

© Ф.У.Дзгоева, Т.М.Гатагонова, З.Х.Кочисова, О.В.Хамицаева, Б.Г.Базаева, З.К.Кадзаева, А.Т.Дзуцева, Т.Л.Бестаева, 2013  
УДК [616.61-008.64-036.11:612.015.32:611.127]:61.001.57

*Ф.У. Дзгоева<sup>1</sup>, Т.М. Гатагонова<sup>2</sup>, З.Х. Кочисова<sup>1</sup>, О.В. Хамицаева<sup>1</sup>,  
Б.Г. Базаева<sup>2</sup>, З.К. Кадзаева<sup>3</sup>, А.Т. Дзуцева<sup>3</sup>, Т.Л. Бестаева<sup>4</sup>*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*F.U. Dzgoeva, T.M. Gatagonova, Z.Kh. Kochisova, B.G. Bazaeva,  
O.V. Khamitsaeva, Z.K. Kadzaeva, A.T. Dzutseva, T.L. Bestaeva*

## INTERRELATION OF TYPES OF REMODELLING OF THE LEFT VENTRICLE WITH OKSIDATIVE STRESS, PHOSPHORUS-CALCIUM AND LIPIDIC EXCHANGE IN END-STAGE RENAL FAILURE

<sup>1</sup>Кафедра терапии факультета последипломного образования, <sup>2</sup>кафедра поликлинической терапии с внутренними болезнями педиатрического и стоматологического факультетов и фтизиопульмонологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии Минздрава России; <sup>3</sup>отделение гемодиализа, <sup>4</sup>отделение нефрологии Республиканской клинической больницы, г. Владикавказ

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – уточнение роли и анализ современных представлений о биомаркерах морфофункциональных изменений миокарда и крупных артерий у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 105 больных (57 женщин и 48 мужчин в возрасте от 23 до 62 лет), получающих лечение программным гемодиализом. Исследование включало определение уровня фосфора, кальция, паратгормона (ПТГ), адипонектина, гомоцистеина, лептина, малонового диальдегида (МДА), активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), эритроцитарных индексов, ферритина и трансферрина крови. Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «Алока 4000». Определяли геометрию левого желудочка (ЛЖ), его систолическую и диастолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных и бедренных артерий. Терапия включала коррекцию анемии, артериальной гипертензии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Высокие концентрации ПТГ, фосфора, кальция, гомоцистеина, лептина коррелировали с выраженностью анемии, тяжестью диастолической и систолической дисфункции и ГЛЖ. Повышение уровня МДА и снижение активности каталазы и СОД коррелировали с тяжестью морфофункциональных изменений кардиоваскулярной системы у обследованных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня биохимических маркеров фосфорно-кальциевого обмена, оксидативного стресса и дислипидемии у больных с ТПН, коррелирующие со степенью поражения кардиоваскулярной системы, подтверждает их значительную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений при ТПН.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, биохимические маркеры.

### ABSTRACT

**AIM.** To ascertain role and analysis of modern concepts of biochemical markers of morphofunctional myocardium and large arteries alterations in patients with end-stage renal failure (ESRF). **PATIENTS AND METHODS.** A total of 105 patients (57 females and 48 males aged 23-62 years) on hemodialysis participated in the study. The patients were examined clinically with estimation of the levels of parathormone, calcium, phosphorus, adiponectin, homocysteine, leptin, malondialdehyde (MDA) and the activities of catalase and superoxide dismutase (SOD), erythrocytic indexes, serum ferritin and blood transferrin. Echocardiography with Doppler sonography were made on Aloka-4000 unit for an assessment of left ventricular geometry, diastolic and systolic function including intima-media complex thickness (IMC) of carotid and femoral arteries. Therapeutic policy included correction of anemia, arterial hypertension, phosphorus-calcium metabolism. **RESULTS.** The higher concentrations of parathormone, calcium, phosphorus, homocysteine and leptin correlated with anemia intensity, severity of diastolic and systolic dysfunction and LVH. The higher concentration of MDA and decreased activities of catalase and SOD correlated with the severity of functional changes in the cardiovascular system in examined patients. **CONCLUSION.** The increase of level of biochemical markers of calcium-phosphorus metabolism, oxidative stress and dyslipidemia in patients with end-stage renal failure, which correlate with cardiovascular system damage level, confirm its important role in the development of cardiovascular complications in ESRF.

**Key words:** chronic kidney disease, cardiovascular diseases, biochemical markers.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТПН) остаются высокими. Почечная дисфункция считается независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений, риск которых увеличивается по мере увеличения тяжести хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Патология сердечно-сосудистой системы при ХБП проявляется в виде ишемической болезни сердца (стенокардия, острый коронарный синдром или внезапная сердечная смерть), цереброваскулярных заболеваний со снижением когнитивной функции, застойной сердечной недостаточности [3, 4]. Сосудистые поражения обусловлены, прежде всего, атеросклерозом и кальцификацией, в то время как кардиомиопатия включает в себя фиброз кардиомиоцитов, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и развитие его систолической и диастолической дисфункции (СД и ДД) [5]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний можно условно разделить на традиционные и нетрадиционные. Первая группа хорошо изучена и представлена, в первую очередь, дислипидемией, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией (АГ). Роль второй группы, к которой относят гиперпаратиреоз, дизэлектролитемия, анемию, гемодинамические перегрузки, воспаление, гипергомоцистеинемию, оценивается все еще не так однозначно [6, 7]. Биологически активные вещества, в избыточном количестве образующиеся при нарушении обменных процессов и приобретающие у почечных больных свойства уремических токсинов, расцениваются как биомаркеры поражения, прежде всего, сердечно-сосудистой системы [6, 8].

Целью настоящего исследования явилось уточнение роли и анализ современных представлений о биомаркерах морфофункциональных изменений миокарда и крупных артерий у больных с ТПН.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 105 больных с ТПН, из них 57 женщин и 48 мужчин в возрасте от 23 до 62 лет. Все больные получали адекватную терапию гемодиализом (ГД) ( $Kt/V$   $1,37 \pm 0,1$ ) в отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы. Длительность ГД лечения составила от 18 до 46 мес.

Общеклиническое обследование включало определение уровня альбумина, холестерина, электролитного состава (натрий, калий), показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины) крови, скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ [9]. Данные общеклинического обследова-

ния в общей группе больных представлены в табл. 1.

Для определения вида и тяжести анемии в динамике исследовали показатели гемопоэза: гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), эритроцитарные индексы. Состояние обмена железа определяли по концентрации ферритина сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы «DR GInternationale, Inc.» (Германия) методом иммуноферментного исследования на аппарате «Microplate Reader Model 550» (США) и по коэффициенту насыщения трансферрина железом (КНТж). Уровень ферритина  $<100$  нг/мл расценивали как снижение запасов железа в организме, КНТж  $<20\%$  – как снижение биодоступности железа. Определяли ионизированный кальций, фосфор, ПТГ методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микро-частицах («Abbot Labs.», США).

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным (ИФА) методом с использованием диагностических наборов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия) на анализаторе «TECAN» (США). Уровень лептина в сыворотке крови определяли ИФА-методом с использованием диагностических наборов фирмы «DVC» (Канада). Уровень адипонектина определяли ИФА-методом с использованием наборов «BioVendor» (Чехия) на анализаторе фирмы «TECAN» (США).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) исследовали по данным изменения концен-

Таблица 1

### Демографические и клиничко-лабораторные показатели в общей группе больных, $X \pm m$

Показатели	Больные с ТПН n=105
Возраст (лет)	50,5 ± 12,7
Пол (жен/муж)	57 / 48
Hb (г/л)	101,4 ± 11,5
Ht (%)	28,59 ± 2,15
Креатинин (ммоль/л)	0,69 ± 0,11
Мочевина (ммоль/л)	18,25 ± 3,07
СКФ (мл/мин)	18,3 ± 2,1
Систолическое АД (мм рт. ст.)	165,71 ± 19,71
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	85,5 ± 8,07
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	80,7 ± 6,4
Общий белок (г/л)	58,25 ± 8,25
Альбумин (г/л)	30,7 ± 1,3
К (ммоль/л)	5,41 ± 0,18
Са (ммоль/л)	2,36 ± 0,67
Р (ммоль/л)	2,34 ± 0,86
Са × Р (ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> )	5,52 ± 0,62
Паратгормон (пг/мл)	520,20 ± 122,7
Функциональный класс СН	2,5 ± 0,6
Продолжительность ГД (мес)	36,37 ± 8,69

трации малонового диальдегида (МДА) – вторичного продукта перекисного окисления липидов – в плазме крови с использованием тиобарбитуровой кислоты по методу Т. Osacawa (1980), о состоянии антиоксидантной защиты клеток судили по активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), определяемой методом аутоокисления адреналина, и каталазы, определяемой по методу М.А. Королюка (1988).

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «Аloка 4000». Определяли конечный диастолический диаметр (КДД), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, индекс конечного диастолического диаметра (ИКДД), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V. Devereux:  $1,04 \times [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДД)^3 - КДД^3] - 13,6$ . ИММЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> для женщин. Для оценки геометрии левого желудочка применяли классификацию J. Gottdiener [10] на основании расчета ИКДД и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Согласно ей, ИКДД равен диаметру ЛЖ в конце диастолы, разделённому на площадь поверхности тела. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ определяли по формуле  $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДДЛЖ$ .

По данной классификации выделяют следующие виды гипертрофии ЛЖ:

1. концентрическая гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД  $\leq 3,1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $\geq 0,45$ ;
2. эксцентрическая гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД  $\leq 3,1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $< 0,45$ ;
3. эксцентрическая дилатационная гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД  $> 3,1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $< 0,45$ ;
4. смешанная (концентрическая дилатационная): ИММЛЖ больше нормы, ИКДД  $> 3,1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $\geq 0,45$ .

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, диастолической – максимальную скорость раннего диастолического наполнения E, максимальную скорость позднего диастолического наполнения A, E/A, время изоволюмического расслабления – IVRT ЛЖ. В зависимости от величины E/A и IVRT выделяли следующие виды диастолической дисфункции (ДД): нарушение релаксации – I тип ДД, псевдонормальный – II тип ДД, рестриктивный – III тип ДД.

Исследования функционального состояния ЛЖ

проводили на второй день после сеанса ГД в относительно нормоволевическом состоянии.

Толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных и общих бедренных артерий определяли УЗИ в В-режиме линейным высокочастотным датчиком в положении больного на спине. Утолщением КИМ считали увеличение ее более чем 0,9 мм.

Терапия включала коррекцию анемии, АГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Всем больным, находящимся на программном ГД, назначали антианемическую терапию препаратами эритропоэтина (альфа- и бета-эритропоэтин – эпрекс и рекормон) и препаратом парентерального железа (венофер), при которой доза и кратность введения препаратов соответствовали общепринятым рекомендациям и тяжести анемии. Для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена (минеральных и костных нарушений – МКН) использовали фосфатбиндеры и активные метаболиты витамина D.

К критериям исключения относили: возраст старше 65 лет, инфекционные заболевания любой локализации в активной фазе, системные заболевания сосудов и соединительной ткани, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью; перенесенный инфаркт миокарда или стенокардию высоких функциональных классов; митральную регургитацию более II степени (ввиду независимого влияния объемной перегрузки на диастолическую дисфункцию ЛЖ); тяжелые нарушения сердечного ритма. Систолическую и диастолическую хроническую сердечную недостаточность диагностировали и оценивали согласно Национальным рекомендациям ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009 год) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции Rs Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У значительного большинства больных – 87 (82,2%) к началу исследования были выявлены различные варианты ремоделирования миокарда ЛЖ, у 18 (17,1%) – нормальная геометрия ЛЖ. Развитие концентрической ГЛЖ, которую связывают с адаптацией сердца к гемодинамическим перегрузкам при АГ, отмечено у 32 (30,4%) из 105 человек. Эксцентрическая ГЛЖ, характеризующаяся утолщением стенок ЛЖ и возникающая при перегрузке объемом,

отмечена у 35 (33,3%) больных. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, т.е. ГЛЖ, сочетающаяся с увеличением линейных размеров и объемов левых камер сердца, выявлена у 14 (13,33%) больных. Наиболее тяжелая клинически и прогностически ГЛЖ – концентрическая дилатационная (или смешанная) ГЛЖ, характеризующаяся значительным утолщением стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости, выявлена у 6 (5,7%) больных. Данные клинико-лабораторного и инструментального обследования больных в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по мере нарастания тяжести ГЛЖ от концентрической до концентрической дилатационной нарастала анемия, АГ, достигавшие наибольших значений при дилатационных вариантах ГЛЖ – эксцентрической дилатационной и концентрической дилатационной ГЛЖ. Выявлено достоверное снижение показателей, отражающих систолическую функцию сердца, в группах больных с наиболее тяжелыми вариантами ГЛЖ – эксцентрической дилатационной ( $p < 0,01$ ) и концентрической дилатационной ( $p < 0,01$ ), в которых ФВ достоверно уменьшилась по сравнению с таковой у больных с нормальной геометрией ЛЖ. Диастолическая функция (ДФ) оставалась сохранной в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ. В группе больных с концентрической ГЛЖ показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о преимущественном развитии ДД I типа – нарушении релаксации

– у 23 человек. Показатели ДФ в группе больных с эксцентрическими вариантами ГЛЖ свидетельствовали о наличии как I типа ДД (у 4 больных с эксцентрической ГЛЖ), так и II типа ДД – псевдонормального, который преобладал в обеих группах больных (у 31 при эксцентрической и 9 при эксцентрической дилатационной ГЛЖ). Диагностировать псевдонормальный тип ДД и дифференцировать его с нормальным ТМК позволяла сниженная ФВ, выраженная анемия на фоне тяжелых форм ГЛЖ, при которых нарушается диастолическое наполнение ЛЖ, а анемия способствует увеличению амплитуды пика E, возможно, за счет снижения вязкости крови и силы трения, что сопровождается нормализацией показателей ТМК в группе больных с псевдонормальным типом ДД:  $E/A > 1$  при увеличении IVRT до  $104,8 \pm 3,3$  мс ( $p < 0,01$ ) и  $103,4 \pm 4,9$  мс ( $p < 0,01$ ) соответственно при эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ. В группе больных с концентрической дилатационной ГЛЖ изменения ДФ характеризовались увеличением по сравнению с нормой максимальной скорости раннего диастолического наполнения – E – до  $1,33 \pm 0,09$  м/с ( $p < 0,001$ ), снижением максимальной скорости позднего диастолического наполнения – A до  $0,41 \pm 0,04$  м/с ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о развитии преимущественно рестриктивного варианта ДД.

Хронические перегрузки объемом (при анемии или в связи с недостаточностью артериовенозной фистулы) – один из основных факторов, обуслав-

Таблица 2

### Данные клинико-лабораторного и инструментального обследования больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ

Показатель (норма)	Нормальная геометрия ЛЖ, n=18	Концентрическая ГЛЖ, n=32	Эксцентрическая ГЛЖ, n=35	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=14	Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=6
Креатинин, ммоль/л	0,69±0,03	0,76±0,07	0,71±0,11	0,84±0,05*	0,79±0,07
Hb, г/л	122,4±7,3	103,3±4,2*	97,4±7,3*	89,3±8,2**	83,1±4,3***
Ht%	33,7±1,1	29,43±1,3*	28,79±1,3**	23,71±1,7***	21,74±2,07****
Систолическое АД, мм рт. ст.	147,1±3,4	153,4±5,2*	173,7±8,3**	179,2±7,1**	189,4±6,8****
Пульсовое АД, мм рт. ст.	64,1±2,3	63,1±3,1	86,1±2,5***	85,1±3,7***	99,1±4,3****
ОТС (<45 отн. ед.)	0,43±0,03	0,60±0,04**	0,44±0,02	0,36±0,03	0,48±0,03
ИКДД/(≤3,1 см/м <sup>2</sup> )	2,47±0,11	2,68±0,09	3,1±0,13**	3,4±0,21**	3,3±0,19**
ИММЛЖ (<110 г/м <sup>2</sup> –ж <125 г/м <sup>2</sup> –м)	101,2±8,1	152,2±10,3**	139,2±9,6**	178,5±8,2***	243,3±14,3****
ФВ (>60%)	69,25±2,3	53,72±5,2**	54,46±3,6**	43,31±3,1****	46,93±6,5****
E (0,8–1,3 м/с)	0,77±0,05	0,51±0,04***	0,78±0,07	0,76±0,08	1,33±0,09****
A (0,5–0,8 м/с)	0,49±0,03	0,92±0,04***	0,53±0,04	0,52±0,02	0,41±0,02****
E/A (1–2,5)	1,59±0,06	0,55±0,08***	1,46±0,09	1,46±0,1	3,0±0,04****
IVRT (55–90 мс)	87,7±3,2	109,6±4,4***	104,8±3,3	103,4±4,9*	53,2±4,7****

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии ЛЖ и всеми представленными вариантами ГЛЖ: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: • $p < 0,05$ ; •• $p < 0,01$ ; ••• $p < 0,001$ ; U – тест Манна–Уитни. ФВ – фракция выброса, E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления.

ливающих дилатацию артерий и гипертрофию внутренней и средней (интима-медиа) оболочки их стенки, приводящих к снижению проводящей и демпфирующей функции сосуда.

Как свидетельствуют данные табл. 3, толщина КИМ общих сонных и бедренных артерий (КИМ<sub>ОСА</sub> и КИМ<sub>ОБА</sub>) нарастала по мере изменения вариантов геометрии ЛЖ от нормальной до эксцентрической дилатационной и смешанной – концентрической дилатационной ГЛЖ. Атеросклеротические бляшки встречались в обоих сосудистых бассейнах с одинаковой частотой (44 и 45%). Больные с наличием атеросклеротических бляшек характеризовались большей величиной КИМ как бедренных, так и сонных артерий. Величина КИМ общих сонных и бедренных артерий у больных с дилатационными вариантами ГЛЖ прямо коррелировал с пульсовым АД ( $R_s=0,51$ ,  $p=0,04$  и  $R_s=0,53$ ,  $p=0,03$  соответственно для КИМ<sub>ОБА</sub> и КИМ<sub>ОСА</sub>) и ТЗСЛЖ ( $R_s=0,44$ ,  $p=0,047$  и  $R_s=0,54$ ,  $p=0,02$  соответственно для КИМ<sub>ОБА</sub> и КИМ<sub>ОСА</sub>).

Исследование фосфорно-кальциевого и липидного обмена, а также свободнорадикального окисления у больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ (табл. 4), позволило выявить умеренную гиперкальциемию, повышение уровня фосфора и ПТГ, нараставшие по мере утяжеления варианта ГЛЖ от концентрической до концентрической дилатационной; увеличение концентрации прооксиданта – МДА, гомоцистеина и лептина, с одной стороны, с другой – снижение активности антиоксидантных ферментов – СОД и каталазы, а также адипонектина, степень которого также соответствовала тяжести варианта ГЛЖ.

Исследование фосфорно-кальциевого обмена, свободнорадикального окисления и липидного обмена в группах больных, выделенных в зависимости от типа ДД ЛЖ (табл.5), выявило увеличение показателей фосфорно-кальциевого метаболизма с более выраженной гиперфосфатемией, гиперпаратиреозом; рост показателей липидного обмена – лептина и гомоцистеина, также как увеличение концентрации МДА, и снижение уровня антиоксидантных ферментов-СОД и каталазы и умеренного снижения содержания адипонектина по мере нарастания тяжести ДД ЛЖ.

Таким образом, у обследованных нами пациентов была выявлена высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, в том числе АГ, снижения ФВ ЛЖ, различных вариантов ГЛЖ, нарушения ДФ ЛЖ, увеличения толщины КИМ в обоих сосудистых бассейнах, сопровождавшихся нарушениями минерально-костного и липидного обмена, активацией свобод-

норадикального окисления – оксидативного стресса, характерных для больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном ГД.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных нами больных с ТПН выявлялись различные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим и артериосклеротическим ремоделированием сосудов, проявлявшиеся ГЛЖ, ДД и СД. Их развитие в последние годы связывают с такими негемодинамическими факторами, как увеличение концентрации ряда биологически активных веществ, содержание которых изменяется в зависимости от выраженности почечной недостаточности [12, 13]. В ряде исследований подобные вещества расценены как уремические токсины и биомаркеры поражения, прежде всего, сердечно-сосудистой системы. К ним относят соединения различной биохимической природы (ферменты, гормоны, витамины, белки, липиды и др.), преимущественно эндогенного происхождения [14, 15]. Нами исследована взаимосвязь ряда биомаркеров с различными вариантами ремоделирования и функциональных изменений ЛЖ и крупных артерий, связанных с нарушениями липидного и фосфорно-кальциевого обмена, с усилением свободнорадикального окисления у больных, находившихся на диализной терапии.

Среди них лептин – биомаркер поражения сердечно-сосудистой системы при ТПН – белок, продукция которого тесно связана с генетическими механизмами ожирения, синтезируется в адипоцитах, обладает атерогенным и тромбогенным воздействием на сердечно-сосудистую систему [16]. Установлено, что взаимосвязь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких как курение, гиперхолестеринемия, высокое АД и обусловлена влиянием лептина на эластичность артерий. В нашем исследовании была выявлена прямая корреляция между уровнем лептина и величиной КИМ<sub>ОБА</sub> и КИМ<sub>ОСА</sub>. Кроме того, высокий уровень лептина увеличивает вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений. Тромбообразование стимулируется взаимодействием между лептином и рецепторами к нему, расположенными на тромбоцитах [17, 18]. Имеются данные о том, что у больных с почечной недостаточностью плазменный лептин коррелирует с некоторыми маркерами атеросклероза [18]. Повышение лептина при ХБП связано не только со снижением СКФ, но и уменьшением катаболизма в почечных паренхиматозных клетках, а также повы-

Таблица 3

**Толщина комплекса интима–медиа общих сонных и бедренных артерий в группах больных, выделенных в зависимости от вида гипертрофии левого желудочка**

Показатель (норма)	Нормальная геометрия ЛЖ, n=18	Концентрическая ГЛЖ, n=32	Эксцентрическая ГЛЖ, n=35	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=14	Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=6
КИМ <sub>ОСА</sub> (<9 мм)	1,03±0,02	1,32±0,03*	1,46±0,03**	1,94±0,03**	2,04±0,02**
КИМ <sub>ОБА</sub> (<9 мм)	1,01± 0,03	1,24±0,02*	1,34± 0,04**	1,89±0,02**	2,01±0,02**

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: \*p<0,05; \*\*p<0,01; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001. КИМ<sub>ОСА</sub> – толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, КИМ<sub>ОБА</sub> – толщина комплекса интима–медиа общих бедренных артерий.

Таблица 4

**Показатели фосфорно-кальциевого и липидного обмена, свободнорадикального окисления у больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ**

Показатель	Нормальная геометрия ЛЖ, n=18	Концентрическая ГЛЖ, n=25	Эксцентрическая ГЛЖ, n=30	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=19	Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=13
Креатинин, моль/л	0,69±0,03	0,76±0,07	0,71±0,11	0,84±0,05*	0,79±0,07
Нв, г/л	122,4±7,3	103,3±4,2*	97,4±7,3*	89,3±8,2**	83,1±4,3**
Са, ммоль/л	2,01±0,1	2,02±0,09	2,08±0,07	2,18±0,04*	2,22±0,1**
Р, ммоль/л	1,4±0,06	1,4±0,04	1,8±0,02*	2,4±0,05**	2,8±0,07**
ПТГ, пг/мл	308±169	329±174*	339±218*	376±279**	524±352**
МДА, нмоль/л	3,86±0,4	5,43±0,15*	6,2± 0,31**	6,9 ± 0,43**	7,1 ± 0,36**
Каталаза, мкат/л	2,9±0,09	3,0±0,18	2,2±0,11*	1,6±0,06**	1,7±0,12**
СОД, нмоль/л	0,92±0,01	0,81±0,04	0,76±0,02*	0,74±0,02*	0,52±0,01**
Гомоцистеин, мкмоль/л	28,01± 1,12	31,46±2,04	40,53±2,06*	44,24±2,011**	45,44±2,01**
Лептин, нг/мл	21,34±2,03	25,37±1,77	33,41±2,51*	37,94±2,62**	37,85±3,32**
Адипонектин, мкг/мл	15,87± 1,17	15,21±1,18	12,91± 1,04	10,23± 1,01*	1,56± 1,06**

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: \*p<0,05; \*\*p<0,01; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001. ПТГ – паратгормон, МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутазы; U – тест Манна–Уитни.

шением его синтеза, связанными с иммунологическими и метаболическими факторами, такими как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и инсулин [8, 18]. Показано, что лептин индуцирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β), а также участвует в активации локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует развитию гиперфильтрации, протеинурии, стойкого снижения почечного кровотока и в конечном счете – гломерулосклероза [16, 18]. Лептин участвует в активации синтеза эндотелина-1, обладающего не только вазоконстрикторным, но и выраженными профибриногенными свойствами при непосредственном воздействии на рецепторы интерстициальных фибробластов и стимуляцию окислительного стресса [18]. У обследованных нами больных уровень лептина повышался

по мере нарастания тяжести ГЛЖ и ДД, достигая наибольших значений при рестриктивном варианте ДД и дилатационных вариантах эксцентрической и концентрической ГЛЖ.

Адипонектин – выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, в большом количестве присутствует в плазме крови. Считают, что адипонектин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [19]. Содержание его в плазме крови снижено при АГ. Низкий уровень адипонектина связывают с развитием инсулинорезистентности и формированием гипертрофии миокарда и неоинтимы сосудов. Это предполагает возможность его использования для коррекции ГЛЖ [20]. Выявлена связь адипонектина с ремоделированием кардиомиоцитов. Способность ослаблять степень гипертрофии ЛЖ связывают со стимуляцией сигнального пути, зависящего от

**Показатели фосфорно-кальциевого и липидного обмена,  
свободнорадикального окисления в группах больных, выделенных в зависимости  
от типа диастолической функции ЛЖ**

Тип ДД, n=105	Нормальная ДФ, n=21	Нарушение релаксации – I тип ДД, n=26	Псевдонормальный – II тип ДД, n=48	Рестриктивный – III тип ДД, n=10
Креатинин, ммоль/л	0,64±0,02	0,76±0,07	0,71±0,11•	0,84±0,05*•
Нв, г/л	122,4±7,3	103,3±4,2*	97,4±7,3*•	89,3±8,2**••
Са, ммоль/л	2,21±0,1	2,14±0,06	2,41±0,1*•	2,38±0,04*•
Р, ммоль/л	1,4±0,09	1,8±0,2	2,1±0,08*•	2,4±0,07**••
ПТГ, пг/мл	319±149	346±179	419±216*•	478±245**••
МДА, нмоль/л	5,23±0,18	6,3±0,29	6,5±0,53**	7,6±0,39**•
Каталаза, мкат/л	3,6±0,10	3,2±0,08	2,8±0,08*•	1,06±0,05**••
СОД, нмоль/л	2,9±0,09	2,1±0,04*	0,92±0,03**••	0,81±0,01**••
Гомоцистеин, мкмоль/л	28,01±1,12	35,47±2,07*	40,63±2,03**•	41,23±2,07**•
Лептин, нг/мл	19,34±1,64	5,37±1,77*	35,42±2,81**••	37,45±2,81**••
Адипонектин, мкг/мл	15,02±2,05	14,71±1,06*	12,03±1,03*•	8,32±0,98**••

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной ДФ и всеми представленными вариантами ДД: \*p<0,05; \*\*p<0,01; достоверность различий между I и II типом ДД; между I и III типом ДД: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001; между I и III. U тест Манна–Уитни. ПТГ – паратгормон, МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

АМФ-киназы в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [21]. Снижение уровня адипонектина крови вместе с повышением уровня TNF-α расценивают как фактор развития сосудистых нарушений и инсулинорезистентности, т.е. метаболического синдрома [21, 22]. Несмотря на то, что у обследованных нами больных не отмечено значительного снижения уровня адипонектина плазмы в целом (диапазон нормальных значений велик), выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по мере ухудшения диастолической функции ЛЖ и нарастания тяжести морфологических изменений миокарда ЛЖ, а также обратная корреляция с уровнем лептина в общей группе больных.

Несмотря на противоречивость данных о роли гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений, многие ретроспективные и проспективные исследования показали ее связь с развитием венозных и артериальных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии, инсультов и инфаркта миокарда [23]. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения – заболевания периферических сосудов, нефропатия и ретинопатия [24]. У большинства обследованных нами уремиических больных гипергомоцистеинемия была менее выражена в группах пациентов с относительно сохранной структурой и функцией ЛЖ (см. табл. 4, 5).

Вторичный гиперпаратиреоз (или нарушения минерального и костного обмена) при ТПН оказывают значительное влияние на ремоделирование миокарда и сосудов, стимулируя активность фибробластов и формирование фиброза миокарда, повышая концентрацию внутриклеточного кальция и способствуя усилению гипертрофических

процессов в миокарде с развитием различных вариантов ГЛЖ [25, 26]. Роль гиперпаратиреоза несомненна в развитии кальцификации сосудистой системы, ведущей к атеросклеротическому и артериосклеротическому ремоделированию артерий, увеличению ТИМ и жесткости сосудов, нарушению демпфирующей функции, что особенно выражено на аорте и крупных артериях. Согласно данным исследований последних лет, прогрессирование кальцификации сосудов зависит в значительной мере от продолжительности почечной недостаточности [27]. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия представляются несомненными факторами риска кальцификации сосудистой стенки у больных с ТПН. Их воздействие обусловлено как пассивной преципитацией кальция и фосфора, так и активным влиянием на фенотип гладкомышечных клеток с превращением их в остеобластоподобные клетки, начинающие продуцировать минеральное вещество кости и становящиеся источниками кальцификации [28]. В последние годы выявлены белки-индукторы (остеокальцин, остеоонектин) и белки-ингибиторы (остеопротегерин, остеоопонтин) кальцификации сосудов, нарушение равновесия которых усиливает ремоделирование сосудов [5, 23]. В нашем исследовании выраженность минеральных костных нарушений нарастала по мере усугубления ДД ЛЖ и тяжести ГЛЖ (см. табл. 4, 5).

Промежуточные продукты окислительного метаболизма и, прежде всего, свободные радикалы при избыточном образовании становятся важным звеном в патогенезе повреждения эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в которых субэндотелиальное окисление липопротеинов низкой плотности – ЛПНП – приводит

к нарушению функции эндотелия с развитием тяжелых осложнений, таких как ретинопатия, микроальбуминурия и др. [28, 29]. Превращения одного из наиболее активных свободных радикалов – супероксид-аниона кислорода ( $O_2^-$ ) – приводят к образованию активных окислителей, которым ряд авторов отводят ключевую роль в патогенезе атеросклероза, в том числе связанную с блокированием активности NO-синтазы с инактивацией и снижением биодоступности NO, индуцирующими дисфункцию эндотелия [30]. В проведенном нами исследовании показано, что уровень одного из наиболее токсичных прооксидантов – продукта перекисного окисления липидов МДА – достоверно повышался при всех вариантах ГЛЖ и ДД ЛЖ, а активность ведущих факторов антиоксидантной защиты – ферментов СОД и каталазы – снижалась (см. табл. 4, 5).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ТПН, находящихся на ГД, выявлены различные варианты ремоделирования миокарда ЛЖ и крупных артерий, нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, выраженность которых коррелирует с избыточной концентрацией биологически активных веществ – метаболитов свободнорадикального окисления, фосфорно-кальциевого и липидного обмена, играющих значительную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у уремиических больных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6:39-46
2. Coll V, Betriu A, Martinez-Alonso M, Borrás M. et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3017-3025
3. Батюшин ММ, Врублевская НС. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология* 2010; 14(4): 27-30
4. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2):11-19
5. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15(4):11-20
6. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Кадзаева ЗК и др. Гипертрофия левого желудочка в терминальной стадии почечной недостаточности и возможность обратного ее развития в результате коррекции анемии и артериальной гипертензии. *Тер арх* 2011; 6:42-46
7. Desai AS, Toto R, Jarolim P. et al. Association Between Cardiac Biomarkers and the Development of ESRD in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5):717-728
8. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomark-

- ers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012 Jan; 22(1):120-127
9. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612
10. Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Видар, М.: 2008: 501
11. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение ХСН. 3-й пересмотр. *Сердечная недостаточность* 2010; 11 (1):83-86
12. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 47-53
13. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1) :30-38
14. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011 Oct; 80(8):806-821
15. Qasim AN, Rafeek H, Rasania SP. Cardiovascular risk factors and mitral annular calcification in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013 Feb; 226(2):419-424
16. Zoccali C, Mallamaci F. Adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers? *J Ren Nutr* 2011 Jan; 21(1):87-91
17. Lekawanvijit S, Kompa A, Wang B et al. Cardiorenal Syndrome. The Emerging Role of Protein-Bound Uremic Toxins. *Circulation Research* 2012; 111: 1470-1483
18. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60
19. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(1): 129-134
20. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1640-1647
21. Bacchetta J, Boutroy S, Guebre-Egziabher F et al. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3120-3125
22. Fuerst M, Taylor C, Wright B et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation by adiponectin requires proteolytic conversion to its globular form. *J Endocrinol* 2012; 215: 107-117
23. Perna AF, Ingrosso D, Violetti E et al. Hyperhomocysteinemia in uremia – a red flag in a disrupted circuit. *Semin Dial* 2009; 22: 351-356
24. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 914-923
25. Волков ММ, Смирнов АВ. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы. *Нефрология* 2010; 14(3):37-45
26. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW et al. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. *PLoS One* 2013; 8(1):55-64
27. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3):49-51
28. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial* 2009; 22: 357-362
29. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Дзугоева ФС и др. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2010; 1:51-56
30. Seung-Kwon M, Ju W. systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 346:f10

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.