ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С УРЕМИЕЙ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА НА ПРОЦЕСС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Пьянкина О.В.¹, Татаринцев П.Б.², Пьянкин А.Б.³, Рагозин О.Н.¹

¹ГОУ ВПО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира 40), e-mail: hmgmi2006@mail.ru

³Учреждение ХМАО – Югры Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия (628012 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40), e-mail: hospital@hmansy.wsnet.ru

Исследование направлено на выявление связи между «уремическими факторами» риска сердечно-сосудистых осложнений и процессами ремоделирования миокарда левого желудочка у больных на додиализной стадии ХБП. Согласно задачам работы обследовано 90 пациентов с додиализной стадией хронической болезни почек, проанализировано комплексное влияние факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с уремией (анемический синдром, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция), на структурнофункциональные изменения миокарда. Между уремическими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и показателями гипертрофии миокарда и диастолической функции ЛЖ выявлены нелинейные зависимости. Результаты канонического корреляционного анализа позволили ранжировать «уремические» факторы риска в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ с наибольшим весом для LOG Crea и показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, уремические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, гипертрофия миокарда и диастолическая функция левого желудочка.

ASSESSMENT OF FACTORS ASSOCIATED WITH UREMIA KARDIOVASCULAR RISK ON THE PROCESS LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Pyankina O. V. ¹, Tatarintsev P. B. ², Pyankin A. B. ³, Ragozin O. N. ¹

e-mail:hmgmi2006@mail.ru

The study aims at identifying the relationship between 'uraemic factors' riskof cardiovascular events and processes of left ventricular remodeling in patients with predialysis stage of CKD. According to the objectives of theexamined 90 patients with predialysis stage of chronic kidney disease, analyzed the combined effect of risk factors for cardiovascular complications associated with uremia (anemia, disturbances of calcium-phosphorus metabolism, systemic inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction), the structural and functional changes infarction. Between uremic risk factors for cardiovascular disease and indicators of myocardial hypertrophy and diastolic function revealed non-linear dependence. Results of canonical correlation analysis were used to rank the "uremic" factors of risk in the process of LV remodeling with the highest weight for LOG Crea and indicators of phosphorus-calcium metabolism.

Key words: chronic kidney disease, uremic risk factors for cardiovascular disease, myocardial hypertrophy and diastolic LV function.

Проблема кардио-ренальных взаимоотношений одна из ключевых в кардиологии и нефрологии. Достижения в одной из этих областей оказываются полезными для другой. Крупномасштабные популяционные исследования, проведенные в разных странах за последние десятилетия, выявили широкую распространенность хронических прогрессирующих заболеваний почек в общей популяции (NHANES III 1988-94, NEOERICA 2004, EPIRCE 2004 и

² ФГБОУ ВПО «Югорский государственный университет», Ханты-Мансийск, Россия (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова 16), e-mail; ugrasu@ugrasu.ru

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Mira str. 40),

²Ugra State University, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Chehova Str 16), e-mail: ugrasu@ugrasu.ru ³Khanty-Mansiysk - Ugra Regional Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia (628 012 Khanty-Mansiysk, Kalinin str., 40).), e-mail:hospital@hmansy.wsnet.ru

др.), неизбежным следствием чего является непрерывное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), констатируемое различными международными регистрами (Регистр РДО, USRDS, EDTA).

В условиях почечной недостаточности происходит ремоделирование сердца и сосудов, т.е. изменение их структуры и/или функции под воздействием ряда патологических факторов [1,9]. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что вне зависимости от гемодинамических условий уремия рассматривается как некоронарогенный фактор, определяющий большой спектр нарушений структуры миокарда у пациентов ХПН [6]. Прогностическое значение ремоделирования ЛЖ у больных ХПН было детально исследовано [8]. У больных с почечной недостаточностью гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) признается важным фактором неблагоприятного прогноза, что определено развитием нарушения коронарного кровообращения, систолической и диастолической дисфункций ЛЖ [2].

По данным крупных многоцентровых исследований (HEMO Study 2000, HDFR 1989, Cardiovascular Health Study 1998) основной причиной смерти больных уремией являются болезни сердца и сосудов. В структуре смертности больных ТХПН кардиальная составляет от 40 до 54 % [4].

Цель исследования: выявление связи между «уремическими факторами» и процессами ремоделирования миокарда левого желудочка у больных на додиализной стадии ХБП.

Объекты и методы исследования. Для решения поставленных задач проведено клиническое и лабораторное обследование 120 человек, из них 90 пациентов с ХПН в различных стадиях, находившихся на лечении в отделении нефрологии УХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийск в 2006—2010 гг. Группу сравнения представили 30 здоровых добровольцев. Среди обследованных мужчин — 53, женщин — 67; средний возраст — 36,4 года 12,19. В группе сравнения средний возраст составил 25,6 6,23.

Критериями включения в исследование явились: наличие нефропатии с нарушением азотовыделительной функции почек (повышение уровня креатинина крови более 1,4 мг/дл (123 мкмоль/л) и/или снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73м2, сохраняющееся в течение года) у лиц старше 18 лет. Критериями исключения из исследования явились: возраст младше 18 и старше 55 лет; наличие сахарного диабета I или II типов; наличие сердечно-сосудистой патологии, развившейся до начала почечной патологии; реноваскулярная гипертензия, наличие тяжелых соматических и психических заболеваний (в том числе стенокардии напряжения III и IV ФК и ХСН III и IV ФК (NYHA)).

Структура нозологии в исследуемых группах: гломерулонефрит -86 (71,7 %), ДЗСТ -3 (2,5 %), ХТИН -24 (20 %), АРМВС -7 (5,8 %).

При обследовании у всех пациентов исследуемых и контрольной групп уровень гемоглобина (Hb) и гематокрит (Ht) определяли на гематологическом анализаторе «Весктап coulter». Уровень сывороточного железа (Fe) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) – с расчетом сатурации трансферрина (Sat Fe); креатинина (Crea), фосфора (Phos), кальция (Ca), С-реактивного белка (CRP) определяли на аппарате «Весктап coulter synchron Clinical system CX4». Обследование проведено в стадии ремиссии основного заболевания. Сатурация трансферрина (St.tr) определялась по формуле: Fe/ОЖСС х 100 %. Ферритин определяли на аппарате Весктап coulter Access Immunoassay system. Маркерами дефицита железа считались: содержание ферритина сыворотки < 200 мкг/л у больных на гемодиализе и < 100 мкг/л у больных на перитонеальном диализе и с додиализной ХПН; насыщение трансферрина < 20 %;

Уровни иПТГ и гомоцистеина определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Cockroft-Gault: СКФ=[(140-возраст-вес (кг) -0,85 (для женщин)]/[72-креатинин сыворотки (мг/дл)], мл/мин. В соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002 г.) по уровню СКФ устанавливалась стадия хронической болезни почек (ХБП).

 $A\Gamma$ диагностировалась согласно российским рекомендациям по артериальной гипертензии (ВНОК, 2011), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностировалась при ИММЛЖ более $125~\Gamma/M^2$ у мужчин и более $110~\Gamma/M^2$ у женщин.

По данным эхокардиографии (в М- и В-режимах) и допплеро-эхокардиографии определялись линейные размеры сердца, фракция выброса (ФВ), диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ). По формуле L. Teichgolz рассчитывались объемы ЛЖ в систолу (КСО), диастолу (КДО), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР), ударный объем (УО), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux R. В. (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) получали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ММЛЖ/ППТ). Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка рассчитывалась по формуле ОТС = (ТЗС+ТМЖП)/КДР. Диастолическая функция левого желудочка оценивалась с помощью допплер-эхокардиографии: определялись максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT).

Первоначально результаты обработаны с использованием методов непараметрической статистики с помощью пакетов статистических программ SPSS 16.0 for Windows. Проводился

корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (R). Различия считали достоверным при p<0,05.

Анализ данных исследования по методу канонических корреляций выполнялся на кафедре высшей математики Югорского государственного университета. Для проведения анализа использовался модуль «Canonical Analysis» в статистической программе Statistica, release 6 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. СКФ в исследуемой группе составила 54,02±43,3 мл/мин. В данном исследовании в группе додиализной ХБП гипертрофия миокарда левого желудочка выявлена у 56 человек (62,2 %). При проведении парного корреляционного анализа с помощью пакетов статистических программ SPSS 16.0 for Windows не получено высокой корреляционной связи между «уремическими» факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и ИММЛЖ. При этом взаимосвязь с уровнем креатинина оказалась слабой − R 0,321; p<0,002. Более значимой оказалась корреляция ИММЛЖ с уровнем СКФ (R -0,413; p<0,0001), фосфора (R 0,405; p<0,0001), РхСа (R 0,402; p<0,0001), ферритина (R 0,426; p<0,0001).

Диастолическая дисфункция ЛЖ в описываемой группе встречается у 52 человек, при этом 1 тип – у 36 человек (30 %); 2 тип – «рестриктивный» - у 16 человек (13,3 %). Отношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А) было снижено у 51 (40 %) пациента и составляло в среднем 1,298+0,57 (таб. 1). Время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) превышало норму у 48 (53,3 %) человек, в среднем – 92,02+22,24 мс. Время замедления раннего диастолического наполнения (DT) было выше нормы у 47 (52,2 %), в среднем – 202,74+38,22 мс. (таб.1). У 16 пациентов наблюдалась «псевдонормализация» показателя Е/A, со снижением IVRT и DT (второй тип патологического трансмитрального потока), ассоциированная с более тяжелым нарушением функциональной способности миокарда ЛЖ. Не выявлено корреляции показателей диастолической функции левого желудочка и уровнем СКФ. Обнаружена слабая (но достоверная) связь между показателями фосфорно-кальциевого обмена и скоростью в пике Е (PxCa r 0,241; иПТГ r 0,237, p<0,005), нет подобной корреляции со скоростью в пике A. В отличие от литературных данных не выявлено положительной корреляции с уровнем Нв. Возможно, у пациентов с ХПН анемия влияет на структуру трансмитрального кровотока, приводя к увеличению скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу, что может приводить к «псевдонормализации» показателя Е/А. Вторичный гиперпаратиреоз влияет на показатели диастолической функции левого желудочка, что, вероятно, связано с участием паратиреоидного гормона в генезе интерстициального фиброза миокарда в условиях уремии. В экспериментальных исследованиях было доказано, что ведущая роль в поражении интрамиокардиальных артерий принадлежит паратгормону [7].

 Таблица 1

 Результаты описательной статистики структурно-функциональных показателей миокарда у больных XБП

Параметры	M	SD	Параметры	M	SD
LOG GFR	3,50	1,15	КДР	4,58	0,72
САД	157,13	34,11	Е	0,84	0,19
ДАД	94,96	16,83	A	0,67	0,18
ЧСС	75,57	8,17	IVRT	92,02	22,24
КДО	93,43	17,60	DT	202,74	38,22
МЖП	11,31	1,78	ММЛЖ	225,33	87,54
ЗСЛЖ	11,11	1,68	ОТСЛЖ	0,50	0,11
ΦВ	62,32	5,16			

Примечание. Здесь и в таб. 2: SD — стандартное отклонение от среднего значения.

Все вышеизложенное послужило поводом для попытки оценки влияния совокупности «уремических» показателей на множество структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ. Для исследования такого комплексного влияния использовался статистический метод канонических корреляций, позволяющий суммировать вклады отдельных факторов в общую картину ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях ХБП.

Этап предварительного анализа предполагал исследование распределений исследуемых переменных, для чего были рассчитаны описательные статистики параметров сравниваемых множеств с определением среднего и стандартного отклонения (таб. 1, 2). Некоторые показатели обладали выраженным асимметричным распределением, поэтому они были прологарифмированы (Log GFR, Log PTH, Log Crea, Log Ferritin). В этом виде они имели нормальное распределение.

 Таблица 2

 Результаты описательной статистики уремических факторов риска ССЗ у больных ХБП

Параметры	M	SD	Параметры	M	SD
возраст	36,44	12,19	Hb	115,79	27,23
пол	0,55	0,50	Ht	33,38	7,94
BSA	1,82	0,22	Fe	14,37	7,67
LOG Crea	-1,34	1,02	ОЖСС	51,08	13,15
Phos	1,57	0,72	SatTr	28,88	15,39
Ca	2,20	0,20	LOG Ferritin	4,48	1,11
PxCa	3,40	1,45	CRP	0,60	0,51
LOG PTH	4,26	1,34	Гомоцистеин	12,05	10,66
Alb	34,80	7,08			

Нормальность распределения морфо-функциональных показателей и лабораторных параметров позволила проанализировать парные корреляции по Пирсону (R) (таблица 3). При обработке данных достоверная корреляция (р <0,05) получена в первых трех канонических корнях: с каноническим R, соответственно, 0,89; 0,73; 0,65.

No	Canonicl R	nonicl R-sqr.	Chi-sqr.	df	p	ambda Prime
0	0,89	0,79	468,57	252	0,0000	0,0103
1	0,73	0,54	309,14	221	0,0001	0,0490
2	0,65	0,42	230,30	192	0,0307	0,1057

Значения достоверных коэффициентов корреляций по Пирсону были больше 0,5 и меньше 0,9, т.е. имели среднюю или сильную силу связи между параметрами уремии и суммарным фактором левого множества данных. Обращает внимание сильная связь составляющих фосфорно-кальциевого обмена (LOG PTH 0,826; Phos 0,682; PxCa 0,644); анемического синдрома (Hb -0,739; Ht -0,752). Столь же высокими оказались коэффициенты корреляции для гомоцистеина (0,780) и CRP (0,817). Наиболее значимой была корреляция, выявленная при анализе факторных нагрузок левого множества («уремические» факторы) первого канонического корня.

Из факторных нагрузок параметров правого множества – ось Y (рис.2) наибольшее значение имели показатели САД (R 0,905), ДАД (R 0,884), МЖП (R 0,713), ММЛЖ (R 0,520), скорость в пике A (R 0,498). Нарастание влияния скорости в пике E выявлено при анализе данных факторных нагрузок третьего канонического корня (R 0,636).

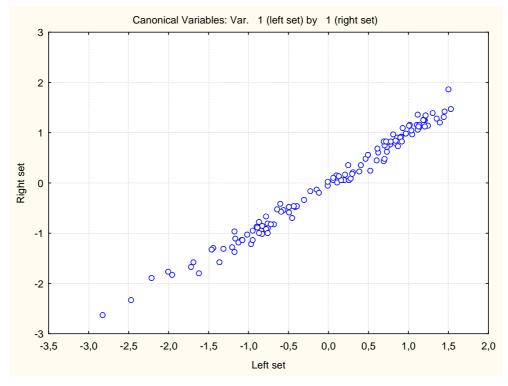


Рис. 2. Факторные нагрузки 1-го канонического корня и диаграмма первой канонической корреляции (уремические факторы – ось абсцисс, структурно-функциональные показатели ЛЖ – ось ординат)

Выявлены статистически достоверные позитивные и негативные корреляции между величинами «уремических» факторов и показателями гипертрофии миокарда и диастолической функции ЛЖ. При проведении регрессионного анализа получили канонические (весовые) коэффициенты обоих множеств. В таблице 4 показаны результаты применения метода канонической корреляции для определения влияния факторов уремии на структурные и функциональные параметры миокарда ЛЖ с расчетом весовых коэффициентов.

 Таблица 4

 Канонические (весовые) коэффициенты левого множества

N	Var	Root 1	Root 2	Root 3	N	Var	Root 1	Root 2	Root 3
1	возраст	0,026	-0,038	-0,080	10	Ht	-0,010	-0,327	0,105
2	пол	0,086	0,269	-0,008	11	Fe	-0,236	0,063	0,227
3	BSA	0,118	-0,009	0,095	12	ОЖСС	0,165	0,059	-0,118
4	LOG Crea	0,609	-0,044	-0,263	13	SatTr	0,183	0,032	-0,208
5	Phos	-0,500	-0,580	-0,532	14	LOG Ferritin	-0,177	-0,024	0,014
6	Ca	-0,169	-0,182	-0,038	15	CRP	0,154	-0,145	-0,047
7	PxCa	0,353	0,569	0,674	16	Гомоцистеин	0,086	0,063	0,065
8	LOG PTH	0,006	-0,077	0,082	17	Alb	-0,117	-0,043	0,062
9	Hb	0,090	0,254	-0,133	18	LOG GFR	0,049	-0,130	-0,149

Суммируя данные, можно утверждать, что корреляционная (каноническая) связь между параметрами ЛЖ и комбинацией «уремических» факторов достигает R=+0.83; p=0.000. Показано наличие сильной (Canonical R>0.7) положительной связи между процессами ремоделирования миокарда и показателями уремии. Эта максимальная связь наблюдается при весовых коэффициентах, равных (по мере убывания): 0.609 для LOG Crea; -0.500 для 0.090 для 0.09

Выводы

1. Между уремическими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и структурно-функциональными изменениями сердца существуют нелинейные зависимости. Результаты канонического корреляционного анализа позволили ранжировать «уремические» факторы риска в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ с наибольшим весом для LOG Crea и показателей фосфорно-кальциевого обмена.

2. Метод канонических корреляций позволяет суммировать вклады отдельных факторов уремии в процессы ремоделирования миокарда и дает возможность выявлять скрытую зависимость нескольких результирующих факторов и большого числа определяющих факторов.

Список литературы

- Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В., Бикбов Б. Т., Ушакова А. И., Китаева Ю. В.,
 Грябина Н. А., Томилина Н. А. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью// Нефрология и диализ. 2001. № 4(3). С.252 259.
- 2. Евсевьева М. Е., Григорян 3. Э., Рябкова О. И. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных на ранних стадиях хронической почечной недостаточности //Русский медицинский журнал. 2008. N 4. C.6-8.
- 3. Мухин Н. А, Моисеев С. В., Фомин В. В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Клин. медицина. 2001. №6. С.7-14.
- 4. Томилина Н. А., Волгина Г. В., Бикбов Б. Т.и др. Проблема сердечнососудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2003. Т.5, №1. С.43-49.
- 5. Шевченко О. П. Гомоцистеин новый фактор риска атеросклероза и тромбоза// Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 10. С. 25-31.
- 6. Amann K., Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failurepathogenesis and therapy// Clin. Nephrol. 2002. № 7. P. 62-72.
- 7. Beddhu S., Pappas L., Ramkumar. et al. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients// J Am Soc Nephrol. -2004. $-N_{\odot}15$. -P. 733-742.
- 8. Foley R. N., Parfrey P. S., Harnett J. D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy // J Am Soc Nephrol. − 1995. − № 5. − P.2024-2031.
- 9. London G. M., Parfrey P. S. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis // Adv Renal Replac Ther. $-1997. N_{\odot} 4. P. 194-211.$
- 10. Stenvinkel P., Heimburger O., Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflamation and atherosclerosis (MIA syndrome)// Nephrol.Dial.Transplant. − 2000. − №15. − P. 953-960.

Репензенты:

Попова М. А., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Сургутский государствиный университет ХМАО-Югры», г. Сургут.

Хадарцев А. А., доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института Тульского государственного университета, заведующий кафедрой «Внутренние болезни», г.Тула.