

© Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Гуц О. А., Дубовик М. Я., Грушка М. А., 2017

УДК: 616.1:616.831-055:612.13:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3-08

ЛІСОВИЙ В. М., АНДОН'ЄВА Н. М., ГУЦ О. А., ДУБОВИК М. Я., ГРУШКА М. А.

**ДИСЛІПІДЕМІЯ ЯК ФАКТОР ПРОГРЕСУВАННЯ НИРКОВОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ ТА
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА
ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ**

V. LESOVOY, N. ANDONIEVA, E. HUTS, M. DUBOVIK, M. GRUSHKA

***DYSLIPIDEMIA AS A FACTOR FOR PROGRESSION OF RENAL OSTEODYSTROPHY AND CORONARY
HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PERITONEAL DIALYSIS***

Харківський національний медичний університет,
Харківський обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала

*Kharkiv National Medical University,
Kharkiv Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V. Shapoval*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, дислипидемия, почечная остеодистрофия, ишемическая болезнь сердца*

Keywords: *chronic kidney disease, peritoneal dialysis, dyslipidemia, renal osteodystrophy, coronary heart disease.*

Резюме. *Многочисленные исследования последних лет, направленные на изучение различных звеньев патогенеза и факторов прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек (ХБП), выявили много общих точек соприкосновения, таких как прогрессирование атеросклеротического процесса, нарушение фосфорно-кальциевого и липидно-*

Андон'єва Н.М.
andonieva-nina@gmail.com

го обменов, которые приводят к сосудистой кальцификации, развитию почечной остеодистрофии и повышению кардиальных рисков.

Цель исследования: определить показатели липидного обмена у пациентов на перитонеальном диализе (ПД), которые могут быть факторами прогрессирования почечной остеодистрофии и ИБС.

Материалы и методы. Проанализированы показатели липидного обмена, различные варианты почечной остеодистрофии и клинические варианты ИБС у 114 пациентов, получающих терапию ПД в областном клиническом центре урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала (ОКЦУН имени В.И. Шаповала).

Результаты. Проанализировав изменения в липидном спектре крови пациентов на перитонеальном диализе (ПД), мы выявили достоверное повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в группе пациентов, не имеющих признаков ИБС и группе пациентов, страдающих стабильной стенокардией, у которых соответственно преимущественными вариантами почечной остеодистрофии были остеопороз и фиброзный остеит. Достоверные отличия имели также липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), которые также достоверно самыми высокими оказались в группе пациентов, страдающих стабильной стенокардией без признаков сердечной декомпенсации. Средняя продолжительность пребывания пациентов данной группы на ПД составила 12,3 месяца.

Заключение. Результаты исследования подтвердили, что кальцификация сосудов и сердечных клапанов на ранних сроках терапии ПД обусловлена преимущественно дислипидемией и атеросклеротическими изменениями и в меньшей степени фосфорно-кальциевым дисбалансом, значимость которого возрастает с длительностью пребывания пациентов на ПД.

Summary. Numerous studies of the last years focused on various links of pathogenesis and factors for progression of coronary heart disease (CHD) and chronic kidney disease (CKD) allowed to find intersection, such as progression of atherosclerosis or phosphorus and calcium and lipid imbalance, which lead to vascular calcareous infiltration, development of renal osteodystrophy and rising of cardiac risks.

Purpose of the research: To define indicators of lipid exchange in patients on peritoneal dialysis which can be factors for progression of renal osteodystrophy and ischemic heart disease.

Materials and methods. Indicators of lipid exchange, various types of renal osteodystrophy and clinical types of ischemic heart disease in 114 patients receiving peritoneal dialysis therapy in the Regional Clinical Center of Urology and Nephrology of V.I. Shapoval were analysed.

Results. Having analysed changes in blood lipid profile of patients on peritoneal dialysis (PD), we found out a reliable growth of high-density lipoproteins (HDL) in a group of patients without signs of ischemic heart disease and in a group of patients having stable angina, whose primary types of renal osteodystrophy were osteoporosis and fibrous ostitis. Reliable differences had also very-low-density lipoproteins (VLDL) which also were the highest in a group of patients having stable angina without signs of cardiac decompensation. The average duration of PD treatment of patients of this group was 12,3 months.

Conclusion. The results of the research confirmed that calcareous infiltration of vessels and heart valves on early stages of PD therapy is mainly caused by dyslipidemia and atherosclerotic changes and less by phosphorus and calcium imbalance which importance increases with duration of PD treatment.

ВСТУП. Численні дослідження останніх десятиліть були спрямовані на вивчення різних патогенетичних ланок і чинників прогресування ІХС та ХХН, які виявили багато спільних точок дотику, таких як прогресування атеросклеротичного процесу, порушення фосфорно-кальцієвого та ліпідного обміну, що призводять до судинної кальцифікації та порушень мінерально-кісткового обміну [7]. Пусковим механізмом атерогенного процесу, в тому числі з ураженням коронарних артерій, є насамперед порушення ліпідного обміну [1, 9]. У хворих з патологією нирок більшою мірою це відноситься до профілю аполіпопротеїнів, ніж до профілю ліпідів. ХНН зазвичай пов'язана з підвищеною поширеністю гіпертригліцеридемії та порушенням обміну ліпопротеїнів, включаючи підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ і зниження ЛПВЩ. При патології нирок активність ліполітичних ензимів зменшується, зокрема ліпази ЛПНЩ [4]. Механізм, що лежить в основі зниження активності ліпази ЛПНЩ до тепер є нез'ясованим, але може включати функціональний дефіцит або резистент-

ність до інсуліну (що, можливо, опосередкується дефіцитом вітаміну Д і гіперпаратиреозом-чинниками мінерально-кісткових порушень) і присутністю недіалізуемого інгібітора ЛПНЩ у плазмі хворих з уремією. Кінцевий результат зниження рівня неатерогенних ліпопротеїнів і підвищення рівня атерогенних, з низькою і дуже низькою щільністю [11]. Відомо, що діаліз не коригує уремічну дисліпопротеїнемію, але може змінити її модель. Фактори, що сприяють розбіжностям в профілі ліпопротеїнів у хворих на ПАПД це, перш за все, абсорбція глюкози з черевної порожнини, яка варіює від 100 до 200 г на день, що призводить до підвищеного рівня інсуліну, який вважається каталізатором до посилення синтезу тригліцеридів в печінці. Крім того, серед втрат білків у діалізат в кількості 5-15 г на день є всі типи ліпопротеїнів. Коефіцієнт просіювання для них неоднаковий, що призводить до переважних втрат речовин з малою молекулярною масою, таких як ЛПВЩ [3]. На даний час показано також, що гіперфосфатемія і підвищений здобуток РхСа пов'язані з серцево-судинною летальністю

та судинною кальцифікацією, та виявлений тісний зв'язок між кальцифікацією і процесами остеогенезу. Багато ключових регуляторів утворення кістки і структурні білки кістки експресуються як у кальцифікуючих шарах медії, так і в атеросклеротичній бляшці [2, 6].

МЕТА. Визначити показники ліпідного обміну у пацієнтів на ПД, котрі можуть бути факторами прогресування ниркової остеодистрофії та ІХС.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведені у 114 пацієнтів у віці від 19 до 76 років, які отримували замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу на базі відділення нефрології та перитонеального діалізу ОКЦУН ім. В.І.Шаповала. Максимальний вік хворих склав 76 років, середній вік склав $47,9 \pm 1,3$ р. З

числа обстежених жінки склали 50 осіб (44%), чоловіки - 64 особи (56%).

Прогресування ІХС визначали у тих випадках, коли з'являлися вперше або частішали напади стенокардії; при виявленій за допомогою ЕКГ-навантажувальної велоергометричної проби безбольовій ішемії міокарда, а також по зменшуваному систолічному потовщенню міокарда лівого шлуночка при ехокардіографічному дослідженні в динаміці та наростаючим явищам ішемічної ділатаційної кардіоміопатії (ІДКМП) (діастолічна дисфункція, кальцифікація і атероматоз аорти і клапанів серця); при перенесенні гострих коронарних подій (інфаркт міокарда). Відповідно до зазначеного вище, всі пацієнти були розподілені на 5 клінічних груп (рис. 1).

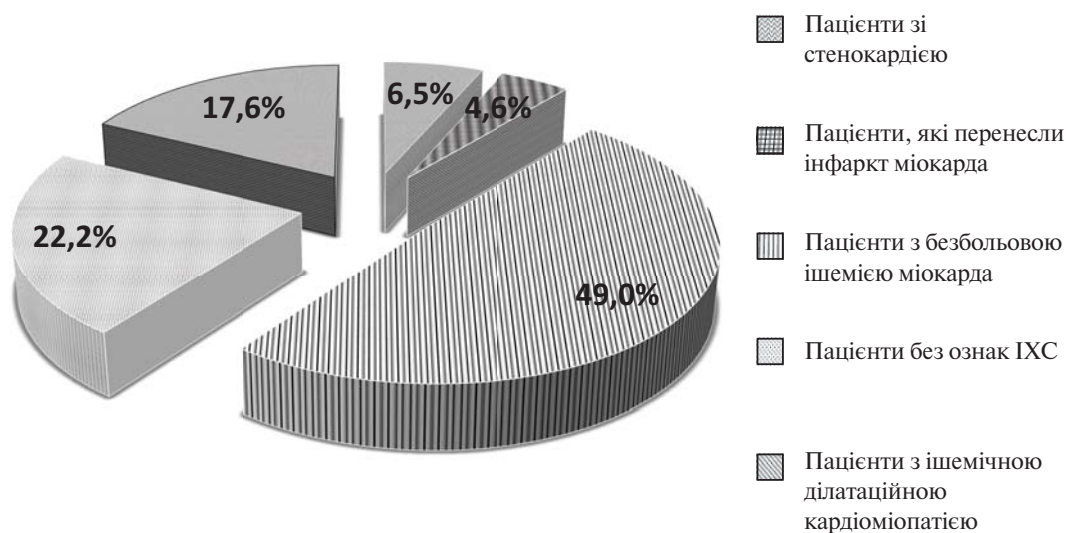


Рис.1. Розподіл пацієнтів за клінічними групами.

Тривалість ЗНТ методом ПД у обстежених пацієнтів знаходилася в межах від 12 до 106 місяців, медіана тривалості склала 53 місяці.

Всім пацієнтам були проведені загальноклінічні лабораторні та інструментальні методи дослідження. Допплерехокардіографічне дослідження проводили в регіонарному лікувально-діагностич-

ному центрі на апараті Acuson / SEQUOIA 512. Для діагностики безбольової ішемії міокарда проводили ЕКГ-навантажувальну велоергометричну пробу з використанням протоколу ступінчастого безперервно-зростаючого навантаження до досягнення одного з наступних критеріїв припинення навантаження (рис. 2).



Рис. 2. Критерії припинення ЕКГ-навантажувальної велоергометричної проби у пацієнтів, які увійшли до дослідження.

За допомогою комп'ютерної програми «PD Adequest» розраховували показники адекватності ПД. Процедура ПД була адекватною у всіх пацієнтів.

Отримані дані обробляли за допомогою пакету статистичних програм SPSS 19.0 for Windows. Оцінку достовірності відмінності отриманих результатів ми проводили за допомогою обчислень непараметричного критерію Манна-Уїтні для порівняння двох вибірок (для незалежних рядів) і рангового критерію Уїлкоксона для порівняння двох залежних змінних. Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Аналізуючи зміни в ліпідному спектрі крові, що відбулися за 12 місяців терапії ПД на тлі медикаментозної корек-

ції: ЛПВЩ виявилися достовірно вищими в групах пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, у порівнянні з безбольовою ішемією міокарда, групою порівняння і групою пацієнтів з ІДКМП ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно) та нижчими у пацієнтів із безбольовою ішемією міокарда у порівнянні з пацієнтами, що не мають ознак ІХС, а також пацієнтів, які страждають на ІДКМП ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно); вищими ЛПВЩ виявилися і в групі порівняння. ЛПДНЩ вищими були в групі хворих, що страждають стенокардією напруги, ніж у групі з безбольовою ішемією міокарда і групі порівняння ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей у змісті ЛПНЩ та тригліцеридів в різних клінічних групах виявлено не було (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну в різних клінічних групах пацієнтів

Показник	Порівнювальні групи									
	група1 група2	група1 група3	група1 група4	група1 група5	група2 група3	група2 група4	група2 група5	група3 група4	група3 група5	група4 група5
ЛПВЩ	↑*	↑***	↑***	↑***	↑***	↑*	↑*	↓***	↓*	↑*
ЛПНЩ	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
ЛПДНЩ	ні	↑**	↑**	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні

Примітки: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$
 1 гр. - стабільна стенокардія
 2 гр. - інфаркт міокарда
 3 гр. - безбольова ішемія міокарда
 4 гр. - немає ІХС
 5 гр. - ішемічна дилатаційна кардіоміопатія

Серед показників фосфорно-кальцієвого обміну достовірно більш високим виявилися Р ($p < 0,05$) у групі пацієнтів, які страждають стенокардією в порівнянні з групою пацієнтів без ознак ІХС та іПТГ ($p < 0,05$) у хворих з безбольовою ішемією міокарда та ІДКМП ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники фосфорно-кальцієвого обміну в різних клінічних групах

Показник	Порівнювальні групи									
	група1 група2	група1 група3	група1 група4	група1 група5	група2 група3	група2 група4	група2 група5	група3 група4	група3 група5	група4 група5
Са	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
Р	ні	ні	↑*	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
Р×Са	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
іПТГ	ні	↓*	↓*	↓*	ні	ні	ні	ні	ні	ні

Примітки: * $p < 0,05$
 1 гр. - стабільна стенокардія
 2 гр. - інфаркт міокарда
 3 гр. - безбольова ішемія міокарда
 4 гр. - немає ІХС
 5 гр. - ішемічна дилатаційна кардіоміопатія

Таким чином, у нашому дослідженні стабільну стенокардію визначало прогресування порушень фосфорно-кальцієвого обміну: підвищення Са ($p < 0,001$) і Р×Са ($p < 0,005$); підвищення ЛПНЩ ($p < 0,01$) та формування фіброзного остеїта; перенесений інфаркт міокарда - низькі ЛПВЩ ($p < 0,01$), високий іПТГ ($p < 0,05$); групу пацієнтів з безбольовою ішемією міокарда відрізняли високі ЛПДНЩ ($p < 0,01$), високе Р × Са ($p < 0,05$) і також формуван-

ня фіброзного остеїта; в групі порівняння звертають увагу високі ЛПДНЩ ($p < 0,05$) з розвитком остеопорозу; у групі пацієнтів з ІДКМП- низькі ЛПНЩ ($p < 0,01$) і адинамічна хвороба кістки.

Вважається, що головними факторами патогенеза ниркової остеодистрофії, які призводять до виникнення різних варіантів ураження кісткової тканини є гіпокальціємія, що проявляється розвитком остеопорозу; гіперпаратиреоз, що сприяє

утворенню фіброзно-кістозного остейту та дефіцит 1,25(OH)2D3, який впливає на процеси остеомаліції кісткової тканини. За даними нашого дослідження із пацієнтів, що отримують ПД у ОКЦУН ім.В.І.Шаповала, 15% страждають на остеопороз (на 92% належать до клінічної групи пацієнтів, що не мають ознак ІХС, але в динаміці 20% із них перенесли гостру коронарну подію); 22% - на фіброзний остейт (15% із них належать до групи стабільної стенокардії; 85% - до групи пацієнтів з безболівою ішемією); у 13% пацієнтів розвинулась адінамична хвороба кістки (практично всі пацієнти належать до групи ІДКМП); 2% - мають мікстні мінерально-кісткові порушення.

ОБГОВОРЕННЯ. Слід зазначити, що на відміну від загальної популяції серцево-судинних хворих, де найбільш актуальна проблема гострого коронарного синдрому та інші серцево-судинні катастрофи, для захворюваності та смертності осіб з ХХН на ПД спостерігається деяка диспропорція на користь застійної серцевої недостатності [5, 9, 10]. Перебіг ІХС у хворих на діалізі має свої особливості. Якщо в загальній популяції діагностована клінічно або інструментально ІХС майже в 100% випадків має на увазі наявність коронарного атеросклерозу, то у 25% хворих на діалізі, що мають ІХС, на коронарограмах ознаки атеросклеротичного ураження коронарних артерій незначні або відсутні. Це передбачає, що в генезі ІХС, відповідно до її класичного визначення, беруть участь не тільки атерогенні фактори, що обумовлюють формування коронарного атеросклерозу, а й причини, що призводять до збільшення потреби міокарда в кисні, або до порушення його доставки в міокард. У зв'язку з цим, фактори ризику ІХС у хворих на діалізі можна класифікувати як атерогенні та неатерогенні, що тісно пов'язані з мінерально-кістковими порушеннями і нирковою остеодистрофією [8, 10].

ХНН зазвичай пов'язана з підвищеною поширеністю гіпертригліцеридемії та порушенням обміну ліпопротеїнів, включаючи підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ і зниження ЛПВЩ [3, 4]. При аналізі отриманих даних про дисліпідемію, звертає увагу підвищення в динаміці на тлі медикаментозної корекції та терапії ПД, ЛПВЩ ($p < 0,05$) в групах пацієнтів з безболівою ішемією міокарда і групі хворих з ІДКМП, де процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка найбільш виражені, можливо, як компенсаторний механізм, що перешкоджає розвитку систолічної дисфункції в майбутньому в групі пацієнтів з безболівою ішемією міокарда і запобігаючи розвитку гострої коронарної події в групі пацієнтів з ІДКМП. Відзначено також найбільше підвищення в динаміці ЛПДНЩ ($p < 0,01$) в групі пацієнтів з ІДКМП і в групі порівняння (без ознак ІХС), що свідчить, найімовірніше, про стійку ендотеліальну дисфункцію в даній клінічній групі, що призводить по мірі збільшення перебування на ПД до дисліпідемії, порушенню фосфорно-кальцієвих показників та прогресуванню ниркової остеодистрофії [4].

ВИСНОВКИ:

1. Для безболівої ішемії міокарда більш характерні: дисліпідемія (підвищення ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p < 0,001$) та гіпертригліцеридемія ($p < 0,001$).
2. Значне зниження ліпопротеїдів високої щільності є предиктором гострого інфаркту міокарда ($p < 0,05$).
3. Метаболічними факторами, що асоціюються з розвитком стабільної стенокардії у пацієнтів на перитонеальному діалізі, є помірно прогресуючі порушення фосфорно-кальцієвого обміну ($p < 0,05$).
4. Стійке підвищення ЛПДНЩ ($p < 0,001$) у пацієнтів на перитонеальному діалізі та адінамичну хворобу кістки можна вважати негативними прогностичними ознаками, що визначають розвиток ІДКМП та хронічної серцевої недостатності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Лесовой В.Н.* Основные синдромы болезни почек / В.Н. Лесовой Н.М. Андоньева – 2016.
2. *Агеев Ф.Т.* Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т.11, № 1. – С. 69–76.
3. *Волкова И.И.* Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И.И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 96–98.
4. Диагностика и лечение ХСН. Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Общество специалистов по сердечной недостаточности. – URL: <http://www.cardiosite.ru>. Даты обращения: 10.2007, 01.2010.
5. *Лунай М.И.* Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лунай // Укр.кардиол.журнал. – 2004. – №1. – С.23–34.
6. Хроническая сердечная недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца / Н.Т. Ватугин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелек [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – №2. – С. 95–106.
7. ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / M. Jessup, W.T. Abraham, D.E. Casey [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 14, № 119. – P. 1977–2016.
8. *Camici P.G.* Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability / P.G. Camici, S.K. Prasad, O.E. Rimoldi // Circulation. – 2008. – Vol. 117, №1. – P. 103–114.

9. Davenport A. Hydration status does not influence peritoneal equilibration test ultrafiltration volumes / A. Davenport, M.K. Willicombe // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 7, №4. – P. 1207–1212.
10. Echocardiographic assessment of left atrial size in patients with end-stage renal disease / D. Kocnaj, M. Gashi, M. Berisha [et al.] // Cardiovasc J Afr. – 2009. – Vol. 3, №20. – P. 183–186.

Надійшла до редакції 30.06.2017

Прийнята до друку 20.07.2017