**Маркеры прогрессирования ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе.**

**Маркери прогресування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі.**

**В.Н.Лесовой, Н.М.Андоньева, Е.А.Гуц.**

**В.М.Лісовий, Н.М.Андонєва, О.А.Гуц.**

Харьковский национальный медицинский университет.

Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала, г. Харьков, Украина

***Ключевые слова:*** хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, прогрессирование ишемической болезни сердца, системная воспалительная реакция, интерлейкины, белки острой фазы воспаления, фосфорно-кальциевый обмен, дислипидемия.

Перитонеальный диализ (ПД) как метод заместительной почечной терапии (ЗПТ) в настоящее время является эффективным методом лечения хронической почечной недостаточности (ХПН). Технический прогресс и значительное продвижение в изучении биологических свойств брюшины и механизма перитонеального транспорта способствуют широкому внедрению ПД в повседневную клиническую практику [3,15,21]. Преимуществами ПД являются: постоянное и непрерывное проведение диализа, более полноценный нутриционный статус, минимизация гемодинамических и гематологических осложнений, положительное влияние семейной и домашней атмосферы, социальная адаптация [ 7,12].

Но поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП на ПД имеет существенное влияние на качество их жизни и выживаемость. Наиболее часто у таких больных встречается ИБС, основными причинами возникновения которой являются атеросклеротическое поражение венечных артерий, обусловленное гемодинамическими причинами, дислипидемией и реакцией системного воспаления а также их кальцификация, как проявление нарушений фосфорно-кальциевого обмена [5,11,18,23]. Склеротическое поражение коронарных артерий дебютирует с отложения модифицированных липопротеидов в интиме сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и выработкой медиаторов системного воспаления - провоспалительных интерлейкинов и белков острой фазы воспаления, играющих большую роль в развитии повреждения сосудистой стенки, возникновении и дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием тромботических осложнений и ишемии миокарда [ 2,8,13,20 ].

Основным клиническим проявлением ишемии миокарда является боль, но по результатам различных рандомизированных исследований до 50-70% эпизодов ишемии миокарда являются безболевыми, “немыми” [1,6,21]. Безболевая ишемия миокарда может быть связана с нарушением чувствительности внутримиокардиальных нервных окончаний, вследствие нейропатии, развивающейся при: анемии, сахарном диабете, интракраниальном атеросклерозе, токсическом действием некоторых цитокинов при ХБП, когда поражаются симпатические нервные волокна, являющиеся основным путем передачи болевой импульсации [ 4,10,19 ].

Целью проведенного исследования явилось выявление иммунологических и метаболических маркеров прогрессирования ИБС у пациентов с ХБП на ПД.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 80 пациентов, получавших терапию перитонеальным диализом на протяжении от 12 до 108 месяцев (медиана - 36 месяцев), средний возраст которых составил 47±1,8 лет. Из них 39 женщин и 41 мужчин. Пациенты распределились по нозологическим единицам следующим образом: 51 (63,7%) - пациенты с хроническим гломерулонефритом; 13 (16,3%) - пациенты с поликистозом почек; 11 (13,8%) - пациенты с диабетическим гломерулосклерозом; 3 (7%) - пациенты с гипертонической болезнью, нефроангиосклерозом; 2 (2,5%) - пациенты с хроническим пиелонефритом.

Клиническая диагностика ИБС, в том числе с помощью Миннесотского опросника, у данной категории пациентов затруднительна, так как ХБП, стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность являются коморбидными заболеваниями с индексом коморбидности по Чарльсону 3-4 балла и имеют множество идентичных симптомов. Одним из наиболее достоверных неинвазивных методов диагностики прогрессирования ИБС является допплерэхокардиографическое исследование в динамике, позволяющее выявить структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка, детерминированные звеньями патогенеза ХБП, эпизодами острой и хронической ишемии миокарда, а также нагрузочная велоэргометрическая ЭКГ-проба для выявления безболевой ишемии миокарда.

В начале исследования были проанализированы результаты допплер-эхокардиографических исследований пациентов в динамике, за предыдущие 1-3 года пребывания их на ПД с вычислением систолического утолщения миокарда левого желудочка; произведены нагрузочные велоэргометрические ЭКГ-пробы. В соответствие с полученными данными и результатами последующего наблюдения за больными, в динамике через 3-6 месяцев, все больные были разделены на 5 клинических групп:

1 группа - пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, в течение 1-2 месяцев после начала исследования (острый коронарный синдром).

2 группа - пациенты, страдающие стабильной стенокардией различных функциональных классов.

3 группа - пациенты с ишемической дилятационной кардиомиопатией.

4 группа - пациенты с безболевой ишемией миокарда.

5 группа - пациенты, не имеющие признаков ИБС.

В исследование не включались пациенты с острыми и обострением хронических воспалительных заболеваний; пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или диализный перитонит за 3 месяца до начала исследования.

В рамках данной работы всем пациентам проводились общеклинические и иммунологические исследования, включающие определение ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНО-α, а также определение белков острой фазы воспаления (СРБ и САА-1) иммуноферментными методами; определялись показатели липидного обмена методом колометрической фотометрии; оценивались показатели фосфорно-кальциевого обмена (содержание фосфора; кальция, скорректированного по альбумину; и-ПТГ; рассчитывалось фосфорно-кальциевое произведение).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ для персонального компьютера STATISTIKA6.

**Результаты и обсуждение.**  Особенности проведения процедуры ПД, приводят у пациентов, получающих терапию ПД, к развитию преимущественно:

- концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ)

- диастолической дисфункции I типа (ДД I типа)

- ишемической дилатационной кардиомиопатии (ИДКМП), характерными допплерэхокардиографическими признаками которой являются: уменьшение систолического утолщения миокарда, бивентрикулярная дилатация, наличие умеренной или выраженной митральной регургитации, зон акинезии задней стенки ЛЖ, кальцификация аортального или митрального клаппанов [ ]. Клинически ИДКМП проявляется нарастающей хронической сердечной недостаточностью.

До начала диализной терапии: 3 пациентов не имели ГЛЖ; у 69 пациентов имела место концентрическая ГЛЖ, из них у 29- ДД I типа; у 8 пациентов - эксцентрическая ГЛЖ, из них 4 с признаками систолической дисфункции; у 25 пациентов ДД I типа сочеталась с кальцификацией клапанов сердца и митральной регургитацией II ст.

Через 36 месяцев терапии ПД: 6 пациентов не имели ГЛЖ; у 66 - была выявлена концентрическая ГЛЖ, из них у 51- в сочетании с ДД I типа; 8 пациентов имели эксцентрическую ГЛЖ, двое – с признаками систолической дисфункции; у 49 пациентов ДД I типа сочеталась с кальцификацией клапанов сердца и митральной регургитацией IIст.

Таким образом, доплерэхокардиографическое исследование в динамике у пациентов с ХБП на ПД позволило диагностировать у них преимущественно:

- концентрическую ГЛЖ

- ДД I типа

- признаки ишемической дилатационной кардиомиопатии

Нагрузочная велоэргометрическая ЭКГ-проба как метод диагностики безболевой ишемии миокарда была проведена 72 пациентам на ПД после проведения допплерэхокардиографического исследования и определения противопоказаний, которые были выявлены у 8 пациентов.

Велоэргометрическая нагрузочная ЭКГ-проба проводилась при использовании ступенчатой непрерывной схемы увеличения нагрузки на каждой ступени, т.е. на каждой мощности нагрузки, продолжительность нагрузки составляла 2 минуты, далее без перерыва нагрузку увеличивали в 2 раза и т.д. до достижения критериев прекращения пробы.

При проведении велоэргометрии ни у одного пациента не удалось достигнуть максимальной мощности в 200 Вт. Проба прекращалась при достижении в среднем пороговой нагрузки 100 Вт в течение 2-х минут. До, в процессе исследования и “на высоте” нагрузки пациентам измерялись АД, ЧСС и снималась ЭКГ

Велоэргометрическая нагрузочная ЭКГ-проба позволила диагностировать ИБС в форме безболевой ишемии миокарда у 13 пациентов (18,2%), но отрицательные результаты пробы у остальных пациентов не позволили исключить у них ИБС (т.к. проба была прекращена на субмаксимальных мощностях).

Критериями прекращения нагрузочной велоэргометрической пробы у пациентов на ПД в 5,6% случаев были прирост частоты сердечных сокращений более 50% от исходного уровня; в 18,2%- депрессия ST-T от 1,0 до 2,3 мм (безболевая ишемия миокарда); в 24,8%- отрицательная динамика на ЭКГ («ишемическая» депрессия ST-T до 1,0 мм); в 51,4%-выраженная гипертензивная реакция.

Прогностически безболевая ишемия миокарда неблагоприятна, так как у трети больных ИБС с безболевой ишемией миокарда, инфаркт миокарда развивается в 5-6 раз чаще, в 1,5 раза выше риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9]. За период динамического наблюдения за больными в нашем исследовании ни у одного из пациентов не появилось клинических и ЭКГ признаков стабильной стенокардии de novo или увеличения функционального класса уже имеющейся стабильной стенокардии, но пятеро - перенесли острый инфаркт миокарда (4 - из группы безболевой ишемии миокарда и 1 - 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 имели место концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка и наличие кальцинатов на створках митрального клапана.

Существует два типа сосудистой кальцификации, разделяемой по локализации и связи с образованием атеросклеротической бляшки. Первый тип - атеросклеротическая кальцификация, которая локализуется в интимальном слое, протекает с гибелью клеток, воспалением, отложением липидов и формированием в последующем атеросклеротической бляшки - ведущего фактора острых коронарных рисков. Второй тип - аморфные минеральные отложения по окружности одной или нескольких эластических слоёв медии сосуда - один из основных факторов развития ГМЛЖ, процессов ремоделирования левого желудочка с исходом в ишемическую дилятационную кардиомиопатию [14,16]. В прогрессировании ИБС у пациентов с ХБП на ПД оба вида сосудистой кальцификации имеют весомую роль, наряду с системной воспалительной реакцией, как одним из основных механизмов атерогенеза, для всех стадий которого, от момента формирования начальных изменений до развития осложнений характерно присутствие маркеров воспаления – провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β; ИЛ-8; ФНО-α) и белков острой фазы воспаления (СРБ и САА) [17,22].

В таблице 1 представлены показатели интерлейкинов для всех групп пациентов без их значений в динамике, т.к. для всех клинических групп тенденция их изменения осталась практически идентичной исходным показателям, за исключением пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, у которых за 1-2 месяца до острого коронарного события исходно высокие уровни ФНО-α -13,2±0,5 (р˂0,01) и ИЛ-1β - 12,9±0,09 (р˂0,01) пришли к норме, так же как и значения СРБ, что видно из таблицы 2. Наиболее выраженные достоверные иммунологические и метаболические изменения оказались у пациентов с безболевой ишемией миокарда: высокие показатели ИЛ-8 - 71,3±1,6 (р˂0,05); САА - 2,5±0,9 (р˂0,05); ТГ - 2,7±0,9 (р˂0,05); Р×Са - 5,4±0,7(р˂0,01). Идентичные, но несколько ниже по значениям, они и в клинической группе пациентов с ишемической дилятационной кардиомиопатией. У больных, страдающих стабильной стенокардией, нами выявлены наиболее выраженные изменения липидного обмена: повышение ЛПНП - 3,1±0,8 (р˂0,01) и ТГ - 2,2±0,8 (р˂0,01). В группе пациентов, не имеющих признаков ИБС, показатели иммунологического и костно-минерального обмена были в пределах нормы, кроме ЛПВП-1,1±0,7 (р˂0,5), низкие значения которых наблюдались во всех клинических группах, но в данной группе были наиболее низкими.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинические группы | Ил-1пг/мл | Ил-8 пг/мл | ФНО-α пг/мл |
| Перенесшие инфаркт миокарда (n=5) | 12,9±0.09\* | 0,5±0,02 | 13,2±0,5\* |
| Страдающие стабильной стенокардией (n=7) | 0,8±0,07 | 0,4±0,01 | 1,5±0,4 |
| Страдающие безболевой ишемией миокарда (n-19) | 27,2±0,3 | 71,3±1,6\*\* | 0,7±0,03 |
| Страдающие ишемической кардиомиопатией, ХСН (n=40) | 11,3±0,6 | 37,9±0,8 | 0,8±0,04 |
| Не имеющие признаков ИБС (n=9) | 0,4±0,05 | 0,02±0,01 | 3,7±0,7 |

Таблица 1. Показатели интерлейкинов для всех групп пациентов

\*р<0,01 \*\*р<0,05 - по сравнению с группой пациентов, не имеющих признаков ИБС

Таблица 2. Показатели белков острой фазы воспаления, костно-минерального и липидного обменов.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические группы | СРБ мг/мл | САА1  мкг/мл | Са×Р | и-ПТГ  пг/мл | ЛПВП  ммоль/л | ЛПНП  ммоль/л | ТГ  ммоль/л |
| Перенесшие инфаркт миокарда (n=5) | 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=7) | 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 безболевой ишемией миокарда (n-19) | 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=40) | 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=9) | 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 |

\*р<0,01 \*\*р<0,05 - по сравнению с группой пациентов, не имеющих признаков ИБС

Полученные нами данные совпадают с результатами проспективных исследований ЕСАТ, а также Johnson B.D. и соавторов, которые подтвердили важную роль САА в патогенезе атеросклероза, прогрессировании хронической ишемической болезни сердца, но не как предиктора острых сердечно-сосудистых случаев [23]. Возможно, значительное повышение САА-1 (в 2-3 раза) и ИЛ-8 в группе пациентов с безболевой ишемией миокарда и ишемической дилятационной кардиомиопатией, свидетельствует о стойко существующей выраженной общей реакции воспаления в данных клинических группах, 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 удаётся, вероятнее всего, развивается острое коронарное событие.

**Заключение:** Маркерами прогрессирования ИБС у пациентов с ХБП на ПД являются комбинации метаболических, иммунологических и допплерэхокардиографических показателей.

Среди провоспалительных интерлейкинов и белков острой фазы воспаления, комбинация высоких показателей ИЛ-8, САА с гипертриглицеридемией и высоким фосфорно-кальциевым произведением может служить фактором прогрессирования хронической ИБС с развитием ишемической дилятационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Предикторами острых коронарных рисков могут быть повышение ФНО-α, ИЛ-1β и СРБ за 1-2 месяца до произошедшего острого коронарного события.

|  |
| --- |
| **Список литературы:**   * 1. Appel R.G. Unexpected non-occlusive mesenteric infarction during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am. J. Nephrol. 1994; 14: 230-232.   2. Brill L.G., Cheek R.C. Non-occlusive mesenteric vascular disease: clinical and experimental observations. Ann. Surg. 1969; 169: 704-711.   3. Ende N. Infarction of the bowel in cardiac failure. N. Engl. J. Med. 1958; 258: 879.   4. Dahlberg P.J., Kisken W.A., Newcomer K.L. et al. Mesenteric ischemia in chronic dialysis patients. Am. J. Nephrol. 1985; 5: 327-332.   5. Watt-Boolsen S. Nonocclusive intestinal infarction. Ada Chir. Scand. 1977; 143: 365-369.   6. Scholz F.J. Ischemic bowel disease. Radiol. din North. Am. 1993; 31: 1197-1217.   7. Lowrie E.G., Lazarus I.M., Hampers C.L. Cardiovascular disease in hemodialysis patients. N. Engl. J. Med. 1974; 290: 737-738.   8. Bolcy S.J., Brandt U., Veith F.J. Ischemic disorders of the intestines. Curr. Probl. Surg. 1978; 15: 1-85.   9. Zeier M., Wiesel M., Rambausek M. et al. Non-occlusive mesenteric infarction in dialysis patients: the importance of prevention and early intervention. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10: 771-773.   10. Shelly A. Hypotension on continuous ambulatory peritoneal dialysis. din Nephrol. 1996; 45: 390-397.   11. Marquez-Julio A., Dombros N., Osmond D. et al. Hypotension in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. In: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Proceedings of International Symposium, Paris. 1979; 23: 263-267.   12. Diamond S.M., Emmelt M., Henrich W.L. Bowel infarction as cause of death in dialysis patients. J. Am. Med. Assoc. 1986; 256: 2545-2547.   13. Barcewicz P.A., Welch J.P. Ischemic colitis in young adult patients. Ris. Colon. Rectum. 1980; 23: 109-114.   14. Aldrette J.S., Han S.Y., Laws H.L. et al. Intestinal infarction complicating low cardiac output states. Surg. Gynecul. Obstet. 1977; 144: 371-375.   15. Heidenreich S., Rahn K.H., Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. Kidney Int. 1991; 39: 259-265.   16. Wehling M., Jenni R., Steurer J. et al. Ischemic colitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit. Dial. Bull. 1982; 2: 123-124.   17. Caruana R.J., Burkart J., Segraves D. et al. Serum and peritoneal fluid amylase levels in CAPD. Am. J. Nephrol. 1987; 7: 169-172.   18. Tomehik F.S., Wittenberg J., Ottinger L.W. The roentgenographic spectrum of bowel infarction. Radiology 1970; 96: 249-260.   19. Singh R.P., Lee S.T.J. Acute mesenteric vascular occlusion: a review of 40 cases. Int. Surg. 1980; 65: 231-234.   20. Cooke M., Sande M.A. Diagnosis and outcome of bowel infarction on an acute medical service. Am. J. Med. 1983; 75: 984-992.   21. Ottinger L.W. The surgical management of acute occlusion of the mesenteric artery. Am. J. Surg. 1987; 188: 721-731. |

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто. - Бином. Лаборатория знаний. - 2009. – 318 с.

2. Вельков В. В. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал, Россия, г. Пущино. – 2008. - т.2. - №21. - C.37-48.

3. Демьянова А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянова, А. Ю. Котов, А.С. Симбирцев. Цитокины и Воспаление. - 2003. – т.2. - №3. - С.20-34.

4. Королёва О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королёва, Д. А. Затейщиков. - Кардиология и общая терапия. – 2009. -№8/9. - С.17-22.

5. Прогностическое значение функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / [Мерай П.А., Юровский А.Ю., Павликова Е.П., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С.] - Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - т.7. - №4. - С.54-58.

6. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Терапевтический архив. – 2002. - №5. - С.80-85.

7. Скворцова В. И. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда / В. И. Скворцова, Е. В. Константинов, В. Т. Тимофеев. - Неврологический вестник. – 2007. - т.XXXLX. - № 1. - С.22-25.

8. Francis J. Left ventricular pressure-volume relationship in a rat model of advanced adding-induced heart failure./ Francis J., Zhang Z.-H., Weiss R.M. et al. AJP-Heart Circ Physiol. - 2004. - Vol. 287. - P. 791-797.

9. Hallenbeck J.M. Association of TNF-α serum levels and TNF-α promoter polymorphisms wits risk of myocardial infarction. / Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. – Immunology. - 2005. - Vol. 26. - P. 550-556.

10. Hillis G.S. Inflammatory cytokines provide limited early prognostic information in emergency department patients with suspected myocardium ischaemia. / Hillis G.S., Terregino C.A., Taggart P. et al. - Ann. Emerg. Med. - 2003. - Vol. 42. - P. 337-342.

11. Iadecola C. Cerebral ischemia and inflammatory. / Iadecola C., Alexander M. - Curr. Opin. Neurol. - 2001. - Vol. 14. - P. 89-94.

12. Kanda T. Interleukin 8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. / Kanda T., Hirao Y., Oschima S. - J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 304-307.

13. Kossmann T. Interleukin 8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blud-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. / Kossmann T., Stahel P.F., Lenzlinger P.M. et al. - J. Cereb. Blood. Flow Metab. - 1997. - Vol. 17. - P. 280-289.

14. Orgogozo J.M. Acute brain ischemia. / Orgogozo J.M., Dartigues J.F. - Medical and surgical therapy. - 1986. – 367 p.

15. Perini F. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins on acute ischemic stroke patients. / Perini F., Morra M., Alecci M. et al. Neurol Sci. - 2001. - Vol. 22. - P. 289-296.

16. Um J.Y. et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with acute ischemic insult and myocardial infarction. / Brain Res. Mol. Brain Res. - 2003. - Vol. 115. - P. 50-54.

17. Van de Werf. Mangment of acute coronary syndromes in patients presenting with persistent ST-segment elevation. / Van de Werf, Ardissino D., Betriu A. et al. - Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24. - P. 28-66.