

ID: 2013-04-1276-A-2719

Оригинальная статья

Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Захарова Н.Б., Блюмберг Б.И., Абрамова А.П., Иноземцева Н.Д.

Возможности современных нефропротекторов в комплексном лечении больных МКБ

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Rossolovsky A.N., Berezinets O.L., Zaharova N.B., Blyumberg B.I., Abramova A.P., Inozemtseva N.D.

The capabilities of modern neproprotektorov in complex treatment of patients with urolithiasis

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology

Резюме

На основании результатов обследования и комплексного лечения 80 пациентов, включавшее хирургические, стандартные консервативные и нефропротективные методы, выявлено что медиаторы (β 2-МГ, TGF- β , ET-1) наряду с маркером ОПП NGAL и параметрами дуплексной доплерографии (Ri) могут быть использованы в качестве неинвазивных индикаторов нефрофиброза в оценке структурно-функциональных изменений почечной паренхимы у больных нефролитиазом. Показано, что прямой ингибитор ренина алискирен может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в комплексном лечении больных нефролитиазом.

Ключевые слова: нефропротектор, комплексное лечение, мочекаменная болезнь

Abstract

Results of clinical studies, suggests that the direct renin inhibitor aliskiren can be used as a means of renal protection therapy in treatment of patients with nephrolithiasis. Studied neurotransmitters (β 2-MG, TGF- β , ET-1), along with a marker AFP NGAL and duplex Doppler sonography (Ri) can be used as a noninvasive indicator nephrofibrosis in assessing the structural and functional changes in the renal parenchyma in patients with nephrolithiasis.

Key words: neproprotektor, comprehensive treatment, kidney stones

Введение

Современные исследования продемонстрировали, что пациенты с мочекаменной болезнью (МКБ) имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) [1-3]. По данным российского регистра заместительной почечной терапии, МКБ и сопутствующий калькулезный пиелонефрит составляют от 4 до 11% в структуре больных ХПН, получающих диализную терапию [4]. При этом даже небольшой камень может оказывать влияние на функцию почек и клиническое течение заболевания [5,6].

Несмотря на динамичное развитие малоинвазивной хирургии в лечении нефролитиаза, применение данных технологий не исключает травматического воздействия на почечную паренхиму, проявляющегося преходящими расстройствами микроциркуляции с развитием тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующего нефрофиброза [7-10]. Современная волна интереса к тубулоинтерстициальным поражениям связана как с ролью ятрогении в целом, так и с предположением о ведущей роли интерстиция и канальцев в прогрессировании заболевания почек, и открывающимися, в этой связи, возможностями лечения и профилактики. Понимание большинства механизмов патогенеза прогрессирования хронических заболеваний почек послужило отправной точкой для разработки принципов современной нефропротективной стратегии.

Для достижения регресса фиброзных изменений и обратимости почечной дисфункции необходимо четко определять мишени для терапии [11]. Многолетние исследования патогенеза повреждения почек привели к выводу о многофакторности этого процесса [12]. В то же время эффекты нефропротективных методов лечения реализуются через воздействие на общие для всех нефропатий компоненты патогенеза.

Основу современной нефропротективной стратегии составляют ингибиторы АПФ (и-АПФ) и блокаторы AT-I рецепторов, защитный эффект которых обусловлен снижением внутриклубочкового давления, протеинурии и внутрипочечной продукции ангиотензина-II, оказывающих фиброгенный эффект [13]. Большое число экспериментальных и клинических исследований показало, что AT-II играет ключевую роль в прогрессирующем снижении функции почек посредством гемодинамических и негемодинамических механизмов. Несомненно, препараты, фармакологически блокирующие РАС – ингибиторы АПФ и блокаторы AT-I рецепторов, причисляются к важнейшим инновациям в лечении хронических заболеваний почек и, особенно, в предотвращении их прогрессирования.

Известно, что прерывание РАС также может быть достигнуто путем блокирования активности ренина, лимитирующего биосинтез AT-II. Начиная с 1982 года, предпринимались многочисленные попытки производства соединения для ингибирования ренина, самым успешным из которых стал алискирен, одобренный в 2007 году для лечения артериальной гипертензии [14]. D.Feldman и соавт., 2010, показали, что алискирен снижал содержание маркера канальцевого повреждения NGAL и предотвращал развитие нефрофиброза [15]. В сравнительном исследовании алискирена и и-АПФ периндоприла на модели крыс было продемонстрировано, что алискирен не уступал последнему в уменьшении альбуминурии и превосходил его в отношении замедления развития тубулоинтерстициального фиброза [16]. Также имеется сообщение о значительном уменьшении степени выраженности тубулярной атрофии при использовании алискирена [17]. В экспериментальном исследовании на крысах прямое ингибирование ренина значительно снижало почечный фиброз и апоптоз после хронической почечной ишемии. Иммунофлуоресцентное окрашивание также показало, что использование алискирена уменьшило отложение интерстициального коллагена I [18]. В работе B. Pilz et al., 2005 применение алискирена ассоциировалось с улучшением эндотелиальной функции [19]. Данные исследования D.L Feldman et al., 2008, демонстрируют подавление алискиреном экспрессии TGF- β 1 в ткани почек, играющего центральную роль в развитии нефрофиброза [15].

Таким образом, фармакологическое подавление воспаления и фиброза возможно на ранних стадиях развития почечного повреждения. Травматизация почечной паренхимы при хирургических вмешательствах, инициирующая каскад молекулярных взаимодействий с последующими морфологическими изменениями побуждает многих исследователей продолжать поиски защитных агентов предотвращающих или хотя бы ограничивающих масштабы структурно-функциональных повреждений в почке. Неоспорима важность максимально раннего начала лечения до необратимого ухудшения почечных функций. При этом велика потребность изучения легко выделяемых маркеров (в моче или плазме), прогнозирующих развитие почечной дисфункции на ранних стадиях.

Цель исследования. Изучение нефропротективных эффектов применения прямого ингибитора ренина - алискирена при оперативном лечении больных нефролитиазом на основе разработанных неинвазивных диагностических критериев.

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов с МКБ, оперированных в клинике уронефрологии клинической больницы им. С.Р.Миротворцева СГМУ в период 2009-2011гг. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 40 больных МКБ, получавших, помимо хирургического и стандартного консервативного лечения, нефропротективную терапию алискиреном в дозе 150 мг в сутки в течение 1 месяца, вторую (контрольную) – 40 пациентов с МКБ, которым выполнялось оперативное пособие со стандартной медикаментозной терапией. Больные группы контроля были сопоставимы по полу, возрасту и видам оперативного лечения и не получали другие ингибиторы РАС.

Пациентам обеих групп выполнялись как малоинвазивные вмешательства (2 и более сеансов ДЛТ за один период пребывания в стационаре, ПНЛТ, комбинированное лечение ПНЛТ+ДЛТ – «сэндвич»-терапия), а также открытые операции. Распределение пациентов в группе в зависимости от вида оперативного лечения представлено на графике (рис. 1).

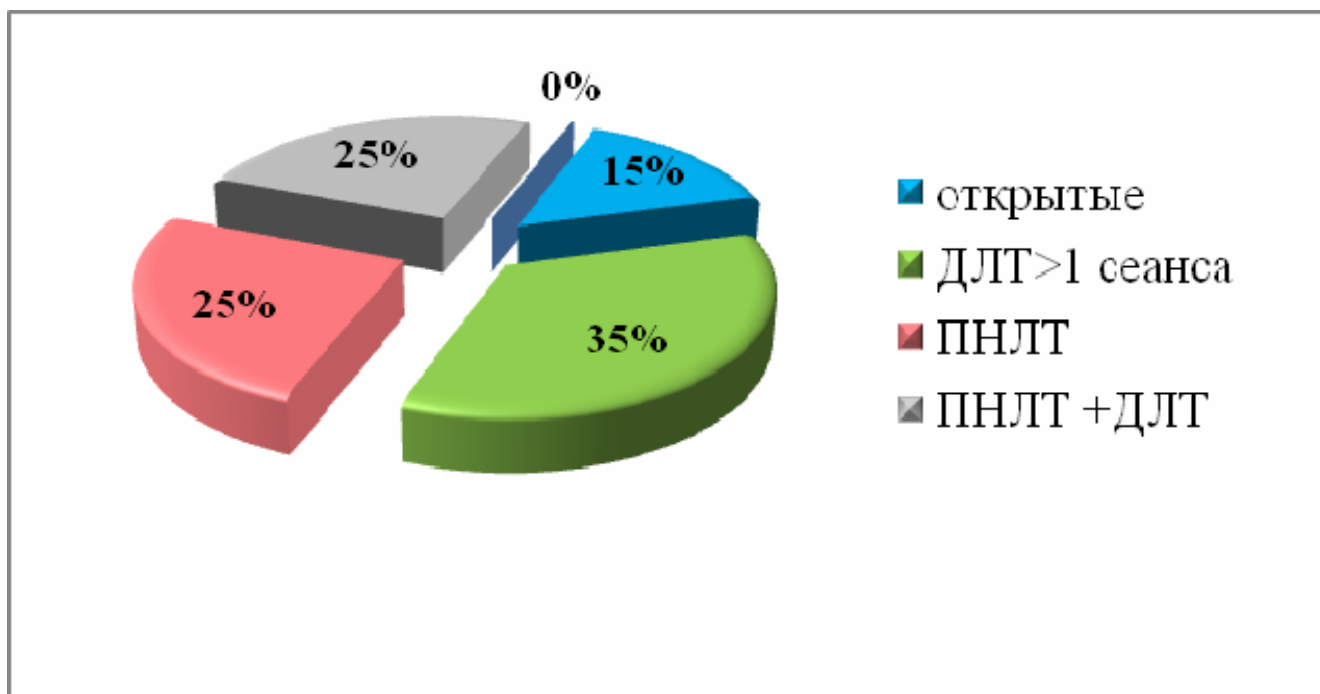


Рис. 1. Виды оперативных вмешательств у больных МКБ, получавших алискирен в периоперационном периоде

Из представленного графика следует, что большинству пациентов выполнялись малоинвазивные вмешательства: несколько сеансов ДЛТ (28 больных), ПНЛТ (20 больных) и сэндвич-терапия (20 больных). Открытые операции выполнялись у 12 пациентов.

Для оценки степени почечного повреждения у больных МКБ в обеих группах выполнялось дуплексное сканирование почечного кровотока с определением индекса резистентности (R_i) на уровне дуговых внутрипочечных артерий. Методом ИФА на анализаторе Stat Fax 2100 (США) в динамике исследовалась концентрация экскретирующихся с мочой профибротического цитокина - TGF- β ; маркеров острого повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек – NGAL и β 2-микроглобулина, а также уровень сывороточного ЭТ-1, являющегося показателем эндотелиальной дисфункции. Лабораторная оценка влияния различных методов оперативного лечения и эффекты прямого ингибитора ренина на функцию почек проводилась на основании мониторинга креатинина сыворотки крови (СКр) и определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием уравнения, полученного в исследовании MDRD, а также расчетной формулы Cockcroft-Gault (CG). Регистрацию изучаемых параметров производили как на дооперационном этапе, так и в динамике через 1-3 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение

При оценке изменений внутрипочечного кровотока отмечалось постепенное снижение индекса резистентности у пациентов 2-ой группы, в то время как у больных 1-ой группы на 14-20 сутки после операции вновь происходил незначительный подъем данного показателя (рис. 2).

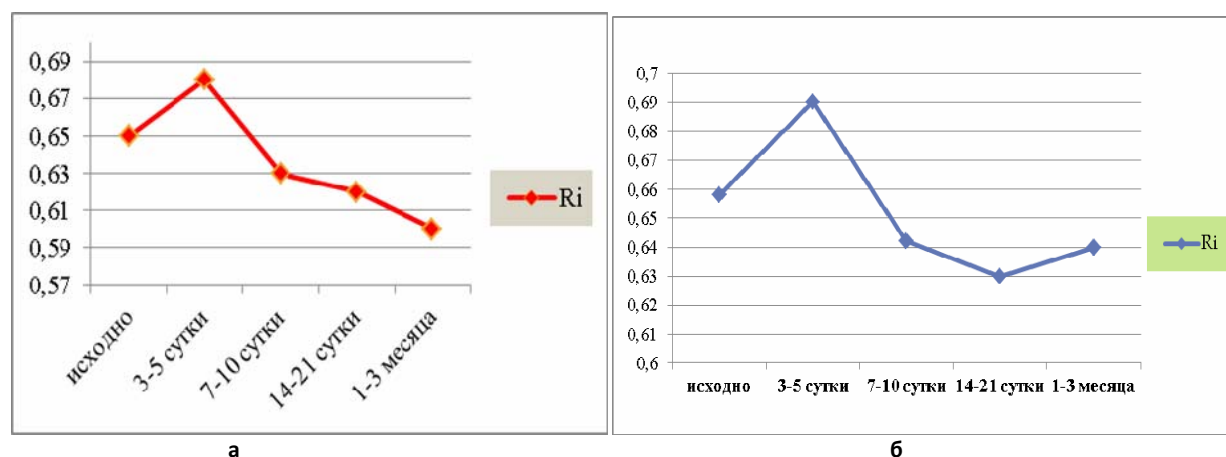


Рис. 2. Оценка изменений внутрипочечного кровотока (Ri) в периоперационном периоде на уровне дуговых артерий: (а) – у больных 1-й группы; (б) – у больных 2-й группы.

Для оценки влияния ингибиции ренина на прогрессирование канальцевого повреждения был использован общепризнанный маркер тубулярного повреждения b2-микроглобулин (рис.3).

Из графика (рис.3а) следует, что использование алискирена уменьшает выраженность атрофии канальцев на всех этапах хирургического лечения ($p \leq 0,05$). Активация маркеров острого повреждения паренхимы почек, одним из которых является липокалин-2 (NGAL) также менее выражена у больных 1-й группы (рис.3б).

Как указывалось выше, одним из эффектов алискирена является его влияние на функцию эндотелия и подавление вазоконстрикции, за счет прямого ингибирования ренина и ангиотензина-II. В связи с чем проводилась сравнительная оценка содержания ЭТ-1 в группах на фоне нефропротективного лечения.

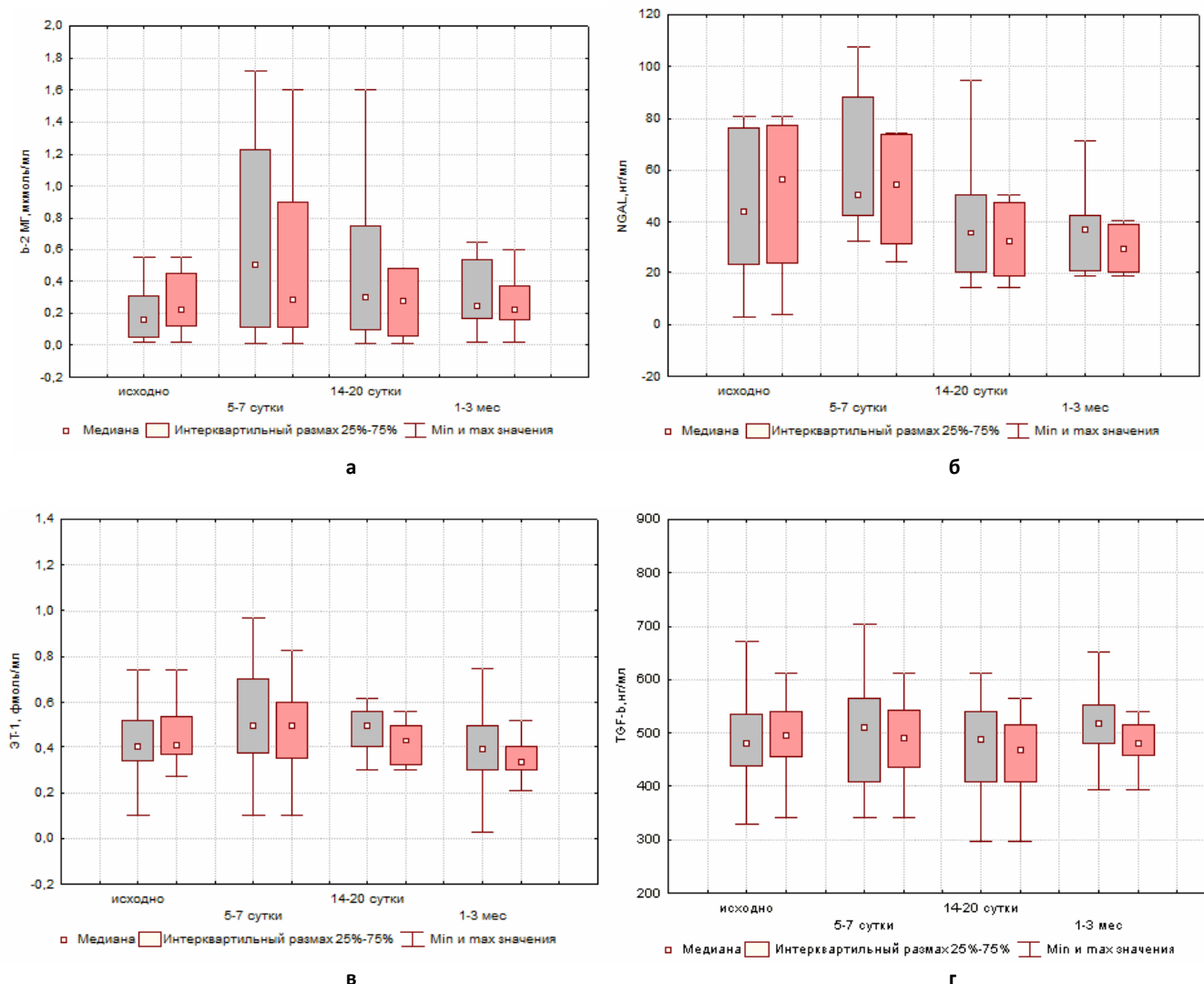


Рис. 3. Изменение активности TGF-β, MCP-1, β2-МГ и NGAL в моче больных МКБ через 1-3 месяца после хирургического лечения в группах больных

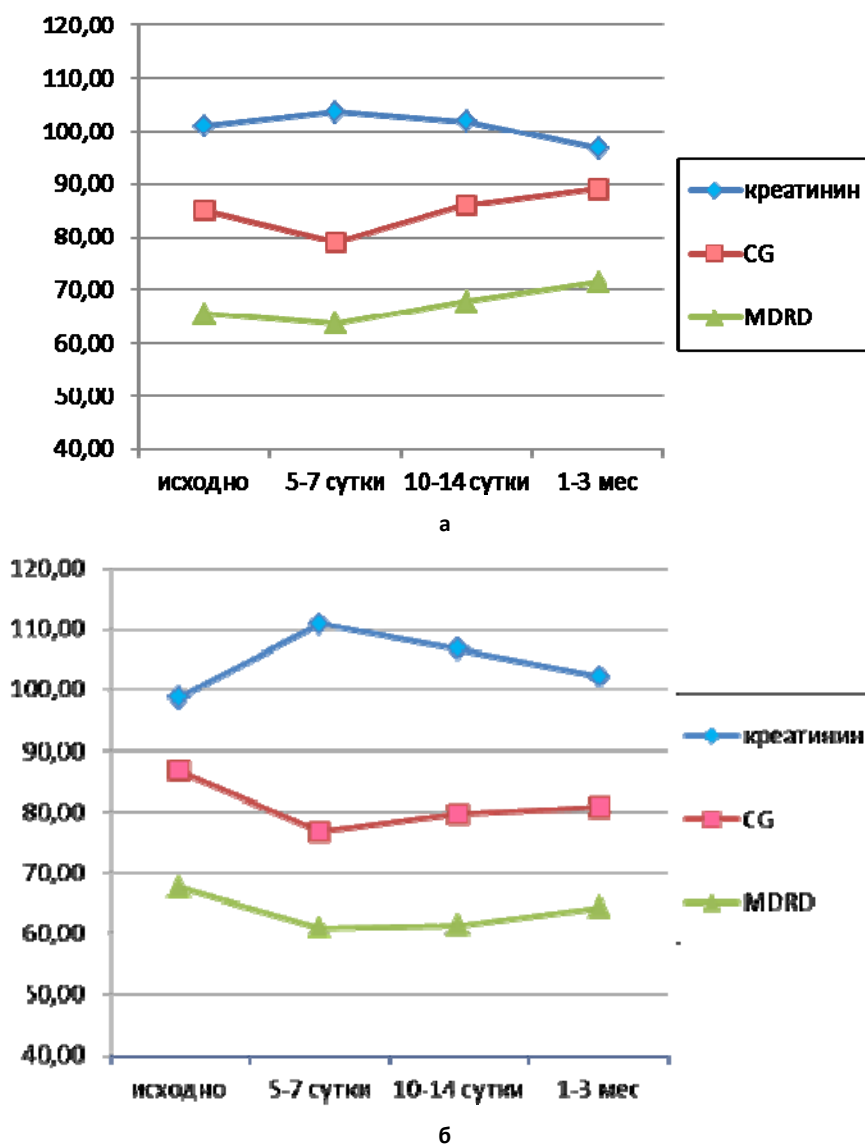


Рис. 4. Функциональное состояние почек у больных МКБ 1-й (а) и 2-й (б) исследуемых групп в периоперационном периоде.

Так, на 5-7 сутки после лечения отмечалась активация вазоконстрикции, сопровождающаяся повышением уровня ЭТ-1 в обеих группах. В то же время в последующий период у пациентов 1-й группы отмечается достоверное снижение данного показателя по сравнению с пациентами 2-й группы (рис.3в).

Ключевым маркером нефрофиброза является TGF- β . Более низкий уровень его экскреции с мочой у больных 1-й группы через 1-3 месяца после вмешательства свидетельствует о достаточно высокой эффективности алискирена в предотвращении развития нефрофиброза (рис.3г).

Общепризнанно, что любое хирургическое вмешательство, так или иначе влияет на функциональное состояние почек. Сохранение или улучшение функциональной способности почек у большинства пациентов обеих групп после выполнения оперативных пособий свидетельствует об эффективности проводимого лечения (рис.4).

При этом снижение функции почек через 1-3 месяца после лечения отмечается лишь у 4% пациентов 1-й группы. В то же время у больных 2-й группы подобная тенденция наблюдается у 12 % больных.

Таким образом, восстановление функции почки у больных МКБ на фоне лечения алискиреном происходит быстрее, о чем свидетельствует достоверное снижение маркеров повреждения почечной паренхимы и нефрофиброза через 1-3 месяца после оперативного лечения. Кроме того все пациенты, принимавшие алискирен отмечали нормализацию показателей АД и хороший контроль в течение суток, отсутствие побочных эффектов. По результатам данного исследования алискирен может быть использован не только в качестве безопасного и эффективного антигипертензивного препарата, но и как нефропротективный препарат в комплексном лечении пациентов страдающих нефролитиазом. Результаты проведенного исследования позволяет обоснованно рекомендовать применение прямого ингибитора ренина (алискирен) у пациентов МКБ в дозе 150-300 мг не менее чем в течение месяца периоперационного периода.

Выводы

1. Прямой ингибитор ренина алискирен может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в комплексном лечении больных нефролитиазом.
2. Изученные медиаторы (β 2-МГ, TGF- β , ЭТ-1) наряду с маркером ОПП NGAL и параметрами дуплексной доплерографии (Ri) могут быть использованы в качестве неинвазивных индикаторов нефрофиброза в оценке структурно-функциональных изменений почечной паренхимы у больных нефролитиазом.

Литература

1. Лопаткин Н.А. Применение клеточных технологий для лечения хронической почечной недостаточности (экспериментальная работа) / Н. А. Лопаткин [и др.] // Урология. – 2007. – N 3. – С. 3-6.
2. Rule A.D. Chronic kidney disease in kidney stone formers / A.D. Rule, A.E. Krambeck, J.C. Lieske // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol. 8, N 6. – P. 2069-75.
3. Saucier N.A. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota / N.A. Saucier [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2010. – 55(1). – P. 61-8.
4. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг.: аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, N 3. – С. 5-57.
5. Есилевский, Ю.М. Реография органов мочеполовой системы / Ю. М. Есилевский. – М. : МЕД пресс - информ, 2004. – 673с.
6. Arakawa T. Surgical management for urolithiasis / T.Arakawa // Clin Calcium. – 2011. – Vol. 10. – N 21. – P. 1535-41.
7. Дзеранов, Н. К. Единая согласованная терминология и преемственность – путь объективизации качества и результатов лечения мочекаменной болезни: на примере дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Н. К. Дзеранов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, N 2, прил. – С. 36-40.
8. Казаченко, А. В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / Казаченко Александр Викторович. – М., 2009. – 42 с.
9. Buchholz N. N. The (soon forgotten) art of open stone surgery: to train or not to train? / N. N. Buchholz, A. Hitchings, S. Albanis // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2006. Vol. 88, suppl. 2. P. 214-217.
10. Dussaule J. C. Reversal of renal fibrosis: lessons from experimental models / J. C. Dussaule, C. Chatziantoniou // Bull. Acad. Natl. Med. 2008. Vol. 192, suppl. 5. P. 987-1000.
11. Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemiareperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys / A. Gure [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 339, N 1/2. – P. 33-41.
12. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н. А. Мухин [и др.] // Вестник РАМН. – 2005. – N 1. – С. 3-8.
13. Carey Robert M. Antihypertensive and Renoprotective Mechanisms of Renin Inhibition in Diabetic Rats / Robert M. Carey // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 63-64.
14. Jensen C. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment / C. Jensen, P. Herold, H. R. Brunner // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2008. – Vol. 7, suppl. 5. – P. 399-410.
15. Feldman D.L. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease. Hypertens Res. – 2010. – Vol. 33. – P. 279–87.
16. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats / D. J. Kelly [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, N 11. – P. 2398-2404.
17. Rusai K., Schmaderer C., Hermans J.J. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury. Transplantation. –2011.– Nov 15. –92(9). –P. 999-1004.
18. Sun C.Y., Cherng W.J., Jian H.Z. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition. Hypertens Res.–2012 Mar.– Vol. 35(3). –P. 304-11.
19. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. Hypertension 2005. – Vol. 46. – P. 569–76.