

УРОЛОГІЯ

УДК[616.61-031.65-003.4-06:616.12-008.331.1]-089.82

Майсара Абдельрахман, А.В. Лесовая, С.В. Андреев

Харьковский национальный медицинский университет

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАПЕЛЬВИКАЛЬНЫМИ КИСТАМИ ПОЧЕК,
ОСЛОЖНЕННЫМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Приведены результаты обследования 78 пациентов с симптомными и бессимптомными парапелльвикальными кистами почек. На основе исследования параметров эндотелийзависимой вазодилатации и отдельных гуморальных факторов, ассоциированных с регуляцией сосудистого тонуса, определены особенности функционального состояния эндотелия и диагностические критерии субклинической (догипертензивной) стадии развития заболевания.

Ключевые слова: парапелльвикальная киста почки, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия.

Интенсивное развитие и внедрение в повседневную клиническую практику высокоинформативных методов визуальной диагностики (УЗИ, КТ, МРТ и др.) подтвердило высокую распространенность простых кист почек, которые встречаются у 3–5 % населения, и среди лиц старше 50 лет выявление кист почек превышает 50 % [1–5].

Одним из наиболее значимых клинических проявлений простых кист почек, в особенности кист, локализованных в области ворот почки (парапелльвикальных), является артериальная гипертензия (АГ), которая встречается у 20 % таких больных, сопровождается высокой резистентностью к лекарственному лечению и обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть и др.) [3, 6, 7].

Несмотря на то, что парапелльвикальные кисты почек и АГ вполне могут быть самостоятельными нозологическими формами, факт их патогенетической связи в настоящее время не подвергается сомнению. При этом основное значение придается нарушениям артериальной перфузии почки (в том числе в результате компрессии), что запускает каскад патологических реакций при участии ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [8, 9].

Вместе с тем, до настоящего времени нет ясного представления и диагностических критериев относительно субклинической (догипертензивной) стадии развития парапелльвикальных кист почек, когда лечение явилось бы наиболее оптимальным. В контексте сказанного изучение показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия, представляет несомненный интерес.

Целью работы было определить диагностические критерии субклинической (догипертензивной) стадии развития заболевания на основе исследования параметров эндотелийзависимой вазодилатации и отдельных гуморальных факторов, ассоциированных с функционированием эндотелия и регуляцией сосудистого тонуса у пациентов с симптомными и бессимптомными парапелльвикальными кистами почек.

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов с парапелльвикальными кистами почек, в том числе с наличием АГ (симптомные парапелльвикальные кисты почек) – 33 больных (1-я группа) и невыраженными клиническими проявлениями заболевания (бессимптомные па-

© Майсара Абдельрахман, А.В. Лесовая, С.В. Андреев, 2016

рапельвикальные кисты почек) – 45 больных (2-я группа). Отдельные референсные показатели изучены у 30 здоровых лиц (3-я группа – контроль). Средний возраст в 1-й и 2-й группах составил: (54,7±8,8) года (Me 53) и (53,4±8,4) года (Me 52) соответственно, в контроле – (55,1±9,3) года (Me 53). Значимых гендерных различий не зарегистрировано.

Для косвенного суждения о функциональном состоянии эндотелия применяли неинвазивную пробу эндотелийзависимой вазодилатации, предложенную в 1992 г. D.S. Selmajer et al. [10]. Динамику эндотелийзависимой вазодилатации сравнивали с динамикой отдельных гуморальных факторов, ассоциированных с функционированием эндотелия. Монооксид азота (NO) исследовали по содержанию в плазме крови стабильных продуктов его деградации – нитритов (NO₂) / нитратов (NO₃) методом спектрофотометрии с использованием реактива Грисса [11, 12]. Содержание циклических нуклеотидов (цГМФ и цАМФ) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген», а вазоконстрикторного пептида эндотелин-1 (ЭТ-1) – посредством набора реактивов «Endothelin-1 ELISA system» (Великобритания). Забор образцов крови выполняли трижды. Первый (традиционный) – сразу после компрессии плечевой артерии (при первичном обследовании); второй – после 3-минутной компрессии плечевой артерии манжетой сфигмоманометра и регистрации параметров эндотелийзависимой вазодилатации; третий – через 30 минут после восстановления кровотока (во время последующих контрольных визитов).

Все полученные в ходе исследования данные статистически обработали.

Результаты. Регистрация показателей эндотелийзависимой вазодилатации в основном установила однотипный характер изменений диаметра плечевой артерии после устранения окклюзии, проявляемых определенным обратимым приростом ее диаметра в течение первых двух минут наблюдения с максимумом на 1-й минуте. Вместе с тем, несмотря на схожесть изменений, были зафиксированы отличия, в первую очередь касающиеся пациентов с симптомными парапельвикальными кистами почек (1-я группа). Они заключались в менее выраженном приросте диаметра плечевой артерии (ΔD ; %) на первых двух минутах после декомпрессии.

Если в контроле средний показатель дилатации артерии, вызванной потоком, спустя одну и две минуты составил (28,1±4,7) и (26,2±5,8) % соответственно (вариации от 23,4 до 36,2 %), то среди пациентов 1-й группы он оказался явно меньшим – (18,5±7,3) и (14,8±5,5) % соответственно ($p < 0,05$; вариации от 6,9 до 28,9 %). Причем в пяти наблюдениях прирост диаметра артерии был ниже уровня нормы (10 %) – от 6,9 до 9,5 %, и еще в трех наблюдениях находился в пограничной зоне – от 10,1 до 11,15 %, то есть отчетливо проявлялась склонность к прессорным сосудистым реакциям.

Что касается пациентов с малосимптомными парапельвикальными кистами почек (2-я группа), то, несмотря на более выраженный индивидуальный разброс показателей (вариации от 8,9 до 32,5 %), в целом наблюдалась динамика, приближенная к таковой в контроле ($p > 0,05$). Также возникало 2-минутное полнокровие с максимумом на 1-й минуте – (25,9±6,7) и (21,7±6,1) % соответственно и практически полным возвратом к исходному состоянию к 3-й минуте наблюдения. В отличие от пациентов 1-й группы только в единичном наблюдении показатель эндотелийзависимой вазодилатации оказался меньше 10 % (8,9 %).

Начиная с 3-й минуты регистрации от момента прекращения компрессии параметры эндотелийзависимой вазодилатации уже мало отличались от исходных показателей (± 3 %) без значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$).

В основном существование реактивной гиперемии ограничивалось первыми двумя минутами после декомпрессии, а различия касались лишь степени прироста показателя дилатации в этот период. Среди здоровых лиц и пациентов 2-й группы прирост находился в пределах 20–30 %, в то время как среди пациентов с симптомными парапельвикальными кистами почек (1-я группа) – в пределах 10–20 %, но зачастую и ниже 10 % (5 наблюдений; 15,1 %). Усредненные показатели эндотелийзависимой вазодилатации за этот временной интервал составили (23,4±4,7) % (Me 23,8) и (20,9±5,6) % (Me 21,2) против (15,2±5,5) % (Me 15,6) в контроле, 2-й и 1-й группах ($p < 0,05$), рис. 1.

Поскольку ведущим клиническим проявлением в 1-й группе служила АГ, перечисленные факты могут свидетельствовать о том, что у данной категории больных имело

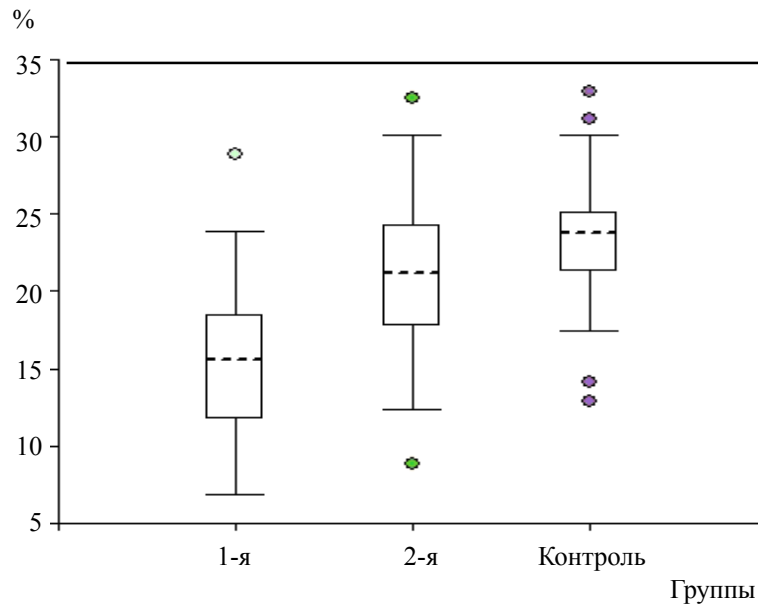


Рис. 1. Средние параметры эндотелийзависимой вазодилатации у группы пациентов за первые две минуты после устранения компрессии плечевой артерии

место усиление ригидности артерий и их склонность к прессорным реакциям. Косвенным подтверждением явилось раздельное сравнение параметров эндотелийзависимой вазодилатации внутри 2-й группы в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов АГ в ближайшем анамнезе. В случаях, когда присутствовали спорадические периоды АГ (7 человек из 2-й группы; 15,6%), параметры эндотелийзависимой вазодилатации были более приближены к таковым в 1-й группе; в остальных случаях – к контрольным значениям: $(16,3 \pm 4,9) \%$ против $(15,2 \pm 5,5) \%$, $p > 0,05$, и $(22,0 \pm 4,7) \%$ против $(20,9 \pm 5,6) \%$ соответственно, $p > 0,05$ (рис. 2).

Анализ взаимосвязи медианы систолического артериального давления (Me САД), регистрация которого проводилась в течение суток накануне исследования (каждый час, кроме времени сна), и эндотелийзависимой вазодилатации за 2 минуты после декомпрессии выявил достоверную отрицательную корреляцию между этими показателями (рис. 3).

Указанный факт свидетельствует о большой значимости функционального состояния эндотелия в механизмах регуляции АД. Причем дисфункция эндотелия вполне может способствовать формированию АГ, и наоборот.

Для пациентов с симптомными паранефральными кистами почек были харак-

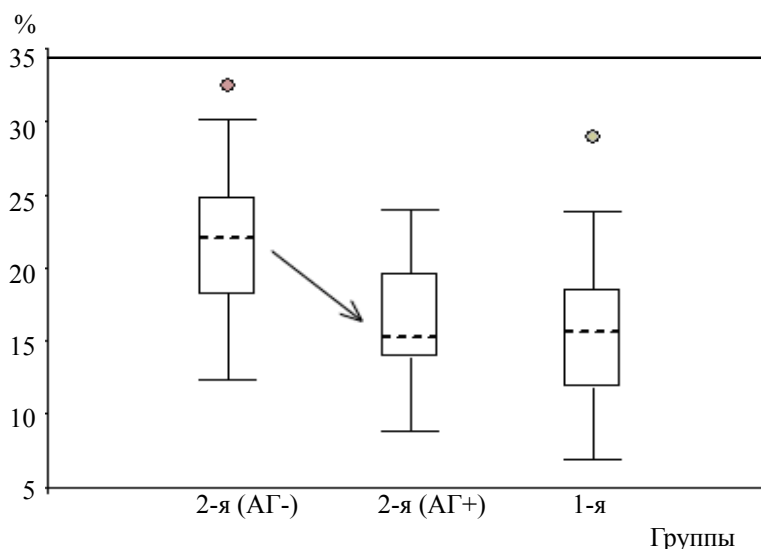


Рис. 2. Сравнительные показатели эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с паранефральными кистами почек из 2-й группы в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов АГ

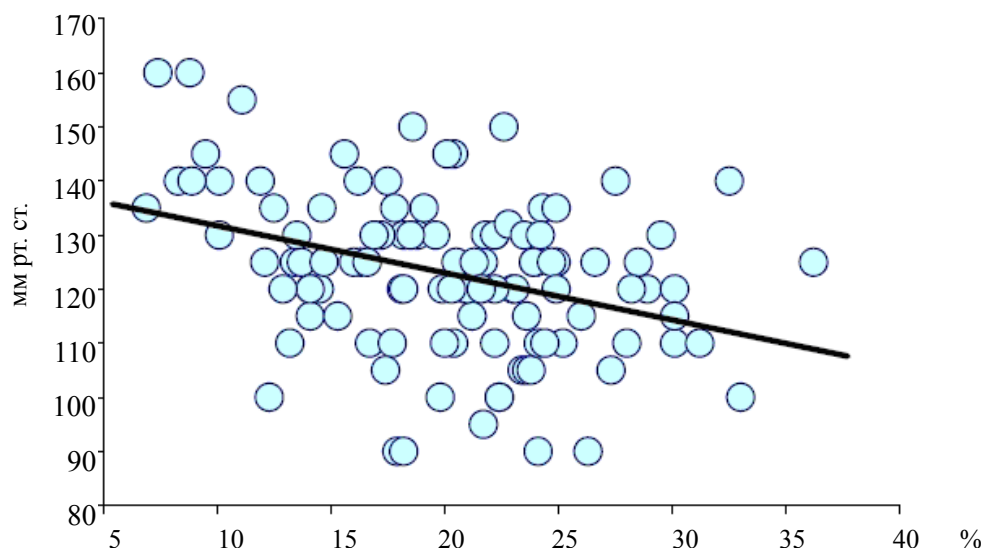


Рис. 3. Диаграмма линейной зависимости между Me САД и параметрами эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов (коэффициент линейной корреляции Пирсона = $-0,358$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена = $-0,332$; $p < 0,05$)

терны усиление сосудистой реактивности, склонность к прессорным реакциям и напряженности функциональных резервов эндотелия, что уменьшает его компенсаторно-адаптационные способности.

Имела место отрицательная корреляционная зависимость между параметрами эндотелийзависимой вазодилатации, морфометрическими размерами парапелъвикальных кист почек, достоверная лишь в отношении пациентов с симптомными парапелъвикальными кистами почек (коэффициент линейной корреляции Пирсона равен $-0,306$ и $-0,189$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен $-0,386$ и $-0,030$; $p < 0,05$ и $p > 0,05$ для 1-й и 2-й групп соответственно). Это подтвердило положение о том, что инициация патогенетических механизмов, влекущих возникновение АГ при парапелъвикальных кистах почек, во многом определяется величиной кист и их компрессионным и стимулирующим воздействием на сосудистые структуры почечного синуса. Свидетельством этому служила связь между наличием АГ и размерами парапелъвикальных кист почек. Возникновение симптоматики было характерно для кист > 5 см (optimal cut-off value – 5,3 см; $\chi^2 = 17,92$; $p < 0,001$).

Анализ взаимосвязей между параметрами эндотелийзависимой вазодилатации и содержанием отдельных гуморальных факторов, ассоциированных с функционированием эндотелия и регуляцией АД (NO, ЭТ-1, цАМФ, цГМФ), позволил выявить признаки

дисфункции эндотелия у пациентов с симптомными парапелъвикальными кистами почек, которые проявлялись в первую очередь в стрессовых условиях ишемической пробы.

При традиционном заборе крови содержание исследованных веществ в основном было равнозначным во всех группах. Средние концентрации NO составили ($33,4 \pm 3,8$) мкМ/л (Me 33,6) в 1-й группе; ($31,1 \pm 3,7$) мкМ/л (Me 30,7) – во 2-й и ($30,7 \pm 3,5$) мкМ/л (Me 32,2) в контроле ($p > 0,05$). Для цГМФ аналогичное соотношение составило ($4,3 \pm 0,6$) рМ/мл (Me 4,4), ($4,3 \pm 0,5$) рМ/мл (Me 4,0) и ($4,1 \pm 0,4$) рМ/мл (Me 4,1) соответственно ($p > 0,05$). Для цАМФ – ($15,3 \pm 1,4$) рМ/мл (Me 15,3); ($15,2 \pm 1,3$) рМ/мл (Me 15,8) и ($15,1 \pm 1,2$) рМ/мл (Me 15,5) соответственно ($p > 0,05$). Средняя концентрация ЭТ-1 оказалась несколько более высокой среди пациентов с симптомными парапелъвикальными кистами почек (1-я группа), однако разброс показателей вполне укладывался в референсные границы – ($4,7 \pm 1,4$) нг/л (Me 4,2); ($4,3 \pm 1,2$) нг/л (Me 4,3) и ($4,1 \pm 1,1$) нг/л (Me 3,9) соответственно ($p > 0,05$).

В отличие от стандартных условий при заборе крови после 3-минутной компрессии плечевой артерии были зарегистрированы довольно значимые межгрупповые различия. В первую очередь это коснулось ЭТ-1 (рис. 4) у пациентов с симптомными парапелъвикальными кистами почек (1-я группа), содержание которого возросло на 52,4 % от исходного уровня, составив ($6,5 \pm 1,7$) нг/л

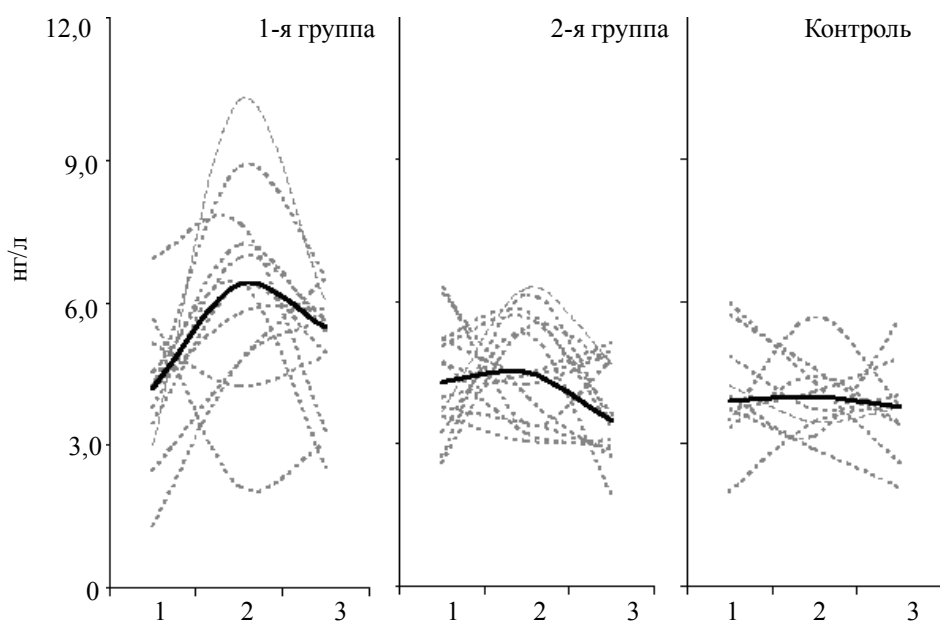


Рис. 4. Сравнительная динамика содержания ЭТ-1 в венозной крови пациентов в процессе проведения пробы с компрессией плечевой артерии в течение трех минут (1 – сразу после компрессии; 2 – через 3 мин компрессии; 3 – через 30 мин декомпрессии)

(Ме 6,4) против (4,7±1,4) нг/л (Ме 4,2) ($p < 0,05$). Это повышение оказалось явно выше ($p < 0,05$) аналогичного во 2-й группе и в контроле, где содержание ЭТ-1 было более стабильным (+11,6 и +2,6% – (4,8±1,2) нг/л (Ме 4,5) и (4,3±1,1) нг/л (Ме 4,0) соответственно.

Несмотря на то, что у пациентов 2-й группы реакция на 3-минутную ишемию характеризовалась тенденцией к повышению содержания ЭТ-1 в сравнении с контролем, осцилляции показателей не вышли за рамки статистической погрешности ($p > 0,05$). Наиболее стабильным содержанием ЭТ-1 оказалось в контроле.

В пробах крови, набранных через 30 минут после восстановления кровотока (декомпрессии), наблюдался возврат показателей к исходному уровню. Однако это было справедливым для 2-й группы и контроля. В 1-й группе, несмотря на снижение ЭТ-1 (в пределах 20%), все еще сохранялся его повышенный уровень, который на 30,9% превышал исходный показатель и на 40–50% был выше, чем во 2-й группе и в контроле – (5,3±1,5) нг/л (Ме 5,5) против (4,1±1,2) нг/л (Ме 3,5) и (4,2±1,1) нг/л (Ме 3,8), $p < 0,05$.

Перечисленные факты свидетельствуют, что механизмы развития АГ при параперивикальных кистах почек тесно связаны с дисфункцией адаптационно-компенсаторных возможностей эндотелия, проявляемой избыточной продукцией мощного вазоконстриктора ЭТ-1 в ответ на стрессовую ситу-

ацию, что согласуется с результатами исследования эндотелийзависимой вазодилатации. Подтверждением служило наличие достоверной отрицательной корреляционной зависимости между ЭТ-1 и параметрами эндотелийзависимой вазодилатации (коэффициенты Пирсона и Спирмена равны –0,485 и –0,517; $p < 0,05$).

С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) при сопоставлении чувствительности и специфичности по уровню ложноположительных решений был найден оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) для концентрации ЭТ-1 в ответ на 3-минутную ишемию плечевой артерии (5,0 нг/л), ассоциированный с развитием симптоматики заболевания (АГ) при параперивикальных кистах почек, маркирующий дисфункцию эндотелия ($> 5,0$ нг/л; $\chi^2 = 4,62$; $p < 0,05$). Это может быть использовано для биохимической диагностики субклинической стадии заболевания и определения показаний к началу активных лечебных мероприятий.

Выводы

Механизм клинических проявлений (АГ) при параперивикальных кистах почек тесно связан с развитием дисфункции эндотелия, которая проявляется преимущественной активацией вазоконстрикторов (ЭТ-1) и преобладанием их влияния над вазодилататорами (NO и цГМФ) и, вероятно, имеет мультифакторное происхождение. Патогенетическим маркером субклинической стадии заболева-

ня может служить увеличение концентрации ЭТ-1 более 5,0 нг/л в ответ на ишемическую пробу ($\chi^2=4,62$; $p<0,05$) на фоне приближения параметров эндотелийзависимой вазодилатации к минимально допустимой границе – 10% [(15,2±5,5)% против (23,4±4,7)%, $p<0,05$].

Пациенты с такими характеристиками требуют особо тщательного мониторинга, даже при отсутствии явных жалоб, и вполне обоснованно могут рассматриваться в качестве кандидатов, которым показано пункционное лечение.

Список литературы

1. *Возіанов С.О.* Лапароскопічне оперативне лікування кіст нирок / С.О. Возіанов, О.О. Підмурняк // Урологія. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 5–8.
2. Выбор метода эндовидеохирургического оперативного лечения кист почек / А.А. Люлько, А.О. Бурназ, И.Н. Никитюк и др. // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 4. – С. 9–13.
3. *Черенков А.А.* Динамика уровней гормонов ренин–ангиотензиновой системы почки и коры надпочечников у больных простыми солитарными кистами почки, осложненными симптоматической артериальной гипертензией / А.А. Черенков, В.Г. Аристархов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 209–215.
4. *Choi J.D.* Clinical characteristics and long-term observation of simple renal cysts in a healthy Korean population / J.D. Choi // International Urology and Nephrology. – 2015. – Dec. 19. – P. 1–6: PMID: 26685889.
5. *Whelan T.F.* Guidelines on the management of renal cyst disease / T.F. Whelan // Can. Urol. Assoc J. – 2010. – Vol. 4 (2). – P. 98–99.
6. *Соловьева А.В.* Симптоматические артериальные гипертензии при болезнях почек / А.В. Соловьева // Сочетанная патология в клинической практике: сб. научн. тр. – Рязань, 2011. – С. 10–11.
7. Is it safe and effective to treat complex renal cysts by the laparoscopic approach? / T. Pinheiro, F. Sepulveda, R.N. Natalin et al. // Endourological Society. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 471–476.
8. *Алмазов В.А.* Артериальная гипертензия и почки / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто. – СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 1999. – 296 с.
9. Association between simple renal cysts and development of hypertension in healthy middle-aged men / Y.J. Lee, M.S. Kim, S. Cho, S.R. Kim // J. Hypertens. – 2012; Apr., № 30 (4). – P. 700–704.
10. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 285. – P. 1111–1115.
11. *Жлоба А.А.* Лабораторная диагностика нарушений свободнорадикального метаболизма. Методическое пособие / А.А. Жлоба. – СПб.: Изд-во СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2001. – 85 с.
12. *Звягина Т.В.* Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами / Т.В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302–304.

Майсара Абдельрахман, Г.В. Лісова, С.В. Андреев

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З ПАРАПЕЛЬВІКАЛЬНИМИ КІСТАМИ НИРОК, УСКЛАДНЕНИМИ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Наведені результати обстеження 78 пацієнтів з симптомними і безсимптомними парапелвікальними кістами нирок. На основі дослідження параметрів ендотеліязалежної вазодилатації і окремих гуморальних факторів, асоційованих з регуляцією судинного тону, визначено особливості функціонального стану ендотелію та діагностичні критерії субклінічної (догіпертензивної) стадії розвитку захворювання.

Ключові слова: парапелвікальна кіста нирки, артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію.

Maisara Abdelrahman, A.V. Lesovaya, S.V. Andreyev

FEATURES OF FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS HAVING PARAPELVICAL RENAL CYSTS AGGRAVATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

This paper contains the results of the examination of 78 patients having symptomatic and asymptomatic parapelvic renal cysts. On the basis of the research of the parameters of endothelium-dependent vasodilation and separate humoral factors that are associated with the regulation of a vascular tone, the features of a functional state of endothelium and diagnostic criteria of a subclinical (prehypertensive) phase of disease development are determined.

Key words: parapelvic renal cyst, arterial hypertension, endothelium dysfunction.

Поступила 21.11.16