

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОСОРБЦИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А.Н. Федосеев¹, А.С. Кудрякова¹, В.В. Смирнов¹, Т.А. Крутова¹, К.В. Овсянников²

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, кафедра внутренних болезней ФГБОУ ДПО института повышения квалификации ФМБА России, Москва

²Кафедра терапии № 2 факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета.

Изучали воздействие плазмасорбции (ПС) на вазодилатирующую активность сосудистой стенки у 85 больных на I-IV стадии хронической болезни почек (ХБП), в сравнении с терапией препаратами из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Исследование подтвердило эффективность плазмасорбции в нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации в 74% случаев и в снижении эндотелина-1 на $59\pm 7,9\%$ к концу первого месяца, тогда как медикаментозная терапия производила сопоставимый положительный эффект только к 6-му месяцу наблюдения. Нормализация функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне терапии ПС достоверно улучшает функциональное состояние почек, снижает уровень суточной протеинурии ($p<0,05$) и увеличивает скорость клубочковой фильтрации через год на $7,6\pm 1,5$ мл/мин и $2,2\pm 0,6$ мл/мин, у пациентов с ХБП I-II ст. и III-IV ст. соответственно.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, плазмасорбция.

EFFICIENCY OF PLASMASORBITION IN PATIENTS WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Fedosseev A.N., Kudriakova A.S., Smirnov V.V., Krutova T.A., Ovsiannikov K.V.

The influence of plasmatorbition on vasodilatation activity of blood vessels in 85 patients with chronic kidney disease compared with therapy by inhibitors of angiotensin-converting enzyme was studied. It is proved the efficiency of plasmatorbition on normalization of endothelinum-dependent vasodilatation in 74% patients and by lowering concentration of endothelinum-1 on $59\pm 7,9\%$ by the end of first month of trial. We noticed that therapy with inhibitors of angiotensin-converting enzyme allowed to reach that level of endothelinum-1 only by the 6th month of trial. Normalization of endothelium functions can afford to decrease the level of daily proteinuria ($p<0,05$) and to increase the speed of glomerular filtration within 1 year by $7,6\pm 1,5$ ml/min in patients with I-II stage of chronic kidney disease and by $2,2\pm 0,6$ ml/min in patients with III-IV stage of chronic kidney disease .

Key words: endothelial dysfunction, chronic kidney disease, plasmatorbition.

В настоящее время доказана важная роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в прогрессировании хронических заболеваний почек (ХБП) [1, 2]. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма [3], что приводит к прогрессирующей утрате почечных функций [4]. Поэтому воздействие на подвергающийся стрессу эндотелий и/или стимуляция ангиогенеза могут способствовать сохранению функции почек, причем независимо от других факторов, препятствующих прогрессированию почечной недостаточности, и снизить риск кардиоваскулярных осложнений в данной группе пациентов [5]. На сегодняшний день наиболее эффективными средствами терапии ЭД считаются препараты иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [6]. Однако имеются противоречивые данные о скорости наступления эффективного влияния на вазодилатирующую активность эндотелия данной группы препаратов [7]. С целью достижения более выраженного ангиопротективного эффекта в ранние сроки возможно применение современных эфферентных методов лечения [8]. Определено положительное влияние данных методов на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС, дисциркуляторной энцефалопатией и с болезнями накопления. Данный эффект обеспечивается за счет уменьшения концентрации в плазме крови вазоактивных пептидов, холестерина, ЛПНП и токсических продуктов, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции, а также нормализации агрегационных свойств тромбоцитов [9]. Наиболее перспективным методом является плазмасорбция (ПС), которая сочетает эффекты гемосорбции и плазмафереза при отсутствии отрицательного влияния на гемодинамику и травматизацию форменных элементов крови.

Целью исследования была оценка эффективности ПС для восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации у больных на разных стадиях хронической болезни почек.

Материалы и методы. В исследование были включены 85 пациентов в возрасте $51,6 \pm 3,1$ лет с хронической болезнью почек I-IV стадий (ХБП). Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 25 лет и в среднем составляла $10,2 \pm 1,5$ лет. Все пациенты имели первично-хроническую форму течения болезни вне обострения основного заболевания; 85,8% па-

циентов страдали артериальной гипертензией 1-3 степени.

Все обследованные были разделены на 4 группы, в зависимости от стадии ХБП: первую и вторую группы (сравнения) составили пациенты, получавшие стандартную нефропротективную терапию (НПТ) препаратами из группы ингибиторов иАПФ – 23 пациента с ХБП I-II ст. (1 гр.) и 25 пациентов с ХБП III-IV ст. (2 гр.); в третью и четвертую группы вошли больные, которым к стандартной нефропротективной терапии был добавлен курс плазмасорбции (НПТ+ПС) – 10 пациентов с ХБП I-II ст. (3 гр.) и 27 пациентов с ХБП III-IV ст. (4 гр.). Курс экстракорпоральной гемокоррекции заключался в проведении трех сеансов плазмасорбции (ПС), с использованием углеродного сорбента ФАС, НПО «Неорганика», с интервалом в 2-3 дня, продолжительностью 1,5-2 часа.

Всем пациентам проводили комплекс клинико-лабораторных обследований с определением концентрации в плазме общего белка, холестерина (ХС), триглицеридов, фибриногена, а также АДФ-агрегации тромбоцитов. Функциональное состояние почек оценивали по величине 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 диаметра. У больных определяли концентрацию эндотелина-1 (Et-1) методом ИФА в сыворотке крови, при помощи набор Endothelin (1-21), "Biomedica Gruppe".

Анализ течения заболевания проводили по следующим временным точкам: до начала лечения, на 10-й, 30-й день, 3-й, 6-й и 12-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 пациентов с ХБП I-II ст. в

27,3% случаев, и у пациентов с ХБП III-IV ст. – в 96,1% имели место нарушения эндотелий-зависимой функции сосудистого эндотелия (ЭЗВД), коррелирующее со снижением скорости клубочковой фильтрации ($r = 0,72$; $p < 0,0001$). Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) при ХБП I-II ст. не выявлялось, а при ХБП III-IV ст. их доля составила 59,6%. (Рис.1). Таким образом, эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым фактором прогрессирования ХБП [10, 11].

На фоне курса ПС улучшалась функция сосудистого эндотелия, что подтверждается результатами исследования ЭЗВД. Как в группе пациентов с ХБП I-II ст., так и в группе с ХБП III-IV ст. уже на 10-ый день был отмечен прирост ЭЗВД на 25,5% и 45% соответственно, а с 30-го дня фиксировался достоверный прирост ЭНЗВД ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдался отсроченный на 3 месяца постсорбционный эффект, проявляющийся в дальнейшем улуч-

шении функции сосудистого эндотелия. После плазмасорбции отмечен длительный и стойкий положительный эффект: так, через 12 месяцев от начала лечения у всех пациентов зафиксировано достоверное увеличение показателей ЭЗВД и ЭНЗВД по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). У всех пациентов с ХБП I-II и III ст. удалось достичь нормализации показателей вазодилатации. В группе пациентов с ХБП IV ст. только у 19,2% обследуемых к концу наблюдения ЭЗВД не превышала 10%, но патологических реакций в виде вазоконстрикции или отсутствия реакции сосудистой стенки на стимул не отмечалось. При этом у пациентов с ХБП I-II ст. эффективное влияние нефропротективной терапии на ЭЗВД сопоставимо с влиянием ПС только через 6 месяцев, а у пациентов с ХБП III-IV ст. выявлена достоверно большая эффективность коррекции ЭЗВД на фоне комплексной терапии в течение всего периода наблюдения (Рис. 2).

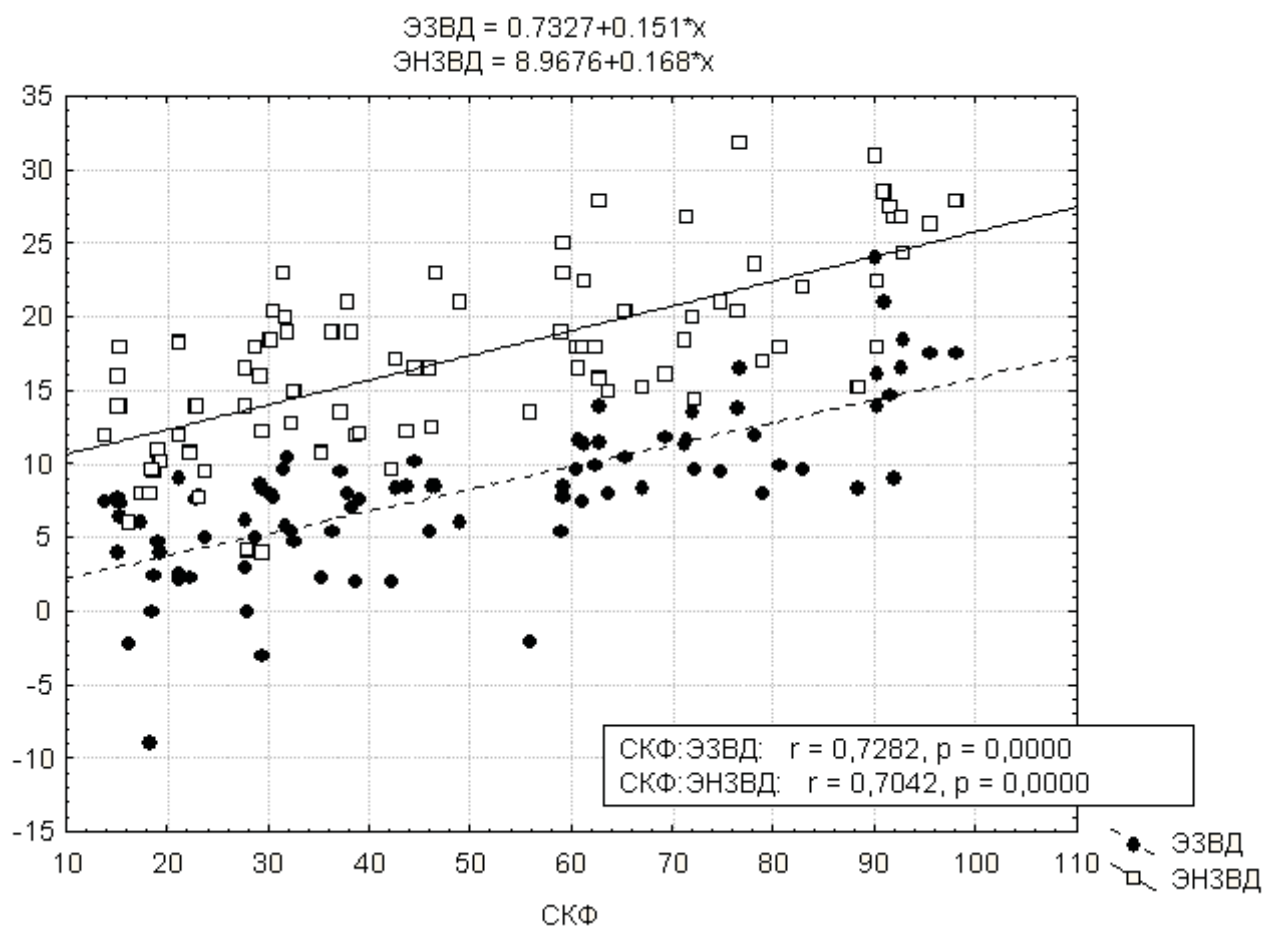


Рис. 1.
Корреляционная связь между показателями вазодилатации эндотелия и СКФ.

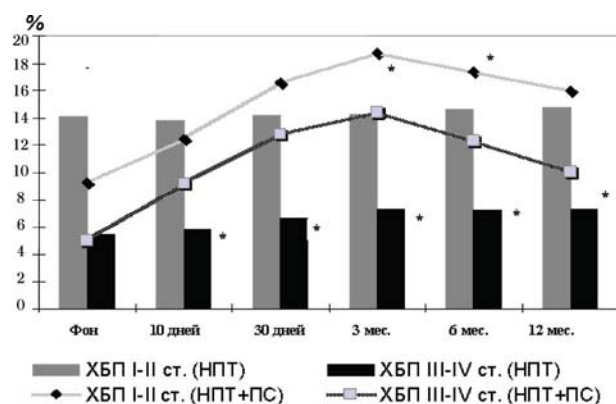


Рис. 2. Динамика ЭЗВД (%) на фоне нефропротективной (НПТ) и комплексной терапии (НПТ+ПС) у больных с ХБП I-II и ХБП III-IV ст.

Определение содержания Et-1 на разных стадиях заболевания почек показало повышение его уровня в сыворотке крови больных по мере снижения скорости клубочковой фильтрации ($r=-0,7$; $p<0,0001$), нараставшее параллельно тяжести АГ ($r=0,55$; $p<0,0001$). Et-1, вызывая активацию макрофагов, цитокинов и факторов роста, способен стимулировать фиброгенез почечной ткани [12]. В этой связи оценка содержания плазменного эндотелина может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска прогрессирования гломерулосклероза.

Эффективное влияние на эндотелиальную дисфункцию комплексной терапии с курсом ПС подтверждено достоверным снижением уровня Et-1, более чем на $1/3$, в плазме крови больных всех стадий ХБП ($p<0,05$). В то же время, на фоне медикаментозной терапии иАПФ только у части пациентов на начальных стадиях заболевания почек выявлена нормализация Et-1, у пациентов с ХБП III ст. основное действие заключалось в предотвращении прогрессирующего повышения данного вазоактивного пептида в плазме крови, а при снижении СКФ менее 30 мл/мин достоверно значимого положительного эффекта не получено. (Табл.)

Участие эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ХБП также связано с нарушением баланса в системе гемостаза. Так повреждение эндотелия клубочков предрасполагает к активации тромбоцитов и системы коагуляции, что занимает центральное место во внутрисосудистом тромбообразовании, приводит к коллапсу капилляров и развитию гломерулосклероза [13].

Достоверное увеличение агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ на 10% выявлено

у пациентов с ХБП III-IV ст., по сравнению с пациентами с более сохранной функцией почек ($p<0,05$). Данные показатели, являющиеся отражением функционального состояния эндотелия, характеризующие его протромбиновую и антиагрегантную активность, также подтверждают прогрессирование ЭД по мере утраты почечной функции.

На фоне ПС в группах с ХБП I-II и III-IV ст. АДФ-агрегация тромбоцитов уменьшилась на 7,7% и 10,8%, соответственно ($p<0,05$). Снижение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов после сеансов ПС связано с удалением плазменных факторов свертывания крови и части наиболее активных тромбоцитов в экстракорпоральном контуре [9]. Также на фоне ПС в группах с ХБП I-II и III-IV ст. отмечено селективное удаление из плазмы крупномолекулярных белков, в том числе и фибриногена, на 30% и 20%, соответственно. Использование методов фармакологической терапии у больных из групп сравнения не позволило к концу первого месяца снизить уровень фибриногемии и агрегации тромбоцитов до уровня, достигаемого после ПС.

У всех обследуемых на фоне курса ПС уже с 10-го дня отмечено стойкое снижение уровня суточной протеинурии ($p<0,05$), значительно опережающее эффект от стандартной медикаментозной терапии иАПФ.

После проведения курса ПС у больных была отмечена стабилизация как систолического ($128,0\pm 1,9$ и $130,7\pm 2,5$ мм рт. ст.), так и диастолического ($81,5\pm 2,7$ и $79,6\pm 2,9$ мм рт. ст.) артериального давления к концу первого месяца исследования в группах пациентов с ХБП I-II и III-IV ст., соответственно ($p<0,05$). В группах сравнения у пациентов с ХБП I-II и III-IV ст., получавших только медикаментозную терапию, снижение артериальной гипертензии было менее значительным (систолического артериального давления – $129,3\pm 7,3$ и $137,0\pm 3,9$ и диастолического – $80,2\pm 4,5$ и $82,1\pm 3,04$ мм рт. ст.).

Полученный гипотензивный эффект сорбционных методов обусловлен влиянием на концентрацию некоторых гормонов (альдостерон, антидиуретический гормон), имеющих отношение к регуляции АД и скорости выведения натрия и воды почками. Кроме того, сорбционные методы обеспечивают снижение рефрактерности к проводимой лекарственной терапии [8].

У больных во всех группах исходно определялась гиперлипидемия. После курса ПС у па-

Таблица

Показатели уровня эндотелина-1 (Et-1) на фоне нефропротективной терапии (НПТ) и комплексной терапии с курсом плазмосорбции (НПТ+ПС) у больных с ХБП I-II и ХБП III-IV ст. (Ме (Q25; Q75))

Et-1 фмоль/мл	ХБП I-II НПТ	ХБП I-II НПТ+ПС	ХБП III-IV НПТ	ХБП III-IV НПТ+ПС
до лечения	0,9 (0,84; 1,06)	1,22 (1,19; 1,36)**	2,3 (1,6; 3,4)	2,45 (2; 3,1)
через 30 дней	0,94 (0,84; 1,03)	0,86 (0,84; 0,98)	2,15 (1,7; 3,8)	1,14 (1; 1,65)**
через 12 мес	0,92 (0,86; 1,18)	0,86 (0,78; 0,98)*	2,9 (1,4; 4,4)	1,3 (1,05; 1,65)**

циентов с ХБП I-II и III-IV ст. происходило снижение общего ХС на 10-й день терапии. К 3-му месяцу наблюдения уровень ХС в группах снизился на 10,8% и 13%, соответственно, в сравнении с группами, получавшими нефропротективную терапию ($p < 0,05$). Аналогичные изменения происходили с концентрацией триглицеридов в плазме крови, тогда как в группах сравнения достоверных изменений данных показателей не отмечалось.

Выявленный постсорбционный эффект, заключающийся в дальнейшем регрессе концентрации ХС плазмы крови в достаточно отдаленном периоде после курсового лечения ПС, свидетельствует о том, что его влияние не ограничивается только механическим удалением липидов, но и способствует активации катаболизма липидов в организме [8].

Нормализация показателей липидного обмена, агрегации тромбоцитов, фибриногемии и функциональной активности сосудистого эндотелия на фоне достижения целевого значения артериального давления способствовало улучшению функционального состояния почечной ткани у пациентов на всех стадиях

ХБП. Подтверждением этого являются увеличение СКФ у пациентов с ХБП I-II ст. на $7,6 \pm 1,5$ мл/мин и с ХБП III-IV ст. – на $2,2 \pm 0,6$ мл/мин от исходного значения.

Заключение

Таким образом, у больных с ХБП уже на ранних стадиях заболевания в 27,3% случаев выявлено нарушение ЭЗВД и повышение уровня эндотелина-1 на $24,4 \pm 9,7\%$ от нормы. По мере снижения клубочковой фильтрации отмечено дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции и повышение эндотелина-1. Применение плазмосорбции способствует коррекции ЭЗВД и снижает уровень эндотелина-1 у пациентов на всех стадиях ХБП. Плазмосорбция эффективна для быстрой коррекции гиперхолестеринемии, гиперфибриногемии и нормализации агрегации тромбоцитов, а также способствует стабилизации артериального давления на целевых значениях. Полученный терапевтический эффект приводит к снижению уровня суточной протеинурии и увеличивает скорость клубочковой фильтрации у пациентов на всех стадиях ХБП.

Литература

1. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Плиева О.К., Козловская Л.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее кор-

рекции // Тер архив. 2005. №6. С. 92-96.

2. 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.

3. Endermann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // J Am Soc Nephrol. 2004;15: 1983-192.
4. Сивцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. №1. С. 47-52.
5. Меншутина М.А., И.Ю.Панина, А.В.Смирнов, и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической болезнью почек// Нефрол. 2004. Т. 3. № 2. С. 48-54.
6. Cosenzy A. The antagonists of endothelin receptors: results and perspectives// Curr Pharmac Ann. 2005;1:93-108.
7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности// Кардиоваск терап и профилактика. 2003. № 2. С. 79-90.
8. Гуревич К.Я. Костюченко А.Л. Концепция клиники экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. 2005. Т.1. №1. С.8-13.
9. Андожская Ю.С. Коррекция микроциркуляции у больных с атеросклеротическим поражением различных сосудов эфферентными методами лечения//Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. № 6. С.64-67.
10. Coresh J., Stevens L., Levey A.S. Chronic kidney disease is common: what do we do next?// NDT. 2008; 23:1122-5.
11. Glasscock R.J., Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction?// NDT. 2008;3: 1117-21.
12. Семидотская Ж.Д., Авдеева Е.В. Роль эндотелина-1 в прогрессировании хронического гломеруло-нефрита// Укр терапевт журн. 2002. № 2. С. 46-49.
13. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия// Кардиология. 2005. № 12. С. 62-70.

Информация об авторах:

Федосеев А.Н. – заведующий отделением гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, д.м.н.

Кудрякова А.С. – врач отделения гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 344-36-14, e-mail: alishka0110@rambler.ru

Смирнов В.В. – заведующий отделением терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, д.м.н.

Кругова Т.В. – заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, к.м.н.

Овсянников К.В. – доцент кафедры терапии № 2 ФПДО МГМСУ, к.м.н.