

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ ЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

У 100 детей с пиелонефритами осуществлены исследования вазоактивных свойств эндотелия с помощью теста с реактивной гиперемией. У 80 % больных с пиелонефритами выявлена дисфункция эндотелия, у 20% – показатели теста с реактивной гиперемией соответствовали значениям у здоровых детей. У детей с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия выявили повышение активности оксидативного стресса.

Ключевые слова: пиелонефрит, дети, оксидативный стресс, тест с реактивной гиперемией, дисфункция эндотелия.

K.U. Vilchuk

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION AT CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS AT CONDITION OF OXYDATIVE STRESS

At 100 children with pyelonephritis the vasoactive properties of endothelium by the test of reactive hyperemia was studied. Endothelium dysfunction was founded at 80 % of ill persons and at 20% of ill persons endothelium dysfunction don't appears. At children with pyelonephritis endothelium dysfunction increasing oxidative stress.

Key words: children, pyelonephrotis, oxidative stress, test of reactive hyperemia, endothelium dysfunction.

Распространенность микробно-воспалительных заболеваний почек у детей не имеет тенденции к снижению и по-прежнему остается достаточно высокой (от 1,5% до 3,4%) [2].

Ранние сроки манифестации данной патологии и склонность к хроническому течению обуславливают формирование у данной категории пациентов высокой инвалидности уже в трудоспособном возрасте.

Прогрессирование микробно-воспалительных заболеваний почек у детей неминуемо приводит к развитию хронической почечной недостаточности, которая является одной из основных проблем практической нефрологии [2].

Изложенное выше указывает на необходимость разработ-

ки новых механизмов развития данной патологии и поиска эффективных способов ее профилактики и коррекции.

Открытие эффектов оксида азота, в частности, его вазоактивных и антимикробных свойств радикально изменило наши представления о патогенезе данного заболевания [1-4, 5]. Предполагается, что снижение продукции оксида азота эндотелием или формирование его дисфункции с явлениями вазоконстрикции может привести к снижению эффективности элиминации возбудителей из очага воспаления.

Активация индуцибельной NO-синтазы, по данным ряда авторов [6,8], может приводить к доминированию цитотоксических свойств оксида азота, развитию дисфункции эндотелия, а также к повреждению паренхимы внутренних органов.

Микромолярные концентрации NO, образующегося при участии индуцируемой формы NO-синтазы, способны вызывать необратимые изменения почечных канальцев, чашечек и лоханок. Цитотоксические эффекты оксида азота реализуются через образование высокоточного соединения пероксинитрита – эффекторной молекулы окислительного стресса [6].

Работы, преимущественно экспериментального характера, косвенно указывают на то, что наиболее вероятными факторами, вызывающими снижение NO-синтазной активности эндотелиоцитов посредством воздействия пероксинитрита, могут быть свободно радикальные [8] воздействия на эндотелий.

Предполагается, что при действии инфекционного агента в клетках ткани почек и в эндотелии сосудов возникает каскад патобиохимических реакций, продуктами которых являются высокоактивные молекулы со свойствами свободных радикалов, действие которых и приводит к их гибели.

Целью работы является выяснение роли окислительного стресса в патогенезе развития дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 140 детей: 100 детей с пиелонефритами от 3 до 17 лет и 40 практически здоровых детей (контрольная группа). Группы обследованных детей не отличались между собой ($p > 0,05$) по возрастному и массо-ростовому показателям.

У всех больных детей осуществлена оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов, изучены функциональное состояние почек, метаболизм оксида азота, активность окислительных процессов по концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови. В качестве маркеров окислительного стресса оценивали концентрацию диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и α -токоферола в плазме крови путем использования общепринятых методов на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» [7].

Состояние эндотелия оценивали в тесте с реактивной гиперемией по степени максимального увеличения пульсового кровотока ($\Delta PK_{\text{макс}}$) в предплечье в первые 2 минуты восстановления кровотока после 4-х минутной компрессии плечевой

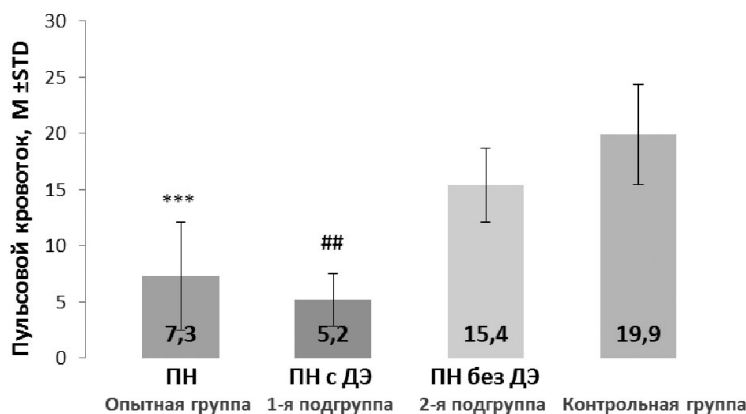


Рисунок 1 - Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Условные обозначения: *** – различия опытной и контрольной групп с вероятностью ошибки $p < 0,001$; ## – различия 1-й подгруппы с контрольной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

артерии, которая достигалась путем наложения на плечо манжеты тонометра и повышения в ней давления на 50 мм рт. ст., превышающего значения систолического артериального давления у обследуемого.

В качестве контроля использовали оценку степени прироста кровотока в предплечье у детей в ответ на прием нитроглицерина (0,01 мг/кг), который характеризует состояние эндотелий независимых или миогенных механизмов вазодилатации сосудов предплечья [1,5].

Увеличение пульсового кровотока в предплечье менее 10% трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия и констатировали наличие у пациентов дисфункции эндотелия. Данное заключение было правомочным при обнаружении увеличения пульсового кровотока в предплечье на 19% и больше после приема нитроглицерина, что свидетельствовало о сохранении гуанилатциклазного или эндотелий-независимого механизма дилатации сосудов [1].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов параметрической и непараметрической статистики: критерия Mann-Whitney, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Spearman при уровне значимости $p < 0,05$ и представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \text{STD}$).

Результаты и обсуждение

По результатам теста с реактивной гиперемией установлено (рисунок 1), что у детей основной группы с пиелонефритами на фоне различной активности воспалительного процесса максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых двух минутах после окклюзии был ниже ($7,3 \pm 4,80\%$), чем у здоровых детей ($19,9 \pm 4,46\%$, $p < 0,001$), свидетельствуя о дисфункции эндотелия. Прирост пульсового кровотока в предплечье после приема нитроглицерина у детей обеих групп соответствовал нормативным данным.

Показано, что в основной группе 80 % пациентов с пиелонефритами (1-я опытная группа, $n = 80$) имеют патологически низкие значения максимального пульсового кровотока ($5,2 \pm 2,35\%$), а у 20% детей (2-я опытная группа, $n = 20$) его оказались выше ($15,4 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$) (рисунок 1).

Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье у детей с пиелонефритами 1-й опытной группы был ниже ($p < 0,001$), а во 2-й

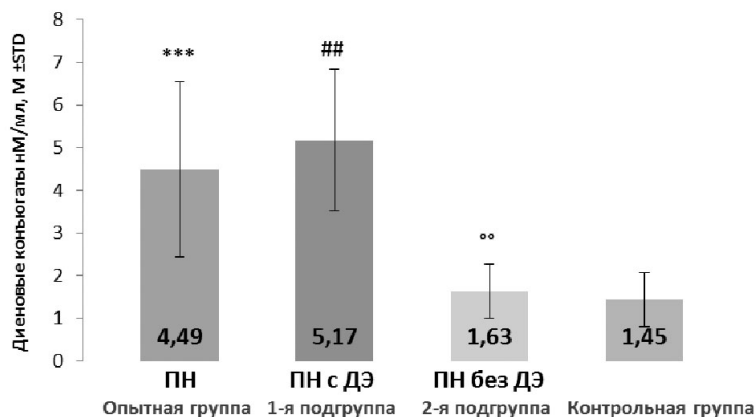


Рисунок 2 – Уровень диеновых конъюгатов в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Условные обозначения: *** – различия опытной и контрольной групп с вероятностью ошибки $p < 0,001$; ## – различия 1-й подгруппы с контрольной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$; °° – различия 2-й подгруппы с опытной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

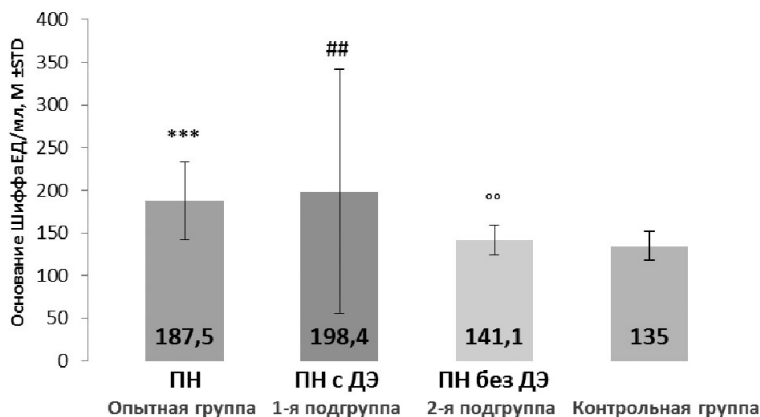


Рисунок 3 - Уровень оснований Шиффа в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Условные обозначения: *** – различия опытной и контрольной групп с вероятностью ошибки $p < 0,001$; ## – различия 1-й подгруппы с контрольной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$; °° – различия 2-й подгруппы с опытной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

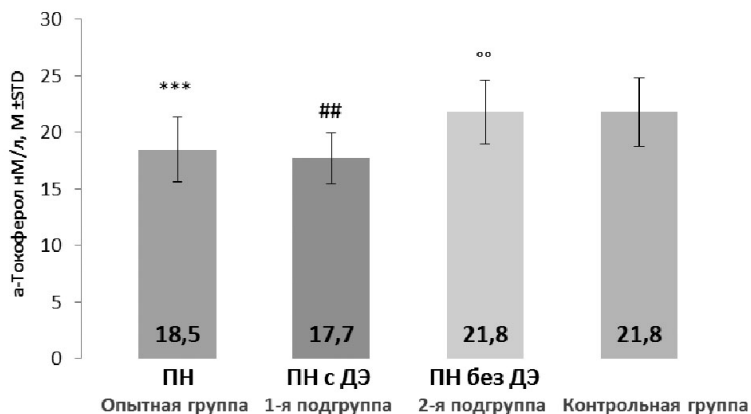


Рисунок 4 - Уровень α-токоферол в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Условные обозначения: *** – различия опытной и контрольной групп с вероятностью ошибки $p < 0,001$; ## – различия 1-й подгруппы с контрольной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$; °° – различия 2-й подгруппы с опытной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

опытной группе не отличался ($p > 0,05$) от значений в контрольной группе (рисунок 1).

У детей с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, отмечено увеличение (по сравнению с контролем) в крови уровня ДК до $5,17 \pm 1,66$ нМ/мл ($1,45 \pm 0,64$ нМ/мл, $p < 0,01$) (рисунок 2), ОШ - до $198,4 \pm 143,1$ ЕД/мл ($135,0 \pm 16,7$ ЕД/мл, $p < 0,01$) (рисунок 3) и снижение одного из основных факторов антиоксидантной защиты - α-токоферол до $17,7 \pm 2,27$ нМ/л ($21,8 \pm 2,98$ нМ/л, $p < 0,01$) (рисунок 4).

У детей с пиелонефритами без дисфункции эндотелия концентрация продуктов перекисного окисления липидов и α-токоферол не отличалась от значений в контрольной группе ($p > 0,05$).

Таким образом, у преобладающей группы детей с пиелонефритами имеет место снижение вазоактивных свойств сосудистого эндотелия важное значение в патогенезе возникающих клинических синдромов приобретает нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов.

Снижение образования NO эндотелием приводит к выраженной периферической вазоконстрикции и гипоперфузии

тканей может вносить дополнительный вклад в патогенез нарушений при пиелонефритах.

Повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиоксидантов отражает наличие окислительного стресса как патогенетического фактора возникновения дисфункции эндотелия сосудов при пиелонефритах.

Выявленная закономерность подтверждается обнаружением в группе больных с дисфункцией эндотелия корреляционных зависимостей (по критерию Spearman Rank) между максимальным пульсовым кровотоком с содержанием диеновых конъюгатов ($p < 0,001$), оснований Шиффа ($p < 0,001$) и α-токоферол в крови ($p < 0,001$).

Как известно, источниками образования активных форм кислорода при заболеваниях инфекционно-воспалительной природы являются преимущественно лейкоциты, повышенное скопление которых отмечается в зоне повреждения [3,4].

Наряду с «дыхательным взрывом» в лейкоцитах, возможно повышенное образование активных форм кислорода в реакции образования простагландинов, катехоламинов, а также в результате повышения восстановленности дыхательной цепи митохондрий из-за несоответствия доноров и акцепторов электронов вследствие местных расстройств микроциркуляции в тканях при воспалении.

Вследствие активации индуцибельной NO-синтазы в макрофагах и образования избыточных количеств NO возникают условия для наработки пероксинитрита – мощного прооксиданта, индуктора нитрозативного стресса.

Таким образом, по результатам теста с реактивной гиперемией установлено, что у 80% детей с пиелонефритами наблюдается снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов. Последнее сопровождается увеличением диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и снижением α-токоферол в плазме крови.

Наличие дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами требует дополнительной коррекции нарушений кровообращения как фактора, усугубляющего течение основного заболевания.

Литература

1. Вильчук, К.У., Максимович, Н.А., Максимович Н.Е. // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
2. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. / М.С. Игнатова. // Педиатрия. – 2007. – Т.86. – №6. – С. 6-13.
3. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция; под ред. Н.Н. Петрищева СПб.: Изд-во СПбГМУ. – 2003. – С. 4–39.
4. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко [и др.] // К.: Морион, 2004. – 160 с.
5. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
6. Crow, J., Beckman, J. The role of peroxynitrite in nitric oxide-mediated toxicity // In: The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology (eds. Koprowski, H.). – Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg. – 1995. – P. 57 – 73.
7. Rice-Evans, C.A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R. Symons // Elsevier. 1991. -P. 291.
8. Palmer, R. M., Bridge, L., Foxwell, N. A., Moncada, S. The role of nitric oxide in endothelial cell damage and its inhibition by glucocorticoids // Br. J. Pharmacol., 1992, V. 105. - P. 11-12.