

ВАЗОМОДУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Асия Ахметовна Байгильдина*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Реферат

Цель. Изучить содержание эндотелина-1, оксида азота (II) и активность ангиотензин-превращающего фермента в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от периода и тяжести заболевания для оценки их роли в патогенезе и разработки патогенетически обоснованной коррекции изменений в системном тонусе сосудов.

Методы. В группу динамического исследования вошли 114 больных (102 мужчин и 12 женщин) с серологически подтвержденной геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в возрасте 22–55 лет. Среднетяжелая форма была диагностирована у 66 больных, тяжелая без осложнений — у 27, тяжелая с осложнениями — у 21 больного. Группу контроля составили 23 практически здоровых добровольца. Определяли концентрацию эндотелина-1 в плазме крови, содержание продуктов метаболизма оксида азота (II) и активность ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови.

Результаты. Концентрация эндотелина-1 в крови в динамике заболевания статистически значимо снижалась, содержание конечных стабильных метаболитов оксида азота (II) и активность ангиотензин-превращающего фермента статистически значимо повышались во все периоды болезни. Эти изменения были наиболее выражены при тяжелой форме болезни с осложнениями.

Вывод. При среднетяжелой и тяжелой неосложненной формах болезни эндотелий способен обеспечивать поддержание системного тонуса сосудов и тканевую перфузию на физиологическом уровне, но при тяжелой осложненной форме изменения синтеза вазомодулирующих субстанций могут быть вовлечены в развитие осложнений.

Ключевые слова: эндотелин-1, оксид азота (II), ангиотензин-превращающий фермент, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

VASOMODULATING FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME A.A. Baygildina. Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. **Aim.** To study the content of endothelin-1, nitric oxide (II) and the activity of angiotensin-converting enzyme in the blood of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, depending on the period and the severity of the disease in order to assess their role in the pathogenesis and to develop a pathogenetically substantiated correction of the changes in the systemic vascular tone. **Methods.** The group of dynamic study included 114 patients (102 male and 12 female) with serologically confirmed hemorrhagic fever with renal syndrome aged 22–55 years. The moderately severe form was diagnosed in 66 patients, severe uncomplicated form — in 27, severe form with complications — in 21 patients. The control group comprised 23 practically healthy volunteers. The concentration of endothelin-1 in blood plasma, the contents of metabolic products of nitric oxide (II) and the activity of the angiotensin-converting enzyme in the blood serum were determined. **Results.** The concentration of endothelin-1 in the blood in the dynamics of the disease significantly decreased, the content of the final stable metabolites of nitric oxide (II) and the activity of the angiotensin-converting enzyme increased with statistical significance in all periods of the disease. These changes were most pronounced during severe forms of the disease with complications. **Conclusion.** In moderately severe and severe uncomplicated forms of the disease the endothelium is able to maintain the systemic vascular tone and tissue perfusion at a physiological level, however in severe form with complications the changes in the synthesis of vasomodulating substances may be involved in the development of complications. **Keywords:** endothelin-1, nitric oxide (II), angiotensin-converting enzyme, hemorrhagic fever with renal syndrome.

Эндотелий выстилает всю сосудистую систему организма и играет ключевую роль в регуляции таких фундаментальных процессов, как тонус сосудов, гемостаз, ангиогенез, воспаление, активность макрофагов и др. [5]. Нарушения структуры и функций эндотелия вовлечены в патогенез многих болезней и синдромов, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, венозная недостаточность, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, сепсис, хроническая почечная недостаточность и др. [14].

Существует группа заболеваний, для которых активация и повреждение интимы сосудов являются не только патогномоничными характеристиками, но и выполняют

триггерную роль, — некоторые инфекционные заболевания вирусной этиологии. К вирусам, для которых эндотелий становится тканью-мишенью, относятся хантавирусы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, гриппа и др. [10, 13].

Целью работы стала оценка вазомодулирующей функции эндотелия при его повреждении вирусом на основе исследования динамики содержания эндотелина-1 (ЭТ-1), оксида азота (II) (NO) и активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, КФ 3.4.15.1) для оценки их роли в патогенезе инфекционного заболевания и разработки патогенетически обоснованной коррекции сдвигов в системном тонусе сосудов. В качестве модели для изучения повреждения интимы сосудов вирусной этиологии нами была выбрана геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), возбудитель

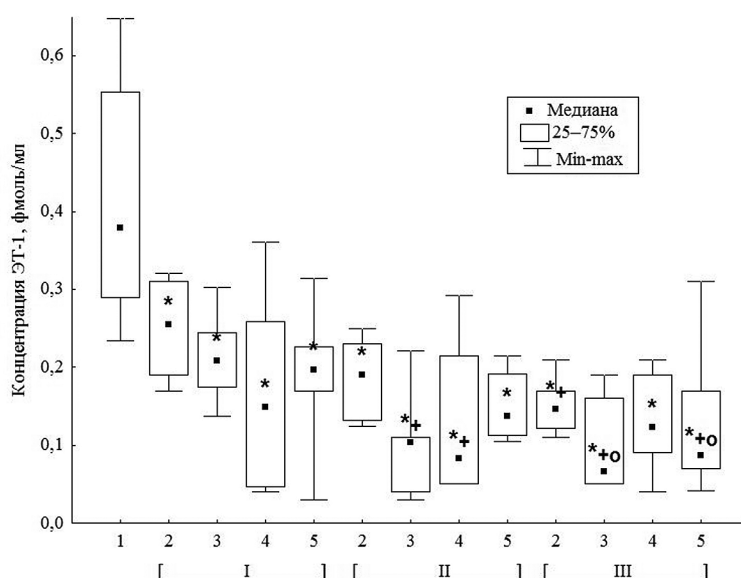


Рис. 1. Концентрация эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести на фоне базовой лекарственной терапии: 1 – контроль; 2 – период лихорадки; 3 – период олигурии; 4 – период полиурии; 5 – период восстановленного диуреза; I – среднетяжёлая форма; II – тяжёлая форма без осложнений; III – тяжёлая форма с осложнениями; $p < 0,05$ по сравнению: * – с контролем, + – со среднетяжёлой формой, о – с тяжёлой формой без осложнений.

которой – хантавирус серотипа *Puumala*.

Работа одобрена экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ. В группу динамического исследования концентрации ЭТ-1, NO и активности АПФ в крови вошли 114 больных с серологически подтверждённым диагнозом ГЛПС (102 мужчин и 12 женщин) в возрасте 22–55 лет ($39 \pm 3,4$), находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице №4 г. Уфы и в отделении гемодиализа республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова в 2005–2009 гг. Больные были информированы о цели исследования, от каждого из них получено согласие. Критерием исключения из исследования было наличие в анамнезе гипертонической болезни, атеросклероза, болезни сердца и сосудов, сахарного диабета, злокачественных новообразований, заболеваний печени и почек. При определении степени тяжести ГЛПС использовали классификацию Б.З. Сиротина [2]. Среднетяжёлая форма была диагностирована у 66 (57,9%) больных, тяжёлая без осложнений – у 27 (23,7%) больных, тяжёлая с осложнениями (синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, инфекционно-токсический

шок, острая почечная недостаточность, острый эрозивный гастрит, острая дыхательная недостаточность, разрыв капсулы почки) – у 21 (18,4%) больного. Группу контроля составили 23 практически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту. Концентрацию ЭТ-1 в плазме цельной крови, обработанной этилендиаминтетрауксусной кислотой, определяли иммуноферментным методом с использованием набора компании «Biomedica Group» (Австрия); количественный анализ синтеза NO проводили по суммарному содержанию его стойких метаболитов (ионов NO_2^- и NO_3^-) в сыворотке крови по реакции восстановления нитратов до нитритов с определением последних с использованием реактива Грисса и набора компании «R&D Systems» (США); активность АПФ в сыворотке крови определяли кинетическим методом с использованием набора фирмы «Bühlmann» (Швейцария). Абсорбцию света регистрировали с помощью микропланшетного ридера «Bench mark» компании «Bio-Rad» (США). Результаты обработаны с помощью стандартных статистических пакетов программ «Statistica 7.0» для Windows. Определяли медиану, интерквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля), минимальное и максимальное значения; достоверность межгрупповых различий средних величин

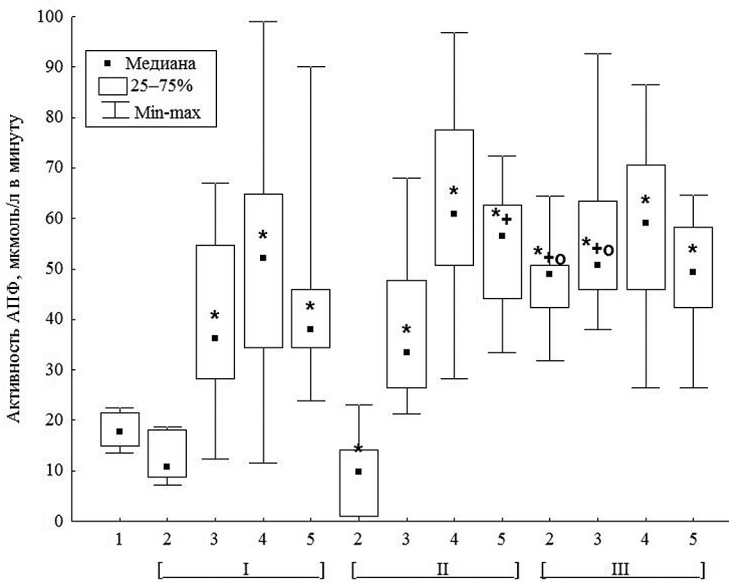


Рис. 2. Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести на фоне базовой лекарственной терапии.

оценивали по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; взаимосвязь двух признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы p принимали равным 0,05.

Концентрации ЭТ-1, NO и активность АПФ в крови больных ГЛПС зависели как от периода заболевания, так и от степени тяжести. Во всех исследуемых группах больных зарегистрирована одинаковая закономерность динамики концентрации ЭТ-1 — статистически значимо низкое содержание пептида на всём протяжении болезни с максимумом в период лихорадки (рис. 1). Среднетяжёлая и тяжёлая неосложнённая формы ГЛПС характеризовались постепенным снижением количества ЭТ-1 от периода лихорадки до периода полиурии и последующим статистически незначимым его подъёмом к периоду восстановленного диуреза, причём в периоды олигурии и полиурии тяжёлой неосложнённой формы его концентрация была статистически значимо ниже, чем в соответствующие периоды среднетяжёлой формы. Подобная же динамика отмечена и при тяжёлой осложнённой форме, однако если в период лихорадки количество пептида было статистически значимо ниже такового только

в соответствующий период среднетяжёлой формы, то в периоды олигурии и восстановленного диуреза его содержание становилось статистически значимо ниже даже по сравнению с соответствующими периодами тяжёлой неосложнённой формы.

Активность АПФ в сыворотке крови больных ГЛПС трёх исследуемых групп имела иную закономерность — подъём от начального периода к периоду разгара болезни с последующим снижением к периоду клинического выздоровления (рис. 2). Лихорадочный период заболевания при среднетяжёлой форме характеризовался статистически незначимой тенденцией к снижению активности фермента, в остальные периоды данной формы зарегистрировано статистически значимое увеличение его активности с пиком в период полиурии — в 3,1 раза выше значений контроля. Аналогичная тенденция отмечена и при тяжёлой форме болезни без осложнений. Однако несмотря на сходную со среднетяжёлой формой динамику, активность энзима в полиурический период и период восстановленного диуреза неосложнённой формы ГЛПС достигала более высоких значений (в 3,5 раза выше контрольных значений) вплоть до статистически значимых различий в последний период не только с группой контроля, но и между данными

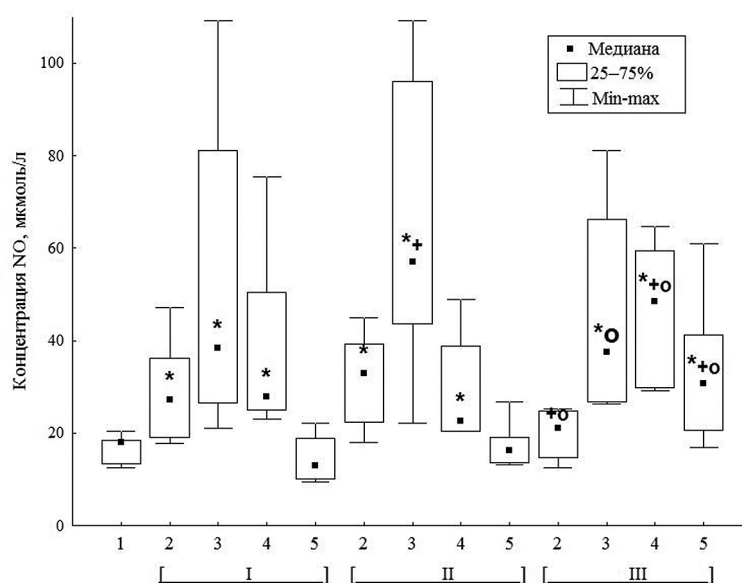


Рис. 3. Концентрация оксида азота (NO) в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести на фоне базисной лекарственной терапии.

группами больных при восстановлении диуреза. Осложнённая форма ГЛПС имела отличную от остальных форм болезни динамику активности АПФ: гиперактивность энзима без значительных колебаний регистрировали на протяжении всего периода заболевания, также с максимумом в полиурический период (в 3,3 раза выше контрольных значений) и статистически незначимой тенденцией к снижению в период восстановленного диуреза. При присоединении осложнений статистически значимыми становились различия не только с контролем, но и со среднетяжёлой и неосложнённой формами болезни. Нормализации содержания ЭТ-1 и активности АПФ к периоду восстановленного диуреза при всех формах тяжести ГЛПС на фоне базисной терапии не происходило.

Динамика изменения содержания NO была сходна с таковой для активности АПФ: подъём к периоду разгара болезни с последующим статистически значимым снижением к периоду восстановленного диуреза (рис. 3). Кроме того, перепады в изменении его концентрации также были наиболее значительны при тяжёлой неосложнённой форме. Присоединение осложнений тоже обуславливало аналогичную динамику колебаний концентрации NO в крови со статистически значимо высоким его содержанием на всём протяжении болезни по сравнению не только с контролем, но

и с аналогичными периодами двух остальных форм ГЛПС, и отсутствием тенденции к нормализации к периоду восстановленного диуреза.

Корреляционный анализ выявил связи разной силы и разной направленности. Обращает на себя внимание отсутствие строгих однонаправленных связей как в системе вазоконстриктор-вазоконстриктор, так и в паре вазоконстриктор-вазодилатор в динамике заболевания при всех формах тяжести ГЛПС.

Содержание ЭТ-1 в крови больных ГЛПС во все периоды и при всех формах заболевания оставалось статистически значимо сниженным. Причиной этого может быть компенсаторное снижение синтеза ЭТ-1 эндотелиоцитами в ответ на высокое количество NO в крови, о чём свидетельствует преимущественно обратная корреляция между ними. Есть публикации о том, что NO в высоких концентрациях способен ингибировать синтез ЭТ-1 клетками интимы сосудов [4]. Наши результаты согласуются с данными, полученными L. Jiang и соавт., показавшими снижение образования ЭТ-1 при лихорадке Денге, вирус которой также обладает тропностью к эндотелию [8]. В низких концентрациях ЭТ-1, связываясь со своими В-рецепторами, усиливает образование NO, стимулируя вазодилатацию [7]. Снижение синтеза ЭТ-1 при вирусных заболеваниях, возможно, является общеби-

ологической реакцией, направленной на создание оптимальных условий для экстравазации моноцитов с последующей дифференцировкой их в макрофаги и миграции при помощи макрофагальных хемоаттрактантных протеинов MCP-1 и MCP-2 к поражённым вирусом клеткам. Количество NO в крови больных ГЛПС при всех формах тяжести оставалось преимущественно статистически значимо высоким на всём протяжении болезни, в системе NO-АПФ отмечена преимущественно положительная корреляция, несмотря на постулированные реципрокные отношения между этими вазорегуляторами. Наши данные согласуются с данными других авторов о повышении количества NO в крови при других заболеваниях вирусной этиологии — лихорадке Денге, цитомегаловирусной инфекции, гриппе, аренавирусной геморрагической лихорадке и др. [3]. Это объяснимо с позиций вовлечения в процесс поддержания высокого пула NO в крови при вирусной атаке, помимо эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы [9]. При вирусной нагрузке NO, помимо вазодилатирующего эффекта, способствующего экстравазации моноцитов, проявляет выраженный противовирусный эффект как непосредственно [12], так и, возможно, через участие в образовании пероксинитрит-аниона [3]. В отношении влияния усиленного образования NO на функции почек сведения противоречивы. По данным F. Furusu и соавт., максимально высокий синтез NO вызывает ишемическое повреждение канальцев почек [6]. J. Shao и соавт., напротив, выявили защитную роль повышения количества NO при гемоликтико-уремическом синдроме путём предупреждения дальнейшего повреждения эндотелия почек сосудов, тромбоцитарной инфильтрации, накопления фибрина, тубулоинтерстициального повреждения и развития острой почечной недостаточности [11]. Активность АПФ в крови больных ГЛПС оставалась высокой практически на всём протяжении болезни при всех формах. В системе АПФ-NO выявлена положительная корреляция, за исключением периода лихорадки при среднетяжёлой форме, несмотря на их доказанные антагонистические взаимоотношения [15]. Возможно, это связано с тем, что, с одной стороны, образование NO может повышаться в ответ на высокое количество ангиотензина II в крови, с другой стороны, большая часть NO при значительной вирусной нагрузке синтезируется не эндо-

телиоцитами, а макрофагами, то есть клетками, неподконтрольными регулирующему воздействию ангиотензина II, с третьей стороны, активность АПФ сохраняется на высоком уровне как противовес вазодилатирующему действию низких концентраций ЭТ-1 и высоких NO с целью поддержания системного артериального давления на физиологическом уровне. Не исключено, что часть молекул фермента подвергается протеолитическому отщеплению от повреждённых эндотелиоцитов и таким образом пополняет пул плазменного АПФ, поскольку клетки интимы в зависимости от тяжести ГЛПС интенсивно десквамируются [1].

ВЫВОДЫ

1. Выявленные изменения в синтезе эндотелием сосудов вазоактивных субстанций при среднетяжёлой и тяжёлой неосложнённой формах в динамике ГЛПС свидетельствуют о сохранении способности повреждённого хантавирусом эндотелия поддерживать системный тонус сосудов на оптимальном уровне, обеспечивающем как адекватную тканевую перфузию, так и создание условий для элиминации возбудителя.

2. Сдвиги в содержании ЭТ-1, NO и активности АПФ имели наибольшую выраженность при тяжёлой осложнённой форме ГЛПС, что позволяет сделать вывод об их непосредственной вовлечённости в развитие некоторых осложнений болезни, в частности шока и полиорганной недостаточности, из-за нарушения тканевой перфузии (острая почечная недостаточность, шоковое лёгкое и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Байгильдина А.А., Лебедева А.И., Ваганова В.Ш. Возможные источники циркулирующих в крови эндотелиальных клеток // Морфология. — 2011. — Т. 139, №3. — С. 58–62.
2. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Хабаровск: Хабаровская краевая типография, 1994. — 300 с.
3. Akaike T., Maeda H. Nitric oxide and virus infection // Immunology. — 2000. — Vol. 101. — P. 300–308.
4. Alonso D., Radomski M.W. The nitric oxide — endothelin-1 connection // Heart Fail. Rev. — 2003. — Vol. 8. — P. 107–118.
5. Baumgartner-Parzer S.M., Waldhausl W.K. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109. — P. 166–179.
6. Furusu F., Miyazaki M., Abe K. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in human glomerulonephritis // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, N 6. — P. 1760–1768.

7. Iglarz M., Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2007. — Vol. 50. — P. 621-628.
8. Jiang L., Guo H., Fang D. Effect of dengue virus infection on the production of ET-1 and PGI₂ by human vascular endothelial cells // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 1999. — Vol. 13. — P. 239-242.
9. Neves-Souza P.C., Azeredo E.L., Zagne S.M. et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in monocytes during acute Dengue fever in patients and during *in vitro* infection // BMC Infect. Dis. — 2005. — Vol. 5. — P. 64-69.
10. Peters C.J., Zaki S.R. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, N 5. — P. 268-273.
11. Shao J., Miyata T., Yamada K. et al. Protective role of nitric oxide in model of thrombotic microangiopathy in rats // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 2088-2097.
12. Takhampunya R., Padmanabhan R., Ubol S. Antiviral action of nitric oxide on dengue virus type 2 replication // J. Gen. Virol. — 2006. — Vol. 87, N 10. — P. 3003-3011.
13. Valbuena G., Walker D.H. The endothelium as a target for infections // Annu. Rev. Pathol. — 2006. — Vol. 1, N 1. — P. 171-198.
14. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1149-1160.
15. Zhou M.S., Schulman I.H., Raij L. Nitric oxide, angiotensin II and hypertension // Semin. Nephrol. — 2004. — Vol. 24. — P. 366-378.

УДК 616.34-006.6-007.272-072.1-089

ТО2

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА И ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Игорь Сергеевич Малков, Мелис Мукашбекович Толтоев*

Казанская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Определение значения ультразвукового исследования, колоноскопии и лапароскопии в комплексной диагностике острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза и выборе оптимальной тактики лечения.

Методы. Проведён анализ результатов лечения 112 больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза. Всем поступившим проводили комплекс диагностических мероприятий: пальцевое ректальное исследование, обзорную рентгенографию брюшной полости, ультразвуковое исследование, фиброколоноскопию, лабораторные исследования.

Результаты. На основании клинических и рентгенографических данных диагноз обтурационной толстокишечной непроходимости был установлен в 64,3%, ультразвуковое исследование констатировало наличие кишечной непроходимости без уточнения её локализации в 92% случаев. Экстренная колоноскопия была информативной лишь в 55,5% случаев в связи с недостаточной подготовкой толстой кишки. Используя разработанную методику подготовки толстой кишки, колоноскопию до опухоли удалось выполнить у 26 (92,9%) из 28 больных. В 32 случаях были выполнены минимальные оперативные вмешательства в виде формирования обходного илеотрансверзоанастомоза, двустольной илеостомы или колостомы. 80 больным выполнена резекция кишки с опухолью, из них операции с формированием первичного анастомоза проведены у 20 пациентов, при локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки. У 22 больных выполнен интраоперационный лаваж ободочной кишки. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 30 (26,8%) больных. Послеоперационная летальность составила 24,1% (27 пациентов).

Вывод. На основании обзорной рентгенографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости можно констатировать наличие кишечной непроходимости без уточнения локализации зоны обструкции; для установления причины обтурационной толстокишечной непроходимости необходимо использовать экстренную колоноскопию с тщательной подготовкой толстой кишки по разработанной технологии, а объём оперативного вмешательства следует определять индивидуально.

Ключевые слова: рак толстой кишки, обтурационная непроходимость, ультразвуковое исследование, экстренная колоноскопия, диагностическая лапароскопия, хирургическое лечение.

DIAGNOSTIC PROGRAM AND TACTICAL APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH OBTURATIVE COLONIC OBSTRUCTION OF TUMOR GENESIS I.S. Malkov, M.M. Toltoev. *Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia.* **Aim.** To determine the value of ultrasound investigations, colonoscopy and laparoscopy in the complex diagnosis of acute obturative colonic obstruction of tumor genesis and in selecting the optimal treatment strategy. **Methods.** Conducted was an analysis of results of treatment of 112 patients with obturative colonic obstruction of tumor genesis. A set of diagnostic procedures was carried out for every admitted patient: digital rectal examination, radiography of the abdomen, ultrasound examination, fiber colonoscopy, and laboratory studies. **Results.** Based on the clinical and radiographic diagnosis of obturative colonic obstruction was established in 64.3%, ultrasound investigation revealed the presence of bowel obstruction without specifying its location in 92% of the cases. Emergency colonoscopy was informative only in 55.5% of cases due to inadequate prior preparation of the colon. Using the developed methodology of preparing the colon, it was possible to perform colonoscopy up to the level of the tumor in 26 patients (92.9%) out of 28 patients. In the 32 cases minimal surgical intervention were performed by way of formation of an ileotransverse anastomosis by-pass, double-barreled ileostomy or colostomy.