

ОСОБЕННОСТИ ТИПОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИМИ БЕЛКАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Руденко Л.И., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 24), e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Основной причиной смерти среди пациентов с хронической болезнью почек, получающих почечно-заместительную терапию хроническим гемодиализом, является сердечно-сосудистая патология. Регулярные изменения объема жидкости у диализных пациентов вызывают изменения пред- и постнагрузки на миокард, что в дальнейшем приводит к структурно-функциональным изменениям сердца. Изменения миокарда могут проявляться концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка. Важное значение в изменении геометрии миокарда принадлежит нарушениям минерального обмена, в том числе и таким участникам, как FGF-23 и alpha-Klotho. Выявлению связи FGF-23 и гипертрофии посвящено большое количество исследований, а работ, посвященных изучению данного морфогенетического белка и его кофактора при развитии различных типов перестройки миокарда, существенно меньше, что позволило нам изучить данную зависимость и сделать вывод, что FGF-23 и alpha-Klotho являются факторами перестройки миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, ремоделирование миокарда, alpha-Klotho и FGF-23.

FEATURES TYPES OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING AND THEIR RELATIONSHION WITH MORPHOGENETIC PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

Rudenko L.I., Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Vorobyev B.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, per. Nakhichevan, 24), e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

The main cause of death among patients with chronic kidney disease receiving renal replacement therapy chronic hemodialysis is cardiovascular disease. Regular changes in the volume of fluid in dialysis patients cause changes in preload and afterload on the myocardium, which further leads to structural and functional changes of the heart. Changes may occur myocardial concentric remodeling, concentric and eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium. Importance of changes in myocardial geometry belongs disorders of mineral metabolism, including participants such as FGF-23 and alpha-Klotho. Identify links FGF-23 and hypertrophy of the subject of many studies, and studies on this morphogenetic protein and a cofactor in the development of various types of restructuring infarction significantly smaller, allowing us to examine this relationship and to conclude that FGF-23 and alpha-Klotho They are factors reconstruction of left ventricular myocardium.

Keywords: chronic hemodialysis, myocardial remodeling, alpha-Klotho и FGF23.

Среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих заместительную терапию почечную (ЗПТ) хроническим гемодиализом (ГД), сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. Для оценки морфо-функционального состояния сердца [2] одним из наиболее доступных, недорогих, неинвазивных и широко распространенных методов исследования является эхокардиография. Безусловно, у пациентов, получающих ЗПТ хроническим ГД, ультразвуковая «картина» имеет особые нюансы, что требует постоянного пополнения

данных о структурно-функциональных особенностях миокарда у данной категории пациентов.

Адаптационное ремоделирование у пациентов с ХБП 5 диализной стадии (ХБП 5D) происходит в ответ на повторяющуюся перегрузку объемом и давлением [3]. Гиперволемия, анемия, наличие артериовенозной фистулы – те факторы, которые способствуют развитию перегрузки объемом у диализных пациентов и являются риском формирования эксцентрической гипертрофии, для которой характерно увеличение массы миокарда при нормальных или незначительно утолщенных стенках миокарда левого желудочка (ЛЖ) [4]. Повышение артериального давления, чрезмерная симпатическая активация являются причинами увеличения постнагрузки, что способствует возникновению концентрической гипертрофии, характеризующейся увеличением массы миокарда ЛЖ и утолщением стенок ЛЖ.

Определенное значение в гемодинамической перестройке миокарда принадлежит нарушениям минерального обмена, и исследованию морфогенетических белков принадлежит важный раздел научного поиска. В нашем исследовании оценивалась роль фактора роста фибробластов FGF-23 и alpha-Klotho. FGF-23 – молекула семейства FGF, гормон, который вырабатывается остеоцитами и остеобластами, изначально расценивался как фактор наследственного гипофосфатемического рахита. Позже было выявлено, что FGF23 выполняет важную роль в минеральном обмене, взаимодействии с фосфатами, паратиреоидным гормоном и витамином D [5]. Его концентрация увеличивается с ранних стадий ХБП. Белок клото существует в двух видах: секретлируемая и мембранная форма. Секретлируемый белок alpha-Klotho функционирует в качестве корцептора для FGF-23. Растворимый Klotho - это многофункциональный белок, присутствующий в биологических жидкостях, включая кровь, мочу, спинномозговую жидкость, Клинические и фундаментальные исследования показали, что белок alpha-Klotho выполняет защитную роль в процессе сосудистой кальцификации и развитии оксидативного стресса.

В различных исследованиях изучалась связь сывороточного FGF-23 и изменений миокарда ЛЖ [6], однако ассоциация данного морфогенетического белка и его кофактора с типом перестройки миокарда исследована мало. Поэтому целью нашего исследования является установление особенности адаптационного ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХБП 5D стадии и выявление ассоциации с исследуемыми морфогенетическими белками.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 78 пациентов из двух гемодиализных центров, среди них 42 мужчины и 36 женщин, средний возраст обследуемых пациентов $54,0 \pm 14,1$ года.

Пациенты были включены независимо от пола, возраста, наличия или отсутствия сахарного диабета. Ведущими причинами хронической почечной недостаточности (ХПН) стали хронический гломерулонефрит в 29,5% случаев (23 человек), диабетическая нефропатия – 17,9% (14 пациентов), артериальная гипертензия – 12,8% (10 обследуемых) и тубулоинтерстициальные нефриты 15,4% (12), аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек выявлялась в 10,3% (8 пациентов). Критериями исключения являлась сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатия, перикардиты, сердечная недостаточность и др.). Не было выявлено изменения концентрации FGF-23 или alpha-Klotho в зависимости от применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов. Скорость клубочковой фильтрации при пересчете на креатинин, полученный в утренние часы натощак до процедуры ГД, составил $6,7 \pm 3,7$ мл/мин по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Эхокардиографическое обследование проведено на аппарате «PHILIPS HD 11» в В и М-режиме, а также в доплеровском режиме исследования и включало следующие измерения: конечный диастолический размер (КДР) (мм), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ) (мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу (мм), ЛЖ-толщина задней стенки (мм), диаметр левого предсердия (мм), диаметр корня аорты и ее восходящего отдела (мм, фракция выброса (ФВ) (%), фракция укорочения (ФУ) (%)). Использовалась классификация типов ремоделирования миокарда ЛЖ Ganau (1992 г.) в модификации по оценке массы миокарда ЛЖ и толщины МЖП и задней стенки: концентрическая гипертрофия ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ и нормальная геометрия ЛЖ.

Измерение концентрации FGF-23 и alpha-Klotho проводили методом иммуноферментного анализа, забор проводили утром натощак до начала процедуры гемодиализа в пробирки с ЭДТА, после чего материал немедленно центрифугировался и замораживался при температуре -20 °С до получения необходимого количества исследуемых образцов, с последующим измерением результатов.

С помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) выполнялся статистический анализ. Данные представлены в виде средних \pm стандартное отклонение числа и процента исследуемых. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия Пирсона и теста максимального правдоподобия χ^2 (ML χ^2); метод анализа ANOVA использовался для сравнения исследуемых групп по количественным признакам.

Результаты и их обсуждение

Среди обследуемых 78 пациентов, получающих почечно-заместительную терапию хроническим гемодиализом длительностью $18,3 \pm 2,1$ недели, самым частым типом геометрической адаптации является концентрическая гипертрофия (47,4%). Концентрическое ремоделирование встречалось у 21,8%, эксцентрический тип гипертрофии – у 6,4% и нормальная геометрия миокарда ЛЖ – у 24,4% пациентов (рис. 1).

Структурно-функциональные показатели левого желудочка в зависимости от типа ремоделирования характеризовались следующими особенностями. Так, у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ КДР составил $46,2 \pm 2,1$ мм, что значительно отличалось от величины данного размера у пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией, $51,9 \pm 4,7$ мм, $p=0,0001$ и $51,2 \pm 4,4$ мм, $p=0,008$ соответственно. Подобные изменения выявлены и при измерении КСР: у пациентов без структурно-функционального миокарда – $29 \pm 1,4$ мм, при эксцентрической гипертрофии – $34 \pm 5,0$ мм, $p<0,0001$, концентрической – $33,8 \pm 3,8$ мм, $p<0,002$ мм.

Относительная толщина стенок ЛЖ у пациентов без перестройки миокарда составила $0,4 \pm 0,09$, тогда как данный параметр был выше у пациентов с концентрической гипертрофией ($0,5 \pm 0,04$, $p<0,0001$), тогда как при эксцентрической гипертрофии выявлена только тенденция к уменьшению данного параметра, достоверные различия не получены.

ФВ у пациентов с эксцентрическим ($61,6 \pm 6,1\%$, $p=0,02$) и концентрическим ($65,8 \pm 2,4\%$, $p=0,004$) типом гипертрофии по сравнению с пациентами с нормальным типом геометрии миокарда ЛЖ имели тенденцию к снижению. Аналогичная ситуация складывалась с ФУ, которая достоверно снижалась у пациентов с эксцентрической $33,2 \pm 3,9\%$, $p=0,02$ и концентрической $34,0 \pm 2,7\%$, $p=0,003$ гипертрофией в сравнении с пациентами с нормальной геометрией миокарда $36,1 \pm 2,0\%$. Показатели УО соответствовали $66,7 \pm 7,5$ мл среди лиц с нормальной геометрией миокарда в отличие от пациентов $82,2 \pm 16,5$ мл с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка, $p<0,0001$ (табл. 1).

В нашем исследовании, подобно исследованиям было установлено, что только при концентрической гипертрофии изменяются концентрации α -Klotho ($p<0,028$) и FGF23 ($p<0,029$) по сравнению с группой пациентов с нормальной геометрией миокарда $498,4$ и $399,5$ пг/мл, $63,9$ и $79,7$ пг/мл соответственно. Далее был подсчитан коэффициент FGF23/ α -Klotho, результаты которого у пациентов без нарушения геометрии миокарда ($0,3 \pm 0,26$) выше, чем среди пациентов с концентрическим ремоделированием ($0,17 \pm 0,08$, $p<0,02$) и концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ ($0,18 \pm 0,09$, $p<0,002$).

Также у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ в сравнении с пациентами без структурно-функциональной перестройки миокарда отмечалась тенденция к

увеличению размеров аорты на уровне синусов Вальсальвы ($36,7 \pm 2,2$ мм и $33,8 \pm 1,9$ мм, $p=0,0001$ соответственно) и восходящего отдела аорты ($37,3 \pm 2,3$ мм и $34,6 \pm 1,9$ мм, $p=0,0004$ соответственно). А стенка аорты уплотнена у 85% обследуемых, среди них абсолютно все пациенты с концентрической гипертрофией миокарда и 76,5% пациентов с концентрическим ремоделированием ($ML \chi^2 11,98$, $p=0,007$).

Выводы

Таким образом, ремоделирование миокарда определялось в 75,6% случаев среди исследуемых пациентов с ХБП 5D стадии. А концентрическая перестройка миокарда ЛЖ встречалась среди 69,2%, в том числе концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия. Такие морфогенетические белки, как FGF23 и alpha-Klotho, являются факторами именно концентрической перестройки миокарда ЛЖ. Экссцентрическая гипертрофия встречалась в незначительном проценте случаев, но, как и концентрическое изменение геометрии миокарда, характеризует нарушения функционального состояния миокарда у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих почечно-заместительную терапию хроническим гемодиализом.



Рис. 1. Типы ремоделирования миокарда

Таблица 1

Сравнение эхокардиографических параметров в зависимости от типов ремоделирования

	1	2	P	3	p	4	p
КДР	$46,2 \pm 2,1$	$47,2 \pm 2,2$	0,4	$51,9 \pm 4,7$	0,0001	$51,2 \pm 4,4$	0,008
КСР	$29 \pm 1,4$	$29,5 \pm 1,6$	0,7	$33,8 \pm 3,8$	<0,002	$34 \pm 5,0$	<0,0001
ФВ	$66,8 \pm 2,4$	$64,6 \pm 2,4$	0,3	$65,8 \pm 2,4$	0,004	$61,6 \pm 6,1$	0,02
ФУ	$36,1 \pm 2,0$	$34,9 \pm 1,6$	0,16	$34,0 \pm 2,7$	0,003	$33,2 \pm 3,9$	0,02
УО	$66,7 \pm 7,5$	$62,6 \pm 8,4$	0,36	$82,2 \pm 16,5$	<0,0001	$78,8 \pm 7,8$	0,06
Ао	$33,8 \pm 1,9$	$35,2 \pm 3,5$	0,09	$36,7 \pm 2,2$	0,0001	$35,8 \pm 1,1$	0,1
ВАо	$34,6 \pm 1,9$	$35,2 \pm 3,5$	0,5	$37,3 \pm 2,3$	0,0004	$35,8 \pm 1,5$	0,36

Примечание: КДР - конечный диастолический размер, КСР - конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, Ао - диаметр корня аорты, ВАо – диаметр восходящего отдела аорты.

Список литературы

1. Adragão T. A plain x-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients / T. Adragão, A. Pires, R. Birne et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2009. - № 24. – P. 997–1002.
2. Bellasi A. How long is the warranty period for nil or low coronary artery calcium in patients new to hemodialysis? / A. Bellasi, L. Kooienga, G.A. Block et al. // *J. Nephrol.* – 2009. - № 22. – P. 255–262.
3. Collins A.J. United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States / A.J. Collins, R.N. Foley, B. Chavers // *Am J Kidney Dis.* – 2012. - № 59. – P. 1-420.
4. London G.M. Left ventricular alterations and end-stage renal disease / *Nephrol Dial Transplant* – 2002. - № 17. - P. 29-36.
5. Okumura K. Predictive factors associated with changes rates of LV hypertrophy and renal dysfunction in CKD / K. Okumura, H. Io, M. Matsumoto // *Clin Nephrol.* – 2013. - № 79. – P. 7-14.
6. Reslerova M. Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences / M. Reslerova, S.M. Moe // *Am J Kidney Dis.* – 2003. - № 41. - P. 96–S99.

Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, проф. кафедры внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Воробьев С.В., д.м.н., профессор, проф. кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.