

Материал поступил в редакцию: 23-12-2013

Принят к печати: 27-12-2013

УДК 616.61

Estimation of Renal Hemodynamics Before and After Administration of Nitrates in Patients with Chronic Kidney Disease

Abduzhappar Gaipov¹, Nurlan Zhampeisov², Karlygash Kuzembayeva¹, Suindyk Imankulov², Aliya Dzholdasbekova³, Saltanat Tuganbekova¹

Departments of¹ Internal Medicine², Ultrasound Diagnostics and³ Cardiology, JSC National Scientific Medical Research Center, Astana, Kazakhstan

The aim of the study: evaluation of renal hemodynamics in response to nitrate administration in patients with stages 0-3 chronic kidney disease (CKD) with the use of renal Doppler ultrasound.

Methods: This is a prospective cross-sectional study, included 52 patients (32 men and 20 women), mean age 43,0 ± 13,6 years. Of them, 12 healthy subjects assigned as group 0-CKD (glomerular filtration rate GFR > 90 mL/min), 10 patients with stage 1 CKD (GFR > 90 mL/min), 15 patients with stage 2 CKD (GFR 89-60 mL/min) and 15 patients with stage 3 CKD (GFR 59-30 mL/min). All patients underwent renal artery Doppler ultrasound before and after administration of isosorbide dinitrate aerosol in dose of 1.25 mg sublingually.

Results: A decrease of Vmax (peak systolic velocity) and Vmin (end diastolic velocity) in groups of patients with CKD-2 ($p \leq 0,006$) and CKD-3 ($p \leq 0,002$) observed at the interlobar and arcuate renal arteries after the introduction of isosorbide dinitrate. GFR was positively correlated with baseline Vmax ($r = 0,346$; $p = 0,012$) and Vmin ($r = 0,406$; $p = 0,003$) at the level of the segmental renal arteries. Nitrate administration increased the power of correlation ($r = 0,407$; $p = 0,003$ and $r = 0,527$; $p < 0,0001$, respectively) and provided close relation between GFR and velocity parameters at the level of interlobar ($r = 0,315$; $p = 0,024$ and $r = 0,413$; $p = 0,003$, respectively), and arcuate renal arteries ($r = 0,331$; $p = 0,025$ and $r = 0,507$; $p < 0,0001$, respectively).

Conclusion: Improvement in renal hemodynamics after nitrate administration was pronounced in patients with stage 2-3 CKD. Vmax and Vmin change in response to nitrate correlated with GFR. Among the possible reasons can be discussed depletion of endogenous nitric oxide in the early stages of CKD.

Keywords: chronic kidney disease, renal hemodynamics; nitrate; Doppler ultrasound

J Clin Med Kaz 2013;4(30):29-36

Автор для корреспонденции: А.Э. Гайпов, Отдел внутренней медицины, АО Национальный научный медицинский центр, проспект Абылай-хана 42, Астана, Казахстан

Адрес электронной почты: abduzhappar@gmail.com

СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДА НИТРАТ ЕНГІЗГЕНГЕ ДЕЙІН ЖӘНЕ ЕНГІЗГЕН СОҢ БҮЙРЕК ГЕМОДИНАМИКАСЫН БАҒАЛАУ

А.Э. Гайпов¹, Н.К. Жампенсов², К.О. Күзембаева¹, С.Б. Иманқұлов¹, А.У. Джолдасбекова³, С.К. Туғанбекова¹

¹Ішкі аурулар медицинасы, ²ультрадыбысты диагностика, ³кардиология бөлімі, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана қаласы, Қазақстан

Мақсаты: түрлі дәрежелі созылмалы бүйрек аурулары (СБА) бар науқастарға нитрат енгізгенде бүйрек гемодинамикасының беретін жауабын, бүйрек қантамырларын ультрадыбыстық доплерографиямен зерттеу арқылы бағалау.

Зерттеу әдістері: Бұл проспективті кросс-секциялық зерттеуге орташа 43,0±13,6 жас аралығындағы 52 науқас (32 ер адам және 20 әйел) алынды. Оның ішінде: 12 ерікті кісілер СБА-0 тобына (шумақтық фильтрация жылдамдығы – ШФЖ > 90 мл/мин), 10 науқас СБА-1 дәрежелі (ШФЖ > 90 мл/мин) топқа, 15-і СБА-2 дәрежелі (ШФЖ-89-60 мл/мин) науқастар тобын және 15 науқас СБА-3 дәрежелі (ШФЖ-59-30 мл/мин) науқастар тобына жатқызылды. Барлық науқастарда, тіл астына 1,25 мг дозасында изосорбит динитрат аэрозолін енгізгенге дейін және енгізілген соң, бүйрек қантамырларының ультрадыбыстық доплерографиясы (УДДГ) жасалды.

Нәтижелер: Изосорбит динитрат енгізген соң бөлік аралық және доғалық артериялар деңгейінде СБА-2 ($p \leq 0,006$) тобы мен СБА-3 ($p \leq 0,002$) тобында Vmax (систола кезінде максималды қан ағу жылдамдығы) және Vmin (диастола кезінде минималды қан ағу жылдамдығы) көрсеткіштерінің төмендеуі анықталды.

ШФЖ сегментарлық артериялар деңгейінде Vmax ($r=0,346$; $p=0,012$) және Vmin ($r=0,406$; $p=0,003$) бастапқы көрсеткіштермен корреляцияға ие болды. Нитрат енгізген соң бұл корреляцияның деңгейі ($r=0,407$; $p=0,003$ және $r=0,527$; $p<0,0001$, сәйкесінше) жоғарылап, бөлік аралық

артериаларда ($r=0,315$; $p=0,024$ және $r=0,413$; $p=0,003$, сәйкесінше) және доғалық артериалардың ($r=0,331$; $p=0,025$ және $r=0,507$; $p<0,0001$, сәйкесінше) деңгейінде де корреляция анықталды.

Қорытынды: Созылмалы бүйрек ауруларының 2-3 дәрежесі бар науқастарда бүйрек қан айналымының жоғарылауы айқын болды. Нитрат енгізген соң V_{max} және V_{min} көрсеткіштерінің өзгеруі шумақтық фильтрация жылдамдығымен корреляцияға ие болды. Себептердің бірі ретінде бүйректің созылмалы ауруларының бастапқы дәрежелерінде эндогенді NO шығарылуының жетіспеушілігін қарастыруға болады.

Негізгі сөздер: созылмалы бүйрек аурулары, бүйрек гемодинамикасы, ультратрадыбыстық доплерография.

ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЕ НИТРАТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А.Э. Гайпов¹, Н.К. Жампиев², К.О. Кузембаева¹, С.Б. Иманкулов², А.У. Джолдасбекова³, С.К. Туганбекова¹

Отделы ¹внутренней медицины, ²ультразвуковой диагностики и ³кардиологии, АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Казахстан

Цель: оценка почечной гемодинамики в ответ на введения нитрата у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 0-3 стадии с применением ультразвуковой доплерографии сосудов почек.

Методы: В это проспективное кросс-секционное исследование включены 52 пациентов (32 мужчин и 20 женщин), средний возраст $43,0 \pm 13,6$ лет. Из них, 12 здоровые добровольцы отнесенные к группе ХБП-0 (скорость клубочковой фильтрации – СКФ > 90 мл/мин), 10 пациентов с ХБП-1 стадии (СКФ > 90 мл/мин), 15 пациентов с ХБП-2 стадии (СКФ 89-60 мл/мин) и 15 пациентов с ХБП-3 стадии (СКФ 59-30 мл/мин). Всем пациентам проведено ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов почек до и после введения аэрозоля изосорбид динитрата в дозе 1,25 мг под язык.

Результаты: После введения изосорбид динитрата у пациентов с ХБП отмечалось снижение V_{max} (максимальная скорость кровотока в систоле) и V_{min} (минимальная скорость кровотока в диастоле) в группах ХБП-2 ($p \leq 0,006$) и ХБП-3 ($p \leq 0,002$) на уровне междолевых и дуговых артерий. СКФ положительно коррелировал с исходным V_{max} ($r=0,346$; $p=0,012$) и V_{min} ($r=0,406$; $p=0,003$) на уровне сегментарных артерий. После введения нитрата сила данной корреляции увеличилась ($r=0,407$; $p=0,003$ и $r=0,527$; $p<0,0001$, соответственно) и отмечалась корреляция этих же показателей на уровне междолевых ($r=0,315$; $p=0,024$ и $r=0,413$; $p=0,003$, соответственно) и дуговых артерий ($r=0,331$; $p=0,025$ и $r=0,507$; $p<0,0001$, соответственно).

Заключение: Улучшение показателей почечного кровотока после введения нитрата было выражено у пациентов с ХБП 2-3 стадией. Изменение V_{max} и V_{min} в ответ на введение нитрата коррелировало со СКФ. Среди возможных причин может обсуждаться истощение продукции эндогенного оксида азота в ранних стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; почечная гемодинамика; нитрат; ультразвуковая доплерография

ВВЕДЕНИЕ

Состояние почечного кровотока регулируется прессорными и депрессорными системами организма. В механизме неиммунного прогрессирования гломерулосклероза ведущее значение имеет гиперактивация ренин-ангиотензиновой альдостероновой системы (РААС), под воздействием которой усиливается фиброгенез в клубочках, нарастает системная и внутриклубочковая гипертензия [1,2]. Активация РААС систем организма вызывает компенсаторную повышенную продукцию вазодилататоров, в частности оксида азота (NO). NO выделяемый эндотелием клубочков, играет главную роль в поддержании артериолярного расширения, участвуя в паракринной регуляции сопротивления сосудов клубочков и тонуса мезангиальных клеток [3]. Доказана взаимосвязь между ангиотензином и NO в регуляции сосудистого тонуса, где ангиотензин-II способствует сужению постгломерулярных сосудов, а NO – расширению прегломерулярных сосудов для поддержания скорости клубочковой фильтрации [4,5]. Этот физиологический процесс постепенно начинает терять свое

значение с развитием эндотелиальной дисфункции, особенно при снижении функции почек.

Предыдущее наше исследования показала, что блокада РААС системы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) приводит к улучшению линейного и объемного скоростей почечного кровотока на ранних стадиях ХБП [6,7]. Гиперактивная РААС системы, в первую очередь связана с нарушением эндотелиальной функции, а именно, недостаточным синтезом NO [8]. Таким образом, остается недостаточно изученным, на каком этапе развивается дефицит синтеза локальной NO в почках.

Настоящим исследованием, мы выдвинули гипотезу, что стимуляция системы NO на ранних стадиях ХБП способствует косвенным образом выявлению дефицита NO путем улучшения почечного кровотока. Следовательно, целью исследования явилось оценка почечной гемодинамики в ответ на стимуляцию системы NO путем введения нитрата (в качестве экзогенного донатора NO) у пациентов с ХБП 0-3 стадии с применением ультразвуковой доплерографии сосудов почек

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: Это проспективное кросс-секционное исследование выполнено в условиях стационара. Исследование одобрено локальной этической комиссией и все участники исследования ознакомились и подписали форму информированного согласия. Критерием включения в исследование явилось: пациенты с ХБП 1–3 стадии (K-DOQI, 2002) [9] с наличием синдрома артериальной гипертензии (систолическое и диастолическое артериальное давление с выше 140 и 90 мм.рт.ст.,

соответственно). Критерием исключения из исследования служило: возраст больных старше 85 лет или меньше 18 лет, наличие острой воспалительной реакции, неконтролируемая артериальная гипертензии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин (ХБП стадии 4 и 5), любое хроническое заболевание в стадии декомпенсации и отказ больного от участия в исследовании. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, с отсутствием каких либо признаков поражения почек.

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось согласно протоколу диагностики и лечения этих больных. СКФ рассчитывали по формуле MDRD [10]. Все полученные результаты обследования регистрировались в истории болезни. Всем пациентам проведено ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов почек с фармакологической пробой согласно ниже описанной методикой.

Ультразвуковая доплерография: Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов почек проводили на аппарате HDI-1500 (Philips, Голландия) в горизонтальном положении пациента. Внутрипочечный кровоток измеряли в сегментарных почечных артериях (СПА), междольевых (МПА) и на уровне дуговых почечных артериях (ДПА) с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и цветового доплеровского картирования. Применяли секторный датчик 3,5 МГц при угле сканирования не более 45°. Определяли скоростные показатели: максимальную скорость кровотока в систоле (V_{max}), минимальную скорость кровотока в диастоле (V_{min}), систолидиастолическое соотношение (SD) и параметры периферического сопротивления сосудов (индекс резистивности (RI), пульсационный индекс (PI)). Для математической обработки использовали показатели левой почечной артерии.

Допплерографическая проба с нитратом: В качестве нитрата, применяли изосорбит динитрат в форме аэрозоля. Изосорбит динитрат является периферическим вазодилататором. Механизм действия связан с высвобождением активного вещества оксида азота в гладкой мускулатуре сосудов. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы и повышает уровень цГМФ, что, в конечном счете, приводит к расслаблению глад-

ких мышц сосудов и вазодилатацию. Изосорбит динитрат легко проникает через слизистую оболочку рта и очень быстро (в течение 5 секунд) попадает в кровоток.

После определения исходных доплерографических показателей сосудов почек (V_{max} , V_{min} , SD, RI и PI) пациентам распыляли под язык аэрозоль изосорбита динитрата в однократной дозе (1,25 мг). Через 3 минуты после приема препарата повторно проводили УЗДГ сосудов левой почки (СПА, МПА и ДПА). Сравнивали гемодинамические показатели почечного кровотока, полученные до и после введения нитрата. Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) на обеих руках по методике Короткова Н.С. до и после фармакологической пробы с нитратом. Среднее артериальное давление (СрАД) рассчитывали по формуле $((2 \times \text{ДАД}) + \text{САД}) / 3$.

Статистический анализ: Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) на персональном компьютере. Все количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Использовали методы непараметрической статистики: Mann-Whitney U-test для сравнения независимых выборок, Wilcoxon для оценки динамики парных, зависимых выборок. Сравнение нескольких (более 2-х) независимых выборок проводилось с помощью Kruskal Wallis тест. Оценка взаимосвязи СКФ с доплерографическими параметрами (до и после пробы) проводилась с применением ранговой непараметрической корреляции по методу Spearman. Сравнения выборок выполнено в зависимости от стадии ХБП (0, 1, 2 и 3 стадии ХБП). Различия средних значений считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами обследовано 52 пациентов (32 мужчин и 20 женщин), средний возраст $43,0 \pm 13,6$ лет. Из них, 12 здоровые добровольцы отнесенные к группе ХБП-0 (СКФ > 90 мл/мин), 10 пациентов с ХБП-1 стадии (СКФ > 90 мл/мин), 15 пациентов с ХБП-2 стадии (СКФ 89-60 мл/мин) и 15 пациентов с ХБП-3 стадии (СКФ 59-30 мл/мин). Основная характеристика исследованных групп представлены в таблице 1.

Сравниваемые группы не различались по полу, однако группа пациентов с ХБП 2 и 3 различались по возрасту. Показатели артериального давления (САД, ДАД и СрАД) отличались с тенденцией к повышению согласно стадии ХБП ($p < 0,0001$).

Исходные скоростные показатели (V_{max} и V_{min}) на уровне сегментарных почечных артерий достоверно различались (таблица 1). Пациенты с ХБП 1-3 стадией показали низкий уровень V_{max} и V_{min} по сравнению с группой ХБП-0 ($p < 0,0001$). Скоростные показатели на уровнях МПА и ДПА не различались за исключением V_{min} между ХБП-0 и ХБП-3 ($p < 0,05$).

Показатели систоло-диастолического соотношения (SD) и резистентного индекса (RI и PI) в целом статисти-

чески не отличались между группами на всех уровнях почечной артерии, хотя имели тенденцию к повышению по нарастанию стадии ХБП (таблица 1). Однако, SD и RI достоверно различались между группами ХБП-0 и ХБП-3 на всех уровнях почечной артерии ($p < 0,05$).

Результаты фармакологической пробы с нитратом

В результате ведения изосорбит динитрата в дозе 1,25 мг у пациентов с ХБП отмечалось уменьшение скоростных и резистивных показателей почечной гемодинамики на всех уровнях почечной артерии. Уменьшение резистивных показателей сопровождалось улучшением кровотока в корковых слоях почечной паренхимы при визуальной оценке в режиме цветового доплеровского картирования. Такое действие изосорбит динитрата обусловлено расширением сосудов почек на всех уровнях.

В исследуемых группах, после приема нитрата в дозе 1,25 мг, отмечалось снижение системной гемодинамики от исходного уровня, которое не вызывало субъективных нарушений (рисунок 1). Степень снижения артериального давления было выражено особенно у пациентов с ХБП 2 и 3 стадией ($p = 0,001$).

Таблица 1. Клинические и доплерографические показатели групп пациентов с ХБП 0-3 стадии

	ХБП-0	ХБП-1	ХБП-2	ХБП-3	P*
Количество, n	12	10	15	15	
Пол, мужчины	6 (50%)	7 (70%)	9 (60%)	10 (66,6%)	0,763**
Возраст, лет	33,3±10,2	37,6±8,7	50,5±12,5 ^{a,b}	47,1±14,5 ^a	0,002
СКФ, мл/мин	104,3±22,1	109,5±13,7	78,1±8 ^{a,b}	35,8±15,2 ^{a,b,c}	<0,0001
САД, мм.рт.ст	115,8±6,7	137,5±23,2 ^a	136±15 ^a	158,7±22,6 ^{a,b,c}	<0,0001
ДАД, мм.рт.ст	71,3±6,8	91±9,9 ^a	91±11,1 ^a	100±20,4 ^a	<0,0001
СрАД, мм.рт.ст	86,1±6,3	106,5±13,6 ^a	106,0±11,6 ^a	119,5±19,7 ^{a,c}	<0,0001
Сегментарные почечные артерии					
Vmax, мм/сек	72,9±14	50,5±13,1 ^a	54,9±13,2 ^a	47,4±17,3 ^a	0,001
Vmin, мм/сек	32,1±6,3	19,7±5,8 ^a	21,9±6,8 ^a	17,6±11,4 ^{a,c}	<0,0001
SD	2,3±0,4	2,56±0,67	2,65±0,69	3,24±1,74 ^a	0,119
RI	0,55±0,07	0,60±0,08	0,61±0,09	0,64±0,12 ^a	0,103
PI	1,11±0,23	1,09±0,32	1,16±0,35	1,4±0,88	0,647
Междолевые почечные артерии					
Vmax, мм/сек	47,5±11,6	45,6±12,9	46,7±14,1	46,2±14,4	0,952
Vmin, мм/сек	22,8±3,8	19,1±5,5	19,6±6,1	16,6±5,9 ^a	0,034
SD	2,07±0,39	2,44±0,58	2,46±0,6	3,08±1,56 ^a	0,106
RI	0,49±0,11	0,57±0,09	0,57±0,11	0,62±0,12 ^a	0,118
PI	1,16±0,3	0,99±0,31	1,02±0,39	1,23±0,66	0,355
Дуговые почечные артерии					
Vmax, мм/сек	33,7±5,6	36,6±10,7	32,9±8,2	32,4±9,9	0,959
Vmin, мм/сек	16,7±3,2	15±6,1	14,5±5	11,9±3,7 ^a	0,033
SD	2,07±0,41	2,56±0,6	2,37±0,46 ^a	2,79±0,87 ^a	0,051
RI	0,51±0,1	0,59±0,1	0,56±0,1	0,61±0,1 ^a	0,094
PI	1,18±0,37	1,04±0,29	0,94±0,24	1,18±0,48	0,433

* - Kruskal Wallis тест, ** - Pearson Chi-Square. Сравнение между группами по Mann-Whitney U-test:
 a – сравнение с ХБП-0, p< 0,05
 b – сравнение с ХБП-1, p< 0,05
 c – сравнение с ХБП-2, p< 0,05

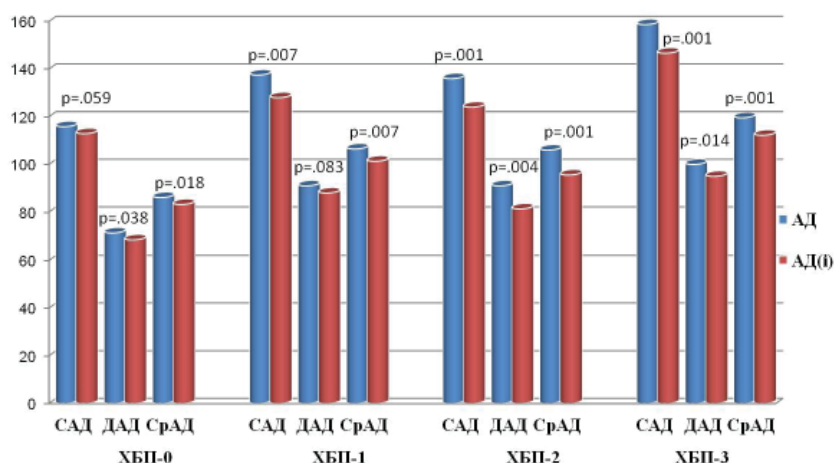


Рисунок 1. Влияния нитрата на системную гемодинамику

Динамика изменение скоростных показателей почечного кровотока представлены в таблице 2. Достоверного изменение как Vmax так и Vmin не отмечалось в группах ХБП-0 и ХБП-1. Данные показатели значительно снизились в группах ХБП-2

и ХБП-3, особенно на уровнях МПА и ДПА. Таким образом, ответ на введение нитрата был выраженным именно у пациентов с начальными признаками нарушение гломерулярной функции (СКФ < 90 мл/мин).

Таблица 2. Динамика изменение скоростных показателей почечного кровотока до и после введение нитрата

		Vmax, мм/сек			Vmin, мм/сек		
		до	после	P*	до	после	P*
ХБП-0	СПА	72,9±14,02	67,78±16,35	0,075	32,09±6,25	29,55±5,34	0,153
	МПА	47,5±11,65	45,4±10,76	0,433	22,85±3,77	21,26±5,69	0,221
	ДПА	33,7±5,63	35,44±6,44	0,332	16,65±3,22	17,83±3,48	0,508
ХБП-1	СПА	50,48±13,15	49,11±18,17	0,333	19,73±5,76	21,46±7,35	0,859
	МПА	45,57±12,88	37,15±11,78	0,059	19,12±5,51	16,97±5,36	0,241
	ДПА	36,57±10,69	37,14±21,54	0,779	15,03±6,1	15,83±8,24	0,866
ХБП-2	СПА	54,88±13,23	44,01±12,77	0,003	21,85±6,82	19,5±5,8	0,125
	МПА	46,71±14,1	32,61±10,05	0,001	19,59±6,14	14,33±4,13	0,001
	ДПА	32,93±8,21	23,43±4,51	0,002	14,47±4,97	11,02±2,77	0,006
ХБП-3	СПА	47,37±17,34	41,28±16,88	0,017	17,63±11,44	15,28±8,2	0,061
	МПА	46,17±14,43	31,75±10,1	0,001	16,57±5,91	12,22±4,85	0,002
	ДПА	32,38±9,91	24,55±9,35	0,002	11,92±3,72	9,3±4,1	0,002

*- Сравнение между группами по Wilcoxon

Введение нитрата способствовала тенденции к снижению SD, однако статистически различался на уровне МПА при ХБП-1 и СПА при ХБП-2 (рисунок 2).

Аналогичное изменение с RI (рисунок 3). RI достоверно снизился в группах ХБП 1-2 особенно на уровне СПА (рисунок 4).

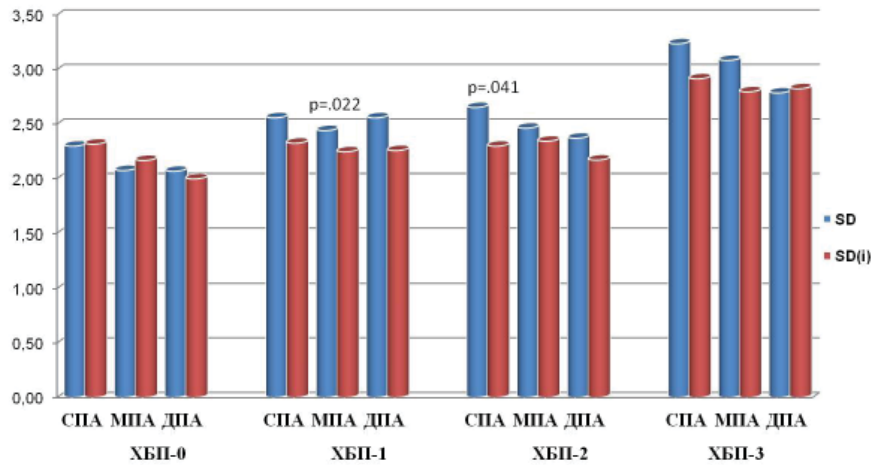


Рисунок 2. Показатели SD до и после введение нитрата

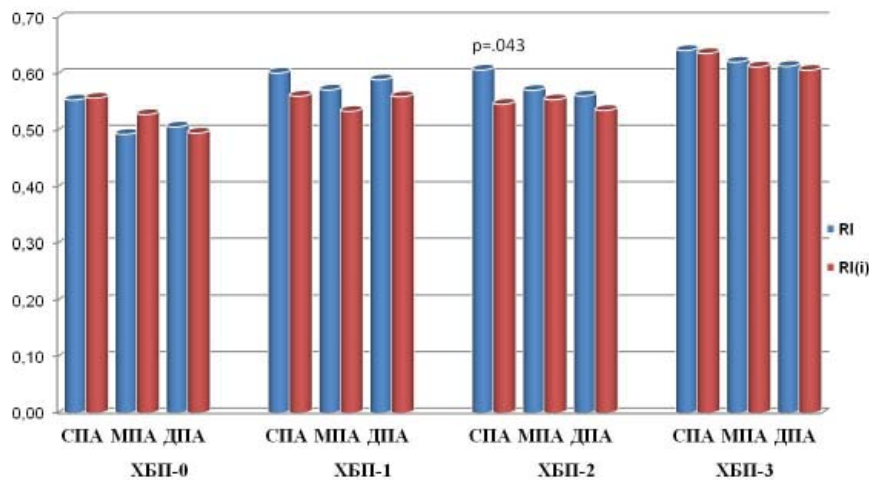


Рисунок 3. Показатели RI до и после введение нитрата

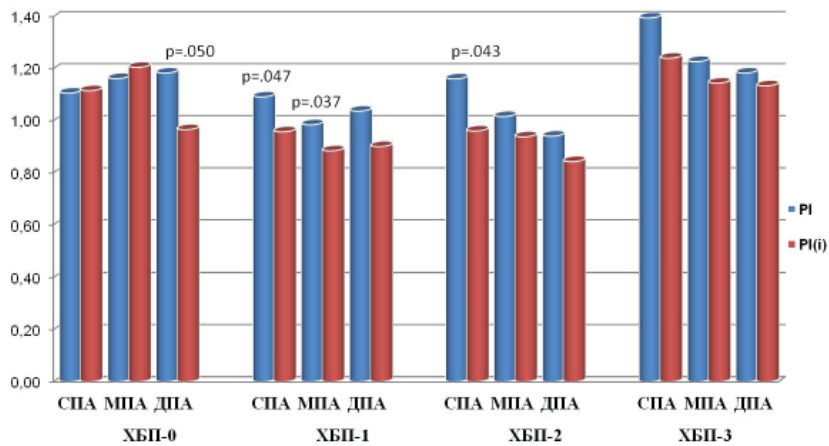


Рисунок 4. Показатели PI до и после введение нитрата

Для определения взаимосвязи СКФ доплерографическими показателями почечной гемодинамики до и после введение нитрата, нами проведен корреляционный анализ этих показателей (таблица 3). Статистически значимый взаимосвязь СКФ до введение нитрата наблюдался только на уровне СПА, а именно, положительная корреляция Vmax и Vmin ($r=0,346$, $p=0,012$ и $r=0,406$, $p=0,003$ соответственно), а так же отрицательная корреляция SD и RI ($r=-0,271$, $p=0,052$). Таким об-

разом, чем выше СКФ, тем выше почечный кровоток и ниже периферическое сопротивление сосудов почек. Выраженность данной взаимосвязи значительно усилилось после введение нитрата, т.е. отмечается выраженная корреляционная связь на уровне СПА (как Vmax, Vmin, так и SD, RI). Выявлена корреляционная связь между СКФ и скоростными показателями (Vmax и Vmin) на уровне МПА и ДПА после введение нитрата.

Таблица 3. Корреляционный анализ СКФ с показателями почечного кровотока до и после введение нитрата

СКФ	До		После	
	r	p	r	p
Сегментарные почечные артерии				
Vmax	0,346	0,012	0,407	0,003
Vmin	0,406	0,003	0,527	<0,0001
SD	-0,271	0,052	-0,299	0,031
RI	-0,271	0,052	-0,307	0,027
PI	-0,132	0,350	-0,146	0,302
Междольевые почечные артерии				
Vmax	-0,041	0,775	0,315	0,024
Vmin	0,220	0,120	0,413	0,003
SD	-0,263	0,062	-0,229	0,106
RI	-0,228	0,107	-0,231	0,102
PI	0,077	0,590	-0,031	0,830
Дуговые почечные артерии				
Vmax	0,028	0,852	0,331	0,025
Vmin	0,292	0,049	0,507	<0,0001
SD	-0,177	0,240	-0,267	0,073
RI	-0,149	0,324	-0,248	0,097
PI	0,107	0,477	-0,007	0,962

Ранговая корреляция по Spearman (r) и его достоверность (p).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными результатами нашего исследование являются: снижение СКФ сопровождается снижением скоростных показателей почечного кровотока и увеличением показателей периферического сосудистого со-

противления; достоверное изменение скоростных показателей почечного кровотока наблюдалась только на 2 и 3 стадии ХБП; выявлена тенденция к снижению индексов сосудистого сопротивления после ведение нитрата;

а так же самое главное, усиление корреляционной связи СКФ с УЗДГ параметрами на уровне СПА и восстановление корреляционной связи между СКФ и скоростными показателями на уровне МПА и ДПА после ведение нитрата.

В литературе имеются работы посвященные исследованию сосудистого кровотока с применением разных фармакологических препаратов (блокаторов NO-синтазы, ацетилхолина, допамина, папаверина, нифедипина, изосорбита динитрата, ацетилхолина), где использовались инвазивные методы визуализации (внутриартериальная плетизмография, ангиография сосудов почек, катетеризация почечных артерий). Научные исследования с применением блокаторов NO-синтазы проводились чаще всего для определения роли NO в регуляции почечной гемодинамики, выявления ишемии и нарушений эндотелиальной функции [11-14]. Thomas и др., доказали зависимость почечного кровотока от действия NO у больных стенозом почечных артерий и артериальной гипертензией применив специфические блокаторы почечной eNO-синтазы (L-NMMA). При артериальной гипертензии резервный почечный кровоток частично зависел от активности NO. Бионакопление NO отсутствовало или было снижено в стенозированной почке у больных с односторонним стенозом почечной артерии, однако в интактной контралатеральной почке синтез NO было повышено, как и при гипертонии. При двухстороннем стенозе почечных артерий содержание NO было несколько повышено в обеих почках по сравнению со стенозированной почкой у больных с односторонним стенозом [12].

Используя L-NMMA, другие авторы также исследовали влияние NO на почечную гемодинамику у больных с артериальной гипертензией, сравнивая с нормотензивной контрольной группой [13]. Dijkhorst-Oei и др., наблюдали уменьшение почечного кровотока на 58% и повышение артериального давления у больных с гипертонией после системной блокады eNO-синтазы [11]. G Manoharan и др., применяли различные виды периферических вазодилаторов для определения резервных возможностей почечного кровотока, где максимальный ответ на внутрпочечное введение препаратов наблюдалось к допамину, далее папаверину и изосорбиту динитрату [15,16].

Несколько работ посвящены изучению эндотелиальной дисфункции, эндотелий зависимой и независимой вазодилатации, где также применяли острую фармакологическую пробу с использованием ацетилхолина и нитратов [17-19].

NO оказывает значительное воздействие на системное артериальное давление [1]. На животных моделях установлено, что гипертензия развивается при удалении генов eNO-синтазы или при длительной ингибции синтеза NO, в то время как гипотензия наблюдается у мышей с генетически обусловленным перепроизводством eNO-синтазы [20,21]. При ингибции синтеза NO или удалении генов eNO-синтазы, отмечено существенное уменьшение потока плазмы в почке и снижение скорости клубочковой фильтрации параллельно с развитием гипертензии. Вместе с тем, в некоторых клинических ситуациях высокая активность eNO-синтазы может быть вредна; это может, например, приводить к почеч-

ной вазодилатации и клубочковой гиперфильтрации, наблюдаемой при нефропатиях, в частности диабетической [22,23].

Все выше перечисленные исследование внесли определенный вклад в изучение физиологии и патофизиологии регуляций почечной гемодинамики при артериальной гипертензии в сравнении со здоровой популяцией.

Целью нашего исследования изучить роль NO в регуляции почечного кровотока в группе пациентов с артериальной гипертензией на ранней стадии ХБП (ХБП 1-3) в сравнении со здоровыми лицами (ХБП-0). Полученные результаты предполагают что дефицит NO развивается со второй стадии ХБП (СКФ<90 мл/мин), т.е. уже в доклинических стадиях поражения почек у пациентов развивается гиперактивация РААС системы и дефицит NO. Последнее предположение спиккулируем достоверными изменениями скоростных показателей (V_{max} и V_{min}) в ответ на введение изосорбид динитрата именно у пациентов с ХБП 2-3 стадией. Восстановление корреляционной связи между СКФ и скоростными показателями на уровне МПА и ДПА после ведение нитрата объясняет дефицит NO особенно на уровне этих артерий.

При проведении исследования, мы ожидали, что параметры периферического сопротивления сосудов почек (RI и PI) будут показывать наиболее достоверные результаты. Однако, у пациентов с начальной стадией ХБП (1-3 стадии ХБП) показатели RI и PI статистически не различались до и после ведение нитрата, хотя имели тренд к снижению от исходных значений. Аналогичные результаты получены в исследовании Нанчикеевой М.Л. и др., у пациентов с гипертонической болезнью с сохранной функцией почек [24]. Снижение RI сосудов почек на введение нитроглицерина не различалось между группами пациентов с и без микроальбуминурии, что возможно было связано с отсутствием склеротических изменений артерий.

Некоторые недостатки этого исследования заслуживают упоминания: во-первых, относительно ограниченное количество пациентов, которые участвовали в исследовании, были несопоставимы по возрасту в некоторых группах. Небольшие выборки в подгруппах не выявили взаимосвязь между СКФ и показателями периферического сопротивления сосудов почек. Во - вторых, у нас не было возможности определить биохимические маркеры оксида азота в плазме крови. Все наши находки обобщались косвенным изучением роли оксида азота, путем ведение экзогенного донатора (изосорбид динитрата). Дальнейшие исследование с захватом более широкую группу пациентов в каждой стадии ХБП и непосредственным изучением лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции наряду с изучением почечной гемодинамики будут более достоверными и полезными в оценке роли оксида азота в регуляции почечной гемодинамики. Однако, данная работа выполнена с участием опытных исследователей в области ультразвуковой диагностики, кардиологии и нефрологии, результаты исследования интерпретировались основываясь достоверным статистическим обработкам.

На основании полученных результатов данного исследования сформированы следующие **выводы**: улуч-

шение показателей почечного кровотока обусловлено вазодилатирующим эффектом нитрата и было выражено у пациентов с ХБП 2-3 стадией; изменение скоростных показателей в ответ на введение нитрата коррелирова-

ло со СКФ, особенно на уровне междолевых и дуговых артерий; среди возможных причин может обсуждаться истощение продукции эндогенного NO в ранних стадиях ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Interaction of Endothelial Nitric Oxide and Angiotensin in the Circulation // *Pharmacol Rev.* - 2007. - Vol. 59. - P.54-87.
2. Page A., Reich H., Zhou J., et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene/Gender Interactions and the Renal Hemodynamic Response to Angiotensin II // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16, №10. - P.3053 - 3060.
3. Ujii K., Yuen J., Hogarth L. et al. Localization and regulation of endothelial NO synthase mRNA expression in rat kidney // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 1994. - Vol 267. - P. 296-302.
4. Baylis C., Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 49. - P.1727.
5. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function // *Am. J. Kidney. Dis.* - 1994. - Vol. 24, №1. - P.112-129.
6. Ergeshov OH, Amralyna AA, Tuganbekova et al. The mechanism of renin-angiotensin receptor blocker angizaar-25 to improve renal function // *Kidney & Blood Pressure Research.* - 2006. Vol. 29, №3. - P.198.
7. Гайпов АЭ, Ногайбаева АТ, Айтметова ХС и др. Оценка резервных возможностей почечной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек с применением ультразвуковой доплерографии и фармакологической пробы // *Журнал клинической медицины Казахстана.* - 2013. - Т. 1. - №27. - С. 11-19
8. Hennington B.S., Zhang H., Miller M.T. et al. Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase // *Hypertension.* - 1998. - Vol.31. - P. 283-288.
9. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. - Vol.39. - P. 112-246.
10. Levey A.S., Bosch J.P., Greene T. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equations. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 130. - P.461-470.
11. Dijkhorst-Oei L.T, Beutler J.J., Stroes E.S. et al. Divergent effects of ACE inhibition and calcium channel blockade on NO activity in systemic and renal circulation in essential hypertension // *Cardiovasc. Res.* - 1998. - Vol. 40. - P.402-409.
12. Thomas K.A.W., Alphons J.H.M, Abraham A.K., et al. Nitric Oxide Dependence of Renal Blood Flow in Patients with Renal Artery Stenosis. *J Am Soc Nephrol* 12:1836-1843, 2001.
13. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 87:1468-1474, 1993.
14. Sigmon DH, Beierwaltes WH: Nitric oxide influences blood flow distribution in renovascular hypertension. *Hypertension* 23[Suppl I]:I34-I39, 1994.
15. Manoharan G, Pijls NHJ., Lameire N. Assessment of Renal Flow and Flow Reserve in Humans. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47:620-625.
16. Ribstein J, Mourad G, Mimran A. Contrasting acute effects of captopril and nifedipine on renal function in renovascular hypertension. *Am J Hypertens.*1988 Jul;1(3 Pt 1):239-44.
17. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al. Endothelial Function and Oxidative Stress in Renovascular Hypertension. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 25 June 20, 2002.
18. Segal MS, Baylis C, Johnson RJ. Endothelial Health and Diversity in the Kidney. *J Am Soc Nephrol*7: 323-324, 2006.
19. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F et al. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 17: 1466-1471, 2006.
20. Knowles J.W., Reddick R.L., Jennette J.C. et al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-) ApoE(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment // *J. Clin. Invest.* - 2000. - Vol. 105. - P. 451.
21. Qiu C., Muchant D., Beierwaltes W.H. et al. Evolution of chronic nitric oxide inhibition hypertension. Relationship to renal function // *Hypertension.* - 1998. - Vol. 31. - P.21.
22. Veelken R., Hilgers K.R, Hartner A. et al. Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 71.
23. Been J.N., Nielsen C.B., Ivarsen P. et al. Dietary sodium affects systemic and renal hemodynamic response to NO inhibition in healthy humans // *Am. J. Physiol.* -1998. - Vol. 274. - P. 914.
24. Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В. и др. Сосудистая реактивность и микроальбуминурия у больных гипертонической болезнью: тезисы V конференции РДО // *Нефрология и диализ.* - 2007. - №3. - С. 33.