

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

*В.Н. Лесовой^{1, 2}, Н.М. Андоньева^{1, 2}, Е.А. Гуц^{1, 2}, М.Я. Дубовик^{1, 2},
М.А. Грушка^{1, 2}, А.В. Лесовая¹*

¹ *Харьковский национальный медицинский университет*

² *Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, Харьков*

Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на перитонеальном диализе (ПД) имеет существенное влияние на качество их жизни и выживаемость [1, 2]. Наиболее часто у таких больных встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС), одной из основных причин которой является атеросклеротическое поражение венечных артерий, обусловленное нарушением липидного обмена, реакцией системного воспаления и их кальцификация, как проявление нарушений фосфорно-кальциевого обмена [3, 4, 5]. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий в виде атеросклеротических бляшек локализуется в интимальном слое и есть одним из ведущих факторов острых коронарных рисков [6]. Аморфные минеральные отложения по окружности одного или нескольких эластических слоев меди сосуда как проявление нарушений фосфорно-кальциевого обмена являются одним из основных факторов развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая наряду с нарушением ауторегуляции коронарного кровотока приводит к процессам ремоделирования миокарда левого желудочка с исходом в ишемическую дилатационную кардиомиопатию (ИДКМП) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [7, 8, 9]. По мере прогрессирования ГЛЖ увеличивается несоответствие между массой миокарда и объемом коронарного кровотока, что в свою очередь сопровождается снижением коронарного перфузионного резерва и прогрессированием ИБС [4, 5].

Склеротическое поражение коронарных артерий у пациентов с ХБП дебютирует отложением модифицированных липопротеидов в интиму сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и выработкой медиаторов системного воспаления – провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) и белков острой фазы воспаления, играющих большую роль в развитии по-

вреждения сосудистой стенки, возникновении и дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием тромботических осложнений и ишемии миокарда [7, 8]. К основным медиаторам системной воспалительной реакции относят фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), который способен «запустить» каскад синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ- 1β и ИЛ-8, играющих ведущую роль в эндотелиальной дисфункции. Инициатор воспаления в данном случае – это модифицированные в ходе окислительного стресса липопротеиды, которые являются также транспортными системами для некоторых белков острой фазы воспаления, а именно С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (САА) и апо(a1)-липопротеина, обладающих высокой тропностью к липидам и циркулирующих в крови в ассоциации с разными классами липопротеидов [2, 3].

Цель исследования: выявить наиболее вероятные диагностически значимые метаболические (показатели липидного, фосфорно-кальциевого обмена) и иммунологические (провоспалительные ИЛ и белки острой фазы воспаления, тропные к липидам) показатели как факторы прогрессирования ИБС у пациентов на ПД.

Материалы и методы. Нами было обследовано 114 пациентов, которые получали почечнoзаместительную терапию (ПЗТ) методом ПД на базе отделения нефрологии и перитонеального диализа Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Длительность ПЗТ – от 12 до 108 месяцев (медиана 53,0 месяца). Средний возраст пациентов составил $47,9 \pm 1,2$ года. В исследование не включались пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда давностью менее трех месяцев, а также пациенты с острыми воспалительными заболеваниями.

Прогрессирование ИБС у больных констатировали в случаях возникновения или учаще-

ния приступов стабильной стенокардии, при выявлении безболевого ишемии миокарда по результатам проведенных нагрузочных велоэргометрических электрокардиографических (ЭКГ) проб, при нарастании признаков ИДКМП, проявляющихся уменьшением систолического утолщения миокарда, бивентрикулярной дилатацией, наличием умеренной или выраженной митральной регургитации, диастолической дисфункцией (ДД), кальцификацией и атероматозом аорты, а также у лиц, перенесших в течение исследования острый инфаркт миокарда.

В соответствии с выявленными вариантами ИБС были выделены 5 клинических групп: 1-я группа – пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, в течение 1–2 месяцев после начала исследования (острый коронарный синдром); 2-я группа – пациенты, страдающие стабильной стенокардией различных функциональных классов; 3-я группа – пациенты с безболевым ишемией миокарда; 4-я группа – пациенты с ИДКМП; 5-я группа (группа сравнения) – пациенты, не имеющие признаков ИБС.

Всем пациентам проводились общеклинические, иммунологические, включающие определение ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , белков острой фазы воспаления СРБ и САА, и биохимические исследования, а именно показатели липидного и фосфорно-кальциевого обмена (содержание фосфора, кальция, скорректированного по альбумину, интактного паратиреоидного гормона (и-ПТГ), рассчитывалось фосфорно-кальциевое произведение). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ для персонального компьютера SPSS 19.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования с целью выявления различных вариантов прогрессирования ИБС и распределения пациентов по клиническим группам был

проведен анализ процессов ремоделирования миокарда левого желудочка по данным доплерэхокардиографических исследований в динамике. На рис.1 представлены структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у ПД-пациентов в динамике.

Через 12 месяцев терапии ПД у части пациентов произошло регрессирование концентрической ГЛЖ: с 3,7% до 7,5%. Все больные с отсутствием признаков ГЛЖ принадлежали к группе пациентов, не имевших признаков ИБС, а с эксцентрической ГЛЖ – к группе пациентов с ИДКМП. Признаки систолической дисфункции (СД) в дебюте исследования имели 5% пациентов из группы пациентов с безболевым ишемией миокарда, через 12 месяцев признаки СД имели место только у двух пациентов (2,5%). Количество же пациентов с ДД I типа, напротив, увеличилось на протяжении 12 месяцев с 33,7% до 63,7% преимущественно за счет пациентов из группы с безболевым ишемией миокарда (21,4%) и пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение текущего года (8,6%).

Таким образом, доплерэхокардиографическое исследование в динамике у пациентов с ХБП на ПД позволило диагностировать у них преимущественно концентрическую ГЛЖ и ДД I типа, вероятно, как начальные проявления ИДКМП.

Основной клинический симптом ишемии миокарда, как известно, – это боль, но по результатам различных рандомизированных исследований до 50–70% эпизодов ишемии миокарда являются безболевыми, «немыми» [8, 9], что может быть опосредовано нарушением чувствительности внутримиекардиальных нервных окончаний, вследствие нейропатии, развивающейся при атеросклерозе и токсическом действии некоторых цитокинов при ХБП, когда поражаются симпатические нервные волокна, ставшие ос-



Рис. 1. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у ПД-пациентов

новным путем передачи болевой импульсации. Так, после проведения доплерэхокардиографического исследования и определения противопоказаний, которые были выявлены у 4 пациентов, нами были проведены нагрузочные велоэргометрические ЭКГ-пробы с использованием ступенчатой непрерывной схемы увеличения нагрузки до достижения критериев прекращения пробы. Полученные результаты дали возможность диагностировать ИБС в форме безболевой ишемии миокарда у 27 пациентов (23,7%), но отрицательные результаты пробы у остальных пациентов не позволили исключить у них ИБС, так как проба прекращалась на субмаксимальных мощностях в силу «не болевых» критериев прекращения. Прогностически безболевая ишемия миокарда неблагоприятна, так как у трети больных ИБС с безболевой ишемией миокарда инфаркт миокарда развивается в 5–6 раз чаще и в 1,5 раза выше риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4, 7].

За период динамического наблюдения в нашем исследовании ни у одного из пациентов не появилось клинических и ЭКГ-признаков стенокардии *de novo* или увеличения функционального класса уже имеющейся стабильной стенокардии, но 7 больных перенесли острый инфаркт миокарда: 5 – из группы с безболевой ишемией миокарда и 2 – из группы пациентов, не имевших признаков ИБС, как впервые возникшее острое коронарное событие. При эхокардиографическом исследовании, проведенном за 1–3 месяца до перенесенного инфаркта миокарда, у всех пациентов обнаруживались концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка и кальцинаты на створках митрального клапана.

В прогрессировании ИБС у пациентов с ХБП на ПД важная роль принадлежит нарушениям липидного, фосфорно-кальциевого обмена и системной воспалительной реакции как основным механизмам атерогенеза, для всех стадий которого от момента формирования начальных изменений до развития осложнений харак-

терно присутствие маркеров воспаления – провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и белков острой фазы воспаления СРБ и САА, которые были исследованы на втором этапе работы. В табл. 1 представлены уровни интерлейкинов для всех групп пациентов без их значений в динамике, так как для всех клинических групп тенденция их изменения осталась практически идентичной исходным показателям, также как и для показателей метаболического обмена и белков острой фазы воспаления (табл. 2). Исключение составили пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, у которых за 1–2 месяца до острого коронарного события исходно высокие уровни ФНО- α ($13,2 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,01$)) и ИЛ-1 β ($12,9 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,01$)) нормализовались, так же как и значения СРБ (табл. 2). Наиболее выраженные иммунологические и метаболические изменения оказались у пациентов с безболевой ишемией миокарда: высокие показатели ИЛ-8 ($71,3 \pm 1,6$ пг/мл ($p < 0,05$)), САА ($2,5 \pm 0,9$ мкг/мл ($p < 0,05$)); триглицериды (ТГ) ($2,7 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$)), фосфорно-кальциевое произведение (Р \times Са) ($5,4 \pm 0,7$ ($p < 0,01$)). Идентичные, но несколько ниже по уровню, изменения были и в клинической группе пациентов с ИДКМП. У больных, страдающих стабильной стенокардией, выявлены наиболее выраженные изменения липидного обмена: повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,1 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$)) и ТГ ($2,2 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$)) (табл. 2). Показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были снижены во всех клинических группах, но наиболее низкими они оказались у пациентов, перенесших острое коронарное событие.

На третьем этапе исследования с использованием метода бинарной логистической регрессии мы выполнили прогнозирование вероятности прогрессирования того или иного варианта ИБС у пациентов на ПД, приняв в качестве потенциальных предикторов прогрессирования метаболические и иммунологические показатели, которые достоверно отличались в раз-

Таблица 1

Показатели интерлейкинов для всех групп пациентов

Клинические группы пациентов	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
Перенесшие инфаркт миокарда (n=7)	$12,9 \pm 0,09$ *	$0,5 \pm 0,02$	$13,2 \pm 0,5$ *
Страдающие стабильной стенокардией (n=13)	$0,8 \pm 0,07$	$0,4 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,4$
Страдающие безболевой ишемией миокарда (n=29)	$27,2 \pm 0,3$	$71,3 \pm 1,6$ **	$0,7 \pm 0,03$
Страдающие ишемической кардиомиопатией, ХСН (n=51)	$11,3 \pm 0,6$	$37,9 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,04$
Не имеющие признаков ИБС (n=14)	$0,4 \pm 0,05$	$0,02 \pm 0,01$	$3,7 \pm 0,7$

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$ – в сравнении с группой пациентов, не имеющих признаков ИБС

Показатели белков острой фазы воспаления, костно-минерального и липидного обмена для всех групп пациентов

Клинические группы	СРБ, мг/мл	САА, мкг/мл	СаЧР	и-ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Перенесшие инфаркт миокарда (n=7)	24,5±0,3	0,4±0,03	6,1±0,2	984±2,7	1,2±0,9	4,3±0,8	1,9±0,3
Страдающие стабильной стенокардией (n=13)	0,3±0,02	0,6±0,04	4,1±0,4	483±1,4	1,3±0,8	3,1±0,8*	2,2±0,8*
Страдающие безболевым ишемией миокарда (n=29)	0,9±0,04	2,5±0,9**	5,4±0,7*	784±0,8	0,9±0,07	5,3±0,6	2,7±0,9
Страдающие ишемической кардиомиопатией ХСН (n=51)	1,5±0,7	2,3±0,7	5,3±0,8	621±2,2	0,9±0,4	5,9±0,7**	3,1±0,2**
Не имеющие признаков ИБС (n=14)	0,06±0,1	0,3±0,02	3,7±0,5	294±1,9	1,1±0,7**	4,2±0,2	1,5±0,8

Примечание. *p<0,01, **p<0,05 — в сравнении с группой пациентов, не имеющих признаков ИБС

личных клинических группах. Качество прогнозной силы модели оценивали с помощью теста Хосмера–Лемешева.

Так, сравнение группы 2 (пациенты, страдающие стабильной стенокардией) и группы 4 (пациенты с ИДКМП) показало, что из всех оцениваемых факторов наиболее значимое влияние на вероятность развития стабильной стенокардии имели ТГ, а ИДКМП — ИЛ-8 и САА (качество прогнозной силы подобранной модели $p = 0,956$ — высокое).

Сравнение группы 3 (пациенты с безболевым ишемией миокарда) и группы 1 (пациенты, перенесшие инфаркт миокарда) выявило статистически достоверное влияние на вероятность развития инфаркта миокарда у пациентов на ПД СРБ и ФНО- α (качество прогнозной силы подобранной модели $p=0,993$ — высокое). При этом вероятность развития инфаркта миокарда повышалась у пациентов с кальцификатами митрального клапана.

Полученные нами данные совпадают с результатами проспективных исследований ЕСАТ, а также Johnson В. D. и соавторов, которые подтвердили важную роль САА в патогенезе атеросклероза и прогрессировании хронической ишемической болезни сердца, но не как предиктора острых сердечно-сосудистых рисков [7, 9]. Возможно значительное повышение САА и ИЛ-8 в группе пациентов с безболевым ишемией миокарда и ИДКМП свидетельствует о наиболее выраженной общей реакции воспаления в данных клинических груп-

пах, направленной на уменьшение эндотелиального повреждения и ограничение зоны некроза мелких ишемических очагов в миокарде с развитием в последующем диффузного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности. Если же ограничить зону некроза такого мелкого ишемического очага повреждения миокарда иммунологическим участникам общей реакции воспаления не удастся, вероятнее всего развивается острое коронарное событие.

Выводы

1. Прогрессирование ИБС имеет многофакторный характер, но прежде всего у пациентов с ХБП на ПД инициируется нарушением липидного обмена с последующими иммунологическими сдвигами, что в сочетании с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена приводит к процессам ремоделирования миокарда левого желудочка сердца, атеросклеротической и неатеросклеротической кальцификации венечных артерий и снижению коронарного перфузионного резерва.

2. Провоспалительный ИЛ-1 β , ФНО- α и белок острой фазы воспаления — СРБ в сочетании с интимальным атеросклеротическим повреждением венечных артерий, с наибольшей долей вероятности, являются предикторами острых коронарных рисков (острого инфаркта миокарда), тогда как ИЛ-8 и белок острой фазы воспаления САА в сочетании с кальцификацией и фиброзированием аорты, сердечных структур ассоциируются с прогрессированием ИДКМП и хронической сердечной недостаточностью у пациентов на ПД.

Список литературы

1. Johnston N. *Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease* / N. Johnston, H. Dargie, A. Jardine // *Heart*. — 2008. — Vol. 94. — P. 1080–1088.
2. Zimmermann W.C. *Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients* / W.C. Zimmermann, S. Schwedler, T. Metzger // *Kidney Int*. — 2002. — Vol. 61. — P. 99–102.

3. Massy Z.A. Homocysteine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients / Z.A. Massy, I. Ceballos, B. Chadefaux-Vekemens et al. // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 243–245.
4. Camici P.G. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability / P.G. Camici, S.K. Prasad, O.E. Rimoldi // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 1. – P. 103–114.
5. Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство / Под редакцией Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 720.
6. Laky D. Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperative myocardial biopsies / D. Laky, L. Parascan, V. Candea // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2008. – Vol. 49, N 2. – P. 153–158.
7. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И.И. Волкова // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2010. – № 4. – С. 96–98.
8. Гендлин Г.Е. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек / Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и др. // *Клиническая нефрология.* – 2009. – № 1. – С. 22–28.
9. Абдуллаев Р.Я. Ехокардіографічна діагностика ішемічної кардіоміопатії / Р.Я. Абдуллаев // *Укр. радіол. журн.* – 2001. – № 1. – С. 50–54.

Реферат

ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва,
О.А. Гуц, М.Я. Дубовик, М.А. Грушка,
Г.В. Лісова

Стаття присвячена дослідженню метаболічних та імунологічних показників, найбільш вірогідних як фактори прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі. В якості метаболічних досліджувалися показники ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів, імунологічних – прозапальні інтерлейкін-1 β інтерлейкін-8, фактори некрозу пухлини- α та білки гострої фази запалення, тропні до ліпідів – С-реактивний білок та сироватковий амілоїд А. Були обстежені 114 пацієнтів, що отримували нирково-замісну терапію методом перитонеального діалізу. Проведені дослідження показали, що прогресування ІХС у даної категорії хворих має багатофакторний характер та в першу чергу ініціюється порушенням ліпідного обміну з подальшими імунологічними реакціями, що в поєднанні з порушенням фосфорно-кальцієвого обміну призводить до атеросклеротичної та неатеросклеротичної кальцифікації коронарних судин із зниженням коронарного перфузійного резерву. Статистичний аналіз із застосуванням методу бінарної логістичної регресії дозволив здобути математичні моделі прогнозування вірогідності прогресування того чи іншого варіанта ІХС у хворих з хронічною хворобою нирок на

Summary

FACTORS OF PROGRESSION OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PERITONEAL DIALYSIS

V.N. Lesovoy, N.M. Andonievа,
E.A. Guts, M.Y. Dubovik, M.A. Grushka,
A.V. Lesovaya

The article is devoted to the study of metabolic (lipid, calcium and phosphorus metabolism disorders) and immunological (proinflammatory interleukins, TNF α , Il-1, Il-8, lipid-bound acute-phase proteins - CRP, SAA) indicators that are the most probable factors of CAD progression in PD patients. Thanks to the results of the investigation, it is possible to draw the conclusion that IHD progression in this group of patients is multifactorial and is initiated in the first place by lipid metabolism disorders with further immunological reactions that together with calcium and phosphorus metabolism disorders lead to atherosclerotic and non-atherosclerotic calcification of coronary vessels with decreased coronary flow reserve. The statistical analysis with the help of the binary logistic regression method made it possible to obtain a mathematical model of predicting the probability of the progression of a CAD variant in PD patients with CKD, supposing that the studied metabolic and immunological factors are potential predictors of the progression.

Key words: chronic kidney disease (CKD), renal replacement therapy (RRT), peritoneal dialysis (PD), ischemic heart disease (IHD) progression, lipid metabolism, calcium and phosphorus metabolism, proinflammatory interleukins, acute-phase proteins.

перитонеальному діалізі, прийнявши за потенційні предиктори прогресування досліджені метаболічні та імунологічні показники.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нирковозамісна терапія, перитонеальний діаліз, прогресування ішемічної хвороби серця, ліпідний обмін, фосфорно-кальцієвий обмін, системна запальна реакція, прозапальні інтерлейкіни, білки гострої фази запалення.

Адреса для листування

Андоньєва Ніна Михайловна
61037, г. Харків,
проспект Московський, 195
E-mail: alo_okcun@mail.ru