

Особенности функционального состояния эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью на гемо- и перитонеальном диализе

Адеева М.А., Жданова Т.В., Егоров В.М.

Центр болезней почек и диализа ГКБ № 40, г. Екатеринбург

В последнее время отмечается большой прогресс в диагностике и лечении больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако, несмотря на современные достижения в лечении терминальной ХПН с помощью методов заместительной терапии - гемодиализа (ГД) и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), результаты далеко не всегда являются успешными. Артериальная гипертензия, быстроразвивающийся атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и кардиомиопатия являются основной причиной острых сосудистых катастроф, таких как острый инфаркт миокарда, инсульт, а также аритмий или развития застойной сердечной недостаточности, определяющих высокую летальность. По данным исследований последних лет известно, что даже начальная почечная недостаточность несет повышенный риск кардиоваскулярной летальности [15].

Анализ результатов диализной терапии больных в Канаде (1990 - 1994 г.г.) показал, что при сравнимых по клиническим и демографическим параметрам летальность среди пациентов на ПАПД в первые 2 года лечения ниже (на 27%), чем на ГД, [12]. Возможно это связано с меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений у ПАПД пациентов.

Изучение патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений позволило предположить, что у больных с ХПН, в том числе на фоне заместительной терапии ГД и ПАПД, и у пациентов с АГ другой природы, наблюдаются схожие процессы [19]. В настоящее время важное значение в развитии кардиоваскулярных осложнений отводят эндотелию. Эндотелий первым подвергается контакту с биологически активными веществами и поэтому наиболее рано повреждается при любых патологических процессах [8].

Эндотелий вырабатывает огромное количество биологически активных веществ,

участвует в регуляции тонуса сосудов, артериального давления, гемостаза и воспаления [8]. Каждая из этих функций прямо или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений [19].

В норме на поверхности эндотелия не происходит свертывания крови. Эндотелиальные клетки обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью [7]. Однако, как только происходит стимулирование тромбоцитов и выделение медиаторов, запускаются механизмы, направленные на поддержание гомеостаза. Эндотелиальные клетки могут секретировать два мощных ингибитора функции тромбоцитов: простаглицлин и окид азота, а также первичный кофактор - фактор Виллебранда, облегчающий адгезию тромбоцитов к экстрацеллюлярному матриксу [8].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную индуцируется тканевым фактором, который активирует VII фактор, ускоряет активацию фактора X, и, таким образом, запускается "внешний" путь свертывания крови. В неповрежденном эндотелии тканевой фактор не образуется. При повреждении сосудов с участием цитокинов, эндотоксинов, окисленных липопротеинов и др. синтезируется тканевой фактор, который секретируется на поверхность эндотелиальных клеток, связывается с их поверхностью и циркулирует в крови. Активация "внешнего" пути завершается образованием тромбина [8].

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают, как нарушение способности эндотелия изменяться под действием различных факторов [5]. Эндотелий может утрачивать антитромботические и профибринолитические свойства и приобретать протромботические и антифибринолитические свойства [8].

В литературе эндотелиальная дисфункция

тракуется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны (оксида азота, простациклина, тканевого активатора плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов с другой стороны (эндотелина, супероксид-аниона, тромбксана А₂, ингибитора тканевого активатора плазминогена) [3].

Доказано, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. [5]. Эндотелиальная дисфункция возникает на ранней стадии атерогенеза, что связано с ослаблением биодоступности оксида азота [11]. Роли дисфункции эндотелия в развитии ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности придается большое значение [11].

Процесс атерогенеза начинается с повреждения эндотелия. Причиной могут быть аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными липидами) [4]. При этом оголяется базальная мембрана и происходит тромбоз в месте повреждения. Поврежденный эндотелий проявляет дисфункцию в виде увеличения секреции эндотелина-1 и уменьшения продукции оксида азота, что способствует тромбообразованию [8]. Тяжесть эндотелиальной дисфункции хорошо коррелирует с величиной кардиоваскулярного риска [1].

По мере усугубления почечной недостаточности, нарастает выраженность нарушений функций эндотелия. Описаны нарушения фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов [7]. Дисфункция эндотелия при ХПН развивается в результате увеличения хронического гемодинамического стресса, хронических воспалительных состояний, оксидативного стресса или накопления эндогенных ингибиторов L-аргинин-оксид азота [9].

Растворимые в воде, диализируемые субстанции (уремические токсины) являются продуктами обмена аминокислот и белкового метаболизма [10]. Устранение их диализом рассчитано на положительные эффекты почечной заместительной терапии. Предполагается, что некоторые уремические токсины являются потенциальными ингиби-

торами эндотелиальной функции, такие как NGNG-диметил-L-аргинин и гомоцистеин. NGNG-диметил-L-аргинин, метилгуанидин и NG-монометил-L-аргинин подавляют синтез оксида азота и вызывают обратимый блок эндотелий-зависимой релаксации *in vitro* и *in vivo* [10]. Но при этом отсутствует корреляция между плазменными концентрациями NGNG-диметил-L-аргинина или гомоцистеина и эндотелий-зависимой вазодилатацией [10]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что на развитие эндотелиальной дисфункции при ХПН оказывает влияние комплекс различных факторов.

В ряде исследований было показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация несколько выше в группе больных на перитонеальном диализе, чем у больных, получающих гемодиализ [20].

Перитонеальный диализ на сегодняшний день широко используется в клинической практике и показаны его преимущества. Отрицательным моментом при лечении ПАПД является неизбежное хроническое повреждение брюшины в результате постоянного воздействия на перитонеальную мембрану диализирующих растворов. Патогенный эффект оказывают низкий pH и гиперосмолярность диализирующего раствора, высокое содержание в нем глюкозы, продуктов деградации глюкозы, возникающих при стерилизации раствора, присутствие лактата в качестве буфера [13]. Эти составляющие растворов не только угнетают функцию мезотелиальных клеток, но могут вызывать также их сморщивание и слущивание [13].

Мезотелий способен секретировать как вазодилаторы - простагландины (простагландин E₂, простациклин) и оксид азота, а также вазоконстрикторы - эндотелин, цитокины, про- или противовоспалительные медиаторы. Поврежденный мезотелий при проведении ПАПД, возможно влияет не только на перитонеальную, но и на системную микроциркуляцию [13], а также на функцию сосудистого эндотелия.

Во время процедуры гемодиализа кровь контактирует со многими чужеродными веществами, такими как диализная мембрана, кровопроводящие магистрали, остатки стерилизующих веществ. Во время процедуры гемодиализа олигопептиды и бактериальные эндотоксины способны диффундировать в кровь. Контакт с полимерными материалами и бактериальными эндотоксинами ведет к активации комплемента, моноцитов, которые продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), и нейтрофилов,

секретирующих протеазы [6]. Оба типа клеток иммунной системы продуцируют неорганические оксиданты. В результате в организме формируется состояние, напоминающее иммуновоспалительную реакцию - хронический воспалительный стресс [17]. Фактически, диализная мембрана сама может активировать иммунокомпетентные клетки и вызывать массивное высвобождение цитокинов [13].

Проспективные исследования показали, что индивидуумы с ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением уровня регуляторных белков эндотелиального происхождения имеют неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз [18]. Результаты высокоразрешающей ультразвуковой графики подтверждают гипотезу об ускоренном атерогенезе у пациентов на ГД [17].

Исследования позволили выявить корреляцию вазомоторных реакций плечевой артерии с состоянием коронарных артерий и коронарным атеросклерозом. Таким образом, нарушение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии может служить ранним неинвазивным предсказателем атеросклеротического по-

ражения коронарных артерий и ИБС [16]. Повреждение эндотелиальных клеток у больных с ХПН, особенно интенсивно происходящее при ацидозе, агрегации клеток, воздействии эндо- и экзотоксинов, тромбина и других протеаз, еще более усугубляет гемокоагуляционные нарушения, ведет к нарушениям в системе микроциркуляции [2].

Таким образом, при формировании и прогрессировании почечной недостаточности развивается эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в нарушении вазорегулирующей функции и в нарушении фибринолитической и антикоагуляционной активности стенки сосудов. Меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих перитонеальный диализ в сравнении с гемодиализом, очевидно, связан с менее выраженной дисфункцией эндотелия у этих пациентов. Определение функционального состояния эндотелия у больных, получающих заместительную почечную терапию, является очень важным для выявления риска раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью / Клиническая медицина. - 2000. - № 7. - С.36 - 39.
2. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Лычев В.Г. - 2 издание, переработанное и дополненное. / М: Медицинская книга; НН: Издательство НГМА.-2001.-192с.
3. Довгалевский П.Я., Свистунов А.А., Волкова О.С. Эндотелины - вазоконстрикторы и модуляторы функций тромбоцитов и моноцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. / Тромбоз, гемостаз, реология. 2002.-Т.11, №3, - С. 20-22.
4. Ланкин В.З., Вихерт А.М. Пероксидация липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза / Арх. пат.- 1989. - Т.51, №1. - С.80-84.
5. Ольбинская Л.И. Коррекция дисфункции эндотелия при ИБС и сердечной недостаточности современными мононитратами. VI съезд кардиологов России. / Российский кардиологический журнал. - 1999. - № 6. - С. 80 - 82.
6. Програмный гемодиализ. Чупрасов В.Б. / СПб: "Издательство "Фолиант". - 2001.-256с.
7. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью. / Тромбоз, гемостаз и реология. - 2002. - Т.12, №4. - с.24-32.
8. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. Яковлев В.М., Новиков А.И. / М: Медицина.-2000.-172с.
9. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Jun; 16 (6):1189-97.
10. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens.* 1992 Sep;10(9):1025-31.
11. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J.* 1997 Jan;18(1):60-8.
12. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis.* 1997 Sep;30(3):334-42
13. Jorres A. Effect of peritoneal dialysis on peritoneal cell biology: peritoneal fibroblasts. *Perit Dial Int.* 1999;19 Suppl 2:S348-52.
14. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):853-906.
15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the

- HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 17;134(8):629-36.
16. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997 Feb 28;129(1):111-8.
 17. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jan;18(1):113-9.
 18. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000 Apr 25;101(16):1899-906.
 19. Tsao PS, Cooke JP. Endothelial alterations in hypercholesterolemia: more than simply vasodilator dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S48-53.
 20. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jul;13(7):1782-6.