**Системная воспалительная реакция как фактор прогрессирования ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе.**

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

Харьковский национальный медицинский университет.

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

**Systemic inflammatory response syndrome as a factor of progression of ischemic heart disease in patients with chronic kidney disease who receive PD therapy.**

**V.N.Lesovoy, N.M.Andonieva, E.A.Guts.**

Kharkiv National Medical University.

V.I. Shapoval Kharkov regional clinical centre of Urology and Nefrology, Kharkiv, Ukraine

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

**В статье представлены результаты исследования иммунологических (интерлейкины и белки острой фазы воспаления) и метаболических параметров у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на перитонеальном диализе (ПД), (срок пребывания на диализе от 12 до 108 месяцев), в различных клинических группах: пациентов, страдающих стабильной стенокардией; безболевой ишемией миокарда; ишемической дилятационной кардиомиопатией; перенесших острый инфаркт миокарда в период исследования и не имеющих признаков ишемической болезни сердца (ИБС).**

 **У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда в период исследования, отмечалось повышение фактора некроза опухоли альфа ( ФНО-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β) и С-реактивного белка (СРБ) за несколько месяцев до произошедшего острого коронарного события.**

 **Комбинация высоких показателей интерлейкина (ИЛ-8); сывороточного амилоида А-1 (САА-1), триглицеридов (ТГ), фосфорно-кальциевого произведения (Р×Са), интактного паратиреоидного гормона (и-ПТГ) была наиболее характерна для пациентов с безболевой ишемией миокарда; в меньшей степени - для больных с ишемической дилятационной кардиомиопатией. Значительное повышение показателей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ наблюдалось в группе пациентов, страдающих стабильной стенокардией. У больных, не имеющих признаков ИБС, наблюдалось снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), характерное практически для всех пациентов на ПД. В целом, системная воспалительная реакция может рассматриваться как фактор прогрессирования ИБС у пациентов с ХБП на ПД только в комбинации с дислипидемией и нарушениями костно-минерального обмена.**

**The article presents the results of the research into the immunological (interleukins and acute-inflammatory-phase proteins) and metabolic parameters in patients with chronic kidney disease (CKD) who receive peritoneal dialysis (PD therapy) (from 12 to 108 months) in different clinical patient groups: the patients who suffer stable angina pectoris; painless myocardial ischemia; ischemic dilated cardiomyopathy; and the patients who suffered acute myocardial infarction during the research and without ischemic heart disease (IHD).**

**The high parameters of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α); interleukin 1β (IL-1β) and С-reactive protein (СRP) had been detected several months before acute coronary syndrome in the patients who suffered acute myocardial infarction during the research.**

**The combination of the high parameters of interleukin 8 (IL-8); serum amyloid A-1 (SAA-1); triglycerides (TG); Р×Са; i-PTH was most typical of the patients with painless myocardial ischemia and, to a degree, of the patients with ischemic dilated cardiomyopathy. The considerably heightened parameters of low density lipoproteins (LDL) and TG were observed in the group of patients who suffer stable angina. There was a decrease in the level of high density lipoproteins (HDL) in the patients who didn’t suffer IHD which is characteristic of practically all patients receiving PD therapy. In general systemic inflammatory response syndrome can be regarded as a factor of progression of ischemic heart disease in patients with CKD receiving PD therapy just in combination with lipid metabolism malfunction and mineral and bone disorder.**

***Key words:*** chronic kidney disease, peritoneal dialysis, progression of ischemic heart disease, systemic inflammatory response syndrome, interleukins, acute-inflammatory-phase proteins.

 Современные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний уделяют большое внимание выявлению и коррекции факторов риска, оценке вероятности развития осложнений и прогнозу кардиоваскулярной патологии [4,13,17]. ИБС - одна из основных причин кардиальной патологии у пациентов с ХБП на ПД, которая, даже на фоне адекватной почечно-заместительной терапии, имеет тенденцию к прогрессированию, проявляющемуся острым коронарным синдромом или хронической сердечной недостаточностью [8,14]. При изучении особенностей метода ПД были выделены наиболее значимые для данного вида диализа факторы коронарных рисков, к которым относятся дислипидемия и хроническое системное воспаление [5,12], играющие большую роль в процессах атерогенеза, включая инициацию атерогенного процесса, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений. Синергическими эффектами обладают нарушения минерального и костного обменов, которые характерны для пациентов с ХБП на ПД [2].

 К основным медиаторам системной воспалительной реакции относятся: ФНОα, который способен «запустить» каскад синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1β, вызывающего пролиферацию макрофагов, и ИЛ-8, стимулирующего направленную миграцию нейтрофилов к очагу повреждения сосудистой стенки и активирующего пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток в повреждённой сосудистой стенке [3, 11]. Инициатором воспаления в данном случае являются модифицированные в ходе окислительного стресса липопротеины [1,9,10], которые являются также транспортными системами для некоторых белков острой фазы воспаления, а именно, СРБ, САА и апо(а1)-липопротеинов, которые обладают высокой тропностью к липидам и циркулируют в крови в ассоциации с разными классами липопротеинов [1,15]. Более вероятно, что в острой фазе воспаления, гепатоциты секретируют в кровь не липопротеины, а уже функциональные комплексы: ЛПОНП-СРБ и апо(а1)-ЛПВП-САА [8,16].

 Опубликованы противоречивые данные проспективных исследований в общей популяции больных о прямой корреляции уровня СРБ или САА в комбинации с различными классами липопротеинов с прогрессированием ИБС [8, 11].

 Целью настоящего исследования явилось изучение значения провоспалительных интерлейкинов и белков острой фазы воспаления как факторов 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.

С целью диагностики прогрессирования ИБС и 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 исследования и обсуждение:** Для диагностики прогрессирования ИБС допплерэхокардиографические исследования проводились в динамике ежегодно с расчётом систолического утолщения стенки миокарда левого желудочка для выявления безболевой ишемии миокарда. Тревожным сигналом несоответствия потребности миокарда в кислороде и его кровоснабжении является ангинозная боль, но 50-75% эпизодов ишемии миокарда являются безболевыми, что связывают с нарушением чувствительности внутрикардиальных нервных окончаний вследствие нейропатии, развивающейся, в том числе при токсическом действии некоторых цитокинов при ХПН. Прогностически неблагоприятно, 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) [2,5]. 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 [8,16]. 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) [4,12].

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.

Таблица 1. Показатели интерлейкинов для всех групп пациентов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клинические группы** | Ил-1 пг/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 |

\*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 | САА1мкг/мл | Са×Р | и-ПТГпг/мл | ЛПВПммоль/л  | ЛПНПммоль/л  | ТГммоль/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 [4,8]. 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: Системная воспалительная реакция у пациентов с ХБП на ПД как фактор прогрессирования ИБС тесно связана с дислипидемией и сосудистой кальцификацией на фоне нарушений минерального и костного обменов.**

**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.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология / Бином. Лаборатория знаний. - 2009. - С.266-295.

2. Вельков В.В., Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал, 2008, 2 (21), C.37-48, Россия, г. Пущино.

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

4. Королёва О.С., Затейщиков Д.А. «Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления», Кардиология и общая терапия, №8/9 (143), 2009, С.17-22.

5. Мерай П.А., Юровский А.Ю., Павликова Е.П., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Прогностическое значение функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // 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, Константинов Е.В., Тимофеев В.Т. «Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда», «Неврологический вестник», 2007, т.XXXLX, выпуск 1, С.22-25.

8. Francis J., Zhang Z.-H., Weiss R.M. et al. // AJP-Heart Circ Physiol. 2004. Vol. 287. P. H791-H797.

9. Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. // Immunology. 2005. Vol. 26. 10. P. 550-556.

10. Hillis G.S., Terregino C.A., Taggart P. et al. // Ann. Emerg. Med. 2003. Vol. 42. P. 337-342.

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

12. Kanda T., Hirao Y., Oschima S. // J. Cardiol. 1996. Vol. 77. P. 304-307.

13. Kossmann T., Stahel P.F., Lenzlinger P.M. et al. // J. Cereb. Blood. Flow Metab. 1997. Vol. 17 (3). P. 280-289.

14. Orgogozo J.M., Dartigues J.F. Acute brain ischemia. Medical and surgical therapy. N. Battistini et al. (eds.) New York, 1986.

15. Perini F., Morra M., Alecci M. et al. // Neurol Sci. 2001. Vol. 22. P. 289-296.

16. Um J.Y. et al. // Brain Res. Mol. Brain Res. 2003. Vol. 115. P. 50-54.

17. Van de Werf, Ardissino D., Betriu A. et al. // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 28-66