

Название проекта

Изучение состояния функции эндотелия и механизмов развития эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек, в том числе получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

Количество исполнителей (научный коллектив)

Курапова Марина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ,

Третьякова (Низямова) Алия Рифхатовна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ.

Актуальность исследования. По данным исследования NHANES признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляются как минимум у каждого десятого представителя общей популяции. Благодаря применению диализных методов и трансплантации почки гибель от терминальной уремии перестала быть главной причиной смерти больных ХБП. В настоящее время основной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном лечении) являются сердечно-сосудистые осложнения, они составляют до 48% в структуре смертности больных, находящихся на программном гемодиализе.

Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений большое значение имеет нарушение функции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) у больных ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторами и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами (Malyszko J., 2010г). Сложность трактовки выявленных изменений функционального состояния эндотелия при заболеваниях почек связана с наличием большого количества факторов, способных оказывать влияние на эндотелий.

ЭД предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функции эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Развитие новых методов диагностики функционального состояния эндотелия является одной из важнейших задач современной науки.

Используемые в настоящее время методы диагностики ЭД разделяются на 3 большие группы: биохимические, клеточные и функциональные. Выявление новых значимых маркеров повреждения эндотелия дает важную информацию относительно механизмов и тяжести ЭД, но в настоящее время имеют крайне ограниченное применение в рутинной клинической практике в связи со сложностью проведения и высокой стоимостью методик. Клеточные методы достаточно эффективны для диагностики эндотелиальной дисфункции, но из-за сложности необходимого оборудования, коротких сроков полураспада радиофармацевтических препаратов их использование невозможно в рутинной клинической практике.

В последние годы значительно возрос интерес к изменению сосудов микроциркуляторного русла при различных заболеваниях. Именно на уровне капилляров осуществляются обменные процессы, эффективность которых обеспечивает поддержание гомеостаза всех органов и систем (Маколкин В.И., 2004). На ранних этапах развития различных заболеваний этот отдел сосудистого русла подвергается значительной функциональной перестройке с морфологическими изменениями. Морфологических изменений сосудов, как правило, не обнаруживается, но функциональные нарушения, в частности изменения реактивности сосудов микроциркуляторного русла, могут предшествовать структурным нарушениям в стенках крупных сосудов. Нарушения в микроциркуляторном русле имеют большое значение в патогенезе атеросклероза и ХБП.

К непрямым методам изучения функционального состояния эндотелия относится лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) - высокочувствительный метод функциональной диагностики

периферического кровообращения для измерения уровня кровотока и диагностики состояния микроциркуляторного русла в реальном масштабе времени (Козлов В.И., Кореи Л.В., Соколов В.Г., 1998, Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005, Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014). С помощью ЛДФ можно оценить скорость движения эритроцитов, вариабельность кровотока в период измерения и влияние регуляции кровотока. Кроме расчета характеристики базального кровотока, с помощью амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока можно оценивать тонус сосудов и функционирование механизмов контроля перфузии. Микроциркуляторное русло контролируется активными (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизм) и пассивными (пульсовая волна и «дыхательный насос» со стороны вен) факторами. Спектральный анализ ритмов кровотока, регистрируемых ЛДФ, позволяет количественно оценить эндотелиальный компонент в покое и изучить его реакцию на функциональную нагрузку при проведении окклюзионной пробы (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005).

Финансовая модель. Хроническая болезнь почек является прогрессирующим заболеванием. На сегодняшний день в России 300 тыс. человек нуждаются в заместительной почечной терапии. Стоимость одной процедуры гемодиализа составляет 5898 рублей, что в год на 1го пациента составляет 920088 рублей.

К конкурентным преимуществам данного метода исследования относятся:

- неинвазивность и безопасность при проведении у человека;
- высокая чувствительность к изменениям в микроциркуляторном русле;
- оценка в непосредственный момент исследования доставки крови в ткани;
- возможность проведения функциональных проб (дыхательная, ортостатическая, холодовая, тепловая, окклюзионная, фармакологические и электростимуляционная);
- простота в использовании, независимость результатов от оператора;

- возможность применения во всех областях медицины за счет широкого выбора тестируемой области.

Инновационность. Нефропротективная стратегия является основной в профилактике развития и замедления ХБП. Поиск новых способов замедления прогрессирования болезней почек является одной из главных задач нашего исследования.

Одним из механизмов неиммунного прогрессирования хронической болезни почек является нарушение внутривисочечной гемодинамики и гемореологии за счет развития внутривисочечковой гипертензии и гиперфилтратии (Смыр К.В., 2009; Жидкова Т.Ю., 2010). В настоящее время функцию эндотелия при ХБП оценивают по концентрации специфических тромбофилических факторов в плазме и моче, таких как фактор Виллебранда, гомоцистеин, PAI-1, фибриноген (Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y. et al., 2004; Vischer U.M., 2006, Смыр К. В., Щербак А. В., Козловская Л. В. и соавт., 2010). Исходя из этого предположения, увеличение фактора Виллебранда в моче больных хроническим гломерулонефритом можно рассматривать как свидетельство эндотелиальной дисфункции в почках, ведущее к прогрессированию ХБП (И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева и соавт., 2007). В последние годы установлена зависимость повышения гомоцистеина в крови и нарушения реактивности сосудов микроциркуляторного русла у больных хроническим гломерулонефритом (Меншутина М.А., 2005).

В доступной нам литературе не встретилось работ, посвященных оценке гемостатической функции эндотелия у больных ХБП на различных стадиях заболевания, в том числе получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

При анализе зарубежной литературы работ, посвященных оценке микроциркуляторного русла у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, нам не встретилось. Всё выше изложенное определило цель и задачи работы.

Планируется провести комплексную (инструментальную и определение маркеров эндотелиальной дисфункции) оценку функции эндотелия у больных ХБП различных стадий, результаты которой позволят получить блок новой информации о зависимости величины клубочковой фильтрации и функции эндотелия.

Полученные результаты проекта могут быть использованы в фундаментальной науке для раскрытия механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек, в связи с чем запланировано определение активности фактора Виллебранда, гомоцистеина, эндотелина-1, фактора роста эндотелия, активированного плазминогена первого типа (PAI-1) в крови и моче и выполнение окклюзионной пробы при исследовании состояния микроциркуляции, позволяющей оценить вазодилатирующую способность.

Всё выше перечисленное откроет перспективы для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных ХБП.

Количество публикаций по теме проекта

- 11

1. Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л. /Особенности ремоделирования левого желудочка у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение амбулаторным гемодиализом //Терапевтический архив 2009-№ 1 –том 81-стр 21-24.
2. М.В.Курапова, А.Р.Низямова, Е.П.Ромашева, И.Л.Давыдкин/ Эндотелиальная дисфункция и кардио-ренальный континуум/ Сборник научных работ научно-практической конференции « От самооценки к системному решению проблем»– Самара – 2011. – с. 216- 217.
3. Низямова А.Р., М.В.Курапова, Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л./ Особенности микроциркуляторного русла у больных хронической почечной недостаточностью// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье № 1(5)- Самара – 2012. - С 5-7.

4. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Л.А. Рогозина, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Изменение гемомикроциркуляторного русла при хронической болезни почек// Сборник работ научно-практической конференции, посвященной 65-летию поликлиники « От модернизации к развитию»- Самара- 2013г.-С 160.
5. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева /Роль состояния эндотелия у больных ХПН при программном гемодиализе (обзор литературы)// Аспирантский вестник Поволжья.2013.-№1-2.-С.65-67.
6. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек// Известия Самарского научного центра Российской академии наук -2013.Том 15.-№3(3)-С.1823-1826.
7. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Маркеры повреждения эндотелиальных клеток при хронической болезни почек// Сборник работ научно-практической конференции «Сохранение здоровья населения России- современная стратегия медицины»-Самара- 2014г.-С 136.
8. А.Р. Низямова. Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных хронической болезнью почек 5 стадии// Сборник работ научно-практической конференции «Сохранение здоровья населения России- современная стратегия медицины»-Самара- 2014г.-С196.
9. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Характеристика базального кровотока у больных хронической болезнью почек// Международный исследовательский журнал.-№3 (22).- часть 4.-2014.- С.80-81.
10. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Состояние микроциркуляции больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе// Международный исследовательский журнал.- №3 (22).- часть 4.-2014.-С.96-97.
11. А.Р. Низямова, М.В.Курапова, Е.П.Ромашева, И.Л. Давыдкин/ Функциональное состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек// Сборник работ XVII всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина- человек и его здоровье» - Санкт-Петербург- 2014г.-С 250-251.

12. Грант РФФИ 2014 г. «Оценка функции эндотелия как предиктора сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП».