

УДК 612.13:616.12-008.331.1:616.61-002.2:616.12-008.331.1

# РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 В КРОВІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЗУМОВЛЕНІЙ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК

*В.К. Серкова, Н.М. Горобець*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

**Ключові слова:** ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, хронічна ниркова недостатність.

У патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) істотну роль відводять стану ендотелію судин, який має багато функцій. Ендотелій володіє антитромботичною, антикоагуляційною, протизапальною, антиоксидантною і антипроліферативною активністю; відіграє значну роль у розвитку атеросклеротичних змін судин та їхньому ремоделюванні; регулює тонус судин, секретуючи ендотеліальні релаксуючі й констрикторні чинники [3]. Вазорелаксуючі чинники представлені оксидом азоту (NO), ендотеліальним чинником гіперполяризації, простагландіном; вазоконстрикторні — ендотелінами (ЕТ) і тромбоксаном.

Незважаючи на активне вивчення ендотеліальної функції на експериментальних моделях АГ в клінічних дослідженнях, роль ендотеліальних вазоконстрикторних чинників у генезі АГ дотепер чітко не визначена. Поряд з публікаціями, в яких указано на значне підвищення рівня ЕТ, зокрема й ЕТ-1, що найактивніше впливає на тонус судин, як в експериментальних моделях АГ, так і у хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) [6], трапляються повідомлення про непідвищення рівня плазматичного ЕТ-1 при АГ [7]. Це можна пояснити тим, що ЕТ-1 є локальним гормоном і його концентрація в судинах та органах значно перевищує таку в плазмі, а також недосконалістю методів, що використовуються для дослідження цього вазоконстрикторного пептиду. Водночас вивчення рівня ЕТ-1 у хворих з АГ, зумовленою ЕГ і ренопаренхіматозними захворюваннями, дасть змогу з'ясувати його значення у виникненні та прогресуванні патологічного процесу, а також у розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Мета роботи — в порівняльному аспекті вивчити рівень ЕТ-1 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і нефрогенними АГ, оцінити його діагностичну і практичну значущість.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 114 хворих на АГ віком від 20 до 76 років, зокрема й 27 пацієнтів з ГХ II стадії (9 чоловіків та 18 жінок) та 87 пацієнтів з ренопаренхіматозними АГ (46 чоловіків та 42 жінки). Середній вік обстежених з ГХ —  $(51,6 \pm 2,6)$  року, із захворюваннями нирок — 48 років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок) віком від 26 до 76 років, середній вік —  $(51,4 \pm 2,1)$  року.

Діагноз ГХ встановлювали на підставі критеріїв ВООЗ після виключення симптоматичної АГ [1]. Діагноз захворювань нирок встановлювали на основі клінічних даних і результатів комплексного клініко-інструментального дослідження, яке передбачало: загальні аналізи крові та сечі; визначення креатиніну, сечовини, електrolітів і ліпідів у плазмі крові; радіоізотопне і, за показаннями, рентгеноурологічне обстеження. Серед пацієнтів з ренопаренхіматозною АГ у 63 діагностовано хронічний гломерулонефрит, у 24 — хронічний пієлонефрит. У 59 хворих з патологією нирок хронічної ниркової недостатності або не було, або вона була незначно вираженою (ХНН 0—I). У 28 пацієнтів виявлено значну ниркову недостатність (ХНН II—III ст.). У дослідження не включали хворих, які протягом останніх 6 міс перенесли інфаркт міокарда або мозковий інсульт, а також тих, у кого були нестабільна стенокардія, цукровий діабет, виражена печінкова недостатність.

Рівень ЕТ-1 визначали імуноферментним методом в екстрактах плазми крові за допомогою набору Endothelin (1-21) фірми Biomedica, згідно з доданою інструкцією.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ**

У всіх групах обстежених середній рівень ЕТ-1 значно перевищував показники контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Середній рівень ендотеліну-1 у обстежених ( $M \pm m$ )

Група пацієнтів	n	Рівень ЕТ-1, пг/мл	P
Практично здорові	20	6,5 ± 1,01	
З ГХ	27	14,5 ± 2,39***	
З ХГН	63	47,12 ± 2,48***	$P_{1-2} < 0,001$
З хронічним піелонефритом	24	52,78 ± 2,56***	$P_{1-3} < 0,001$ ; $P_{2-3} > 0,05$
Пацієнти з ХНН 0—І	59	44,59 ± 1,97***	$P_{1-4} < 0,001$ ;
Пацієнти з ХНН II—III	28	57,44 ± 2,34***	$P_{1-5} < 0,001$ ; $P_{4-5} < 0,01$

Примітка: \* достовірність відмінностей між групами з  $P < 0,05$ ;

\*\* — достовірність відмінностей між групами з  $P < 0,01$ ;

\*\*\* — достовірність відмінностей між групами з  $P < 0,001$ ;

$P_{1-2}$  — відмінності між групою хворих з ГХ (1-ша група) і ХНН (2-га група);

$P_{1-3}$  — відмінності між групою хворих з ГХ і хронічним піелонефритом (3-тя група);

$P_{1-4}$  — відмінності між групою хворих з ГХ і з захворюваннями нирок, ХНН 0—І (4-та група);

$P_{1-5}$  — відмінності між групою хворих з ГХ і з захворюваннями нирок, ХНН II—III (5-та група).

Ступінь збільшення рівня ЕТ-1 у хворих на ГХ був меншим порівняно з пацієнтами, які мали захворювання нирок. Під час аналізу рівня ЕТ-1 з огляду на характер перебігу захворювання встановлено: в пацієнтів з тяжким кризовим перебігом ГХ та більше вираженим ураженням органів-мішеней рівень ЕТ-1 вищий, ніж у хворих зі стабільним перебігом та менше значними ураженнями органів-мішеней, передусім серця: ( $15,6 \pm 2,25$ ) і ( $12,1 \pm 2,4$ ) пмоль/мл відповідно. Можливо, нестабільність перебігу ГХ та її тяжкість зумовлені глибшим пошкодженням ендотелію судин і більшою вираженістю ендотеліальної дисфункції.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем середньодобового, середньоденного і середньночного систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) та рівнем ендотеліну. Щонайяскравіше це простежується в групі хворих з тяжким перебігом захворювання (відповідно  $r = 0,56$  і  $0,43$ ,  $P < 0,05$ ), а між рівнем ЕТ-1 і ступенем зниження нічного АТ ( $r = -0,39$ ,  $P < 0,05$ ) виявлено негативний зв'язок.

У групах хворих з хронічним гломерулонефритом і хронічним піелонефритом без вираженого порушення функції нирок рівень ендотеліну істотно не відрізнявся і був значно вищим, ніж у хворих на ГХ. У той же час наявність та подальше прогресування ХНН супроводжувалося зростанням рівня ЕТ-1. Під час визначення кореляційних зв'язків у пацієнтів з патологією нирок виявлено залежність між рівнем ЕТ-1 та вмістом креатиніну в сироватці крові ( $r = 0,39$ ,  $P < 0,05$ ).

Більш значне підвищення концентрації ЕТ-1 у пацієнтів з патологією нирок і гіпертензією ниркового генезу може бути зумовлене впливом додаткових, окрім АГ, чинників. Встановлено, що посилення продукції Т-хелперів у відповідь на імунне пошкодження нирок призводить до вивільнення інтерлейкіну-1, ФНП- $\alpha$ , тромбоцитарного фактора росту, які в подальшому запускають самопідтримувальний процес пошкодження ендотелію судин клубочків, проліферацію мезангіальних клітин і

накопичення мезангіального матриксу, що, за сучасними уявленнями, є субстратом гломерулосклерозу [9]. Розвиток ендотеліальної дисфункції при патології нирок значною мірою може бути спричинений первинним генетичним дефектом. Накопичення в ендотелії констрикторних чинників може сприяти проліферативному ефекту щодо внутрішньої та середньої оболонки судин, їхньому ремоделюванню, порушенню структури барорецепторів і підвищенню системного тиску [8].

Системна АГ сприяє вторинному ураженню ендотелію з викидом ендотеліну і розвитком вторинних причин, що призводять до нефросклерозу. Під впливом ЕТ-1 інтерлейкін-7 спричинює збільшення кількості активних Т-клітин в 1,5—4 рази, а їхньої цитолітичної активності — у 80 разів. Підвищення концентрації ЕТ-1 і активація Т-ланки імунітету потенціуює проліферацію клітин ниркових клубочків, тим самим запускаючи імунологічні механізми прогресування патологічного процесу в нирках [5] і далі підвищуючи АТ.

ЕТ-1 належить до локальних гормонів, дія яких рецептор-опосередкована. В нирках виявлено велику кількість ЕТ-рецепторів і це дає змогу вважати, що ЕТ-1 у нирках як локальний гормон безпосередньо впливає на ниркові функції. Потужний вазоконстриктор ЕТ-1 насамперед має регулювальний вплив на ниркову і внутрішньоклубочкову гемодинаміку. Помічено, що ниркові судини в 10 разів чутливіші до ЕТ-1 ніж судини інших органів. Спазм еферентної артерії виражений більше за аферентну, що супроводжується значним підвищенням внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску. Однак очікуваного в подібних випадках збільшення клубочкової фільтрації не спостерігається, оскільки одночасно знижується коефіцієнт ультрафільтрації внаслідок скорочення клітин мезангіуму [4]. Таким чином, підвищення концентрації ЕТ-1 сприяє розвитку гіпоперфузії та гіпофільтрації в нирках. Крім того, ЕТ-1 може стимулювати проліферацію мезангіальних клітин і викликати тим самим прогресування процесу.

Порушення функції нирок також може бути пов'язане з підвищенням утворення і екскреції ЕТ-1 [2]. У хворих з тяжкою ХНН високий вміст ЕТ-1 зазвичай завжди супроводжується розвитком стійкої АГ або різноманітних судинних ускладнень. Крім того, високий рівень ЕТ-1 може бути чинником ризику розвитку і швидкого прогресування серцевої недостатності (СН), зокрема й пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, коли СН стає головною причиною смерті.

Проведені дослідження і аналіз літературних даних дають змогу зробити заключення, що підвищення рівня ЕТ-1 має суттєве значення в прогресуванні АГ і асоціюється з більш важким перебігом захворювання, як ГХ, так і захворювань нирок.

## ВИСНОВКИ

Артеріальна гіпертензія, незалежно від причини її виникнення, супроводжується значним підвищенням у плазмі крові рівня ЕТ-1.

Більш виражене збільшення рівня ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією ниркового генезу порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу може бути підґрунтям для використання визначення рівня ЕТ-1 як один з диференційно-діагностичних критеріїв артеріальної гіпертензії.

Підвищення рівня ЕТ-1 за тяжкого перебігу захворювань, поєднаних з артеріальною гіпертензією, дає змогу розглядати зміни рівня ЕТ-1 як прогностичний критерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного генезу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арабигзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Справочное руководство для врачей.— М.: Ремедиум, 1999.— 140 с.
2. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология.— 2001.— № 2.— С. 50—58.
3. Коркушко О.В., Лышневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 4—13.
4. Семидоцкая Ж.Д., Авдеева Е.В. Роль эндотелина-1 в прогрессировании хронического гломерулонефрита // Укр. тер. журн.— 2002.— № 2.— С. 46—49.
5. Barton M., Cosentino F., Brandes R.P. et al. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin // Hypertension.— 1997.— Vol. 30, N 4.— P. 817—824.

6. Cardillo C., Panza J.A. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. // Vasc. Med.— 1998.— Vol. 3, N 2.— P. 132—144.

7. Erni D., Sigurdsson G.H., Banic A., Wheatley A.M. Regular slow wave flow motion in skeletal muscle is not determined by nitric oxide and endothelin // Microvasc. Res.— 1999.— Vol. 2.— P. 167—176.

8. Ni Z., Bermanian S., Kivlighn S.D., Vaziri N. Role of endothelin and nitric oxide imbalance in the pathogenesis of hypoxia-induced arterial hypertension. // Kidney Int.— 1998.— Vol. 1.— P. 188—192.

9. Wu H., Wang H., Wang Y. et al. The role of endothelin in mesangial proliferative glomerulonephritis. // J. Tongji Med. Univ.— 1998.— Vol. 18, N 2.— P. 122—125.

## УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

В.К. Серкова, Н.М. Горобец

Приведены данные об уровне эндотелина-1, определенного иммуноферментным методом в экстрактах плазмы крови с помощью набора Endothelin (1-21) фирмы Biomedica согласно прилагаемой инструкции, у 114 больных с артериальной гипертонией, в том числе у 27 человек с гипертонической болезнью и у 87 — с АГ почечного генеза, а также в контрольной группе, состоящей из 20 практически здоровых лиц. Выявлено повышение эндотелина-1 во всех группах обследованных больных, более выраженное у больных с гипертонией, вызванной заболеванием почек. Тяжелое кризисное течение ГБ и прогрессирование ХПН у пациентов с патологией почек ассоциировались с более высокими показателями эндотелина-1. Уровень плазменного эндотелина-1 можно использовать как дифференциально-диагностический и прогностический критерии при артериальных гипертониях различного генеза.

## ENDOTHELIN-1 LEVEL IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND WITH ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY RENAL DISEASES

V.K. Serkova, N.M. Gorobets

The results have been presented for determination of endothelin-1 level with immune-enzyme assay in blood plasma extracts with the help of Biomedica commercial set «Endothelin» (1-21) in compliance with attached instruction. Measurements have been made in 114 patients with arterial hypertension, including 27 patients with essential hypertension and 87 patients with arterial hypertension of renal genesis, and in control group, consisting from 20 practically healthy subjects. The increase of endothelin-1 level was found in all groups of investigated patients and was marked in patients with hypertension caused by renal diseases. Severe crisis course of essential hypertension and progression of the chronic renal insufficiency in patients with renal pathology associated with higher endothelin-1 levels. Plasma endothelin-1 levels can be used as differentially-diagnostic and prognostic criteria in arterial hypertension of various genesis.