

# Новые возможности лечения пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца: фокус на эндотелий

По итогам международного конгресса, 25-26 октября, г. Львов

**II Международный конгресс по инфузионной терапии, который проводился под патронатом МЗ Украины, НАМН Украины, ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины» при поддержке крупнейшего отечественного производителя инфузионных препаратов корпорации «Юрия-Фарм», стал одним из самых масштабных событий текущего года для украинского медицинского сообщества. Конгресс собрал 1450 зарегистрированных участников – ведущих ученых и практических врачей не только Украины, но и Российской Федерации, Молдовы, Румынии, Польши, Бельгии, Узбекистана, Азербайджана, Вьетнама. Особое внимание во время работы форума было уделено междисциплинарному подходу в лечении пациентов с сочетанной кардиальной и почечной патологией, при этом в ходе выступлений докладчиков часто обсуждалась проблема эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из главных факторов сердечно-сосудистого риска и предиктора поражения органов-мишеней.**

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной патологией в большинстве стран мира и главной причиной смерти и инвалидизации населения (ВОЗ, 2008). На сегодняшний день патогенетическая роль ЭД в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии ни у кого не вызывает сомнений, а целостность и физиологическая функция эндотелия сосудов являются основой здоровья сердечно-сосудистой системы. О преимуществах проведения инфузионной терапии с использованием L-аргинина с целью улучшения функции эндотелия и предотвращения прогрессирования патологии почек как основного органа-мишени у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) II и III стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) рассказал доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 и профпатологии Днепропетровской государственной медицинской академии А.В. Курята.

– Согласно современным представлениям эндотелий принимает участие во многих процессах жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы: обеспечивает динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, влияет на сосудистую проницаемость, участвует в воспалительных реакциях и аутоиммунных процессах. При этом ЭД является ключевым компонентом и независимым прогностическим фактором кардиоваскулярных осложнений. Так, в исследовании Schachinger и соавт. (2000) с участием 147 пациентов с ИБС показано, что вне зависимости от получаемой терапии частота сердечно-сосудистых осложнений была выше среди пациентов с нарушенной эндотелиальной функцией.

В исследованиях, проведенных Fischer и соавт. (2005), а также Katz и соавт. (2005), достоверно установлено, что ЭД была предиктором смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксии, интоксикации, воспаления, гемодинамических перегрузок) происходит постепенное истощение компенсаторной дилатирующей способности сосудов, в связи с чем в ответ на обычные стимулы эндотелий отвечает вазоконстрикцией и пролиферацией. Таким образом, поражение эндотелия приводит к сужению просвета сосудов, отложению липидов и снижению их выведения, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, миграции и росту гладкомышечных клеток (Libby P., 2001; Ross R., 1999; Davignon J., 2004). При этом согласно современным представлениям о гипертензивном континууме, с одной стороны, ЭД и системное поражение сосудов является причиной поражения органов-мишеней, прежде всего почек, а с другой – ХБП сама по себе приводит к системному повреждению эндотелия сосудов (Mark C. Houston by Hanley & Belfus, Inc).

В норме в ответ на стимулы в эндотелиоцитах усиливается синтез веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В первую очередь такими веществами являются оксид азота (NO) и его дериваты. Таким образом, именно нарушения в системе оксида азота играют значительную роль в инициации и разрывании ЭД. Основным субстратом для синтеза NO в организме является L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, которая была впервые обнаружена в 1886 г.

У больных ХБП изменения в системе L-аргинин/NO характеризуются снижением синтеза NO вследствие дефицита субстрата для NOS и повышением концентрации эндогенного ингибитора NOS – асимметричного диметиларгинина, а также снижением биодоступности NO вследствие оксидативного стресса. Результаты многих исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике. Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у больных ХБП и ИБС.

Течение ИБС также во многом связано с состоянием системы гемостаза. В первую очередь страдает сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов. Сдвиги в сторону гиперкоагуляции утяжеляют прогноз заболевания. Коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является одним из ведущих направлений медикаментозной терапии ИБС.

С целью оценить эффективность применения L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП в сочетании с ИБС мы провели собственное клиническое исследование с участием 25 больных, которые находились на лечении в стационаре нефрологического отделения областной клинической больницы им. И.И. Мечникова (г. Днепропетровск). Средний возраст больных составлял 54,7±2,3 года (от 26 до 67 лет), все они страдали ХБП II и III стадии (СКФ 89-30 мл/мин) в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения, I-III ФК). Продолжительность ИБС в среднем составляла 6,42±4,3, а ХБП – 10,63±3,7 года. Критериями исключения считались: наличие ХБП IV-V стадии, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, острые нарушения ритма, ХСН ФК IV, острые нарушения мозгового кровообращения.

Больных разделили на две группы: пациенты первой группы (n=13) в дополнение к основному антигипертензивному и нефропротекторному лечению получали L-аргинин (Тивортин, «Юрия-Фарм») в виде 4,2% раствора по 100 мл, который вводили внутривенно капельно 1 раз в сутки, пациенты второй группы (n=12) получали лишь стандартную терапию. Пациенты обеих групп

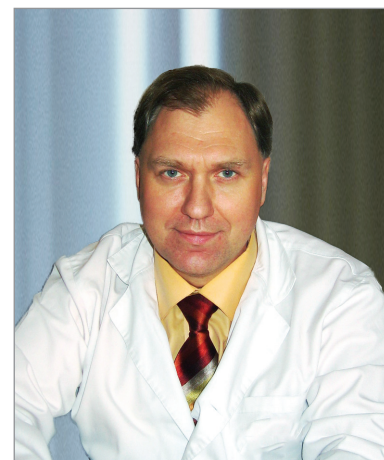
были сопоставимы по клиническим показателям, полу, возрасту, уровню систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений (ЧСС) и уровню суточной протеинурии. Длительность лечения составляла 10-14 дней (время пребывания в стационаре). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В начале исследования и по окончании курса терапии пациентам проводили ЭКГ-исследование, оценивали уровень артериального давления и ЧСС, определяли уровень суточной протеинурии, а также оценивали биохимические показатели крови (уровень креатинина, мочевины, белка и альбумина крови). Для определения уровня СКФ применяли формулу Cockcroft-Gault; функцию эндотелия сосудов оценивали посредством определения эндотелий-зависимой вазодилатации по стандартной методике согласно D. Celermajer. Также пациентам проводили исследование с помощью трансмиссионной электронной микроскопии с целью оценить морфологическое и функциональное состояние тромбоцитов.

До начала исследования нарушение эндотелиальной функции отмечалось у 92% больных ХБП в сочетании с ИБС, в то время как среди здоровых лиц контрольной группы ЭД выявлена не была (p<0,01). Снижение функции эндотелия коррелировало с уменьшением СКФ (ОР 0,33, p=0,01) и уровнем суточной протеинурии (ОР 0,52, p=0,01). Через 2 нед лечения применение L-аргинина обеспечило достоверное улучшение эндотелиальной функции сосудов на 56,6% у пациентов первой группы (p<0,05).

Исходно протеинурия была установлена у всех, и ее уровень до начала лечения был сопоставимым в обеих группах. Анализ изменения уровня протеинурии после проведенного лечения показал его уменьшение на 72,8% (p<0,05) среди больных первой и на 51,7% (p<0,05) – второй группы. Таким образом, добавление к базисной терапии ИБС и ХБП L-аргинина способствовало более эффективному снижению суточного уровня протеинурии по сравнению со стандартным лечением (на 28,9%, p<0,05). В обеих группах наблюдалась положительная динамика влияния терапии на уровень артериального давления и ЧСС, однако существенные различия этих показателей в группах наблюдения не отмечались.

До начала лечения у всех пациентов с ИБС и поражением функции почек были отмечены признаки нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Кроме того, были отмечены различия между пациентами с ХБП I и III ст. в сочетании с ИБС в отношении адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов: у пациентов с более тяжелым поражением почек отмечалось достоверное (p=0,01) уменьшение количества неактивированных



А.В. Курята

тромбоцитов по сравнению с больными ХБП I ст. (58 против 37%, соответственно), а также увеличение количества активированных, дегранулированных и агрегированных тромбоцитов (63, 17,5 и 21% против 42, 14 и 12%, соответственно), что свидетельствовало о наличии корреляции между тяжестью почечной дисфункции и нарушением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

После проведения терапии в группе L-аргинина было отмечено достоверное улучшение реологических свойств крови на основании оценки функции тромбоцитов. При этом наиболее впечатляющие результаты были получены у больных с ХБП III ст. в сочетании с ИБС, у которых на фоне лечения Тивортином количество неактивированных тромбоцитов увеличилось до 52,5%, а активированных, дегранулированных и агрегированных – уменьшилось до 47,5, 16% и 13,5%, соответственно.

Тивортин хорошо переносился всеми больными, значительные побочные эффекты при использовании препарата отмечены не были. В конце исследования по сравнению с исходным состоянием уровни АЛТ, АСТ, билирубина не претерпели значительных изменений на фоне лечения с использованием L-аргинина, что также свидетельствует о хорошей переносимости терапии. В группе L-аргинина через две недели терапии было отмечено улучшение функционального класса стенокардии напряжения у 10 больных (40%): у трех пациентов II ФК перешел в I, а у семи пациентов III ФК – во II ФК.

Таким образом, использование L-аргинина (Тивортина) в течение 10-14 дней в комплексной терапии больных ХБП II и III ст. в сочетании с ИБС позволяет получить положительные дополнительные эффекты, заключающиеся в улучшении функционального состояния эндотелия сосудов и снижении уровня протеинурии, что наблюдается на фоне положительной динамики функционального класса стенокардии напряжения. Использование L-аргинина на фоне базисной антигипертензивной и нефропротекторной терапии достоверно способствовало улучшению функции эндотелия сосудов на 56,6% и уменьшению уровня суточной протеинурии – на 28,9% по сравнению со стандартным лечением. L-аргинин хорошо переносится всеми пациентами, не вызывает существенных побочных эффектов, требующих изменения суточной дозы или прекращения лечения, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии у пациентов с ХБП и ИБС.

Подготовила Татьяна Спринсян

