

© Игнатенко Т. С., 2010

УДК 616.126.42-007.2

Т. С. ИГНАТЕНКО

**ДИНАМИКА ТРАНСАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ
ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

T. S. IGNATENKO

***DYNAMICS OF TRANSALVEOLAR DIFFUSION OF GASS UNDER THE INFLUENCE LIPOSOMAL
DRUGS FOR PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CARDIOVASCULAR
ABNORMALITIES***

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: *трансальвеолярная диффузия газов, хронический гломерулонефрит, сердечно-сосудистые нарушения, липосомальные препараты.*

Резюме. *У больных с хроническим гломерулонефритом и сердечно-сосудистыми нарушениями изменяются процессы диффузии газов при неизменных объемных и скоростных показателях функции легких. Включение в комплекс лечебных мероприятий липосомальных препаратов («Липин» и «Липофлавор») способствует позитивному влиянию на процессы альвеолярно-капиллярной проницаемости.*

Summary. *On patients with chronic glomerulonephritis and cardiovascular abnormalities processes of diffusion of gass variate at not modified volume and velocity indexes of function of lungs. Including in the complex of medical measures liposomal drugs ("Lipin" and «Lipoflavon») contributes in positive agency on processes of is alveolar-capillary penetrability.*

Введение

Крупные контролируемые исследования (HOT, NeoERICA, FREUND) продемонстрировали прогностическую роль кардиоваскулярных и сосудисто-мозговых нарушений у больных хроническим заболеванием почек (ХЗП) [1, 2, 14]. Продолжительность жизни больных ХЗП при возникновении сердечно-сосудистых нарушений (ССН) в большинстве случаев определяет не столь «почечная», сколько «кардиальная» патология [5, 13, 16, 17]. Хронический гломерулонефрит (ХГН) традиционно занимает лидирующие позиции как по частоте развития почечной недостаточности, так и возникновения ССН [6, 9, 12]. Известно, что развитие хронических заболеваний сердца у почечного контингента больных (сердечной недостаточности, хронических форм ИБС, «гипертензивного» сердца, диастолической дисфункции миокарда) приводит к нарушению процессов легочной диффузии газов [7, 8, 15].

Цель работы заключалась в изучении процессов легочной диффузии газов и влияния на эти процессы липосомальной терапии у больных ХГН с ССН.

Материал и методы

Под наблюдением находились 147 гипертензивных больных ХГН без нефротического синдрома (98 мужчин и 49 женщин) с сохранной функцией почек и скоростью гломерулярной фильтрации (СГФ) > 90 мл/мин/1,73 м². Средний возраст пациентов составил 35,7±0,12 лет, а продолжительность заболевания 5,9±1,14 лет. Критериями включения в исследование считали: артериальную гипертензию 1-3 стадии, мезангиальный пролиферативный, мезангиокапиллярный, фокально-сегментарный варианты ХГН, наличие ССН. Критериями исключения служили: хронические воспалительные и аллергическое заболевания бронхо-легочного аппарата, морфологические признаки нефросклероза, нефротический синдром, сниженная функция почек (СГФ < 90 мл/мин/1,73 м²), пороки сердца ревматической этиологии, перенесенный в анамнезе миокардит или эндокардит.

Больные рандомизированы в две группы. В 1-ю включено 67 (45,6%), а во 2-ю – 80 (54,4%) пациентов. Группы больных не различались по возрасту ($\chi^2=0,41$, $p=0,31$), полу ($\chi^2=0,18$, $p=0,88$), длительности заболевания ($\chi^2=0,35$, $p=0,58$) и возрасту в начале ХГН ($\chi^2=0,40$, $p=0,29$), однако имели статистически значимые различия по частоте морфологических типов гломерулонефрита ($\chi^2=0,97$, $p=0,01$).

После рандомизации проводили комплекс обследования, включающий: ЭКГ покоя (8/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления (кардиомонитор

Т. С. Игнатенко

„Cardiotens”, Венгрия), трансторакальную эхокардиографию (эхокардиограф «Vivid 3», США), нефробиопсию. Препараты почечной ткани окрашивали гематоксилин-эозином, ставили ШИК-реакцию. СГФ рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Диффузионную способность легких (diffusing capacity of the lung for CO (DLCO)) изучали при помощи бодиплетизмографа, оснащенного приставкой для определения DLCO (бодиплетизмограф с бодикамерой и газоанализатором «Master Screen Body», фирмы «Jaeger», Германия) методом одиночного вдоха с учетом рекомендаций [1, 4, 11]. Все пациенты получали базисную терапию с учетом как почечной, так и кардиальной патологии бета-адреноблокаторами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или сартанами, антагонистами кальция, аспирином, дипиридамолом, диуретиками. По показаниям применяли антиаритмические средства. Группы больных не различались по частоте назначения и дозам базисной терапии ($\chi^2=0,19$, $p=0,86$ и $\chi^2=0,49$, $p=0,17$ соответственно). Пациентам 1-ой группы в дополнении к стандартному лечению в утренние часы внутривенно вводили липосомальный препарат «Липин» (фосфатидилхолин) по 0,5 г на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия, а вечером «Липофлакон» (лецитин и кверцетин) 565 мг на 10-20 мл физиологического раствора хлорида натрия (НПО «Биолек», Харьков) на протяжении 10 дней. Курсы лечения повторяли в течение последующих 10 месяцев трижды (1 курс в квартал).

Целевыми уровнями давления считали $\leq 130/85-80$ мм рт.ст.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ „Statistica 5.1” и „Biostatistica 4.03” с подсчетом критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при уровне значимости (p) $< 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлена частота ССН у больных ХГН. Из таблицы следует, что часто встречалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (59,7 и 62,5% соответственно). У подавляющего большинства больных имела место диастолическая дисфункция с нарушением расслабления (податливости) (49,3 и 48,7% соответственно), а так же псевдонормальный (22,4 и 20% соответственно) и рестриктивный тип (20,9 и 18,7% соответственно). Среди нарушений сердечного ритма чаще встречались: синусовая тахикардия (44,7 и 47,5%), наджелудочковая (26,8 и 25%) и желудочковая (10,4 и 6,3%) экстрасистолия в диагностически значимом количестве.

В таблице 2 представлены абсолютные значения функции внешнего дыхания у больных до и после лечения по сравнению с группой здоровых.

Статистически достоверных различий до и после лечения ни в одной из групп установлено не было, что указывает на то, что имеющаяся кардиальная патология не оказывала влияния на объемные и скоростные показатели функции дыхания.

Исследование альвеолярно-капиллярной проницаемости газов показало, что в обеих группах больных наблюдалось снижение величины DLCO в сравнении со здоровыми, но на фоне лечения у больных, которые получали инъекции липосомальных препаратов, наблюдалась позитивное увеличение исследуемого показателя до уровня здоровых людей (рис. 1).

Использование липосом оптимально при необходимости направленной транспортировки лекарственного вещества к органам. В настоящее время тщательно разработана система применения и лечения липосомальными препаратами, заболеваний сердечнососудистой системы, содержащими фосфатидилхолин, в частности острых и хронических форм ИБС, метаболических кардиопатий. Для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, хронического легочного сердца в большей степени эффективны липосомальные препараты, содержащие лецитин и кверцетин [10].

При парентеральном введении распределение липосом в организме зависит от состава липосомальной мембраны, их размера, заряда, других химических и физических параметров везикул и иммобилизованных в них веществ, а также от способа введения [15]. При внутривенном введении мелкие липосомы выводятся из кровотока медленнее, чем крупные [10]. Для повышения тропности липосом к определенным органам и тканям их изготавливают из фосфолипидов, изолированных из этих органов, или фиксируют на поверхности специфические антитела против соответствующих тканевых антигенов, или применяют так называемые молекулы-посредники, обладающие двумя типами сродства: с одной стороны — к клеткам макроорганизма, с другой — к липосоме.

Полагают, что хроническая кардиальная патология, приводящая к застою венозной крови в малом круге кровообращения, способствует нарушению синтеза компонентов сурфактанта, дефицит которого в свою очередь ведет к нарушениям проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [14]. Вместе с тем, это предположение нуждается в доказательстве. Механизм лечебного действия липосомальных препаратов у данной категории больных еще предстоит выяснить. Гипотетически, они способны активировать синтез компонентов сурфактанта. Другим патогенетическим механизмом является формирование диастолической дисфункции с нарушением податливости или рестриктивного типа, приводящая к нарушению наполнения желудочков кровью и увеличивающая полнокровие

легких. Благоприятное влияние используемых в работе липосомальных препаратов за счет их позитивного метаболического эффекта, может способствовать уменьшению выраженности диастолической дисфункции, улучшению диастолического наполнения желудочков, уменьшению легочного полнокровия и восстановлению процессов диффузии газов.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХГН с ССН ухудшается трансальвеолярная диффузия газов при неизменных

объемных и скоростных показателях функции внешнего дыхания.

2. Включение в комплекс лечебных мероприятий липосомальных препаратов («Липин» и «Липофлавон») способствует восстановлению процессов альвеолярно-капиллярной проницаемости.
3. В перспективе целесообразно провести комплекс исследований, направленный на выяснение патогенетической роли нарушения синтеза сурфактантов и диастолической дисфункции в нарушениях процессов диффузии газов у больных ХГН с ССН.

Таблица 1

Сердечно-сосудистые нарушения у больных ХГН

Сердечно-сосудистые нарушения	1-я группа	2-я группа
ГЛЖ:		
– концентрическая	40(59,7%)	45(62,5%)
– эксцентрическая	8(11,9%)	13(16,3%)
АГ	67(100%)	80(100%)
Хронические формы ИБС	12(17,9%)	17(21,2%)
Систолическая дисфункция ЛЖ:		
– ФВ <45%	3(4,5%)	4(5,0%)
– ФВ 45-70	35(52,2%)	55(68,9%)
– ФВ >70%	29(43,3%)	21(26,3%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ:		
– с нарушением податливости (расслабления)	33(49,3%)	39(48,7%)
– псевдонормальная	15(22,4%)	16(20,0%)
– рестриктивная	14(20,9%)	15(18,7%)
Нарушения ритма:		
– синусовая аритмия	12(17,9%)	10(1,5%)
– синусовая тахикардия	30(44,7%)	38(47,5%)
– наджелудочковая экстрасистолия >100/сутки	18(26,8%)	20(25,0%)
– желудочковая экстрасистолия >100/сутки	7(10,4%)	5(6,3%)
– политопная экстрасистолия	2(3,0%)	3(3,7%)
– эпизоды наджелудочковой тахикардии	1(1,5%)	-
– парная желудочковая экстрасистолия	3(4,5%)	3(3,7%)
– пароксизмы фибрилляции предсердий	1(1,5%)	1(1,3%)
– постоянная форма фибрилляции предсердий	1(1,5%)	-
Поражение клапанного аппарата:		
– дилатация левого предсердия	8(11,9%)	9(11,3%)
– дилатация правого предсердия	2(2,9%)	2(2,5%)
– легочная гипертензия	7(10,4%)	5(6,3%)
– пролапс передней створки митрального клапана	5(7,5%)	5(6,3%)
• минимальный	1(1,5%)	3(3,7%)
• умеренный	1(1,5%)	2(2,5%)
• значительный	1(1,5%)	-
– пролапс задней створки митрального клапана		
– недостаточность митрального клапана	29(43,2%)	31(46,2%)
• минимальная	5(7,5%)	10(12,5%)
• умеренная	3(4,5%)	3(3,7%)
• значительная		
– недостаточность аортального клапана	2(2,9%)	2(2,5%)
• минимальная	1(1,5%)	-
• умеренная	-	-
• значительная	7(10,4%)	8(10,0%)
– склероз / кальцификация аортального клапана		

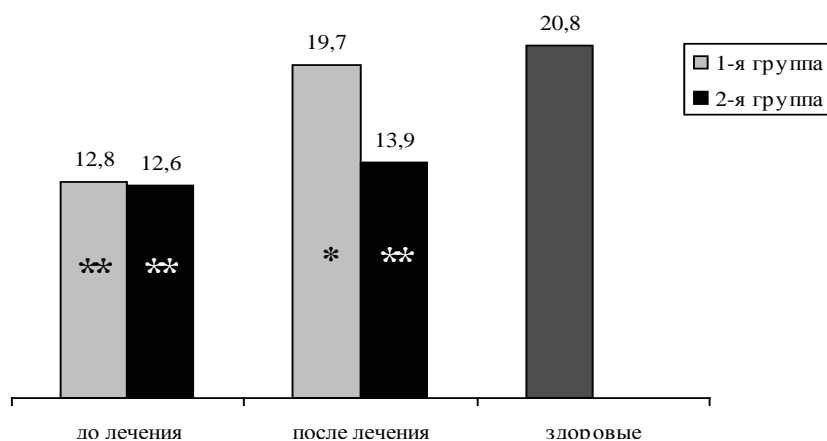
Таблиця 2

Абсолютные показатели функции внешнего дыхания у больных до и после лечения, а также у здоровых

Показатели	1-я группа	2-я группа	Здоровые
ОФВ1, л	2,50±0,04 2,50±0,07	2,49±0,10 2,49±0,12	2,51±0,17
ФЖЕЛ, л	3,34±0,13 3,31±0,07	3,31±0,18 3,29±0,45	3,30±0,21
МОС25%, л/с	5,42±0,10 5,46±0,11	5,40±0,15 5,42±0,10	5,46±0,33
МОС50%, л/с	2,55±0,04 2,58±0,02	2,50±0,31 2,56±0,19	2,58±0,33
МОС75%, л/с	0,80±0,09 0,82±0,05	0,80±0,01 0,81±0,03	0,82±0,08
СОС25-75%, л/с	2,04±0,04 2,05±0,06	2,02±0,11 2,04±0,10	2,06±0,19
ЖЕЛ, л	3,55±0,18 3,53±0,07	3,50±0,36 3,50±0,42	3,54±0,22
ФОЭ, л	3,45±0,071 3,34±0,08	3,30±0,13 3,27±0,10	3,29±0,14
ОО, л	2,36±0,10 2,36±0,11	2,35±0,17 2,32±0,11	2,37±0,12
ОЕЛ, л	6,03±0,17 6,04±0,12	6,04±0,21 6,05±0,26	6,06±0,20
индекс Тиффно, ед	69,1±4,45 70,0±3,12	70,3±4,32 71,7±4,18	70,3±5,66
индекс Генслара, ед	75,5±1,17 75,2±1,18	74,9±3,46 75,0±3,14	75,8±3,94
Rtot, мм рт. ст./л/сек	15,4±1,01 15,8±2,07	14,9±3,21 15,0±3,49	15,7±4,02
АО, л	5,42±0,04 5,40±0,09	5,42±0,19 5,43±0,15	5,43±0,24

Примечание. Статистически значимые отличия до и после лечения, а так же у больных и здоровых отсутствуют.

Аббревиатуры: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС_{25%} – моментальная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ, МОС_{50%} – моментальная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ, МОС_{75%} – моментальная объемная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ, СОС_{25-75%} – средняя объемная скорость в интервалах 25-75% ФЖЕЛ, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФОЭ – функционально остаточная емкость, ОО – остаточный объем, ОЕЛ – общая емкость легких, Rtot – аэродинамическое сопротивление воздуха, АО – альвеолярный объем.



Примечание. * различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны; ** различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Динамика DLCO до и после лечения, а также у здоровых, (мл/мин/мм рт. ст.)

ЛІТЕРАТУРА

1. *Басанець А. В.* Визначення дифузійної здатності альвеоло-капілярної мембрани як біомаркера ранніх ознак функціональних порушень у хворих на пневмоконіоз від впливу вугільного пилу / А. В. Басанець, Т. А. Остапенко // Укр. пульмонологічний журнал. - 2007. - № 1. - С. 41-44.
2. *Дядык А. И.* Почка и сердце. Сердце и почки. Аспекты лечения / А. И. Дядык // Мистецтво лікування. - 2004. - № 2. - С. 36-40.
3. *Дядык А. И.* Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы / А. И. Дядык // Серцева недостатність. - 2009. - № 2. - С. 10-19.
4. Исследование функции внешнего дыхания / В. Л. Баранов, И. Г. Куренкова, В. А. Казанцев, М. А. Харитонов. - Санкт Петербург : Элби Санкт Петербург, 2002. - 302 с.
5. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеланий сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Тер. архив. - 2004. - № 6. - С. 39-46.
6. Клінічна нефрологія. За ред. Л. А. Пирога. К.: Здоров'я. - 2004. - 528 с.
7. *Корж А. Н.* Сердечно-сосудистая патология у больных хроническим обструктивным заболеланием легких / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. - 2008. - № 2. - С. 41-46.
8. *Моисеев В. С.* Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеланий) / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Клин. Фармак. тер. - 2002. - № 11 (3). - С. 16-8.
9. Нефрология. Под ред. Е. М. Шилова. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - 688 с.
10. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н. Б. Бажутин, В. В. Золин, А. А. Колокольцов, С. Н. Таргонский // Здоров'я України. - 2007. - № 3. - С. 71-71.
11. *Полянская М. А.* Бодиплетизмография и исследование DLCO – методика проведения и интерпретация результатов / М. А. Полянская // Здоров'я України. - 2008. - № 6. - С. 52-53.
12. *Смирнов А. В.* Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Нефрология. - 2005. - № 9 (3). - С. 7-15.
13. *Шулутко Б. И.* Гломерулонефриты / Б. И. Шулутко, С. Б. Макаренко, В. Р. Шумилкин. СПб: Ренкор. - 2001. - 312 с.
14. Biological properties of liposomes and their application in the medicine // Fiziol. Zh. - 2008. - Vol. 54 (5). - P. 99-108.
15. *Guazzi M.* Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role / M. Guazzi // Chest. - 2003. - Vol.124. - № 31. - P. 1090-1102.
16. *Mielniczuk L. M.* Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome / L. M. Mielniczuk, M. A. Pfeffer, E. F. Lewis // Am. Heart J. - 2008. - № 155 (4). - P. 725-31.
17. *Vassalotti J. A.* Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation / J. A. Vassalotti, L. A. Stevens, A. S. Levey // Am. J. Kidney Dis. - 2007. - № 50 (2). - P. 169-180.

Надійшла до редакції 09.07.10

Прийнята до друку 15.10.10