

I. М. Фуштей, О. О. Токаренко

## Стан системи гемомікроциркуляції та предикторні властивості показників, що її характеризують, у хворих на гіпертензивну нефропатію

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

*Ключові слова: гіпертензія, мікроциркуляція, лазерна доплерівська флоуметрія.*

На сьогодні діагностика мікроциркуляторних розладів у хворих на гіпертензивну нефропатію (ГН) є надзвичайно актуальним питанням. З метою оцінювання функціонального стану гемомікроциркуляторної (ГМЦ) системи та аналізу предикторних здатностей показників, що її характеризують, у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з проявами нефропатії обстежили дві основні групи хворих на ГХ II стадії з 2 (n=31) та 3 (n=31) ступенем артеріальної гіпертензії (АГ) із наявністю нефропатії та три групи зіставлення, серед них хворі на ГХ II стадії з 2 (n=31) та 3 (n=31) ступенем АГ без нефропатії та практично здорові особи (n=31). Маркер ураження нирок – величина співвідношення вмісту альбуміну/креатиніну у сечі  $\geq 30$  мг/г. Оцінювання функції ГМЦ системи здійснили методом лазерної доплерівської флоуметрії. Виявили, що для хворих на ГН є характерним зниження рівня тканинної перфузії, мінливості периферичного кровоплину, наявні виражені дисфункціональні порушення з боку мікросудинного ендотелію. Виявили суттєве підвищення нейрогенного та міогенного тону, зафіксували значні втрати пружно-еластичних властивостей мікросудин і виражені ознаки застою крові в посткапілярному відділі мікросудинного русла. У хворих на ГН на тлі різкого зменшення нормоциркуляторного гемодинамічного типу мікроциркуляції (ГТМ) відбувалось зростання частоти реєстрації спастичного та застійно-стазичного ГТМ. Серед проаналізованих показників, котрі характеризують ГМЦ систему, саме  $A_{max E}$  та  $A_{max C}$  виявились у хворих на ГХ найякіснішими предикторами наявності ГН і мали сумісний предикторний потенціал.

### Состояние системы гемомикроциркуляции и предикторные свойства показателей, которые её характеризуют, у больных гипертензивной нефропатией

И. М. Фуштей, А. А. Токаренко

На сегодняшний день диагностика микроциркуляторных расстройств у больных гипертензивной нефропатией (ГН) является чрезвычайно актуальным вопросом. С целью оценки функционального состояния гемомикроциркуляторной (ГМЦ) системы и анализа предикторных способностей показателей, которые её характеризуют, у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с проявлениями нефропатии были обследованы две основные группы больных ГБ II стадии со 2 (n=31) и 3 (n=31) степенью артериальной гипертензии (АГ) с наличием нефропатии и три группы сопоставления, среди которых больные ГБ II стадии со 2 (n=31) и 3 (n=31) степенью АГ без нефропатии и практически здоровые лица (n=31). Маркер поражения почек – величина соотношения содержания альбумина/креатинина в моче  $\geq 30$  мг/г. Оценка функции ГМЦ системы осуществлялась методом лазерной доплеровской флоуметрии. Выявили, что для больных ГН характерно снижение уровня тканевой перфузии, изменчивость периферического кровотока, имелись выраженные дисфункциональные нарушения со стороны микрососудистого эндотелия, выявлено существенное повышение нейрогенного и миогенного тонуса, зафиксирована значительная утрата пружно-эластических свойств микрососудов и выраженные признаки застоя крови в посткапиллярном отделе микрососудистого русла. У больных ГН на фоне резкого уменьшения нормоциркуляторного гемодинамического типа микроциркуляции (ГТМ) происходило увеличение частоты регистрации спастического и застойно-ситазического ГТМ. Среди проанализированных показателей, которые характеризуют ГМЦ систему, именно  $A_{max E}$  и  $A_{max C}$  оказались у больных ГБ наиболее качественными предикторами наличия ГН и имели совместный предикторный потенциал.

*Ключевые слова: гипертензия, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.**Патология. – 2015. – №3 (35). – С. 10–16*

### The state of the hemomicrocirculation system and predictive capacity of parameters characterizing it in patients with hypertensive nephropathy

I. M. Fushitey, O. O. Tokarenko

Today the diagnostics of microcirculatory disorders in patients with hypertensive nephropathy (HN) is an extremely important issue.

**Aim.** To evaluate the functional state of hemomicrocirculatory (HMC) system and to analyze predictive capacity of parameters characterizing it in patients with essential hypertension (EH) of II stage accompanied with manifestations of nephropathy.

**Methods and results.** 155 patients were examined including two main groups of patients with stage II EH of second (n=31) and third (n=31) degree of arterial hypertension (AH) with early signs of nephropathy as well as three comparison groups including patients with essential hypertension stage II of the second (n=31) and third (n=31) degree of hypertension with preserved renal function, and practically healthy individuals (n=31). Albumin/creatinine ratio in urine greater than 30 mg/g was taken as the marker of kidney disorder. The function of HMC system was evaluated by means of laser Doppler flowmetry. It was found that it is typical for patients with HN to show the reduction in tissue perfusion, variability of peripheral blood flow, apparent dysfunctional disorders of the microvascular endothelium, significant neurogenic and myogenic tonus increase. The significant loss of elastic properties of microvessels and pronounced signs of stagnation of blood in the postcapillary segment of microvasculature were also noted. Patients with HN accompanied with the sharp reduction of normocirculatory microcirculation hemodynamic type (HTM) showed increase in the cases of spastic and stagnant-stasis HTM.

**Conclusions.** Among the analyzed parameters which characterize HMC system, A max E and A max C appeared to be the most qualitative predictors of the HN in hypertensive patients and had a joint predictive potential.

**Key words:** Hypertension, Microcirculation, Laser Doppler Flowmetry.

**Pathologia. 2015; №3 (35): 10–16**

Фундаментальним процесом, що визначає кінцеву мету функціонування серцево-судинної системи та відіграє ключову роль у трофічному забезпеченні тканин і підтримці тканинного метаболізму, є мікроциркуляція. Саме завдяки мікроциркуляції клітини тканин отримують живлення й звільняються від метаболітів у результаті кровоплину, що змінюється відповідно до потреб тканин [1]. Нині розлади мікроциркуляції розглядаються як важлива патогенетична ланка в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [2]. Мікроциркуляторні розлади відіграють провідну роль у виникненні та прогресуванні ураження органів-мішеней АГ – гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, гіпертензивної нефропатії (ГН), церебральної патології. Тому мікроциркуляторне русло можна вважати однією з основних мішеней АГ [3]. Саме на мікроциркуляторному рівні створюється загальний периферичний опір, що сприяє істотному падінню значної частини гідростатичного тиску. Слід зауважити, що однією з важливих функцій системи мікроциркуляції є захист капілярної мережі від значних коливань гідростатичного тиску, котрі можуть викликати порушення обмінних процесів у капілярах або навіть призвести до незворотних наслідків у вигляді повного зникнення останніх [4]. Достеменно відомо, що нирки – значна частина мікроциркуляторної системи організму, важливий орган метаболізму та гуморальної регуляції різноманітних процесів [5]. Згідно з сучасним уявленням, центральною ланкою розвитку ГН є ремоделювання гемомікроциркуляторного русла нирки внаслідок дисфункції ендотелію у внутрішньониркових судинах у поєднанні з метаболічними порушеннями, оксидантним стресом, активацією нейрогуморальних систем [6]. В останнє десятиліття визначили: будь-яке ушкодження нирки як гостре, так і хронічне, асоціюється з високою загальною та серцево-судинною летальністю [7]. Ураження нирок при АГ тривалий час залишається непоміченим, оскільки розвивається поступово, клінічно не викликає у хворого відчуття дискомфорту, тільки на термінальній стадії хронічної хвороби нирок у хворих з'являються скарги [8]. Немає сумнівів, що сьогодні діагностика мікроциркуляторних розладів у хворих на ГН є надзвичайно актуальним питанням.

#### Мета роботи

Оцінювання функціонального стану гемомікроциркуляторної системи та аналіз предикторної здатності показників, що її характеризують, у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з проявами нефропатії.

#### Матеріали і методи дослідження

Обстежили дві основні групи пацієнтів, які були представлені хворими на ГХ II стадії з 2 (n=31) та 3 (n=31) ступенем АГ із наявністю ранніх проявів нефропатії та три групи зіставлення, серед них хворі на ГХ II стадії

з 2 (n=31) та 3 (n=31) ступенем АГ зі збереженою функцією нирок і практично здорові особи (n=31). Величину співвідношення вмісту альбуміну/креатиніну у сечі  $\geq 30$  мг/г розцінювали як маркер ураження нирок, останню визначали імунотурбідиметричним методом.

Оцінювання мікрогемодинамічних процесів на рівні мікроциркуляторного русла здійснювали методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) із використанням одноканального комп'ютеризованого лазерного аналізатора капілярного кровоплину – ЛАКК-02 (НВП «ЛАЗМА»). Прилад дає можливість досліджувати периферичну мікрогемодинаміку на довжині хвилі  $\lambda = 1,06$  мкм. Аналіз амплітудно-частотного спектра відбитого сигналу виконали за допомогою використання математичного апарату вейвлет-перетворення, котрий дає змогу ізольовано оцінювати внесок кожної ланки мікросудинного русла, що бере участь у модуляції кровоплину на рівні мікросудин. Для дослідження використовували область волярної поверхні дистальної фаланги II пальця лівої кисті.

**Методи статистичного аналізу.** Для виявлення характеру розподілу даних застосовували як візуальне порівняння реальної гістограми з кривою Гауса, так і критерій нормальності розподілу, а саме: критерій Колмогорова-Смирнова з поправкою Ліллієфорса та критерій Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі дані представляли у вигляді  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $\sigma$  – середнє квадратичне відхилення. При розподілі, відмінному від нормального, дані представляли як  $Me [Q25; Q75]$ , де  $Me$  – медіана,  $Q25$  – 25 кuartиль,  $Q75$  – 75 кuartиль. Якщо розподіл даних був нормальним, застосовували однофакторний дисперсійний аналіз One-way ANOVA із проведенням згодом post-hoc аналізу. Перевірку рівності дисперсій у групах виконували за допомогою тесту Левене. Для множинних порівнянь застосовували апостеріорні тести, при рівності дисперсій у групах, що досліджували, використовували тест Шеффе; у випадку, коли рівності дисперсій не виявляли, вдавалися до застосування тесту Т2-Тамхейна. При розподілі даних, відмінному від нормального, для множинного порівняння вибірових сукупностей використовували Н-критерій Крускала-Уолліса із наступним post-hoc аналізом. Для оцінювання значущості при порівнянні частот застосовували двосторонній точний тест Фішера. Для пошуку найбільш якісних незалежних предикторів появи ГН серед показників, що показують функцію гемомікроциркуляторної системи, вдавались до логістичної регресії з використанням покровоного алгоритму. Для оцінювання предикторних здатностей показників щодо появи нефропатії у хворих на ГХ використовували ROC-аналіз. Для виявлення оптимальної точки розподілу застосовували індекс Юдена.

**Результати та їх обговорення**

Досліджуючи показник мікроциркуляції (ПМ) залежно від наявності проявів нефропатії, виявили статистично вірогідне його зменшення в підгрупах хворих із нефропатією з 2 та 3 ступенем АГ на 17,79% (p=0,016) та на 22,06% (p=0,044) щодо хворих без проявів нефропатії з 2 та 3 ступенем АГ (табл. 1). Останнє свідчить про зниження рівня тканинної перфузії у хворих на ГХ із проявами нефропатії.

Виявили статистично вірогідне зниження показника середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ) у хворих із 2 та 3 ступенем АГ із проявами нефропатії на 44,58% (p=0,004) та 38,89% (p=0,027) щодо хворих із 2 і 3 ступенем АГ зі збереженою функцією нирок. Зниження показника  $\sigma$  показує, що у групах хворих на ГХ із проявами нефропатії наявне зниження мінливої складової мікроциркуляції.

Під час вивчення показника коефіцієнта варіації (Kv) виявили статистично вірогідне його зменшення у хворих із 2 і 3 ступенем АГ із проявами нефропатії на 16,24% (p=0,005) та 18,72% (p=0,004) щодо хворих із 2 та 3 ступенем АГ без проявів нефропатії. Динаміка показника Kv, що характеризує співвідношення між флаксом та середньою перфузією, свідчить про відносно більш виражене зниження процентного вкладу середньої модуляції кровоплину в рівень середньої перфузії у хворих на ГХ із проявами нефропатії стосовно хворих на ГХ зі збереженою функцією нирок.

Застосовуючи метод ЛДФ, реєстрували ендотеліальну активність, нейрогенні та міогенні механізми контролю, пульсові та респіраторні ритми, котрі сукупно форму-

ють складні механічні коливання мікроциркуляторного кровоплину. Завдяки коливальним процесам на рівні мікросудин відбувається динамічна зміна в часі кровопостачання тканин щодо їхніх метаболічних потреб.

Дослідили активні ритмики на рівні гемомікроциркуляторного русла. Встановили, що показник максимальної амплітуди ендотеліальних коливань (A max E) статистично вірогідно знижений у хворих із 2 та 3 ступенем АГ із наявними проявами нефропатії на 27,27% (p<0,001) та 25,64% (p<0,001) стосовно хворих із 2 і 3 ступенем АГ зі збереженою функцією нирок. Динаміка показника A max E показувала зниження викиду основного вазодилатора NO, що зумовлено наявністю дисфункціональних порушень з боку ендотелію в усіх групах хворих на ГХ, яких обстежили. Відзначимо, що найбільші порушення ендотеліальної функції виявлені саме у хворих на ГХ із проявами нефропатії.

При оцінюванні показника максимальної амплітуди нейрогенних коливань (A max H) виявили його статистично вірогідне зменшення у хворих на ГХ із 2 та 3 ступенем АГ із наявними проявами нефропатії на 10,42% (p=0,007) та 11,11% (p=0,012) щодо хворих із 2 та 3 ступенем АГ, які мали збережену функцію нирок. Зниження показника A max H показує наявність підвищеного нейрогенного тону у хворих на ГХ. Останній формується внаслідок посилення симпатичної імпульсації, що свідчить на користь посилення впливу з боку адренергічних волокон симпатичної нервової системи на гладком'язові клітини мікросудинного русла. Зауважимо, що для хворих із проявами нефропатії є характерним більш суттєве підвищення нейрогенного тону.

Таблиця 1

**Показники функції гемомікроциркуляторної системи у пацієнтів, яких обстежували, (M ± σ і Me [Q25; Q75]\*)**

Групи	Показники, одиниці вимірювання									
	ПМ, пф. од.	$\sigma$ , пф. од.	Kv, %	A max E, пф. од.	A max H, пф. од.	A max M, пф. од.	A max D, пф. од.	A max C, пф. од.	IEM, пф. од.	PMK, %
Практично здорові особи, (n=31)	18,26 [17,85; 20,01]	2,51 [2,09; 2,87]	13,53±2,13	0,54±0,06	0,57±0,06	0,45±0,03	0,23±0,03	0,34±0,06	2,75 [2,48; 3,09]	164,47 [148,12; 169,21]
ГХ II стадії, ступінь АГ 2, (n=31)	18,66 [17,79; 24,93]	2,49 [2,09; 2,87]	12,19±1,85	0,44±0,07	0,48±0,06	0,36±0,03	0,26±0,04	0,42±0,05	1,91 [1,68; 2,05]	146,43 [106,03; 170,23]
R <sup>1-2</sup>	1,000	1,000	0,131	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,120	< 0,001	0,012	1,000
ГХ II стадії, ступінь АГ 3, (n=31)	16,91 [13,67; 20,11]	1,98 [1,42; 2,52]	10,74±2,01	0,39±0,06	0,45±0,07	0,33±0,03	0,28±0,04	0,46±0,05	1,54 [1,42; 1,70]	165,05 [122,89; 189,16]
R <sup>1-3</sup>	1,000	0,109	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
R <sup>2-3</sup>	1,000	0,437	0,085	0,010	0,222	0,002	0,257	0,023	0,114	0,194
ГХ II стадії, ступінь АГ 2 з нефропатією, (n=31)	15,34 [11,47; 18,40]	1,38 [1,07; 2,31]	10,21±1,78	0,32±0,04	0,43±0,05	0,33±0,03	0,29±0,04	0,48±0,05	1,38 [1,19; 1,57]	173,34 [113,33; 184,77]
R <sup>1-4</sup>	0,031	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
R <sup>2-4</sup>	0,016	0,004	0,005	< 0,001	0,007	0,002	0,016	< 0,001	< 0,001	0,821
ГХ II стадії, ступінь АГ 3 з нефропатією, (n=31)	13,18 [11,49; 15,27]	1,21 [0,81; 1,47]	8,73±2,07	0,29±0,03	0,40±0,05	0,29±0,03	0,31±0,03	0,53±0,05	1,17 [1,05; 1,23]	118,72 [95,27; 182,31]
R <sup>1-5</sup>	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
R <sup>3-5</sup>	0,044	0,027	0,004	< 0,001	0,012	0,002	0,016	< 0,001	0,002	0,207
R <sup>4-5</sup>	1,000	1,000	0,075	0,030	0,289	0,002	0,257	0,012	0,258	0,864

\*Примітка: R – показник вірогідності відмінностей між групами.

Встановили статистично вірогідне зниження показника максимальної амплітуди міогенних коливань ( $A \max M$ ) у хворих із 2 та 3 ступенем АГ із наявними проявами нефропатії на 8,33% ( $p=0,002$ ) та 12,12% ( $p=0,002$ ) щодо хворих із 2 та 3 ступенем АГ, які мали збережену функцію нирок. Зниження показника  $A \max M$  віддзеркалює підвищення міогенного тонуусу в обстежених хворих на ГХ. Останнє проявляється як зростання периферичного спротиву мікросудин із наступним зниженням нутритивного кровоплину. Зауважимо, що найбільше підвищення міогенного тонуусу притаманне хворим із проявами нефропатії.

Вивчивши стан активних ритмік, переходили до аналізу стану пасивних. При розгляді показника максимальної амплітуди респіраторних коливань ( $A \max D$ ) зафіксували статистично вірогідне його збільшення у хворих із 2 та 3 ступенем АГ із проявами нефропатії на 11,54% ( $p=0,016$ ) і 10,71% ( $p=0,016$ ) стосовно хворих із 2 та 3 ступенем АГ зі збереженою функцією нирок. Дані у вигляді збільшення показника  $A \max D$  свідчать на користь зниження венозного дренажу гемомікроциркуляторного русла та демонструють наявність ознак застою крові у посткапілярному відділі судинного русла у хворих, яких обстежили на ГХ. Останнє можна пояснити участю об'ємзалежних механізмів при ГХ, шляхом яких депонується надмірна кількість крові у венулах. Найбільш виражені застійні явища у венулярному апараті спостерігали у хворих із проявами нефропатії.

Встановили, що показник максимальної амплітуди пульсових коливань ( $A \max C$ ) залежно від наявності проявів нефропатії статистично вірогідно збільшується у хворих із 2 та 3 ступенем АГ із проявами нефропатії на 14,29% ( $p<0,001$ ) та на 15,22% ( $p<0,001$ ) стосовно хворих із 2 та 3 ступенем АГ без проявів нефропатії. Дані щодо збільшення показника  $A \max C$  свідчать про зниження пружно-еластичних властивостей мікросудин у хворих, яких обстежили на ГХ. Найбільшу ригідність мікросудинної стінки спостерігали саме серед хворих із проявами нефропатії.

Під час вивчення показника індексу ефективності мікроциркуляції (ІЕМ), котрий віддзеркалює баланс між функціонуванням активних і пасивних ритмік, виявили, що у хворих із наявністю нефропатії у зіставленні з хворими, в яких вона була відсутня, цей показник статистично вірогідно зменшувався серед хворих із 2 ступенем АГ на 27,75% ( $p<0,001$ ) та 3 – на 24,03% ( $p=0,002$ ). Динаміка показника ІЕМ демонструє, що у хворих на ГХ на тлі зниження функціонування активних механізмів контролю перфузії відбувається підвищення пасивних. Слід відзначити, що найбільший дисбаланс між активними та пасивними ритміками був наявний у хворих на ГХ із проявами нефропатії.

Під час оклюзійної проби досліджували показник резерву мікроциркуляторного кровотоку (РМК). Не виявили статистично вірогідної різниці при зіставленні показника РМК у жодній із груп, що досліджували. Однак останнє не означає, що РМК не зазнає змін.

Його зміни в одній і тій самій групі можуть мати різноспрямований характер. В одному випадку відбувається зменшення РМК, що можна пояснити функціонуванням гемомікроциркуляторної системи в умовах напруження та, як наслідок, компенсаторного залучення РМК для покриття перфузійних потреб. В іншому випадку відбувається збільшення РМК, але в цьому випадку збільшення є спрямованим на захист мікроциркуляторного русла, що функціонує в несприятливих умовах, та переведення його в неактивний стан, тобто в резерв для збереження, це є так звана функціональна рарефікація. І найскладніша ситуація на мікроциркуляторній арені – зниження РМК унаслідок його органічної рарефікації, тобто фізичного знищення під впливом несприятливих умов. Для розуміння цих змін необхідно розглянути показник РМК не ізольовано, а в комплексі з ПМ.

Базуючись на значеннях показника РМК і фонового ПМ, визначали ГТМ, що властиве для пацієнтів, яких обстежили. Зважаючи на відсутність нормативних показників для показника РМК і фонового ПМ, як нормативні прийняли верхню та нижню границю 95% довірчого інтервалу значень, котрі одержали у групі практично здорових осіб. Критерії нормоциркуляторного ГТМ – значення фонового ПМ у діапазоні від 17,71 пф. од. до 20,23 пф. од. та РМК – у діапазоні від 145,75% до 171,57%. Гіперемічний ГТМ діагностували при значенні ПМ більше ніж 20,33 пф. од. та РМК нижче ніж 145,75%. Спастичний ГТМ встановлювали при значенні ПМ менше ніж 17,71 пф. од. і РМК вище ніж 171,57%. Застійно-стазичний ГТМ визначали при значенні ПМ нижче ніж 17,71 пф. од. і РМК нижче ніж 145,75%.

Використовуючи критерії, що наведені вище, здійснювали аналіз розподілу ГТМ серед пацієнтів, яких обстежили (табл. 2).

Стосовно практично здорових осіб, в яких домінував нормоциркуляторний ГТМ, у хворих на ГХ із 2 та 3 ступенем АГ із проявами нефропатії частка хворих із нормоциркуляторним ГТМ статистично вірогідно зменшувалась до 9,68% ( $p<0,001$ ) та до 3,23% ( $p<0,001$ ) відповідно. Під час вивчення розподілу нормоциркуляторного ГТМ залежно від наявності проявів нефропатії у хворих на ГХ як із 2, так і з 3 ступенем АГ, що мали прояви нефропатії, зареєстрували щодо хворих без проявів нефропатії статистично вірогідно нижчу частоту виявлення нормоциркуляторного ГТМ 9,68% проти 35,48% ( $p=0,031$ ) та 3,23% проти 25,81% ( $p=0,026$ ) відповідно.

Статистично вірогідної різниці між частотою реєстрації гіперемічного ГТМ у групах із 2 ( $p=0,473$ ) та 3 ( $p=0,473$ ) ступенем із проявами нефропатії стосовно практично здорових осіб не виявили. Однак виявили статистично вірогідне збільшення частоти виявлення гіперемічного ГТМ із 9,68% до 41,94% ( $p=0,008$ ) у групі хворих без проявів нефропатії з 2 ступенем АГ щодо групи практично здорових осіб. Статистично вірогідної різниці під час аналізу частоти реєстрації гіперемічного ГТМ залежно від наявності нефропатії не виявили.

Розподіл гемодинамічних типів мікроциркуляції в пацієнтів

ГТМ	Кількість хворих із різними гемодинамічними типами мікроциркуляції та вірогідність різниці частоти реєстрації між групами				
	Практично здорові особи, n=31	ГХ II стадії, ступінь АГ 2, n=31	ГХ II стадії, ступінь АГ 3, n=31	ГХ II стадії, ступінь АГ 2 з нефропатією, n=31	ГХ II стадії, ступінь АГ 3 з нефропатією, n=31
Нормоциркуляторний	26	11 P <sub>1-2</sub> <0,001	8 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> =0,582	3 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> =0,031	1 P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>3-5</sub> =0,026 P <sub>4-5</sub> =0,612
Гіперемічний	3	13 P <sub>1-2</sub> =0,008	6 P <sub>1-3</sub> =0,473 P <sub>2-3</sub> =0,097	6 P <sub>1-4</sub> =0,473 P <sub>2-4</sub> =0,097	5 P <sub>1-5</sub> =0,473 P <sub>3-5</sub> =1,000 P <sub>4-5</sub> =1,000
Спастичний	2	5 P <sub>1-2</sub> =0,425	14 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,026	16 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> =0,007	11 P <sub>1-5</sub> =0,011 P <sub>3-5</sub> =0,605 P <sub>4-5</sub> =0,306
Застійно-стазичний	0	2 P <sub>1-2</sub> =0,492	3 P <sub>1-3</sub> =0,238 P <sub>2-3</sub> =1,000	6 P <sub>1-4</sub> =0,024 P <sub>2-4</sub> =0,255	14 P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>3-5</sub> =0,004 P <sub>4-5</sub> =0,056

Встановили статистично вірогідне збільшення частоти виявлення застійно-стазичного ГТМ у групах хворих із проявами нефропатії з 2 і 3 ступенем АГ до 19,35% (p=0,024) та до 45,16% (p<0,001) стосовно групи практично здорових осіб, в яких останній ГТМ не траплявся.

Аналіз залежно від наявності нефропатії не показав статистично вірогідної різниці (p=0,255) в частоті виявлення застійно-стазичного ГТМ у хворих із 2 ступенем АГ. Однак зафіксували статистично вірогідне збільшення частоти виявлення застійно-стазичного ГТМ з 9,68% до 45,16% (p=0,004) у хворих із 3 ступенем АГ із проявами нефропатії стосовно хворих із 3 ступенем АГ без проявів нефропатії.

Отже, для хворих на ГН на тлі різкого зменшення нормоциркуляторного ГТМ є характерним зростання частоти реєстрації спастичного та застійно-стазичного ГТМ, котрі характеризують найбільш серйозні порушення мікроциркуляторного кровоплину.

Застосовуючи метод логістичної регресії, здійснювали аналіз предикторних здатностей щодо появи гіпертензивної нефропатії серед показників, котрі характеризують мікроциркуляторну ланку системи кровообігу, а саме: ПМ, σ, Kv, A max E, A max H, A max M, A max D, A max C, IEM та РМК. Покроковим алгоритмом із моделі видалили всі незначущі показники. Це дало можливість виявити показники з найвищою предикторною цінністю. До моделі логістичної регресії увійшли показники A max E та A max C.

Побудована модель є статистично значущою, так,  $\chi^2=103,192$  (p<0,001), досягнуто рівень значущості критерію Хосмера-Лемешова (p=0,744). Використовуючи коефіцієнти регресії B, створили рівняння логістичної регресії:  $\beta= 51,69-83,13 \times A \max E-48,79 \times A \max C$ .

Імовірність наявності в конкретного хворого на ГХ нефропатії обчислювали за формулою:  $PRED1=1/(1 + EXP (-\beta))$ . Для обчислення ймовірності відсутності

нефропатії застосовували формулу:  $PRED2=1-PRED1$ .

З метою пошуку оптимального значення ймовірності, базуючись на якому можна використовувати цю модель логістичної регресії та передбачати наявність у хворого на ГХ нефропатії, побудували ROC-криву на базі значень заздалегідь розрахованих вірогідностей виникнення нефропатії в кожного пацієнта (рис. 1).

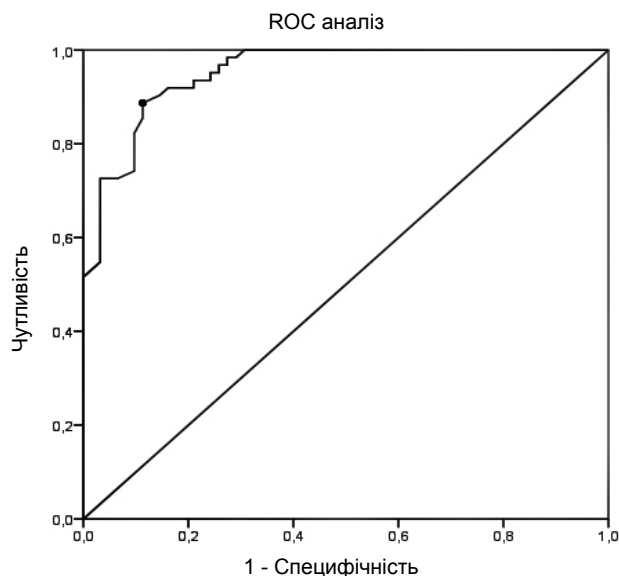


Рис. 1. – ROC-крива ймовірності виникнення нефропатії у хворих на ГХ за результатами моделі логістичної регресії, що побудована на показниках A max E та A max C.

Виявили, що ця модель логістичної регресії у хворих на ГХ може прогнозувати (AUC=0,952; 95% ДІ 0,899–0,983; p<0,001) наявність гіпертензивної нефропатії при оптимальній точці розподілу ймовірності >0,59 із чутливістю 88,71% (95% ДІ 78,1–95,3) та специфічністю 88,71% (95% ДІ 78,1–95,3) при величинах відношення правдоподібності позитивного й негативного результа-

тів, що дорівнюють 7,86 (95% ДІ 6,9–8,9) та 0,13 (95% ДІ 0,05–0,3) відповідно.

Для зазначеної оптимальної точки розподілу ймовірності  $>0,59$  позитивна прогностична цінність діагностичного результату у хворих на ГХ становила 88,7% (95% ДІ 78,1–95,3), а негативна прогностична цінність діагностичного результату – 88,7% (95% ДІ 78,1–95,3).

Після дослідження гемомікроциркуляторного русла у конкретного хворого методом ЛДФ отримуємо значення  $A_{max E}$  та  $A_{max C}$ , котрі можна підставити в наведене вище рівняння логістичної регресії та одержати значення  $\beta$ . Застосовуючи останнє, отримуємо можливість обчислити ймовірність (PRED1) наявності нефропатії та при перевищенні його значення 0,59 констатувати наявність у хворого на ГХ нефропатії.

Далі за допомогою ROC-аналізу окремо вивчали предикторну здатність кожного з компонентів, що увійшли до моделі логістичної регресії:  $A_{max E}$  та  $A_{max C}$ . ROC-криву показника  $A_{max E}$  наведено на *рисунку 2*, показника  $A_{max C}$  – на *рисунку 3*.

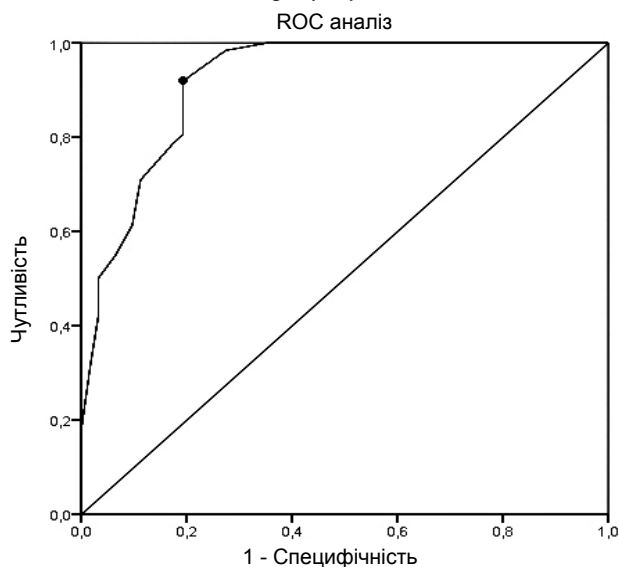


Рис. 2. – ROC-крива для показника  $A_{max E}$  у хворих на ГХ.

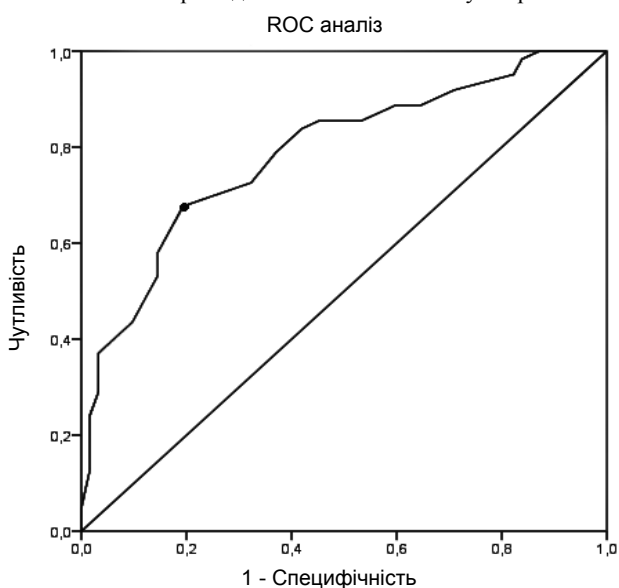


Рис. 3. – ROC-крива для показника  $A_{max C}$  у хворих на ГХ.

Показник  $A_{max E}$  у хворих на ГХ може бути предиктором (AUC=0,919; 95% ДІ 0,857–0,961;  $p<0,001$ ) наявності гіпертензивної нефропатії при оптимальній точці розподілу  $<0,36$  пф. од. із чутливістю 91,94% (95% ДІ 82,2–97,3) та специфічністю 80,65% (95% ДІ 68,6–89,6) при величинах відношення правдоподібності позитивного й негативного результатів, рівних 4,75 (95% ДІ 4,1–5,5) та 0,10 (95% ДІ 0,04–0,3) відповідно. Для зазначеної оптимальної точки розподілу  $<0,36$  пф. од. позитивна прогностична цінність діагностичного результату у хворих на ГХ, тобто ймовірність наявності нефропатії при значенні  $A_{max E}$  менше ніж 0,36 пф. од., становила 82,6% (95% ДІ 71,6–90,7).

Негативна прогностична цінність діагностичного результату у хворих на ГХ, тобто ймовірність відсутності нефропатії, при значенні  $A_{max E}$  більше 0,36 пф. од. становила 90,9% (95% ДІ 80,0–97,0). Відношення шансів – 47,500 (95% ДІ 15,650–144,170;  $p<0,001$ ), це свідчить, що шанс правильної діагностики нефропатії значно перевищує шанс її хибної діагностики при застосуванні зазначеного тесту, тобто випадків, коли маркер спрацював, значно більше, ніж випадків, коли маркер не спрацював.

Своєю чергою показник  $A_{max C}$  у хворих на ГХ є самостійним предиктором (AUC=0,788; 95% ДІ 0,706–0,856;  $p<0,001$ ) наявності гіпертензивної нефропатії при оптимальній точці розподілу  $>0,48$  пф. од. із чутливістю 64,74% (95% ДІ 54,7–79,1) і специфічністю 80,65% (95% ДІ 68,6–89,6) при величинах відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів, рівних 3,50 (95% ДІ 2,8–4,3) та 0,40 (95% ДІ 0,2–0,7) відповідно. Для зазначеної оптимальної точки розподілу  $>0,48$  пф. од. позитивна прогностична цінність діагностичного результату у хворих на ГХ становила 77,8% (95% ДІ 64,4–88,0), а негативна прогностична цінність – 71,4% (95% ДІ 59,4–81,6). Відношення шансів, котре становило 8,750 (95% ДІ 3,835–19,965;  $p<0,001$ ), свідчило на користь того, що шанс правильної діагностики нефропатії значно перевищує шанс хибної діагностики при застосуванні цього тесту.

Порівнюючи площу під ROC-кривими, встановили: площа під ROC-кривою ймовірності, котра обчислювалась на базі побудованої моделі логістичної регресії, була статистично вірогідно вища на 3,59% ( $p=0,030$ ) за площу під ROC-кривою показника  $A_{max E}$ , так, різниця між ними становила 0,033 (95% ДІ 0,003–0,063). Також площа під ROC-кривою ймовірності була статистично вірогідно вища на 20,81% ( $p<0,001$ ) за площу під ROC-кривою показника  $A_{max C}$  при різниці між їх площами 0,164 (95% ДІ 0,091–0,238). Своєю чергою площа під ROC-кривою показника  $A_{max E}$  була статистично вірогідно вища на 16,62% ( $p<0,001$ ) за площу під ROC-кривою показника  $A_{max C}$  при різниці між їхніми площами 0,131 (95% ДІ 0,078–0,185). Отже, зробили висновок, що найвищими предикторними здібностями щодо наявності нефропатії у хворих на ГХ серед показників, котрі характеризують гемомікроциркуляторне русло, володіє показник  $A_{max E}$ . Своєю чергою предикторні здатності показника  $A_{max C}$  у побудованій моделі логістичної регресії дещо підсилюють предикторні здатності показника  $A_{max E}$  та сумісно демонструють дещо вищу предикторну здатність ніж при ізольованому

використанні показника  $A \max E$ . Враховуючи, що розрахунок  $A \max E$  та  $A \max C$  здійснюється одночасно під час дослідження гемомікроциркуляторної системи методом ЛДФ та не потребує залучення для розрахунку кожного з них додаткової діагностичної апаратури та додаткового часу, є доцільним їх сумісне використання у вигляді побудованої моделі логістичної регресії.

#### Висновки

1. Для хворих на ГХ, що ускладнилася гіпертензивною нефропатією, є характерним зниження рівня тканинної перфузії та вірогідно суттєвіше зниження мінливості периферичного кровоплину.

2. У хворих на ГХ із проявами нефропатії виявили стосовно хворих без проявів нефропатії вірогідно більше виражені дисфункціональні порушення з боку мікросудинного ендотелію, суттєве підвищення нейрогенного тонуусу внаслідок значного посилення впливу з боку адренергічних волокон симпатичної нервової системи на гладком'язові клітини мікросудинного русла, а також вірогідно більш значне підвищення міогенного тонуусу, що проявляється у вигляді зростання периферичного

спротиву мікросудин.

3. Встановили, що у хворих із проявами нефропатії наявні вірогідно більш значні втрати пружно-еластичних властивостей мікросудин і є характерною наявністю більш виражених ознак застою крові в посткапілярному відділі мікросудинного русла у зіставленні з хворими зі збереженою функцією нирок. У хворих на ГХ із проявами нефропатії спостерігається погіршення ефективності перфузії.

4. Для хворих на ГХ із проявами нефропатії на тлі різкого зменшення нормоциркуляторного ГТМ є характерними зростання частоти реестрації спастичного та застійно-стазичного ГТМ, котрі характеризують найбільш серйозні порушення мікроциркуляторного кровотоку.

5. Застосовуючи метод логістичної регресії, встановили, що показники  $A \max E$  та  $A \max C$  серед показників, що характеризують мікросудинне русло, – це найбільш якісні незалежні предиктори наявності у хворих на ГХ гіпертензивної нефропатії, а отже є доцільним їх застосування в моделі побудованої логістичної регресії, враховуючи більш високу сумісну предикторну здатність, ніж при їх ізольованому використанні.

#### Список літератури

1. Сиротин Б.З. Мікроциркуляція при серцево-сосудистих захворюваннях : монографія / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецький. – Хабаровск : Издательство ДВГМУ, 2008. – 150 с.
2. Чернух А.М. Мікроциркуляція / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – М. : Медицина, 1984. – 432 с.
3. Мікроциркуляція в кардиології / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.В. Бранько и др. ; под ред. В.И. Маколкина. – М. : Визарт, 2004. – 135 с.
4. Microvascular dysfunction : a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome / E.H. Serné, R.T. de Jongh, E.C. Eringa // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – №1. – P. 204–211.
5. Белоглазова И.П. Патогенетические основы кардиоренального синдрома / И.П. Белоглазова, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина // *Терапевтический архив*. – 2012. – №9. – С. 97–103.
6. Нанчикеева М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : спец. 05.02.08 “Внутренние болезни” / М.Л. Нанчикеева. – М., 2010. – 43 с.
7. Дзяк Г.В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г.В. Дзяк, П.А. Каплан // *Почки*. – 2012. – №1. – С. 9–18.
8. Крутиков Е.С. Нефропатия у больных артериальной гипертензией, современный взгляд на проблему / Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова, А.В. Филиппов // *Таврический медицинский вестник*. – 2012. – Т. 15. – №2. – Ч. 3(58). – С. 310–314.
9. Sirotin, B. Z., & Zhmereneckij, K. V. (2008) *Mikrocirkulyaciya pri serdechno-sosudistykh zabolovaniyakh [Microcirculation in cardiovascular diseases]*. Habarovsk. [in Russian].
10. Chernukh, A. M., Aleksandrov, P. N., & Alekseev, O. V. (1984) *Mikrocirkulyaciya [Microcirculation]*. Moskva: Medicina. [in Russian].
11. Makolkin, V. I., Podzolkov, V. I., & Bran'ko, V. V. (2004) *Mikrocirkulyaciya v kardiologii [Microcirculation in cardiology]*. V. I. Makolkin (ed). Moskva: Vizart. [in Russian].
12. Serné, E. H., de Jongh, R. T., Eringa, E. C., IJzerman, R. G., Stehouwer, C. D. (2007) Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*, 50(1), 204–211. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089680.
13. Beloglazova, I. P., Mogutova, P. A., & Poteshkina, N. G. (2012) Patogeneticheskie osnovy kardiorenal'nogo sindroma [The pathogenetic bases of cardiorenal syndrome]. *Terapevticheskij arkhiv*, 9, 97–103. [in Russian].
14. Nanchikeeva, M. L. (2010) *Rannyya stadiya porazheniya почек u bol'nykh gipertonicheskoy bolezni'yu: klinicheskoe znachenie, principy profilaktiki (Avtoref. dis... dokt. med. nauk)* [Early stage renal disease in hypertensive patients: clinical significance, principles of prevention Dr. med. sci. diss.]. Moscow [in Russian].
15. Dzyak, G. V., & Kaplan, P. A. (2012) Kardiorenal'nyj sindrom: patofiziologiya, verifikaciya, podkhody k lecheniyu [Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology, Verification, Approaches to Treatment]. *Pochki*, 1, 9–18. [in Ukrainian].
16. Krutikov, E. S., Chistyakova, S. I., & Filippov, A. V. (2012) Nefropatiya u bol'nykh arterial'noj gipertenziej, sovremennyj vzglyad na problemu [Nephropathy in patients with hypertension, the modern approach to the problem], 15(2), 3(58), 310–314. [in Ukrainian].

#### References

#### Відомості про авторів:

Фуштей І. М., д. мед. н., професор, проректор з наукової роботи, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Токаренко О. О., асистент каф. терапії фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: O.O.Tokarenko@gmail.com.

#### Сведения об авторах:

Фуштей И. М., д. мед. н., профессор, проректор по научной работе, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Токаренко А. А., ассистент каф. терапии физиотерапии, курортологии и профпатологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: O.O.Tokarenko@gmail.com.

#### Information about the authors:

Fushytey I. M., MD, PhD, DSci., Professor. Pro-Rector for Scientific Work of the SI “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate Education of Health Ministry of Ukraine”.

Tokarenko O. O., Assistant, Chair of Therapy, Physiotherapy, Resort Therapy and Professional Pathology of the SI “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate education of Health Ministry of Ukraine”, E-mail: O.O.Tokarenko@gmail.com.