

ВЛИЯНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

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

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

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

Проведено обследование 84 пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и 16 здоровых добровольцев группы сравнения, проанализировано комплексное влияние факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с уремией, на структурно-функциональные изменения сосудов нижних конечностей, общих сонных артерий. При ХБП структурно-функциональные изменения периферических сосудов (увеличение КИМ БЦС – 34,5 %, кальциноз БЦС – 12 %, патологические сдвиги ЛПИ – 28,6 %) регистрируются на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. Частота выявления утолщения КИМ БЦС увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), коррелирует с выраженностью анемического синдрома ($r = -0,46$, $p < 0,0001$). Величина ЛПИ изменяется на ранних стадиях ХПН, параллельно нарушениям фосфорно-кальциевого обмена (PxCa $r = 0,64$, $p < 0,001$; ПТГ $r = 0,48$, $p < 0,001$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), уремиические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

EFFECT OF UREMIC FACTORS ON PERIPHERAL VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Ryankina O. V.¹, Tatarintsev P. B.², Ragozin O. N.¹

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Mira str. 40), e-mail: hmgmi2006@mail.ru

²Ugra State University, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Chehova Str 16), e-mail: ugrasu@ugrasu.ru

The examination of 84 patients in various stages of chronic kidney disease and 16 healthy volunteers, the comparison group, analyzed the combined contributions of the risk factors of cardiovascular complications associated with uremia, on the structural and functional changes in the vessels of the lower extremities, the common carotid arteries. In CKD structural and functional changes in peripheral vessels (thickness of the intima-media brachiocephalic vessels increase - 34.5%, calcification brachiocephalic vessels – 12%, pathological changes ABI – 28.6 %) are registered in the predialysis phase of chronic renal failure. The detection rate of thickening of the intima-media brachiocephalic vessels increases with a decrease in glomerular filtration rate (GFR), correlates with the severity of anemia ($r = -0,46$, $p < 0.0001$). ABI value changes in the early stages of chronic renal failure, parallel disturbances of calcium-phosphorus metabolism (PxCa $r = 0,64$, $p < 0,001$; PTH $r = 0,48$, $p < 0,001$).

Key words: chronic kidney disease (CKD), uremic risk factors for cardiovascular complications, ankle-brachial index (ABI), the thickness of the intima-media thickness (IMT).

Проведенные крупные популяционные исследования свидетельствуют, что у лиц с заболеваниями почек, а особенно, имеющих почечную недостаточность, риск сердечно-сосудистых заболеваний гораздо выше, чем в общей популяции. Снижение СКФ на 10 мл/мин ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых исходов на 20 % и смерти от любых причин на 33 % [5].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений при ХПН дает основание рассматривать почечную недостаточность в качестве «васкулопатического состояния», которое под влиянием различных патогенетических механизмов вначале «формируется как функциональное расстройство, а затем трансформируется в органическую сердечно-

сосудистую патологию» [6]. По современным представлениям процессы ускоренного атерогенеза формируются при патологии почек задолго до начала лечения гемодиализом и прогрессируют с момента начала заместительной почечной терапии [3]. В ряде исследований доказано влияние на состояние сердечно-сосудистой системы факторов, обусловленных уреимией: синдром хронического системного воспаления, анемия, вторичный гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, оксидативный стресс, воздействие уремических токсинов [1, 2, 4, 7].

Цель исследования: выявление связи между «уремическими факторами» риска сердечно-сосудистых осложнений и процессами ремоделирования периферических сосудов в условиях хронической болезни почек.

Объекты и методы исследования. Для решения поставленных задач проведено клиническое и лабораторное обследование 100 человек, из них 84 пациента с хронической почечной недостаточностью в различных стадиях, находившихся на лечении в отделении нефрологии УХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийск в 2006–2010 гг. Группу сравнения представили 16 здоровых добровольцев. Среди обследованных мужчин – 41, женщин – 58; средний возраст – $38,37 \pm 11,84$ лет. В изучаемой группе СКФ составила $38,69 \pm 31,6$ мл/мин. Структура нозологии в исследуемых группах: гломерулонефрит – 71 (84,5 %), ХТИН – 10 (11,9 %), АРМВС – 3 (3,6 %).

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)).

При обследовании у всех пациентов исследуемых и контрольной групп уровень гемоглобина (Hb) и гематокрит (Ht) определяли на гематологическом анализаторе «Beckman 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 «Beckman coulter synchron Clinical system CX4». Обследование проведено в стадии ремиссии основного заболевания. Ферритин определяли на аппарате Beckman coulter Access Immunoassay system». Уровни иПТГ и гомоцистеина определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА).

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

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определялся на аппарате Smart Dop 30 EX. Толщину комплекса интима – медиа (КИМ) брахио-цефальных сосудов (БЦС) измеряли на аппарате SEQUOIA-512. Всем больным выполняли ультразвуковую доплерографию общих сонных артерий с целью проведения количественной и качественной оценки состояния сосудистой стенки. Определяли толщину КИМ, также констатировали наличие атеросклеротических бляшек и/или кальцинатов в общих сонных артериях (ОСА).

Результаты обработаны с использованием методов непараметрической статистики с помощью пакетов статистических программ SPSS 16.0 for Windows. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерия асимметрии. Выборка считалась нормально распределенной, если уровень значимости для всех использованных критериев нормальности был $p < 0,05$. Для сравнения нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения различий в двух группах использовался двухвыборочный критерий Стьюдента, если распределение в группах было нормальным.

При определении взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона. Различия между группами и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашей работе мы исследовали вопросы эпидемиологии поражения сосудистого русла у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и факторы, имеющие статистически значимую связь с сосудистым кальцинозом и атеросклерозом при ХПН (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов исследуемой группы

<i>Фактор</i>	<i>Means</i>	<i>Std.Dev.</i>	<i>Фактор</i>	<i>Means</i>	<i>Std.Dev.</i>
возраст	38,37	11,84	Hb	113,32	23,68
пол	0,41	0,49	Ht	32,18	6,74
BSA	1,79	0,23	Fe	12,99	5,62
САД	152,09	35,30	ОЖСС	51,26	13,77
ДАД	91,99	18,12	Sat Transf	26,89	13,68

ПАД	59,90	19,44	Ferritin	253,85	165,62
ЧСС	75,06	7,43	СРБ	1,54	1,42
Crea	0,56	0,45	Гомоцистеин	17,17	15,74
Phos	1,77	0,76	Alb	34,00	6,59
Ca	2,21	0,21	GFR	38,69	31,60
PxCa	3,87	1,66	PTH	356,58	330,28

Выраженность ремоделирования артерий оценивали на основании увеличения толщины КИМ и изменения ЛПИ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели КИМ и ЛПИ больных ХБП

Показатель	Means	Std.Dev.
КИМ	1,2	0,19
ЛПИ	1,10	0,17

В нашем исследовании более чем у 1/3 из обследованных больных выявлено увеличение КИМ ОСА, кальциноз сосудов диагностирован в – 12 %. Инструментальное подтверждение наличия бляшек получено у 19 % больных. Таким образом, более чем у 35 % больных с додиализной стадией почечной недостаточности методом доплерографии сосудов выявлены признаки доклинической стадии атеросклероза.

Наличие увеличения толщины КИМ в сонных артериях прямо коррелировало с пульсовым артериальным давлением (ПАД), систолическим артериальным давлением (САД), уровнем креатинина, гомоцистеина. Выявлена отрицательная корреляция с показателем кальция. При анализе корреляционной связи толщины КИМ сосудов шеи наибольшая зависимость выявлена от показателей анемического синдрома (Ht $r = -0,46$, $p < 0,0001$; Hb $r = -0,40$, $p < 0,0001$;) и СКФ ($r = -0,54$, $p < 0,0001$). Не выявлено зависимости от возраста и пола (табл. 3).

Таблица 3

Корреляция показателя толщины КИМ с параметрами гемодинамики, уремическими факторами риска у больных ХБП

	r	p
возраст	0,111	0,321
пол	0,008	0,944
BSA	-0,084	0,454
САД, мм рт.ст	0,319	0,004
ДАД, мм рт.ст.	0,263	0,017
ПАД, мм ртст.	0,326	0,003
Crea	0,264	0,017
Phos	0,192	0,083
Ca	-0,274	0,013
PxCa	0,126	0,260
PTH	0,136	0,225
Hb, г/л	-0,399	0,001
Ht	-0,456	0,001

Ferritin	0,165	0,138
СРБ	0,169	0,130
Гомоцистеин	0,248	0,025
Alb	-0,169	0,130
GFR	-0,543	0,001

При проведении регрессионного анализа степень описания моделью процесса $RI=0,64$, при этом критерий Фишера $p<0,00001$, что говорит о достоверности модели (рис. 1).

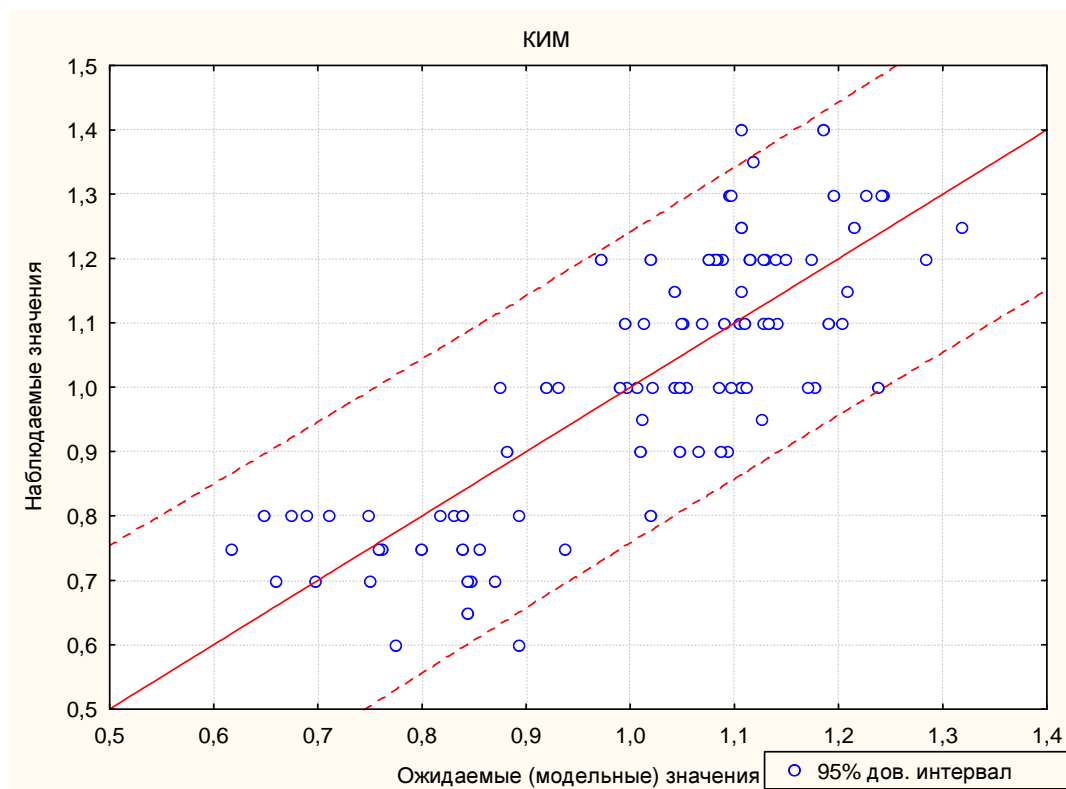


Рис. 1. Зависимость наблюдаемых и модельных значений переменной КИМ

Патологические изменения ЛПИ выявлены у 24 человек в исследуемой группе пациентов, при этом увеличение показателя (более 1,3) – в 15 % случаев, а снижение (менее 0,9) – в 9,5 %. При оценке факторов риска и процессов, патогенетически связанных с нарастанием жесткости артерий, в группе больных с додиализной стадией ХПН обнаружены прямые положительные достоверные связи между повышением ЛПИ и уровнем креатинина, гомоцистеина, СРБ, ферритина. Отрицательно коррелирует величина ЛПИ и показатель СКФ. Но наибольший коэффициент корреляции получен между ЛПИ и показателями фосфорно-кальциевого обмена ($PxCa$ $r= 0,64$, $p=0,0001$; фосфор $r= 0,57$, $p=0,0001$) и иПТГ ($r= 0,48$, $p=0,0001$) (таб. 4).

Таблица 4

Корреляция показателя ЛПИ с параметрами гемодинамики, уремическими факторами риска у больных ХБП

	r	p
возраст	0,120	0,282

пол	-0,158	0,156
BSA	-0,223	0,044
САД, мм рт.ст	-0,097	0,385
ДАД, мм рт.ст.	-0,190	0,088
ПАД, мм ртст.	0,008	0,943
ЧСС	-0,225	0,042
Crea	0,347	0,001
Phos	0,570	0,001
Ca	0,204	0,067
PxCa	0,640	0,001
PTH	0,483	0,001
Hb	-0,130	0,243
Ht	-0,156	0,162
Sat Transf	-0,079	0,482
Ferritin	0,327	0,003
СРБ	0,227	0,041
Гомоцистеин	0,361	0,001
СКФ	-0,399	0,001

При проведении регрессионного анализа степень описания моделью процесса $RI=0,55$, при этом критерий Фишера $p<0,0000001$, что говорит о достоверности модели. Рассчитаны коэффициенты регрессии для наиболее коррелируемых с ЛПИ величин. Степень и направление влияния показателей гемодинамики и уремических факторов сердечно-сосудистых осложнений на ЛПИ представлены в диаграмме (рис. 2). Наибольшим влиянием обладают показатели фосфорно-кальциевого обмена и СКФ.

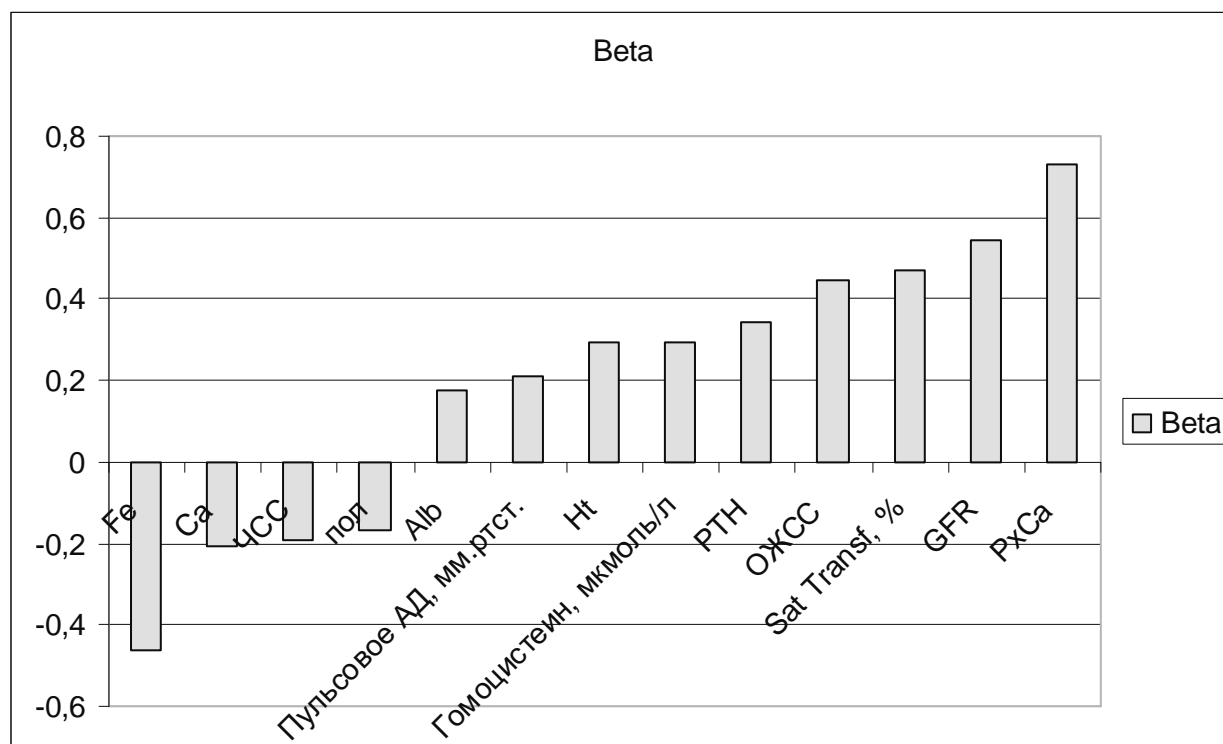


Рис. 2. Диаграмма, отражающая степень и направление влияния переменных на значения ЛПИ

Таким образом, получены достоверные данные о взаимосвязи уремических факторов риска с показателями, характеризующими состояние периферических артерий. Имеется достаточно оснований для постановки вопроса относительно широкого внедрения в алгоритм обследования пациентов с ХБП метода измерения ЛПИ и толщины КИМ как показателей, позволяющих на доклинической стадии выявить пациентов с гемодинамически значимой патологией артерий, повышенным риском наличия атеросклеротических поражений в коронарном бассейне, а также уточнить риски развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. При ХБП структурно-функциональные изменения периферических сосудов (увеличение ТИМ БЦС – 34,5 %, кальциноз БЦС – 12 %, патологические сдвиги ЛПИ – 28,6 %) регистрируются на додиализной стадии ХПН.
2. Частота выявления утолщения КИМ увеличивается при снижении СКФ, коррелирует с выраженностью анемического синдрома ($r = -0,46$, $p < 0,0001$).
3. Величина ЛПИ изменяется на ранних стадиях ХПН, параллельно нарушениям фосфорно-кальциевого обмена ($PxCa$ $r = 0,64$, $p < 0,001$; ПТГ $r = 0,48$, $p < 0,001$).

Список литературы

1. Земченков А. Ю. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы) / Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П. // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 4. – № 11. – С. 276–292.
2. Кутырина И. М. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности / Кутырина И. М., Руденко Т. Е., Дзитолева М. Ю. // Клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С. 16–22.
3. Смирнов А. В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе / Смирнов А. В., Козлов В. В. // Нефрология. – 1998. – Т. 2. – № 2. – С. 68–77.
4. Шило В. Ю. Кальциноз сердца и сосудов у больных на программном гемодиализе: распространенность, механизмы кальцификации, связь с факторами риска, лечение и профилактика / Шило В. Ю. // Материалы 6-й российско-французской школы-семинара «Передовые рубежи нефрологии». – 2004. – С. 113–128.
5. Glynn L. G. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular diseases: a West of Ireland community-based cohort study / Glynn L. G. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22. – № 9. – P. 2586–2594.
6. Luke R. G. Chronic renal failure: a vasculopathic state / Luke R.G. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 841–843.

7. Patterson L. A. Hyperphosphatemia. eMedicine, 2008. Accessed June 25, 2008 at: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIС266.HTM> (дата обращения 10.06.2011).

Рецензенты:

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

Гноевых В. В., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.