

## РОЛЬ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Пасько І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ  
Київська міська клінічна лікарня № 3

**Резюме.** У роботі надана оцінка маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , NO<sub>2</sub>) у хворих з кардіоренальним синдромом, зокрема зниження рівня субстрату NO-синтази – L-аргініна. Показана доцільність призначення донатора субстрату NO тівортину для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих нефрологічного профілю.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, маркери, кардіоренальний синдром, тівортин.

У патогенезі кардіоренального синдрому важливу роль відіграє синергізм патогенетичних факторів, які несприятливо впливають як на контрактильну здатність міокарда, так і визначають прогресивне зниження функціональної здатності і виживаності нирок, залучаючи в патологічний процес різноманітні генетичні, гемодинамічні, метаболічні, структурно-функціональні фактори, нейрогуморальну та прозапальну активацію, порушення ліпідного та мінерального обміну. При цьому в якості основних механізмів, що сприяють формуванню кардіоренального синдрому, розглядають підвищення центрального венозного тиску, зниження перфузії нирки, внутрішньониркову гіпертензію, недостатність ендогенних механізмів, що забезпечують ефективний салурез і натрійурез (система натрійуретичних пептидів), ендотеліальну дисфункцію, системну прозапальну і нейрогуморальну активацію, прооксидантний стрес і деякі інші фактори. Можна припустити, що при екстраполяції існуючих результатів досліджень, присвячених хронічній серцевій недостатності та хронічній хворобі нирок, сприятливий ефект хронічної нейрогуморальної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та донації NO щодо зниження ризику фіброзу нирок та маніфестації кардіоренального синдрому можлива.

**Мета роботи** – оцінка вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих з кардіоренальним синдромом та можливість корекції цих змін тівортином.

Розчин тівортину вводили внутрішньовенно крапельно при початковій швидкості 10 крапель/хв. Через 20 хв від початку введення швидкість збільшували до 30 крапель/хв. Добова доза препарату сягала 4,2 г, тобто 100 мл (1 флакон) щоденно впродовж 8–10 днів. Потім переходили на пероральний прийом тівортину. Препарат тівортин аспартат призначали всередину за 40 хв до їжі по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу. Курс лікування – 2 міс. (60 днів) на фоні базисної терапії (інгібітори ангіотензінперетворювального ферменту, блокатори бета-адренорецепторів (крім небівололу), статини), яка не змінювалася протягом  $\geq 1$  міс до включення в дослідження. Переносимість і ефективність препарату оцінювали за відповідними параметрами та статистично обробляли.

Для вивчення впливу тівортину використовували методику неінвазивного дослідження стану периферичних судин з використанням механічної стимуляції виділення NO під впливом збільшеного потоку крові під час реактивної гіперемії. Для вивчення змін діаметра брахіальних артерій у відповідь на підвищений тиск потоку крові (ендотелійзалежна дилатація) і сублінгвальний прийом нітрогліцерину (ендотелійнезалежна дилатація) використано тест Целермаєра – Соренсена (Celermajer D.S. et al., 1992; Sorensen K.E. et al., 1995).

Дослідження функції ендотелію проводили у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I–III стадій: гломерулонефрит. Обстежено 46 осіб, серед них у 24 осіб констатовано ХХН I ст, у 15–ХХН II ст, у 7–ХХН III ст. В обстежених хворих виявлено достовірне підвищення вмісту вазоконстрикторного агенту ЕТ-1 та зниження NO<sub>2</sub> порівняно з практично здоровими. Так у 78,9% хворих на ХХН I–III стадій: ГН з КРС вміст ЕТ-1 перевищував показники здорових людей більше ніж у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ). Щодо вмісту NO<sub>2</sub> в сироватці крові його рівень був знижений. У 78,9% хворих це зниження було значне і становило  $1,5 \pm 0,05$  мкмоль/л при нормі  $2,5 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Тоді, як у хворих без КРС рівень досліджуваного показника незначно відрізнявся від показників здорових осіб. Отримані дані вказують на активізацію процесів ендотеліального викиду вазоконстрикторів у хворих на ХХН I–III стадій: ГН з КРС. Дослідження прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  продемонстрували достовірне підвищення рівня цих показників у хворих обох груп порівняно із здоровими ( $p < 0,001$ ): ЕТ-1 (пг/мл) –  $8,4 \pm 1,14^*$ ;  $12,5 \pm 0,18^*$ ;  $15,3 \pm 0,15^{**}$  (у практично здорових – 6,0

$\pm 0,18$  (пг/мл), ФНП- $\alpha$  (пг/мл) –  $44,4 \pm 1,17^*$ ;  $59,7 \pm 1,19^*$ ;  $87,1 \pm 1,18^{**}$  (у практично здорових –  $26,3 \pm 1,09$  пг/мл), ІІ-1 $\beta$  (пг/мл) –  $68,4 \pm 0,53^*$ ;  $72,4 \pm 0,37^*$ ;  $88,4 \pm 0,46^{**}$  (у практично здорових –  $52,6 \pm 0,57$  пг/мл), NO<sub>2</sub> (мкмоль/л) –  $1,9 \pm 0,06^*$ ;  $1,5 \pm 0,05^*$ ;  $1,4 \pm 0,05^{**}$  (у практично здорових –  $2,5 \pm 0,05$  мкмоль/л), \* –  $p < 0,05$  – у порівнянні із здоровими\*\*,  $p < 0,05$  – у порівнянні із ХХН І стадії. Ці дані свідчать, що при ЕД відбувається зрушення рівноваги у бік вазоконстрикторів: максимальні у хворих на ХХН ІІІ стадії. У цих же хворих спостерігався й найнижчий вміст NO<sub>2</sub>. Що свідчить про виснаження адаптивних можливостей ендотелію. Чітку тенденцію до збільшення ET-1 ми спостерігали у хворих тривалість основного захворювання яких становила більше десяти років. Вміст NO<sub>2</sub>, навпаки, достовірно знижувався з перебігом кожних 5 років захворювання. Встановлено тісний зв'язок між вираженістю дисфункції ендотелію та рівнем АТ. Так, для І ступеня АГ характерно підвищення вмісту вазоконстриктору на 15,1% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі здоровими. Максимальні значення ET-1 зареєстровані у хворих з наявністю ІІІ ступеня АГ. Так рівень ET-1 за АГ ІІІ ступеня істотно переважав такий і при І, і при ІІ ступенях АГ на 45,8% ( $p < 0,001$ ) і 18,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Нами визначено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ET-1 і ступенем вираженості ДАТ  $r = +0,54$ ;  $p = 0,0001$ . Тобто, наскільки вищою є АГ, настільки більшою є концентрація ET-1 у плазмі крові. Такий самий зв'язок ми спостерігали між рівнем ET-1 та креатиніном  $r = 0,84$ ;  $p = 0,0001$  у хворих на ХХН ІІІ ст, що вказує на поглиблення ендотеліальної дисфункції при прогресуванні ниркового фіброзу.

Під впливом тівортину покращення функції ендотелію відбувалося завдяки декільком механізмам, які пов'язані з відновленням показників кислотно-лужної рівноваги в клітинах та міжклітинному матриксі. Визначну роль відіграють такі нейрогуморальні фактори, як збільшення активності NO-синтази, підвищення L-аргініну й оксиду азоту, а також зменшення руйнування NO завдяки зниженню продукції радикалів кисню. Тівортин сприяє усуненню порушень функції ендотелію (зниження продукції ET-1, підвищення – NO<sub>2</sub>, зменшення продукції прозапальних цитокінів, збільшення потокозалежної вазодилатації), запобігає подальшому розвитку дисфункції ендотелію і сприяє відновленню балансу між ендотеліальними факторами вазоконстрикції й вазодилатації. Комбінована терапія із застосуванням тівортину чинить патогенетично зумовлену нефропротекторну дію, бо коригуючи знижений нирковий ендотеліальний синтез оксиду азоту зменшує еферентну ниркову резистентність, завдяки чому покращує ниркову гемодинаміку.

Таким чином, у хворих з кардіоренальним синдромом провідним механізмом формування артеріальної гіпертензії та нефросклерозу є прогресування ендотеліальної дисфункції, основною причиною якої є різке зниження продукції NO. Тому, таким хворим до комплексного лікування доцільно включати препарати, які б коригували змінену функцію ендотелію, зокрема, препаратом вибору може бути тівортин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Мойсеєнко В.О., Рудюк Л.І.* Стан судинного ендотелію у хворих на хронічну хворобу нирок: хронічний гломерулонефрит з ураженням гастроуденальної зони та динаміка показників ендотеліальної дисфункції під впливом антигемотоксичної терапії. *Наук. вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця* 2008; 4: 120–124.
2. *Герасименко Ж.М., Ярына Н.А.* Актуальные вопросы современной терапии. *Новости медицины и фармации* 2010; № 10(326): 3.
3. *Іванов Д.Д., Кушніренко С.В.* Інфузійна терапія в корекції порушень гомеостазу при хворобах нирок. *Укр. Журн. гематології та трансфузіології* 2010; 2: 11–12.
4. *Лішневская В.Ю.* Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта. *Здоров'я України* 2010; 10: 3.

## РОЛЬ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

*Никула Т.Д., Мойсеенко В.А., Пасько И.В.*

**Резюме.** В работе представлена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (ET-1, ФНП- $\alpha$ , ІІ-1 $\beta$ , NO<sub>2</sub>) у больных с кардиоренальным синдромом, в частности, снижение уровня субстрата NO-синтазы – L-аргинина. Показана целесообразность назначения донатора субстрата NO тивортин для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных нефрологического профиля.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, маркеры, кардиоренальный синдром, тивортин.

**ROLE OF INFUSION THERAPY IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME**

*Nykula T.D., Moiseyenko V.A., Pasko I.V.*

**Summary.** In this article we concentrate attention on the problem of markers endothelial dysfunction (ET-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO<sub>2</sub>) in patient with cardio-renal syndrome, treatment and offer a new therapeutic scheme with addition of L-arginine – the nitric oxide precursor. With the appearance of preparation Tivortin and Tivortin® aspartatum (L-arginine asparaginatium) it became possible to use L-arginine as the nitric oxide donator.

**Keywords:** *endothelial dysfunction, markers, cardiorenal syndrom, L-arginine.*

**Адреса для листування:**

Никула Тарас Денисович

Д.мед.н., професор

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

м. Київ, вул. П. Запорожця, 26, 2-й терапевтичний корпус,

4-й поверх, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2

Тел. 540-96-55