

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н. Федосеев¹, А.С. Ваулина², В.В. Смирнов¹, К.В. Овсянников³

¹*Кафедра внутренних болезней ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства России*

²*ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России*

³*Кафедра госпитальной терапии № 1 факультета последипломного образования
Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова Минздрава России*

Обсуждается проблема развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и возможности ее коррекции экстракорпоральными и медикаментозными методами.

В исследовании участвовало 60 пациентов с хронической болезнью почек V стадии по K/DOQI, которым была проведена оценка сосудодвигательной функции эндотелия в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином, с одновременным определением концентрации эндотелина-1.

Исследование подтвердило выраженные изменения показателей вазодилатирующей активности сосудистой стенки и повышение уровня эндотелина-1 у пациентов данной группы. Эффективным методом коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью явилось раннее начало заместительной почечной терапии в сочетании с фармакотерапией препаратами из группы ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, хроническая почечная недостаточность.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TERMINAL RENAL INSUFFICIENCY

A.N. Fedoseev, A.S. Vaulina, V.V. Smirnov, K.V. Ovsyannikov

The problem of development of endothelial dysfunction in patients with end-stage renal failure and possibilities of its correction in extracorporeal and medical methods is discussed.

In research took part 60 patients with chronic kidney disease stage V by K/DOQI, which was evaluated vasomotor endothelial function in samples with reactive hyperemia and nitroglycerin, with simultaneous detection of the concentration of endothelin-1. The study confirmed the expressed changes of indicators vasodilating activity of the vascular wall and raising of endothelin-1 level in patients of this group. Effective method of correction of endothelial dysfunction in patients with terminal renal insufficiency was early initiation of haemodialysis therapy in combination with ACE inhibitors pharmacotherapy.

Key words: endothelial dysfunction, endothelin-1, chronic renal failure.

Несмотря на успехи последних лет в области изучения и поисков эффективных путей лечения, хроническая почечная недостаточность (ХПН) по-прежнему остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний. Так, ежегодно отмечается неуклонный рост числа лиц с хронической болезнью почек (ХБП), который приобрел характер эпидемии [1, 2].

Признаки эндотелиальной дисфункции связаны с прогрессирующим падением функции почек и развитием склероза, являясь фактором неблагоприятного прогноза ХБП [3]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) служит одним из ранних маркеров и является важным патогенетическим звеном в прогрессировании ХБП, суть которой заключается в нарушении баланса между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие, и факторами, повреждающими стенку сосудов [4]. Таким образом, наличие и усугубление эндотелиальной дисфункции, накопление уремических токсинов, оксидативный стресс, дислипидемия с цитотоксическими липопротеидами, конкурирующая ингибиция эндотелиального NO, повышенная продукция асимметричного диметиларгинина (АОМА), гипертензия являются причиной большого числа кардиальных осложнений у пациентов с ХБП [5]. Так, кардиоваскулярная патология – ведущая причина смертности пациентов, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом, а также пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью. Клинические исследования показали, что в структуре «коронарной» смертности 30-50% приходится на больных с ХБП.

Среди препаратов для фармакологической коррекции ЭД особое место занимают средства, оказывающие влияние на активность РААС (препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к АТ II (БРА). Вазодилаторные эффекты иАПФ можно объяснить эндотелий-зависимыми реакциями, связанными со свойствами предотвращать расщепление брадикинина. Последний является мощным стимулятором высвобождения таких расслабляющих факторов, как NO, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации, простагландин. Другой механизм действия иАПФ на эндотелиальную функцию связан с блокадой образования АТ II-индуктора оксидативного стресса.

Механизмы действия АТ II на продукцию супероксиданиона связаны со стимуляцией НАДФН/НАДН оксид азота [6, 7].

Однако использование данных групп медикаментозных препаратов ограничено показателем фильтрационной функции почек и не применяется у больных уже на IV стадии ХБП в связи с высоким риском гиперкалиемии и прогрессивного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Среди факторов, способствующих получению ангиопротективного эффекта у пациентов с терминальной ХПН, можно рассматривать более ранние сроки начала заместительной почечной терапии у данных пациентов и комбинированное применение адекватной дозы гемодиализа и медикаментозной терапии.

Целью исследования была оценка эффективности раннего начала лечения гемодиализом пациентов с терминальной ХПН для восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации и целесообразности комбинированного лечения, включающего препараты из группы иАПФ.

Материалы и методы. В исследование включены 60 человек в возрасте $57,8 \pm 12$ лет с терминальной стадией почечной недостаточности. Все пациенты имели первично-хроническую форму течения болезни вне обострения основного заболевания. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия 2-3 степени.

Все обследованные были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения: первую группу (20 человек) составили пациенты с показателями скорости фильтрации почек по MDRD 15-10 мл/мин/1,73 м², получавшие заместительную почечную терапию методом гемодиализа, вторую группу (20 человек) составили пациенты с показателями скорости фильтрации почек по MDRD 15-10 мл/мин/1,73 м², получавшие заместительную почечную терапию методом гемодиализа и медикаментозную терапию препаратами из группы иАПФ, третью группу контроля (20 человек) составили пациенты с показателями скорости фильтрации почек по MDRD 15-12 мл/мин/1,73 м², получавшие консервативную нефропротективную терапию по общепринятой схеме.

Пациенты получали бикарбонатный гемодиализ на аппаратах INNOVA по стандартной схеме 12 часов в неделю с показателем КТ/V не менее 1,2; сосудистый доступ осуществлялся через артерио-венозную фистулу.

Всем пациентам проводился стандартный комплекс клиничко-лабораторных исследований. Функциональное состояние почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD.

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином, на аппарате VOLUSON 730. Нормальной реакцией плечевой артерии (ПА) считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более, на фоне приема нитроглицерина – на 17-19% и более от исходного ее диаметра. Концентрацию эндотелина-1 (Et-1) определяли методом ИФА в сыворотке крови, с использованием набора Endothelin (1-21), "Biomedica Gruppe".

Анализ эффективности терапии проводился по следующим временным точкам: до начала лечения, на 30-й день и 3-й месяц лечения.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы STATISTICA 6.0 с применением общепризнанных параметрических и непараметрических методов, с использованием корреляционного анализа по Спирману, критерию Уилкоксона для парных сравнений. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При поступлении в стационар у всех исследуемых пациентов имелось нарушение как эндотелий-зависимой функции вазодилатации (ЭЗВД = $5 \pm 2,1\%$), так и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД = $12 \pm 1,49\%$), при этом у 25% пациентов отмечалась парадоксальная реакция в виде вазоконстрикции в пробе с реактивной гиперемией. Показатель уровня эндотелина-1 (Et-1) до начала лечения составил $3,6 \pm 0,8$ фмоль/мл (норма 0,1-1 фмоль/мл). Таким образом, эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым фактором прогрессирования почечной недостаточности [8, 9].

У пациентов первой и второй групп, которым было начато лечение гемодиализом, отмечено улучшение функции сосудистого эндотелия, что подтверждается результатами ультразвукового исследования в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином. В 1-й и во 2-й группе пациентов на 30-ый день был отмечен прирост ЭЗВД на 18,5% и 23,7% соответственно ($p < 0,05$). С 3-го месяца фиксировался достоверный прирост ЭНЗВД на 16,8% и 20,1% соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов во

второй группе на фоне применения фармакотерапии препаратами из группы иАПФ, отмечалось дальнейшее улучшение показателей функциональной активности сосудистого эндотелия, прирост ЭЗВД на 38,4% от исходного показателя к третьему месяцу исследования ($p < 0,05$). При этом у пациентов второй группы на фоне проводимого лечения не отмечались случаи парадоксальной вазоконстрикции (рис.).

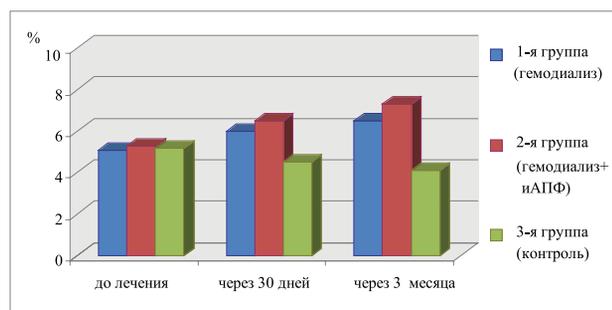


Рис. Динамика показателя ЭЗВД (%) у пациентов с терминальной ХПН на фоне терапии

В контрольной группе выявлено прогрессивное снижение показателя ЭЗВД еще на 13% к концу первого месяца и на 20% – к концу 3-го месяца.

Et-1 является основным компонентом прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи оценка содержания плазменного эндотелина может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития коронарных заболеваний. Определение содержания Et-1 у пациентов в первой группе показало снижение его содержания в сыворотке крови к третьему месяцу на 8,8% ($p < 0,01$). Эффективное влияние на эндотелиальную дисфункцию комплексной терапии с ранним началом заместительной почечной терапии гемодиализом и применением иАПФ подтверждено достоверным снижением уровня Et-1, более чем на $1/3$, в плазме крови больных ($p < 0,05$). При этом у пациентов в контрольной группе отмечен достоверный рост уровня Et-1 более чем на 25% ($p < 0,05$), что характеризует неуклонное прогрессирование дисфункции эндотелия в условиях сохраняющейся уремии у пациентов с терминальной ХПН (табл.).

Участие эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ХБП также связано с нарушением баланса в системе гемостатического гомеостаза. Так, повреждение эндотелия клу-

Таблица

Показатели уровня эндотелина-1 (Et-1) у пациентов с терминальной ХПН на фоне консервативной терапии и лечения гемодиализом (Ме (Q25; Q75))

Et-1 фмоль/мл	1-я группа	2-я группа	3-я группа
до лечения	3,95 (2,89; 4,39)	4,01 (3,12; 4,38)	3,89 (2,96; 4,33)
через 30 дней	3,14 (2,84; 3,61)	2,75 (2,39; 3,38)	4,21 (3,43; 4,59)
через 3 мес.	2,52 (1,98; 2,84) *	2,26 (1,71; 2,61)*	4,82 (3,58; 5,09) *

Примечание: * – $p < 0,05$.

бочков предрасполагает к активации тромбоцитов и системы коагуляции, что занимает центральное место во внутрисосудистом тромбообразовании [11].

При контроле показателей коагулограммы у пациентов 1-ой и 2-ой групп выявлено достоверное снижение агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ на 32% и снижение фибриногена – на 15%, по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,05$). Данные изменения характеризуют положительные сдвиги гемостатического гемостаза у пациентов на программном гемодиализе за счет применения системной гепаринизации во время проведения процедуры.

Несмотря на комбинированную четырехкомпонентную гипотензивную схему лечения пациентов контрольной группы, только у пациентов в 1-й и 2-й группах удалось достичь стабилизация как систолического ($137,0 \pm 2,9$ и $131,7 \pm 2,7$ мм рт. ст.), так и диастолического ($84,5 \pm 2,7$ и $81,6 \pm 2,9$ мм рт. ст.) артериального давления к концу первого месяца исследования ($p < 0,05$). Полученный гипотензивный эффект экстракорпорального метода обусловлен проводимой ультрафильтрацией и профилированием натрия во время процедуры.

В группе сравнения у пациентов с терминальной ХПН, получавших только консервативную терапию, достичь снижения артериального давления до целевых значений на фоне

комбинированной гипотензивной терапии удалось лишь у 5 пациентов.

Наше исследование подтверждает, что у пациентов с терминальной ХПН в контрольной группе усугубление ЭД обусловлено накоплением уремических токсинов, оксидантным стрессом, дислипидемией, гипергомоцистеинемией, нарушением системного гемостаза, активацией цитокинов, аккумуляцией асимметричного диметиларгенин-блокатора eNOS и артериальной гипертензией [11, 12].

Заключение

Таким образом, у больных с терминальной стадией почечной недостаточности имеются нарушения вазорегулирующей функции, характеризующейся нарушением как ЭЗВД так и ЭНЗВД, при этом в 25% случаев выявляется парадоксальная вазоконстрикция на стимул. Уровень эндотелина-1 в данной группе больных превышает норму более чем в три раза. Более раннее начало заместительной почечной терапии у пациентов с показателями СКФ по MDRD 15-12 мл/мин/1,73 м² способствует коррекции ЭЗВД, ЭНЗВД и снижает уровень эндотелина-1, а также позволяет скорректировать уровень артериального давления у исследуемых пациентов. При этом наиболее значимый эффект выявляется в группе пациентов, получающих комбинированную терапию с использованием препаратов иАПФ.

Литература

1. Coresh J., Stevens L.A., Levey A.S. Chronic kidney disease is common: what do we do next? // *Nephrol*

Dial Transplant 2008; 23(4): 1122-5.

2. Kopyt N.P. Chronic kidney disease: the new silent killer // *J Am Osteopath Assoc* 2006;106 (3): 133-6.

3. Pollak V.E., Kant K.S., Hariharan S. Diffuse and focal proliferative lupus nephritis: treatment approaches and results. *Nephron* 1991; 59(2):177-93.

4. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей // *Рос Педиатр Журн.* 2009, № 2. С 34-38.

5. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilatation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease // *Kidney Int Suppl.* 2003; 84: S50-3.

6. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. // *Патол физиол и эксперимент тер.* 2005. № 4. С. 5-9.

7. Bernstein K.E., Sayeski P.P., Doan T. Signal transduction pathways of angiotensin II in the kidney. The renin-angiotensin system and progression of renal diseases. Ed. By G. Wolf// *Karger.* 2001. P. 16-33.

8. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., и

др. Влияние терапии фенофибратом на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // *Тер архив.* 2002. Т. 74, №1. С. 43 - 47.

9. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Апиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // *Тер архив.* 1998. №4 С. 15-19.

10. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия// *Кардиология.* 2005. № 12. С. 62-70.

11. Кудряшова О.В., Затеищикова Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гомеостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеро-склероза и его осложнений // *Кардиология.* 2000. № 8. С. 65-70.

12. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // *Кардиология.* 2001. № 2. С. 50-58.

Информация об авторах:

Федосеев Анатолий Николаевич – заведующий отделением гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, д.м.н.
Тел.: +7 (495) 344-36-14

Смирнов Владимир Вячеславович – заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, д.м.н., профессор.
Тел.: +7 (495) 344-36-13

Ваулина Алина Сергеевна – врач отделения гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: 495) 344-36-14, e-mail: alishka0110@rambler.ru

Овсянников Константин Валерьевич – профессор кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 344-65-41