таблице 2. Из нее следует, что во 2 группе преобладали пациенты с ХБП 3-5 стадии.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также парамет-

Таблица 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ И ВЕЛИЧИНЕ АД

Показатели	Мужчины N=52	Женщины N=49	Всего	P
Целевое АД достигнуто	34	36	70	NS
Возраст	44,2 $\pm$ 4,6	42,0 $\pm$ 3,2		NS
Целевое АД не достигнуто	18	13	31	NS
Возраст	47,6 $\pm$ 2,6	44,7 $\pm$ 4,4		NS

Таблица 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТАДИЯМ ХБП

Стадии ХБП	Целевое АД достигнуто N=70	Целевое АД не достигнуто N=31	P
1	9 (13%)	3 (9%)	>0,1
2	33 (47%)	2 (6%)	<0,001
3	19 (27%)	13 (41%)	<0,02
4	5 (7%)	6 (19%)	<0,03
5	4 (6%)	8 (25%)	<0,005

ры стандартной липидограммы: суммарный уровень холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) с последующим расчетом содержания холестерина во фракции липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD [10].

Всем больным проводили эхокардиографию с доплерографией на аппарате Vivid 7Pro (GE USA). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.B. и Reicheck N., 1977 [11], индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, вычисляемая по формуле D.Dubois, 1975 [12]. Наличие ГЛЖ устанавливали при ИММЛЖ > 134 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин.

Определяли также толщину комплекса интима-медиа (КИМ) по методике Pignoli P. et al., 1986 [13]. Утолщением КИМ считали величину более 0,9 мм [14].

Для оценки реактивности магистральных сосудов применяли пробу с реактивной гиперемией [15]. Использовали линейный датчик 7,5 МГц ультразвукового аппарата Vivid 7 Pro, (GE, USA). В норме диаметр плечевой артерии увеличивается более чем на 10 % от исходного уровня.

Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД на аппарате «Кардиотехника-4000+АД».

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Доплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм). Определяли объемную скорость кровотока – Q_{as} в мл/сек. Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелий-зависимая вазодилатация) и в пробе с ионофорезом нитроглицерина (Нг) (эндотелий-независимая вазодилатация) [16].

Концентрацию VCAM1 определяли иммуноферментным методом.

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Результаты

В таблице 3 приведены результаты суточного мониторирования АД. У пациентов 2 группы (с не достигнутым целевым уровнем АД) по сравнению с больными 1 группы (с достигнутым целевым АД) отмечалось более высокое систолическое и диастолическое АД в дневное (соответственно на 33% и на 18%) и ночное (соответственно на 36% и 17%) время, более высокий уровень пульсового АД (на 60%) и среднего гемодинамического АД (на 25%), меньшая степень снижения систолического АД ночью (на 40%). Среди показателей гомеостаза (табл. 4) у больных 2 группы была достоверно ниже скорость клубочковой фильтрации (на 28%) и выше уровень креатинина сыворотки (на 36%). По данным липидограммы (табл. 5) пациенты обеих групп не различа-

лись. У всех был повышен уровень общего холестерина, триглицеридов, коэффициент атерогенности, снижена концентрация ЛПВП. По результатам эхокардиографии (табл. 6) у обследуемых 2 группы выявлено увеличение обоих предсердий. Признаки ГЛЖ выявлены у всех больных, однако, во 2 группе по сравнению с 1 группой ММЛЖ оказалась выше на 28%, а ИММЛЖ - на 25%.

Величина КИМ в 1 группе была нормальной, а во 2 группе - больше нормы (соответственно $0,73 \pm 0,02$ мм и $1,02 \pm 0,08$ мм $p < 0,0002$).

Концентрация VCAM1 была значительно выше у больных 2 группы по сравнению с 1 группой: соответственно 1068 ± 133 нг/мл и 359 ± 79 п<0,004.

Вместе с тем, результаты пробы с реактивной гиперемией не различались и колебались в пределах нормальных значений: в 1 группе $12,9 \pm 3,4\%$, во 2 группе $14,5 \pm 4,5\%$, $p < 0,856$.

В таблице 7 приведены результаты пробы с Ах в группах обследуемых (эндотелий-зависимая вазодилатация). Приведены значения прироста объемной скорости кровотока по сравнению с фоновыми значениями. Фоновые значения в 1 и 2 группах не отличались от нормальных значений: соответственно $0,00117 \pm 0,0004$ мл/сек, $0,00138 \pm 0,0002$ мл/сек и $0,00152 \pm 0,0001$ мл/сек, $p > 0,1$. После введения препарата отмечалось постепен-

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АПФ, М±m

Таблица 3

Показатели	Группы обследованных		Р
	1 группа целевое АД достигнуто N=70	2 группа целевое АД не достигнуто n=31	
Среднее систолическое АД днем, мм рт. ст.	120,4±1,4	159,2±2,9	0,0001
Среднее диастолическое АД днем, мм рт. ст.	74,6±1,0	87,1±2,0	0,0001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	45,8±1,0	72,1±2,6	0,0001
Среднее гемодинамическое АД днем, мм рт. ст.	89,6±1,1	112,3±2,4	0,0001
Среднее систолическое АД ночью, мм рт. ст.	110,5±1,8	149,2±3,3	0,0001
Среднее диастолическое АД ночью, мм рт. ст.	67,9±1,3	80,8±1,7	0,0001
Среднее гемодинамическое АД ночью, мм рт. ст.	81,7±1,4	105,0±2,5	0,0001
Степень снижения систолического АД, %	10,47±0,91	6,93±1,05	0,03

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА, М±m

Таблица 4

Показатели	Группы обследованных		Р
	Целевое АД достигнуто N=70	Целевое АД не достигнуто n=31	
Диурез, л/сут	1,423±0,057	1,550±0,078	0,208
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	49,5±3,3	35,4±4,9	0,022
Протеинурия, г/сут	2,71±0,61	1,59±0,42	0,244
Альбумин, г/л	36,0±1,1	39,6±0,7	0,036
Креатинин, мкмоль/л	179,3±17,6	244,6±27,2	0,044
Мочевина, ммоль/л	10,6±0,7	13,5±1,5	0,074
Натрий, ммоль/л	140,7±0,3	140,7±0,6	0,987
Калий, ммоль/л	4,77±0,09	5,02±0,17	0,185
Кальций общий, ммоль/л	2,36±0,01	2,40±0,03	0,267
Фосфор, ммоль/л	1,41±0,03	1,55±0,13	0,206

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОГРАММЫ, М±m

Показатели	Группы обследованных		Р
	Целевое АД достигнуто N=70	Целевое АД не достигнуто n=31	
Общий холестерин, ммоль/л	7,02±0,34	6,67±0,33	0,528
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,04	1,15±0,06	0,168
ЛПНП, ммоль/л	4,38±0,21	4,52±0,29	0,720
ЛПОНП, ммоль/л	0,803±0,05	0,964±0,084	0,123
Триглицериды, ммоль/л	2,35±0,32	2,41±0,27	0,912
Коэффициент атерогенности	5,21±0,53	5,17±0,41	0,958

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ, М±m

Показатели	Группы обследованных		Р
	Целевое АД достигнуто N=70	Целевое АД не достигнуто n=31	
Диаметр аорты, мм	32,4±0,5	33,2±0,6	0,406
Левое предсердие, мм	39,5±0,7	43,9±0,9	0,001
Правое предсердие, мм	36,1±1,0	40,0±1,5	0,038
Левый желудочек, мм	47,8±0,6	49,0±1,0	0,345
ЕФ, %	62,1±2,6	57,5±3,7	0,321
ММЛЖ	241,4±10,6	308,7±18,0	0,001
ИММЛЖ	126,9±5,3	158,2±8,8	0,002

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Таблица 7

ПРИРОСТ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА ПО СРАВНЕНИЮ С ФОНОМ В ПРОБЕ С АЦЕТИЛХОЛИНОМ, %, М±m

	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин	6 мин	7 мин
1 группа	120±6	143±7	138±7	118±6	107±4	100±3	104±5
2 группа	107±6	124±7	129±11	115±7	110±7	113±8	106±4
Р	0,312	0,224	0,543	0,773	0,797	0,096	0,842

Таблица 8

ПРИРОСТ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА ПО СРАВНЕНИЮ С ФОНОМ В ПРОБЕ С НИТРОГЛИЦЕРИНОМ, %, М±m

	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин	6 мин	7 мин
1 группа	124±5	132±5	129±5	118±3	107±2	104±2	101±1
2 группа	110±6	123±10	117±5	117±5	114±6	97±3	101±1
Р	0,192	0,454	0,248	0,855	0,311	0,103	0,742

ное увеличение объемной скорости кровотока, которое достигало максимума, как и у здоровых лиц ко 2 минуте исследования. Достоверных различий по кинетике и амплитуде вазодилаторного ответа в группах с достигнутым целевым АД и не достигнутым целевым АД выявлено не было.

Максимальный прирост объемной скорости кровотока на 2 минуте был ниже во 2 группе по сравнению с нормой: соответственно 124±7% и 150±1%, р<0,04. Данный результат отражает снижение амплитуды вазодилаторного ответа на Ах у больных с не достигнутым целевым уровнем АД. Таким образом, можно сделать вывод, что достижение целевого уровня АД приводит к коррекции эндотелий-зависимой ДЭ.

В таблице 8 приведены результаты пробы с Нг (эндотелий-независимая вазодилатация) в виде прироста объемной скорости кровотока по сравнению с фоновыми значениями. Фоновые значения в 1 и 2 группах не отличались от нормальных значений: соответственно 0,00138±0,0001 мл/сек, 0,00140±0,0002 мл/сек и

0,00124±0,0001 мл/сек, р>0,1. Достоверных различий между группами не выявлено.

После введения Нг, так же как и после введения Ах, отмечалось постепенное увеличение объемной скорости кровотока, которое достигало максимума, как и у здоровых лиц к 3 минуте исследования. В обеих группах максимальный прирост объемной скорости кровотока на 3 минуте был ниже по сравнению с нормой: соответственно 129±5%, 117±5% и 146±1%, р<0,03, что указывает на нарушение амплитуды вазодилаторной реакции на Нг. Следовательно, достижение целевого уровня АД не сопровождается значимым улучшением эндотелий-независимой ДЭ.

Обсуждение

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию при проведении

фармакологических тестов, при проведении пробы с реактивной гиперемией, пробы с холодовым или ментальным стрессом и некоторых других. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют ультразвуковую доплерографию. Оценку динамики тканевой перфузии осуществляют при помощи высокочастотной ультразвуковой доплерографии, лазерной флоуметрии, биомикроскопии, радиоизотопных методов.

Другим способом выявления ДЭ является определение содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. Однако, многие из них образуются не только в эндотелии и, следовательно, не могут считаться специфическими.

Принцип методик клинической оценки вазомоторной функции эндотелия можно представить как измерение действия эндотелий-зависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотока по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют Ах, а из механических – временную окклюзию сосуда с последующим измерением поток-зависимой его реакции на ишемию.

Проба с реактивной гиперемией используется широко, но, к сожалению, не позволяет в полной мере оценить состояние микроциркуляторного русла, где в первую очередь возникают нарушения, ассоциированные с ДЭ и определяющие в дальнейшем клиническую картину заболеваний, связанных с патологией сосудов.

Следует отметить, что трактовка проб, связанных с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации, неоднозначна. Некоторые авторы полагают, что максимальный поток крови в предплечье во время реактивной гиперемии не связан с функцией эндотелия [17], и продукция оксида азота не вносит значительного вклада в вазодилатацию, обусловленную реактивной гиперемией. Разночтений в толковании пробы с агонистами мускариновых рецепторов (ацетилхолином, метахолином) при внутриартериальном введении значительно меньше, основным недостатком этой пробы является ее инвазивность. Более корректным методом исследования реактивности сосудов, отражающим функциональное состояние эндотелия, является ионофорез вазоактивных веществ.

А.П.Ребров и соавт. (2001) [18] исследовали вазорегулирующую функцию эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в пробе с реактивной гиперемией. У больных ХГН с нефротическим синдромом без нарушения функции почек выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации. При других же формах ХГН нарушение функции эндотелия начинает формироваться на стадии хронической почечной недостаточности и усугубляется по мере прогрессирования недостаточности почек.

У пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек выявлено нарушение выработки NO из-за уменьшения образования конститутивной eNO синтазы, что является фактором, предрасполагающим к АГ. Гипертензия, в свою очередь, усугубляет нарушения функции эндотелия и резко ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [19].

После пересадки почек у больных обнаружено снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и редукция эластичности этого сосуда. Нарушений

эндотелий-независимой вазодилатации при проведении пробы с пероральным нитроглицерином у этих пациентов выявлено не было. У больных с трансплантацией почек эндотелиальную дисфункцию усугубляет иммуносупрессивная терапия. Эта проблема более значима для пациентов, получающих циклоспорин А, прием которого предрасполагал к более частым сердечно-сосудистым осложнениям [20].

Применение ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии любого генеза является важным компонентом антигипертензивной терапии.

Ингибиторы АПФ восстанавливают нарушенную NO-продуцирующую активность эндотелия. Эти препараты имеют 2 главных механизма действия: подавляют образование ангиотензина II и одновременно уменьшают разрушение брадикинина, способствуя его накоплению в тканях. Ангиотензин II, обладающий выраженным сосудосуживающим действием, кроме того, стимулирует выработку эндотелина-1. Эти соединения, связываясь со специфическими рецепторами ГМК, запускают каскад реакций, приводящих к сужению просвета сосуда. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены, под действием которых изменяется структура сосудистой стенки.

Показано, что заметных морфофункциональных сдвигов со стороны эндотелия следует ожидать не ранее, чем через 3-6-месяцев приема ИАПФ [21].

Сравнение действия ИАПФ на эндотелий с другими антигипертензивными препаратами показывает, что простой нормализации артериального давления для восстановления функции эндотелия недостаточно. Дополнительные эффекты ингибиторов АПФ связаны с блокадой синтеза ангиотензина II и его разнообразных эффектов, в том числе прооксидантной активности – стимуляции образования супероксидного аниона [22]. Таким образом, прием ингибиторов АПФ нивелирует вазоконстрикторные эффекты, предотвращает или замедляет ремоделирование стенок сосудов и сердца.

В нашем исследовании при использовании среднетерапевтических доз ингибиторов АПФ у 30% обследованных пациентов добиться целевого АД не удалось (2 группа). По результатам суточного мониторинга АД все исследованные показатели у них были значимо выше, а степень снижения ночного систолического АД ниже, чем у больных, у которых удалось достичь целевого уровня АД. У больных 2 группы показатели выделительной функции почек были ниже, чем у больных 1 группы. Наличие артериальной гипертензии объясняло большую выраженность ГЛЖ. Гиперлипидемия отмечалась у всех больных. Однако, поражение общей сонной артерии выявлено только у пациентов 2 группы, о чем свидетельствовало увеличение КИМ.

Имеются сообщения о том, что уровень адгезивных молекул может служить косвенным маркером атеросклеротического сосудистого повреждения [23]. В частности, у больных, получающих лечение гемодиализом, показано, что уровень эндотелиальных молекул адгезии повышен и связан с маркерами воспаления и выраженностью атеросклероза сонной артерии [24]. В нашем исследовании аналогичные результаты получены в группе больных на ранних этапах развития ХБП (1-3 стадии).

По данным функциональных проб с вазоактивными веществами установлено, что реакция на АХ снижена только в группе больных с недостигнутым целевым уровнем АД, в то же время реакция на нитроглицерин в обеих группах. Широко используемая методика с реактивной гиперемией оказалась менее чувствительной в оценке вазомоторной функции эндотелия. Результаты данного исследования не выявили нарушений. Вместе с тем по данным проб с Ах и Нг отмечались явные признаки ДЭ сосудов малого калибра, что свидетельствует о микроциркуляторных нарушениях. Это позволяет рекомендовать совместное применение пробы с реактивной гиперемией и функциональных ионофоретических проб с вазоактивными веществами при обследовании больных с целью раннего выявления вазомоторной формы ДЭ.

Одной из наиболее вероятных причин нарушения вазомоторной функции эндотелия при ХБП можно считать снижение уровня факторов антиоксидантной защиты, в частности общих сульфгидрильных групп, при взаимодействии которых с НГ образуется оксид азота.

Признаки эндотелий-зависимой вазодилатации выявлены у пациентов, у которых не удалось добиться целевого АД на фоне средних терапевтических доз ингибиторов АПФ. Принимая во внимание полученные нами данные, можно предположить, что величина СКФ менее 40 мл/мин является критичной и при меньших ее значениях монотерапия АГ при ХБП недостаточно эффективна в плане ангиопротекции и у этих больных должна применяться комбинированная антигипертензивная терапия.

Выводы.

1. У больных хронической болезнью почек монотерапия ингибиторами АПФ не позволяет достичь целевого уровня АД при третьей стадии ХБП.
2. Достижение целевого уровня АД способствует коррекции вазомоторной формы ДЭ у больных ХБП.
3. Высокий уровень VCAM1 является маркером сосудистого повреждения у больных ХБП.
4. Проба с реактивной гиперемией и функциональные пробы с вазоактивными веществами являются взаимодополняющими для оценки вазомоторной функции эндотелия.

Литература

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 suppl 1):S1-S266
2. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // *Am J Kidney Dis.* 2000 Apr; 35 (4 Suppl 1):S117-31
3. Mailloux L.U. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes.// *Semin Nephrol*- 2001.- Vol. 21, N 2.- P146-156
4. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия // Омский научный вестник 2005, Вып 30, Приложение №1, С. 20-22
5. Amann K, Gross M-L, Ritz E. Pathophysiology Underlying accelerated atherogenesis in renal disease: Closing in on the Target // *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1664-1666;
6. Смирнов А.В., Доброзравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология* 2005; 9(3): С. 7-12

7. Musial K, Zwolinska D, Polak-Jonkisz D, Berny U, Szprynger K, Szczepanska M. Serum VCAM-1, ICAM-1, and L-selectin levels in children and young adults with chronic renal failure. // *Pediatr Nephrol.* 2005-vol. 20, N 1-P52-55

8. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease // *Kidney Int.* – 2003. -vol. 63, Suppl. 84. – P. 50 – 54

9. Ochodnický P., Vettoretti S., Henning R.N. et al Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: determinant of susceptibility to end-organ damage and therapeutic response// *J Nephrol.* – 2006; 19: 246-258

10. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group// *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, N6.-P.471.

11. Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men// *Circulation.*-1977.- Vol.55.-P.613-618

12. Dubious D., Dubious F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known// *Arch. Intern. Med.*-1916.-Vol.17.-P.863-871

13. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation.*-1986.- vol. 6.- P. 1399-1406.

14. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. // *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053

15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet* 1992 340 1111-1115

16. Петрищев Н.Н., Меншутина М.А., Власов Т.Д. и др. Патент на полезную модель №4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005

17. Yao Q., Lindholm B., Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients // *Hemodialysis International.* – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 118 – 123

18. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // *Нефрология и диализ.* – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 39-46

19. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT, Subramanya AR et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease // *Kidney Int* 2003; 63(5): 1776-1782

20. Hausberg M., Kisters K., Kosch M. et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients// *Kidney Int.* 1999; 55: 1104-1110.

21. The SOLUD investigators. Effect of enalapril on survival inpatients with reduced left ventricular fractions and congestive heart failure // *N England J Med.* 1991.-Vol 325. P. 293-302

22. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis J et al Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine induced hypertension // *Circulation* 1997. Vol. 95 P. 588-593

23. Rohde LE, Lee RT, Rivero J et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis // *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998; 18: 1765-1770

24. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: P. 113-119