

УДК: 616.61-008.64

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

©2014 Е.П. Ромашева, А.Р. Третьякова, М.В. Курапова, И.Л. Давыдкин

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 09.12.2014

В статье представлены данные по состоянию функции эндотелия у больных хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом. Проведено комплексное биохимическое, иммуноферментное и инструментальное обследование пациентов. Выявлено, что собственно процедура гемодиализа не оказывает влияния на состояние эндотелия. На фоне проведения заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа наблюдается улучшение резервных возможностей микроциркуляторного кровотока, которые остаются стабильными и через 6 месяцев.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, эндотелий, лазерная доплеровская флоуметрия, программный гемодиализ*

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в структуре смертности больных хронической болезнью почек [1, 2]. Так, у больных на программном гемодиализе смертность возрастает в 35 раз по сравнению с таковой в общей популяции [2]. Взаимобусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек рассматривается сегодня как непрерывная цепь событий, составляющих порочный круг. Среди механизмов, поддерживающих и определяющих прогрессирование поражения сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных, важную роль играет и дисфункция эндотелия.

Цель исследования: оценить влияние собственно процедуры гемодиализа на состояние эндотелия и микроциркуляции у больных ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, дважды с интервалом в 6 месяцев методом ЛДФ.

Материал и методы исследования. В исследование вошел 51 больной ХБП 5 стадии (28 мужчин и 23 женщины) в возрасте $50,22 \pm 1,74$ года, получавший заместительную почечную

терапию методом программного гемодиализа не менее 3х месяцев. Средний диализный стаж – $58,29 \pm 7,7$ месяцев. Критерием исключения были наличие ХСН, СД как причины ХПН. Группа контроля состояла из относительно здоровых мужчин (18 человек), группа сравнения включала 30 больных ХБП 2-3 стадии в возрасте 25-57 лет. Всем больным проводили клиническое и биохимическое исследование крови, рассчитывали фосфорно-кальциевое произведение, определяли «обеспеченную дозу» гемодиализа: уровень достоверного снижения мочевины (URR), индекс Gotch'a (Kt/V). Проводился мониторинг АД и УЗ исследование сердца по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE), определяли объемный кровоток по артериовенозной фистуле (Q), мл/мин. При проведении ЭХОКГ рассчитывали ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТС [4]. Процедура ГД выполнялась по стандартной методике. Концентрацию эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом (набор Biomedica, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия). Комплексная оценка микроциркуляторного русла проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-2 производства НПП «Лазма» (г. Москва). Область исследования – зона Захарьина-Геда, в точке, расположенной по срединной линии на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на задней (наружной) поверхности предплечья. Выбор этой области обусловлен бедностью артериоло-венулярными анастомозами, что в большей степени отражает кровоток в нутритивном русле. Регистрация ЛДФ проводилась на конечности без артерио-венозного анастомоза [3].

Ромашева Екатерина Павловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гемодиализа Клиник. E-mail: drromasheva@mail.ru
Третьякова Алия Рифхатовна, аспирантка
Курапова Марина Владимировна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии
Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dagi2006@rambler.ru

Оценивали базальный кровоток – М, «уровень биологического нуля» - состояние в момент окклюзии, при котором отсутствует приток крови – М мин., максимальный показатель реактивной гиперемии, возникающий после прекращения окклюзии – ПФ макс., резерв капиллярного кровотока – отражающий, во сколько раз может увеличиваться объемная скорость кровотока в микрососудах после окклюзии – РКК [4, 5]. Согласно экспериментальным исследованиям постокклюзионная реактивная гиперемия является нейрогенной реакцией, реализующаяся

преимущественно через высвобождение нейропептида КГРП (кокальцигенина) и нейронального оксида азота, секретлируемых афферентными ноцицептивными С-волоконками. Эти факторы индуцируют синтез NO эндотелием, который, в свою очередь, воздействуя на гладкую мускулатуру сосудов, вызывает вазодилатацию (Fromy V. et al., 2000) [6]. Все пациенты были обследованы дважды с временным интервалом в 6 месяцев. Статистический анализ полученного материала проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и SPSS 11.0.

Таблица 1. Данные лабораторного исследования

Показатель	Первый этап (n=51)	Второй этап (n=51)	P
гемоглобин, г/л	109,34±2,19	110,82±2,27	0,32
альбумин, г/л	40,76±0,6	40,5±0,67	0,67
ОХ, мкмоль/л	4,94±0,17	4,61±0,16	0,16
мочевина, ммоль/л	25,14±0,96	24,15±0,78	0,524
креатинин, мкмоль/л	806,85±26,43	807,17±26,54	0,940
ДСМ, %	69,9±0,96	71,32±1,01	0,079
eKt/V, усл.ед.	1,24±0,03	1,32±0,03	0,06
ферритин	417,61±48,75	376,09±62,78	0,60
трансферрин	1,67±0,05	1,92±0,07	0,665
ПТГ, пг/мл	287,11±55,1	367,5±122,66	0,55
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,18±0,03	2,27±0,04	0,077
PO ₃ ³⁻ , ммоль/л	1,86±0,09	1,73±0,04	0,106
Ca x PO ₃ , усл.ед.	4,01±0,21	3,91±0,19	0,408

Таблица 2. Результаты эхокардиографии

Показатель	Первый этап (n=51)	Второй этап (n=51)	p
ММЛЖ, г	263,05±11,34	236,33±10,16	0,019
ИММЛЖ, г/м ²	143,11±5,57	129,05±5,12	0,018
ОТС, усл.ед.	0,54±0,01	0,54±0,01	0,737
Q, мл/мин.	1109,14±53,67	1032,75±59,93	0,072
МЖПд, мм	13,49±0,35	13±0,27	0,089
ЗСЛЖд, мм	12,74±0,31	12,48±0,26	0,302
ФВ, %	67,32±1,32	65,15±1,42	0,078
АД с., мм рт.ст.	134,71±3,36	129,61±2,99	0,27
АД д., мм рт.ст.	80±1,58	79,02±1,43	0,65
АД ср., мм рт.ст.	97,97±2,01	95,68±1,82	0,4
АД л., мм рт.ст.	54,51±2,43	50,59±2,02	0,217

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены данные лабораторного обследования наших пациентов с интервалом в 6 месяцев. Мы не выявили достоверных различий по результатам лабораторных анализов у наших пациентов. Результаты эхокардиографического исследования и офисного АД у наших пациентов были примерно одинаковыми, за исключением величины ММЛЖ и ММЛЖ (табл. 2).

Мы проанализировали динамику уровня эндотелина-1 в крови наших пациентов на фоне проведения окклюзионной пробы. Среднее значение величины эндотелина-1 у наших пациентов составило 1,77 фмоль/мл до проведения пробы и 5,82 фмоль/мл после ее проведения ($p < 0,05$). Наши данные не противоречат литературным и подтверждают факт выработки эндотелина-1 в ответ на механический раздражитель. Результаты величин эндотелина-1 и окклюзионной пробы в контрольной группе, группы сравнения и на гемодиализе показали, что если в группе сравнения содержание эндотелина-1 достоверно выше (6,02 фмоль/мл), чем в группе контроля (0,43 фмоль/мл), то у пациентов, получающих лечение ГД, он достоверно меньше (2,38 фмоль/мл), чем у больных с 3-ей стадией ХБП (рис. 2).

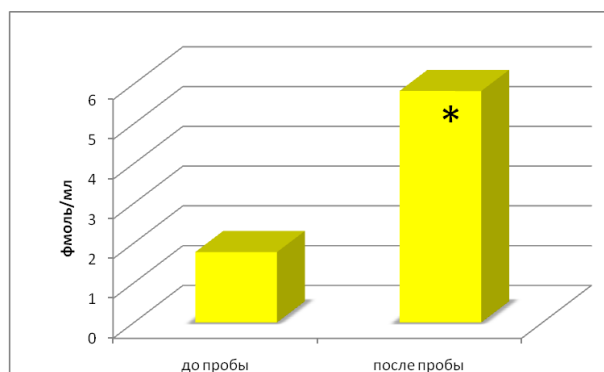


Рис. 1. Динамика эндотелина-1 до и после окклюзионной пробы

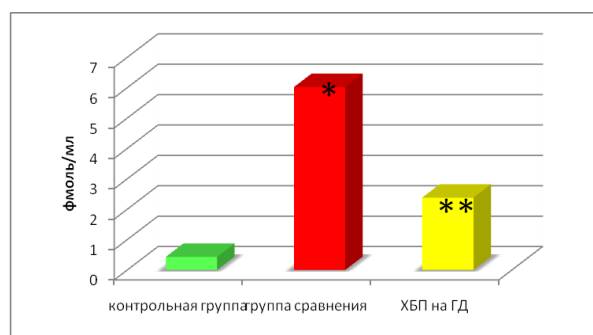


Рис. 2. Величина эндотелина-1 в различных группах

Таблица 3. Результаты лазерной доплерфлоуметрии

Показатель	Контрольная группа (n=18)	Группа сравнения (n=30)	Исследуемая группа (n=51)
М исх., ПЕ	3,26±0,88*	2,97±0,26**	6,08±0,57***
М мин., ПЕ	1,37±0,9*	0,8±0,08**	3,84±0,52***
М восст., ПЕ	8,81±1,38*	3,88±0,3**	11,88±0,56***
ПФ макс., ПЕ	3,52±0,92*	9,34±0,51**	7,34±0,61***
РКК, %	303,07±85*	386,9±29,57**	287,7±26,9***

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении контрольной группы и группы сравнения, ** - $p < 0,05$ при сравнении группы сравнения и исследуемой группы, *** - $p < 0,05$ при сравнении контрольной и исследуемой групп

При проведении лазерной доплерфлоуметрии мы получили результаты, которые представлены в табл. 3. Так, в группе сравнения определяется спастический гемодинамический тип микроциркуляции, что, возможно, связано с нарушенным балансом между вазоконстрикторами и вазодилаторами. У пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, определяется нормоциркуляторный тип микроциркуляции, что, возможно, связано с выравниванием баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами. При определении уровня эндотелина-1 до, во время и после проведения процедуры гемодиализа мы не выявили достоверных различий его значений. Так, если перед

началом процедуры величина эндотелина составляла $2,38 \pm 0,44$ фмоль/мл, в середине процедуры – $2,39 \pm 0,43$ фмоль/мл, то после процедуры – $2,45 \pm 0,45$ фмоль/мл ($p = 0,916$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений уровня эндотелина-1 в плазме больных ХПН под воздействием процедуры гемодиализа. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла крови методом лазерной доплервской флоуметрии перед процедурой гемодиализа, в середине и после окончания процедуры гемодиализа показала отсутствие различий в исследуемых показателях (табл. 4). Результаты окклюзионной пробы не выявили достоверных различий в показателях базального

кровотока до, в процессе и после процедуры у пациентов во время процедуры гемодиализа. Таким образом, можно предположить, что собственно процедура гемодиализа не влияет на

выработку эндотелина-1 и показатели кровотока в микроциркуляторном русле пациентов на гемодиализе.

Таблица 4. Состояние микроциркуляторного русла крови

Показатель	Процедура гемодиализа			p
	до	середина	после	
М исх., ПЕ	6,08±0,57	6,35±0,68	6,14±0,61	0,320
М мин., ПЕ	3,84±0,52	3,97±0,53	3,93±0,54	0,619
М восст., ПЕ	11,88±0,56	11,92±0,71	11,81±0,71	0,346
ПФ макс., ПЕ	7,34±0,61	7,55±0,69	9,66±2,36	0,943
РКК, %	287,7±26,9	272,5±22,9	299,36±34,5	0,378

При анализе результатов исследования через 6 месяцев мы не получили достоверных различий в значениях эндотелина-1 (2,28±0,44 фмоль/мл и 3,06±0,97 фмоль/мл, p=0,515). Показатели лазерной доплеровской флоуметрии, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, через 6 месяцев после проведения первого этапа исследования представлены в

табл. 5. Мы не выявили достоверных различий результатов лазерной доплеровской флоуметрии через 6 месяцев у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Можно предполагать, что процедура гемодиализа сама по себе не усугубляет эндотелиальную дисфункцию у данной категории пациентов.

Таблица 5. Показатели микроциркуляторного русла

Показатель	Процедура гемодиализа		p
	1-е исследование	2-е исследование	
М исх., ПЕ	6,08±0,57	5,58±0,51	0,51
М мин., ПЕ	3,84±0,52	4,00±0,38	0,80
М восст., ПЕ	11,88±0,56	10,97±0,60	0,27
ПФ макс., ПЕ	7,34±0,61	7,03±0,46	0,68
РКК, %	287,7±26,9	241,7±16,57	0,14

Выводы:

1. Полученные нами данные показывают, что на додиализном этапе при проведении окклюзионной пробы у пациентов определяется спастический гемодинамический тип микроциркуляции, что проявляется снижением перфузии в микроциркуляторном русле. Полученные значения эндотелина-1 могут свидетельствовать о нарушении баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами и являться фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных ХБП.

2. На фоне проведения заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа наблюдается улучшение резервных возможностей микроциркуляторного кровотока, которые остаются стабильными и через 6 месяцев. Вероятно, это может способствовать

торможению процессов ремоделирования левого желудочка, а, возможно, и снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Смирнов, А.В.* Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / *А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов* и др. – СПб., 2012. 52 с.
2. *Бикбов, Б.Т.* Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-20011 гг. (Отчёт по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) / *Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина* // Нефрология и диализ. Том 16. №1. С. 11-109.

3. *Маколкин, В.И.* Микроциркуляция в кардиологии // Руководство для врачей. – М.: Визарт, 2004. 135 с.
4. *Крупаткин, А.И.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / *А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров.* – М., 2005. 60 с.
5. *Крупаткин, А.И.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей // *А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров.* – М., 2014. 498 с.
6. *Fromy, B.* Mechanisms of the cutaneous vasodilator response to local external pressure application in rats: involvement of CGRP, neurokinins, prostaglandins and NO / *B. Fromy, S. Merzeau, P. Abraham, J.L. Saumet* // Br. J. Pharmacol. 2000. Nov; 131(6). P. 1161-1171.
7. *Ромашева, Е.П.* Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / *Е.П. Ромашева, А.Р. Низямова, М.В. Курапова, И.Л. Давыдкин* // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Том 15, №3(3). С. 1823-1826.

ASSESSMENT THE ENDOTHELIA STATE AT PATIENTS WITH RENAL CHRONIC DISEASE RECEIVING TREATMENT BY PROGRAM HEMODIALYSIS

©2014 Е.П. Romasheva, A.R. Tretyakova, M.V. Kurapova, I.L. Davydkin

Samara State Medical University

Data on endothelia function state at patients with chronic renal disease at 5 stage receiving treatment by program hemodialysis are presented in article. Complex biochemical, immunofermental and instrumental examination of patients is conducted. It is revealed that actually procedure of hemodialysis has no impact on endothelia state. Against carrying out renal replacement therapy the method of program hemodialysis observes improvement of reserve opportunities of microcirculatory blood flow which remain stable and in 6 months.

Key words: *chronic renal disease, endothelia, laser Doppler floumetry, program hemodialysis*

Ekaterina Romasheva, Candidate of Medicine, Chief of the Hemodialysis Department at Clinics. E-mail: drromasheva@mail.ru
Aliya Tretyakova, Post-graduate Student

Marina Kurapova, Assistant at the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology

Igor Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Transfusiology. E-mail: dagi2006@rambler.ru