

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Т.А. Рогачева

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Введение

Проведенное с 1988 по 1994 годы обследование 77714 лиц в Соединенных штатах Америки показало, что у больных остеоартрозом (ОА) ЭГ выявлялась чаще (в 75% случаев), чем в общей популяции (38% случаев) [2, 7, 8]. Несмотря на значительные успехи последних лет в изучении ЭГ и ОА, остаются открытыми вопросы об активации их общих патогенетических механизмов и особенностях терапии в случае их совместного течения. Сосудистые нарушения, в т.ч. вследствие эндотелиальной дисфункции, рассматриваются как важнейший патогенетический механизм повреждения суставов при ОА – хряща и субхондральной кости [4]. Нарушения липидного обмена способствуют развитию дистрофических изменений в сосудистой стенке и суставном хряще и являются общим патогенетическим механизмом этих заболеваний [5]. Под действием провоспалительных цитокинов в суставной хрящевой ткани происходит резорбция хондроцитами внеклеточного матрикса и эрозия хряща, что увеличивает нагрузку на субхондральную кость, где возникают микропереломы, что приводит к более выраженной дегенерации хрящевой ткани и прогрессированию поражений суставов [6]. **Остеопороз является составной частью ОА.** При ЭГ выявлены нарушения обмена кальция, характеризующиеся тенденцией к дефициту внеклеточного кальция и активацией синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), что также способствует ускорению резорбтивных процессов в костной ткани [1]. Патогенетически оправданными препаратами в этой ситуации представляются ингибиторы АПФ и статины. Статины благодаря их липидным и нелипидным механизмам могут уменьшать дисфункцию эндотелия, проявления системного воспаления и состояние костной ткани.

Цель исследования: изучить влияние коррекции дислипидемии аторвастатином на почечные механизмы обмена кальция. у больных ЭГ в сочетании с ОА.

Материалы и методы исследования

Обследованы 96 больных ЭГ II стадии в сочетании с ОА коленных суставов I-II рентгенологической стадии по Kellgren в возрасте от 52 до 75 лет до и после месячной терапии лизиноприлом в дозе 20-40 мг в сутки, а затем 3-х месячной терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки. Определяли липидный спектр крови колориметрическим методом: общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды (ТГ). Группу сравнения составили 25 здоровых лиц того же возраста. Изучали кальцийуретической функции почек в условиях перорального кальцийтолерантного теста (КТТ). Концентрацию кальция в сыворотке крови и моче определяли методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии на спектрофотометре «Specord». Состояние транспорта кальция (ТСа) между внеклеточной жидкостью и костью (ВЖ-К) и между почками и внеклеточной жидкостью (П-ВЖ) характеризовали в соответствии с алгебраической разницей между отклонением концентрации кальция в сыворотке крови у больных от концентрации кальция у здоровых и величиной поступления кальция в кровь из почек путем канальцевой реабсорбции, что равно величине поступления кальция из внеклеточного сектора в костный. Почечный кровоток (ПК) оценивали с помощью доплерографического исследования диаметра ренальных артерий на ультразвуковом аппарате Ultima PA. Общее (ОСП), афферентное (АфСП) и эфферентное (ЭфСП) сосудистое сопротивление почек рассчитывали по формулам D.Gomez.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel и программы “Биостатистика 4.03” (США).

Полученные результаты и их обсуждение

У всех обследованных больных аторвастатин вызывал значительное снижение концентрации ОХС и холестерина ЛПНП. Исходные уровни ОХС колебались в диапазоне: 4,69-7,5 ммоль/л. Средние уровни ОХС и его фракций представлены в таблице. Однако не только среднее, но и минимальное содержание ОХС превышало рекомендованный уровень для лиц с наличием хотя бы

1 фактора риска (ЭГ) - <4,0 ммоль/л. В обеих группах наблюдалось повышение уровня ХС ЛПНП.

Таблица

Влияние терапии лизиноприлом и аторвастатином на показатели липидного обмена, почечной гемодинамики и кальциуреза у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом (M±m)

Показатели	Этап обследования		
	До лечения	После лечения	
		Лизиноприл	Лизиноприл+ аторвастатин
ОХС, ммоль/л	5,97±0,14	5,92±0,10	4,11±0,11*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,78±0,12	3,67±0,11	2,12±0,09*
ОСП, дин×с×см ⁵	9915±119	7022±90*	6519±94*
АфСП, дин×с×см ⁵	6418±87	4510±74*	4371±66*
ЭфСП, дин×с×см ⁵	3497±39	2512±31*	2148±33*
ПК, л/(мин×1,73м ²)	642±22	817±13*	919±16*
СКФ, мл/мин	104,3±2,1	106,5±2,4	108,1±3,3
ЭСа, ммоль	1,18±0,03	1,14±0,03	0,86±0,02*
ЭФСa, %	4,96±0,17	4,68±0,16	3,23±0,11*
ТСa П-ВЖ, ммоль/л	+0,089±0,010	+0,085±0,009	+0,099±0,011
ТСa ВЖ-К, ммоль/л	-0,047±0,007	-0,044±0,008	-0,092±0,008

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателем на предыдущем этапе лечения (p<0,05).

Уровень ХС ЛПВП составил 1,09±0,06 ммоль/л. Терапия ингибитором АПФ не изменяла состояния липидного обмена. Терапия с аторвастатином способствовала коррекции дислипидемии. Уровень ОХС крови снизился и у всех больных не превышал 4,5 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП не превышал 2,60 ммоль/л. Достоверных изменений уровня ХС ЛПВП не наблюдалось. Коэффициент атерогенности уменьшился (p<0,05) до 2,62±0,13.

Предыдущие наши исследования показали, что у больных ЭГ в сочетании с ОА наблюдается повышенная почечная экскреция кальция. Данное исследование показало снижение суммарной экскреции кальция (ЭСа) за 240 мин КТТ после лечения аторвастатином. Из таблицы также видно, что избыточная почечная экскреция кальция, полученная в процессе КТТ, подтверждается замедленным транспортом кальция между почками и внеклеточ-

ной жидкостью по сравнению с транспортом кальция у здоровых людей (+0,108±0,009 ммоль/л). Почечные потери кальция приводят к замедленному перемещению кальция из внеклеточного сектора в костный, что способствует остеопорозу и вследствие этого к прогрессированию ОА. Почечные потери кальция усугубляют его дефицит в организме больных ЭГ и ОА, обусловленный его сниженной кишечной абсорбцией. Для понимания причины уменьшения избыточных почечных потерь кальция на фоне приема аторвастатина, необходимо установить механизм, благодаря которому изменения в липидном обмене могут привести к снижению почечной экскреции кальция. Учитывая тот факт, что одновременно со сдвигами почечной экскреции кальция отмечено уменьшение экскретированной фракции кальция (ЭФСa) на фоне постоянной клубочковой фильтрации, наиболее обоснованно предположить изменение внутрипочечной гемодинамики, в частности обеспечивающей канальцевую реабсорбцию. Об улучшении внутрипочечной гидродинамики под влиянием аторвастатина свидетельствует повышение величины ПК. Увеличение ПК обусловлено снижением сосудистого сопротивления почек. Причем сосудистая резистентность уменьшилась преимущественно вследствие снижения сопротивления эфферентных артериол. Объяснением этому феномену, по-видимому, является выявленное ранее позитивное влияние аторвастатина на эндотелиальный синтез оксида азота и, в частности, в почечных артериолах. Увеличение ПК повышает скорость тока ультрафильтраата по системе канальцев нефрона, в том числе в области «плотного пятна», которое начинает с большей интенсивностью реабсорбировать ионы натрия и хлора, что подавляет секрецию ренина, а следовательно и ангиотензина II, что обуславливает дилатацию эфферентных артериол и возвращение СКФ к исходному уровню [3]. Из таблицы видно, что СКФ на фоне проводимой терапии не изменялась. Учитывая роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции эфферентного тонуса, наиболее обоснованным представляется одновременное назначение ингибитора АПФ и аторвастатина. Механизм антикальциуретического действия аторвастатина обусловлен, возможно, изменением пассивного трансмембранного потока ионов кальция в клетках капилляров вокруг дистальных канальцев, благодаря вазодилатирующему эффекту стимулированного аторвастатином оксида азота. Снижение канальцевых потерь кальция может также осуществляться

за счет усиления его активного трансцеллюлярного транспорта в результате увеличения синтеза транспортных белков и кальбиндина в клетках перитубулярных капилляров.

Выводы

1. У больных ЭГ в сочетании с ОА аторвастатин наряду с гипохолестеринемическим эффектом оказывает гипокальцийуретическое и антирезорбтивное воздействие.

2. Антикальцийуретический эффект аторвастатина обусловлен его благоприятным воздействием на внутривисцеральную гемодинамику – увеличением почечного кровотока вследствие уменьшения внутривисцерального эфферентного сосудистого сопротивления.

3. Почечные эффекты аторвастатина усиливаются при одновременном приеме ингибитора АПФ.

4. Перспективы дальнейших исследований: целесообразно оценить связь гипокальцийуретического эффекта аторвастатина с его гипотензивным и положительным суставным влиянием.

Литература

1. Коломієць В.В. Обмін кальцію у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією / В.В. Коломієць, К.Ю. Сімбірцева, М.П. Чисников // Медицина транспорту України. – 2009. – № 3 (31). – Р. 83-87.

2. Мендель О.И. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Укр. Ревматол. журн. – 2010. – № 3 (41). – Р. 68-73.

3. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.М. Кутырина [и др.] // Тер. арх. – 2002. – № 6. – С. 5-11.

4. Grynpras M.D. Subchondral bone in osteoarthritis / M.D. Grynpras // Calcified tissue international. – 2010. – Vol. 1 (49). – P. 20-26.

5. Hofman A. The Rotterdam Study: objectives and design update / A. Hofman, M.M. Breteler, C.M. van Duijn [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2010. – Vol. 24. – P. 553-572.

6. Masuko K. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation / K. Masuko, M. Murata, N. Suematsu [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2009. – Vol. 27. – P. 347-353.

7. Rosenberg L. The Black Women's Health Study: a follow-up study for causes and preventions of illness / L. Rosenberg, L. Adams-Campbell, J.R. Palmer // J Am Med Womens Assoc. – 1995. – Vol. 2 (50). – P. 56-58.

8. Zoler M.L. Cardiovascular disease, osteoarthritis linked in 30-years study / M.L. Zoler // Health publications. – 2009. – Vol. 9 (168). – P. 357-362.

Резюме

Рогачова Т.А. Вплив корекції дисліпідемії на стан ниркової гемодинаміки у хворих на есенціальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом.

Вивчено вплив корекції дисліпідемії аторвастатином на ниркові механізми обміну кальцію у 96 хворих на есенціальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом. Вивчали ліпідний спектр крові, кальційуретичну функцію нирок, стан транспорту кальцію між нирками, позаклітинною рідиною і кістками, нирковий кровотік і судинний опір нирок до та після місяця терапії лізиноприлом в дозі 20-40 мг на добу і 3 місяців терапії аторвастатином в дозі 20 мг на добу. Крім ефективною корекції дисліпідемії аторвастатин зменшив ниркову екскрецію кальцію після кальцієвого навантаження на 24,6% внаслідок підвищення ($p<0,05$) каналцевої реабсорбції на 1,45%, що сприяло прискоренню транспорту кальцію з позаклітинної рідини до кісток. Механізм каналцевих змін полягає в покращенні перитубулярної гемодинаміки внаслідок збільшення ($p<0,05$) ниркового кровотоку і зменшення ($p<0,05$) еферентної судинної резистентності.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, остеоартроз, аторвастатин, кальційуретична функція нирок, ниркова гемодинаміка.

Резюме

Рогачова Т.А. Влияние коррекции дислипидемии на состояние почечной гемодинамики у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом.

Изучено влияние коррекции дислипидемии аторвастатином на почечные механизмы обмена кальция в 96 больных эссенциальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом. Изучали липидный спектр крови, кальцийуретическую функцию почек, состояние транспорта кальция между почками, внеклеточной жидкостью и костями, почечный кровоток и сосудистое сопротивление почек до и после месяца терапии лизиноприлом в дозе 20-40 мг в сутки и 3 месяцев терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки. Кроме эффективной коррекции дислипидемии аторвастатин уменьшил почечную экскрецию кальция после кальциевой нагрузки на 24,6% в результате повышения ($p<0,05$) каналцевой реабсорбции на 1,45%, что способствовало ускорению транспорта кальция из внеклеточной жидкости в кости. Механизм каналцевых изменений заключается в улучшении перитубулярной гемодинамики в результате увеличения ($p<0,05$) почечного кровотока и уменьшения ($p<0,05$) эфферентной сосудистой резистентности.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, остеоартроз, аторвастатин, кальцийуретическая функция почек, почечная гемодинамика.

Summary

Rogachova T.A. The effect of the dyslipidaemia correction on the state of renal hemodynamics in patients with essential hypertension and osteoarthritis.

Influence of the dyslipidaemia correction of atorvastatin is studied on the kidney mechanisms of exchange of calcium in 96 patients with essential hypertension and osteoarthritis. Studied the lipid spectrum of blood, calciuretic renal function, state of calcium transport (CaT) between the extracellular fluid and the bone (EF-B) and between the kidneys and the extracellular fluid (K-EF), renal blood flow and renal vascular resistance before and after a month therapy with lizinoprilom in the dose of 20-40 mg / day, and then 3-month therapy with atorvastatin in dose 20 mg a day.

Key words: essential hypertension, osteoarthritis, atorvastatin, renal calciuretic function, renal hemodynamics.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова