

УДК 616.611-002-036.12+616.24-007.271]-08-035-092
 © Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Ігнатенко Т.С., 2011

ТРОМБОАГРЕГАЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ З СУПУТНЬОЮ ІХС І МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Ігнатенко Т.С.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Хронічні гломерулонефрити (ХГН) залишаються сучасною невирішеною проблемою нефрології [11]. Одною з основних причин передчасної смерті хворих на ХГН є серцево-судинні порушення, а саме кардіо-васкулярні катастрофи і хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 8, 9]. Не існує об'єктивної статистики щодо частоти розвитку гострих і хронічних кардіо-васкулярних подій у хворих на ХГН [4]. Відомо, що одним з важливих факторів прогресування ХГН є локальна гіперкоагуляція, що формується в нефронах і обумовлена порушеннями тромбоцитарної

ланки гемостазу [2]. Не можна виключити існування загального гіперкоагуляційного механізму, що лежить в основі і ураження вільцевих судин і гломерулярного мікротромбозу [5].

Мета дослідження полягала у визначенні порушень процесів тромбоагрегації у хворих на ХГН з супутньою хронічною ІХС та визначенні можливостей корегування виявлених порушень шляхом використання ліпосомальних препаратів і інтервальної нормобаричної гіпокситерапія (ІНБГТ) в комплексному лікуванні коморбідної патології.

Таблиця 1. Характеристика хворих і здорових

Показники	Групи хворих на ХГН і ІХС				Здорові (n=50)
	1-а(n=50)	2-а(n=50)	3-я(n=50)	4-а(n=50)	
Середній вік хворих, (M±m, роки)	40,8±1,1	40,1±2,7	41,0±2,3	41,2±2,8	41,7±3,2
Стать хворих (чоловіки / жінки)	30/20	27/23	32/18	31/19	30/20
Критерій достовірності відмінностей хворих за статтю (χ^2) і довірчий рівень (p)	$\chi^2=3,4, p=0,16$				
Середня тривалість ХГН, (M±m, роки)	10,9±2,6	10,8±3,3	11,0±3,9	10,8±3,7	-
Середня тривалість ІХС, (M±m, роки)	3,2±0,2	3,4±0,1	3,3±0,9	3,5±0,5	-
ФК стенокардії:					
I	40(80,0%)	42(84,0%)	35(70,0%)	33(66,0%)	-
II	10(20,0%)	8(16,0%)	15(30,0%)	17(34,0%)	-
Морфологічні варіанти ХГН, абс (%):					
– МП ХГН	10(20,0%)	9(18,0%)	8(16,0%)	8(16,0%)	-
– МК ХГН	5(10,0%)	6(12,0%)	2(4,0%)	3(6,0%)	-
– ФСГТ	1(2,0%)	3(6,0%)	-	1(2,0%)	-
Критерій достовірності відмінностей за морфологічним варіантом ХГН (χ^2) і довірчий рівень (p)	$\chi^2=2,79, p=0,18$				
АГ, абс (%):					
– латентна	25(50,0%)	22(44,0%)	18(36,0%)	19(38,0%)	-
– стійка	10(20,0%)	13(26,0%)	14(28,0%)	9(18,0%)	-
Критерій достовірності відмінностей за стадією АГ (χ^2) і довірчий рівень (p)	$\chi^2=1,28, p=0,33$				



Рисунок 1. Дизайн дослідження і розподіл хворих на групи спостереження

Матеріал і методи. З 700 хворих на ХГН шляхом скринінгового дослідження вилучено 200 людей з наявністю супутньої ІХС, які згідно з критеріями включення були залучені до подальшого дослідження (рис.

1). Відібрані хворі на коморбідну патологію розподілені в 4 групи однакові за віком, статтю і тривалістю обох хвороб (табл. 1). Загальними критеріями включення до дослідження були: наявність клінічних, лабораторних і/або морфологічних ознак ХГН, мезангіопроліферативний, мезангіокапілярний і фокально-сегментарний варіанти гломерулонефриту без клініко-лабораторної активності і нефротичного синдрому, хворі на ХГН з артеріальною гіпертензією 1-2 ступеня, хронічні форми ІХС (стабільна стенокардія 1-3 ФК і безбольова ішемія міокарда), збережена функція нирок. Загальні критерії не включення до дослідження: хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром, гіпотиреоз, набряковий синдром на тлі серцевої недостатності, гострий коронарний синдром в анамнезі, III-IV функціональний стан хронічної серцевої недостатності за NYHA, артеріальна гіпертензія 3 ступеня, 4-й функціональний клас стабільної стенокардії, перенесений в анамнезі інсульт, хронічна патологія бронхолегеневої системи, активні запальні або вірусні захворювання печінки, клінічні і біохімічні ознаки холестазу, непереносність в анамнезі і статусі досліджуваних препаратів або їх компонентів.

Після рандомізації і проведення комплексу вихідних досліджень, перша група (50 хворих) отримувала стандартний антиангінальний набір медикаментів (нітрати, антагоністи кальцію, статини, антиагреган-

ти, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, тощо) в сполученні з щоденними 50-60 хвилинними сеансами ІНБГТ при 11-12% насиченні киснем дихальної суміші. Друга група (50 хворих) отримувала стандартну антиагінальну терапію в поєднанні з ліпосомальними препаратами. «Ліпін» в дозі 0,5 гр. на 50 мл. фізіологічного розчину хлориду натрію вводили внутрішньовенно вранці, а «Ліпофлавіон» - ввечері (виробниче об'єднання «Біолек», Харків, Україна). Для приготування розчину «Ліпофлавіону» вміст флакону № 2 (розчинник) обережно вливали до флакону № 1 (ліофілізату), який інтенсивно струшували протягом 1 хвилини до утворення однорідної емульсії, після чого проводили внутрішньовенне введення. Додатково вдень пацієнтам цієї групи проводили інгаляції 0,5 гр. «Ліпіну» за допомогою ультразвукового небулайзера. Для цього флакон з препаратом ex tempore підігрівали до 35⁰ С. 0,5 г ліофілізованого розчину фосфатиділхоліну змішували з 10 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, а після утворення суспензії її заливали у камеру ультразвукового небулайзера «Little doctor LD-250U» (Швеція) і проводили інгаляції. Загальна тривалість ліпосомальної терапії становила 15 днів. Третя група (50 хворих) отримувала потрібну терапію: стандартну антиагінальну, сеанси ІНБГТ і ліпосомальні засоби за аналогічною схемою. Четверта група

(група порівняння) отримувала лише медикаментозну антиагінальну терапію (група порівняння). Всі фактичні результати досліджень порівнювали з аналогічними у 50 практично здорових людей аналогічного віку і статі (контроль).

Для визначення тромбоагрегаційних порушень досліджено в'язкість крові, вміст тромбоцитів, стан адгезії і агрегації тромбоцитів і еритроцитів з використанням коагулометрів «Humaclot duo» (Німеччина) і «Optic K-3002» (Польща) та лазерного агрегометра «Biola» (Росія).

Статистична обробка виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів програм „Биостатистика” та “Statistica 6.0” з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Статистично значущі відмінності визначали при рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Ми оцінили вплив чотирьох режимів лікування на стан процесів тромбоагрегації у хворих на ХГН з супутнім ІХС (табл. 2). Виявилось, що всі хворі на сукупну кардіо-ренальну патологію мали збільшені показники в'язкості крові. Найвність цього вказує на негативний вплив як на стан мікроциркуляції серця, так і нирок, оскільки збільшує ризик формування тромбів як в артеріях середнього, так і малого калібру. Тобто, такі хворі мають велику імовірність розвитку гострих коронарних подій через збільшену тромбогенність крові.

Таблиця 2. Показники тромбоагрегації у хворих на ХГН з ІХС до та після лікування, а також у здорових, (M ± m)

Показники тромбоагрегації	Групи хворих на ХГН і ІХС				Здорові (n=50)
	1-а(n=50)	2-а(n=50)	3-я(n=50)	4-а(n=50)	
В'язкість крові (одиниці в'язкості)	15,4±2,19*	15,9±2,48*	15,7±2,19*	15,8±2,16*	11,7±0,19
Адгезія тромбоцитів (%)	28,7±0,30*	27,7±2,79*	28,2±2,41*	28,2±2,65*	16,6±0,19
Агрегація еритроцитів (%)	27,1±2,81*	25,1±2,49**	21,7±2,56***	28,4±2,60*	7,7±0,24
Агрегація тромбоцитів (%)	12,8±1,19*	13,0±1,47*	12,5±1,21*	12,3±1,19*	48,6±2,90
	11,6±0,42*	10,5±0,18**	9,1±0,42**	12,1±0,18*	
	57,5±3,48*	56,9±3,47*	56,6±3,47*	57,2±4,17*	
	54,1±0,36**	53,2±0,23**	50,1±0,36**	56,8±0,23*	

Примітки: 1. * - відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових статистично достовірні; відмінності між аналогічними показниками у хворих до лікування статистично не достовірні; ** - відмінності між аналогічними показниками у хворих до та після лікування статистично достовірні. 2. В верхній частині клітин наведено показник до лікування, в нижній частині клітини – після лікування.

У хворих на таку сукупну патологію встановлені лабораторні ознаки гіперкоагуляційного синдрому, що виявляється з одного боку у погіршенні в'язкоеластичних властивостей крові, а з іншої – у збільшенні кількості тромбоцитів, що перебувають у стані гіперадгезії-гіперагрегації. Дослідження впливу лікування на величину цього показника продемонструвало здатність додавання до базисної антиагінальної терапії ліпосомальних препаратів. Ефективність ще більше зростала при використанні такого лікування в сукупності з щоденними сеансами ІНБГТ.

Вплив різних лікувальних режимів на стан адгезії тромбоцитів продемонструвало здатність зменшувати відсоток тромбоцитів, що знаходяться в стані адгезії у ліпосомальних препаратів (2-а група), але більшою мірою при поєднанні такого лікування з ІНБГТ (3-я група). Аналогічна спрямованість результатів дослідження агрегації, але еритроцитів, спостерігалася у представників 2-ї і 3-ї груп. Визначення впливу лікування на агрегацію тромбоцитів продемонструвало здатність ІНБГТ зменшувати кількість тромбоцитів, що знаходяться в стані агрегації. Цей ефект потенціював ся при додавання до терапії ліпосомальних засобів.

Позитивні результати лікування з використанням ІНБГТ продемонстровано при стенокардії напруги,

безбольовій ішемії міокарду, есенціальній гіпертензії [7].

Активність компенсаторних механізмів при використанні метода гіпокситерапії спрямована на активацію легеневої і альвеолярної вентиляції (збільшення дихального об'єму, частоти дихання, легеневої неоангіогенез); зменшення артеріальної гіпоксемії; підтримку швидкості транспорту кисню і її кисневу ємність для забезпечення адекватного кисневого попиту тканин; оптимізацію функціонування симпатoadреналової системи; збільшення потужності системи транспорту, захвату й утилізації кисню і субстратів енергозабезпечення; зміни метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів забезпечуються, з одного боку, за рахунок активації м'язової лецитинхолестеринацилтрансферази і ліпопротеїніліпази – ключових ферментів, що каталізують етерифікацію холестерину і регулюють утворення ліпопротеїдів високої густини, а з іншого, за рахунок активації 7-альфа-холестерингідроксиноми – ферменту цитохромної системи печінки, відповідального за окислювання холестерину [3, 7, 10].

Гіпоксична терапія супроводжується специфічними пристосувальними змінами в організмі людини: підвищенням неспецифічної резистентності, переносності тканинної гіпоксії, поліпшенням регуляції сис-

темної і регіонарної гемодинаміки і мікроциркуляції, оптимізацією стану нейро-ендокринної системи, газо-транспортної функції крові. Дуже важливим є те, що застосування ІНБГТ сприяє підвищенню загальної резистентності і адаптаційних реакцій, покращенню нервово-рефлекторної регуляції судинного тону, активізації колатерального кровообігу, змінам реологічних властивостей крові, зниженню і стабілізації системного тиску, інтенсифікації периферичного кровообігу, підвищенню ефективності доставки кисню на периферію [3].

Ліпосоми знаходять все більше визнання в світі як перспективні носії лікарських речовин, оскільки згідно з результатами багаточисельних клінічних випробувань ліки, що вводяться у складі ліпосом, ефективніші і менш токсичні, ніж засоби, що вживаються у вільному вигляді [10]. Так, при експериментальному інфаркті міокарду вивчали транспорт ліпосом в зону інфаркту. Зробили це за допомогою анти-тіл до міозину – білка серцевого м'яза, які були прикріплені хімічно до поверхні ліпосом. Ліпосоми накопичувалися як в зоні інфаркту, так і в нормальній тканині серця. Ефектами застосування кверцетину в кардіології при гострому коронарному синдромі (гострому інфаркті міокарда) є підвищення резистентності мембран кардіоміоцитів до ішемії, зменшення розмірів зони некрозу, зменшення числа ускладнень, пов'язаних з реперфузією міокарда, поліпшення внутрішньосерцевої гемодинаміки, оптимізація електрич-

ної стабільності серця, профілактика розвитку серцевої недостатності.

Висновки:

1. У хворих на ХГН з супутнім ІХС спостерігається розвиток лабораторних ознак гіперкоагуляційного синдрому.

2. Застосування в комплексному лікуванні хворих ліпосомальних препаратів сприяло зменшенню таких показників, як в'язкість крові, кількість еритроцитів і тромбоцитів, що знаходяться в стані гіперадгезій-агрегації.

3. Максимальний антитромбоцитарний ефект у хворих на ХГН з супутнім ІХС був встановлений при комбінованій терапії традиційними антиангінальними препаратами, що поєднувалися з сеансами ІНБГТ і ліпосомальними препаратами. Досягнення тієї чи іншої антитромбоцитарної активності повинно впливати з конкретної клінічної ситуації.

4. Вважаємо, що запропоноване лікування з одного боку сприятиме превентуванню коронарного тромбозу, а з іншого зменшить ознаки гломерулярного мікротромбозування. Можна припустити, що запропоноване лікування сприятиме додатковому (окрім статинів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту) кардіо-, вазо- і ренопротекції у хворих на хронічний рено-кардіальний синдром. Між тим, таке припущення потребує відповідних доказів, які, сподіваємось, будуть з часом отримані за результатами тривалого проспективного спостереження.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Батюшин, М. М. Нефрология. Основы диагностики / М. М. Батюшин. - Ростов на Дону, 2003. - 384 с.
2. Гемостаз і нірки, нірки і гемостаз. За ред. М.О. Колесника. - К., 2001. - 192 с.
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Руководство для врачей / Под общей ред. Ю.Л.Шевченко. - ЭЛ-БИ. - СПб, 2000. - 383 с.
4. Дядьк, А. И. Почка и сердце. Сердце и почки. Аспекты лечения / А. И. Дядьк // Мистецтво лікування. - 2004. - № 2. - С. 36-40.
5. Дудар, І. О. Лікування різних морфологічних форм гломерулонефриту з урахуванням ступеня та рівня доказовості / І. О. Дудар // Внут. медицина. - 2007. - №5. - С. 33-42.
6. Иванов, Д. Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? / Д. Д. Иванов // Нефрология. - 2006. - №1. - С. 103-105.
7. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервального нормобаричного гіпоксичного тренувань у пацієнтів

тві літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. - 2007. - № 1. - С. 49-53.

8. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний 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.

9. Клинико-морфологические особенности различных форм хронического гломерулонефрита / Ж. Д. Семидонская, В. Н. Лесовой, А. Ф. Яковцова и др. // Врач. практика. - 2004. - №2. - С. 9-13.

10. Колчинская, А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, Л. А. Остапенко. - М.: Медицина, 2003. - 408 с.

11. Нефрология. Под ред. Е. М. Шиловой. - М: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - 688 с.

Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Ігнатенко Т.С. Тромбоагрегаційні порушення у хворих на хронічні гломерулонефрити з супутньою ІХС і методи їх корекції // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, №2. - С. 79-81.

В роботі визначено вплив різних режимів лікування на стан адгезії-агрегації тромбоцитів у хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою ішемічною хворобою серця. Встановлено, що при такій сукупній патології формується гіперкоагуляційний синдром з ознаками гіперв'язкості крові та збільшеною кількістю тромбоцитів і еритроцитів, що знаходяться в стані адгезії-агрегації. Максимальний антитромбоцитарний ефект встановлений при комбінованій терапії традиційними антиангінальними засобами, що поєднувалися з сеансами ІНБГТ і ліпосомальними препаратами.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, тромбоагрегаційні порушення.

Ігнатенко Г.А., Мухин И.В., Игнатенко Т.С. Тромбоагрегационные нарушения у больных хроническими гломерулонефритами с сопутствующей ИБС и методы их коррекции // Украинский медицинский альманах. - 2011. - Том 14, №2. - С. 79-81.

В работе изучено влияние разных режимов лечения на состояние адгезии-агрегации тромбоцитов у больных хроническим гломерулонефритом с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Установлено, что при такой сочетанной патологии формируется гиперкоагуляционный синдром с признаками гипервязкости крови и количественным увеличением адгезивных тромбоцитов и эритроцитов. Максимальный антитромбоцитарный эффект установлен при комбинированной терапии традиционными антиангинальными средствами, которые сочетали с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапии и липосомальными препаратами.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, тромбоагрегационные нарушения.

Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Ignatenko T.S. Tromboaggregation violations on patients with chronic glomerulonephritis and concomitant ischemic heart disease and methods of their correction // Украинский медицинский альманах. - 2011. - Том 14, №2. - С. 79-81.

Influence of the different modes of treatment is in-process certain on the state of adhesion-aggregation of thrombocytes on patients by chronic glomerulonephritis with the associated ischemic heart disease. It is set that at such concomitant pathology a hypercoagulative syndrome is formed with the signs of hyperviscosity of blood and megascopic amount of thrombocytes and erythrocytes which are in a state of adhesion-aggregation. A maximal antithrombocyte effect is set at the combined therapy with traditional antianginal drugs combined with sessions interval normobaric hypoxotherapy and liposomal preparations.

Key words: chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease, thrombo-aggregation violations.

Надійшла 14.01.2011 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова