

© О.Е.Ильичева, 2007
УДК 616.61-036.12:616.12-008.64]-092

О.Е. Ильичева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

O.E. Ilyicheva

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 154 пациентов, которые в зависимости от стадии ХБП были разделены на три группы (I - 52 больных с умеренной стадией, II - 52 больных со средней стадией, III - 46 с тяжелой стадией). Всем больным определяли уровни ОХС, ТГ, ХсЛПВП, ХсЛПНП, ХсЛПОНП, К-атерогенности, продукты ПОЛ и АОС, уровни NO, а также изучали структурно- функциональное состояние миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Многофакторный регрессионный анализ выявил у больных I группы независимое влияние САД и ДАД на показатели E ($p=0,025$), A ($p=0,032$), E/A ($p=0,018$) ($R^2=0,23; 0,33; 0,28$ соответственно), а NO на E ($p=0,001$), E/A ($p=0,02$) ($R^2=0,23; 0,28$). У пациентов II группы уровень гемоглобина был независимым фактором изменений E ($p=0,02$) и E/A ($p=0,001$), а уровень суммарного NO стал независимым фактором влияния на E/A ($p=0,02$), а NO₂ на ФВ ($p=0,002$). У больных III группы – уровень гемоглобина был независимым фактором влияния на E ($p=0,020$), A ($p=0,002$), E/A ($p=0,006$). Уровень альбумина на E ($p=0,01$), а СКФ на A ($p=0,001$). САД оказало достоверное влияние на ФВ ($p=0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При утяжелении стадии ХБП более значимыми в развитии миокардиальной дисфункции становятся «нетрадиционные» факторы риска ХСН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study risk factors of the development of chronic heart failure (CHF) in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** The examined 154 patients were divided into three groups depending on the stage of CKD: I. – 52 patients with a moderate stage; II – 52 patients with a medium stage; III – 46 patients with a severe stage. In all patients the determination of the levels of total serum cholesterol, TG, LPHD Cs, LPLD Cs, LPVLD Cs, K-atherogenicity, products of lipid peroxidation and antioxidant system, levels of NO was made, the structural-functional state of the LV myocardium was also studied by the finding of EchoKG. **RESULTS.** A multifactor regression analysis has revealed in the first group patients an independent effect of SAP and DAP on indices E ($p=0.025$), A ($p=0.032$), E/A ($p=0.018$) ($R^2=0.23; 0.33; 0.28$ respectively), and NO on E ($p=0.001$), E/A ($p=0.02$) ($R^2=0.23; 0.28$). In the II group patients the hemoglobin level was an independent factor of changes of E ($p=0.02$) and E/A ($p=0.001$), and the level of the total NO became an independent factor of the influence on E/A ($p=0.02$) and NO₂ on the output fraction ($p=0.002$). In the III group patients - the hemoglobin level was an independent factor of the influence on E ($p=0.020$), A ($p=0.002$), E/A ($p=0.006$). The level of albumin on E ($p=0.01$), and GFR on A ($p=0.001$). SAP exerted a reliable influence on the output fraction ($p=0.001$). **CONCLUSION.** In aggravation of the stage of CKD the "non-traditional" risk factors of CHF become more significant in the development of myocardial dysfunction.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенетические связи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) настолько тесны, что их существование получило название тяжелого кардио-ренального синдрома (severe cardiorenal syndrome) [1]. Многие авторы выделяют проблему поражений сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек в отдельный раздел медицины, обозначенный ими как «кардионефрология» [2, 3]. Подчеркивая значение факторов, тесно связанных с функ-

ционированием почек в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и, прежде всего, влияющих на прогрессирование атеросклероза, до конца объяснить поражения миокарда при ХБП воздействием только традиционных факторов риска не всегда удастся. Становится очевидным влияние других факторов риска, так называемых нетрадиционных: системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [4], которые способствуют не только снижению функции почек, но и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных додиализной ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n=20
Возраст, лет	45,9±11,6	45,2±12,7	44,6±10,8	43,9±15,5
Пол, ж/м, %	38 / 61	42 / 58	44 / 56	50 / 50
САД, мм рт. ст.	145,7±20,4	158,5±25,5	162,1±25,0	130,3±5,6
	$P_{1-2} < 0,006, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,002, P_{0-1-2-3} < 0,001$			
ДАД, мм рт. ст.	91,5±10,3	93,9±14,4	101,2±13,1	81,2±7,4
	$P_{1-3} < 0,01, P_{2-3} < 0,02, P_{0-1-2-3} < 0,0001$			
СКФ, мл/мин	52,1±8,7	44,5±7,3	25,2±6,0	92,6±9,5
	$P_{0-1-0-2-0-3-1-2-1-3-2-3} < 0,0001$			
Нб, г/л	110,6±9,4	104,7±11,4	94,8±18,0	123,2±5,6
	$P_{0-1-0-2-0-3-1-2-1-3-2-3} < 0,01$			
Альбумин, г/л	41,5±4,7	37,8±4,3	35,5±4,0	45,2±3,4
	$P_{0-1-0-2-0-3-1-2-1-3-2-3} < 0,002$			
Са x P, ммоль/л*	4,1±0,2*	4,2±0,5	4,4±0,9	4,02±0,9
	$P_{1-3} < 0,02$			

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Са x P – производство кальция и фосфора.

Целью нашего исследования стало изучение факторов риска развития ХСН у больных с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 154 пациента ХБП на додиализном этапе лечения. В зависимости от стадии ХБП больные были разделены на три группы. В I группу вошли 52 больных второй стадии ХБП – повреждение почек с умеренным снижением СКФ (60-89 мл/мин). Во II группу – 52 больных с третьей стадией ХБП – повреждение почек со средней степенью снижения СКФ (30-59 мл/мин). В III группу – 46 больных с четвертой стадией ХБП – повреждение почек с выраженной степенью снижения СКФ (15-29 мл/мин). Клинико-лабораторные показатели больных в зависимости от выраженности ХБП представлены в табл. 1.

Диагностика ХСН проводилась согласно рекомендациям ОССН (2003). Всем больным проведена ЭхоКГ и доплер – ЭхоКГ на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры левого желудочка (КДР). По формуле L.E. Teichholz рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.B. Devereux [5]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к

площади поверхности тела. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДР$. Геометрию левого желудочка считали неизменной при $ОТС < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $ОТС \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка ставили при $ОТС \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую

гипертрофию при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [6]. Оценку систолической функции ЛЖ проводили, определяя фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $ФВ < 45\%$ [7]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали, определяя с помощью доплер-эхокардиографии максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А см/с), их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР мс).

По стандартным методикам изучены состояние липидного спектра (общего холестерина – ОХС, холестерина липопротеидов низкой плотности – ХсЛПНП, триглицеридов – ТГ, холестерина липопротеидов очень низкой плотности – ХсЛПОНП, холестерина липопротеидов высокой плотности – ХсЛПВП), продуктов перекисного окисления (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) (малоновый диальдегид (МДА), общие полиеновые и диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза), а также показатели NO (нитриты, нитраты, суммарный NO).

При статистической обработке проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman R.) и многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. При оценке достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные проведенного изучения состояния липидного спектра представлены в табл. 2.

**Показатели липидограммы у больных ХБП
в зависимости от стадии**

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
ОХС, ммоль/л	5,1±1,1	5,7±2,1	6,6±2,3	5,0 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,003, P_{1-3} < 0,0001, P_{2-3} < 0,002, P_{0-3} < 0,005$			
ТГ, ммоль/л	1,9±0,6	2,6±1,0	2,9±1,1	1,3 ±0,2
	$P_{1-2} < 0,002, P_{1-3} < 0,001, P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,0001$			
ХсЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,3	1,3 ±0,3
	$P_{0-1} < 0,02, P_{0-2} < 0,01, P_{0-3} < 0,01$			
ХсЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,4	0,9±0,5	1,1±0,4	0,5 ±0,2
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,0001, P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,002, P_{0-3} < 0,0001$			
ХсЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3	3,5±1,3	3,9±1,0	3,1 ±0,1
	$P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,03, P_{0-2} < 0,002, P_{0-3} < 0,0001$			

Примечание: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХсЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХсЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХсЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Полученные данные выявили достоверное нарастание уровня ОХС при увеличении стадии ХБП I, II и III группы соответственно ($p < 0,002 - 0,0001$). Увеличение ТГ обнаружено во всех группах при сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,01, - 0,0001$), а также выше у больных II и III групп в сравнении с I ($p < 0,002$ и $0,001$ соответственно). Показатель ХсЛПВП был снижен во всех группах по сравнению с уровнем доноров ($p < 0,02, 0,01, 0,01$ соответственно) и не различался между группами.

Таблица 2 Уровень ХсЛПОНП, ХсЛПНП, ЛПНП был во всех группах выше нормальных показателей ($p < 0,001, 0,001, 0,002$ соответственно) и нарастал по мере снижения функции почек ($p < 0,002 - 0,0001$). К-атерогенности превышал нормальный показатель во всех группах больных ($p < 0,008, 0,02, 0,0001$ соответственно), но не различался между показателями групп.

Показатели уровней продуктов ПОЛ и АОС представлены в табл. 3.

Уровень МДА достоверно повышался при ухудшении функции почек: от I до III стадии

ХБП ($p < 0,001, 0,001, 0,001$ соответственно) и значительно превышал уровень этого показателя у больных II и III групп в сравнении с донорами ($p < 0,001$). Такая же направленность выявлена при изучении показателей общих полиеновых и диеновых конъюгатов: нарастание показателей от I ко II и III группам ($p < 0,001 - 0,05$) при повышенных уровнях у больных II и III групп в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

Уровень СОД снижался по мере нарастания дисфункции почек и

Показатели ПОЛ и АОС, у больных дидиализных групп ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
МДА, нм/мл	3,6±0,3	4,2±0,5	4,8±0,94	3,7 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Общие полиеновые, е 220/мл	3,6±0,1	3,9±0,1	3,9±0,5	3,3±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Диеновые конъюгаты, е 223/мл	1,9±0,1	2,3±0,5	2,6±0,5	1,7 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,003, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
СОД, усл.ед./мл	1,22±0,1	0,92±0,1	0,88±0,1	1,24 ±0,06
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,05, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Каталаза, мкат/л	17,9±0,4	16,4±0,1	14,6±2,4	18,9 ±0,5
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,047, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксид дисмутаза.

Уровни промежуточных и конечных продуктов NO у больных ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
Нитраты, мкмоль/л	16,8±2,1	16,0±1,4	15,2±1,7	18,6 ±1,0
	$P_{1-2} < 0,03, P_{1-3} < 0,01, P_{0-1,0-2} < 0,01, P_{0-3} < 0,001$			
Нитриты, мкмоль/л	4,0±3,2	3,7±2,1	3,3±2,6	4,8±2,3
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,0001, P_{2-3} < 0,003, P_{0-2} < 0,005, P_{0-3} < 0,0001$			
Суммарный оксид азота, мкмоль/л	19,4±8,2	17,4±5,4	16,9±3,8	21,6±2,1
p	$P_{0-1} < 0,002, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,0001, P_{1-2} < 0,01, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001$			

Таблица 4

Таблица 3 был самым низким у больных III группы в сравнении с показателями больных II и I групп ($p < 0,001, 0,001, 0,04$ соответственно), а у больных II и III групп ниже, чем у доноров ($p < 0,001$, и $0,001$). Аналогичные изменения выявлены при изучении уровня каталазы: у больных III группы он был ниже, чем у больных II и I групп ($p < 0,001, 0,001, 0,001$ соответственно), а у больных II и III групп ниже показателей доноров ($p < 0,001$ и $0,001$).

Состояние нит-

ритергической системы по уровню промежуточных продуктов и суммарного уровня NO представлено в табл. 4.

Показатели состояния геометрии и функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов додиализного этапа ХБП представлены в табл. 5.

Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 19 пациентов (37%) I группы и 15 пациентов (29%) II группы. ГЛЖ диагностирована в 78% (120 пациентов) случаев. У 17 (51,5%) больных I группы определено концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 16 (48,5%) – концентрическая гипертрофия ЛЖ. У больных II группы концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 10 (27%) пациентов, концентрическая гипертрофия – у 22 (59%), а эксцентрическая гипертрофия – у 5 (14%). В III группе больных с нормальной геометрией ЛЖ обнаружено не было. Концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 5 (10%) больных, концентрическая гипертрофия – у 34 (68%), эксцентрическая гипертрофия – у 11 (22%).

Известно, что ГЛЖ является одной из основных причин диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ при ХБП [8]. Наше исследование обнаружило, что

Таблица 6
Распределение пациентов в группах
ХБП по КДР

Показатель	I группа, n=52		II группа, n=52		III группа, n=50	
	n	%	n	%	n	%
КДР < 5, 5 см	20	38	14	34	8	16
КДР 5,5 см	29	56	30	58	36	72
КДР > 5,5 см	3	6	4	8	6	12

Примечание: КДР – конечный диастолический размер.

в I группе признаки ДД были выявлены у 37 (71,1%) пациентов: с нарушением релаксации у – 20 больных (54%), псевдонормальный тип – у 15 (40,5%), рестриктивный тип – у 2 (5,4%). Среди больных II группы ДД обнаружена у 46 (88,4%): тип нарушенной релаксации – у 25 (54,3%), псевдонормальный – у 17 (36,9%) и рестриктивный – у 2 больных (4,3%). В III группе ДД определена у всех больных: тип нарушенной релаксации – у 28 (56%), псевдонормальный – у 19 (38%), рестриктивный – у 3 (6%) больных.

Среднее значение показателя ФВ во всех группах наблюдения не отличался от нормального, отражая сохранную сократительную способность миокарда ЛЖ. Однако величина конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ,

Таблица 5
Показатели эхокардиографии и доплерэхокардиографии
у больных с додиализной ХБП

Показатели	I группа, n=52	II группа, n=52	III группа, n=50	Контроль, n=20
КДР, см	4,8±0,8	5,5±0,5	5,7±0,4	4,9±1,7
	$P_{1-2} < 0,02, P_{1-3} < 0,002$			
МЖП, см	1,2±0,3	1,4±0,2	1,3±0,3	0,97±0,1
	$P_{1-2} < 0,000, P_{2-3} < 0,050, P_{0-1} < 0,001, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ЗСЛЖ, см	1,4±0,3	1,5±0,4	1,4±0,3	0,96±0,1
	$P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ФВ %	63,5±8,9	60,2±8,5	59,5±6,9	60,6±5,2
	$P_{1-2} < 0,05, P_{1-3} < 0,01$			
ИММЛЖ, г/м ²	153,1±60,3	177,8±52,6	184,4±46,4	98,1±26,3
	$P_{1-2} < 0,03, P_{1-3} < 0,004, P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ОТС, см	0,47±0,2	0,50±0,1	0,53±0,2	0,36±0,1
	$P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
Е, см/с	88,7±22,3	87,2±21,3	93,0±17,3	73,2±8,5
	$P_{0-1} < 0,004, P_{0-2} < 0,006, P_{0-3} < 0,00$			
А, см/с	80,0±22,3	73,3±20,5	73,6±20,8	49,3±3,0
	$P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
Е/А	1,2±0,3	1,2±0,4	1,4±0,4	1,4±0,3
	$P_{1-3} < 0,005, P_{2-3} < 0,01, P_{0-1} < 0,010, P_{0-2} < 0,04$			
ВИВР, см/с	98,6±15,3	120,4±22,0	132,2±23,7	82,6±14,2
	$P_{1-2} < 0,000, P_{1-3} < 0,000, P_{0-1} < 0,004, P_{0-2} < 0,006, P_{0-3} < 0,000$			

Примечание: КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; А – максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий; Е/А – отношение показателя Е и А; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка.

являющаяся одним из показателей систолической дисфункции (СД), оказалась неоднозначной в группах обследования (табл. 6).

Очевидно, что частота больных с увеличенным КДР нарастает соответственно степени выраженности ХБП, тогда как частота пациентов с нормальным КДР напротив – снижается. Таким образом, прослеживается тенденция прогрессирования СД по мере нарастания почечной дисфункции.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН у додиализной группы больных ХБП были одышка (29 – 62%), снижение физической активности (40 – 69%) и тахикардия (38 – 57%), частота которых достоверно нарастала при увеличении стадии дисфункции почек. Тяжелые проявления ХСН (ритм галопа, отеки) обнаружены у части больных (6%) с выраженной ХБП (III группа).

У 86% больных додиализной ХБП были выявлены признаки

ХСН. У 15 больных I группы и 6 больных II группы признаков ХСН не было обнаружено.

У всех больных с выявленной ХСН преобладала I стадия, частота которой составляла 52–54%. Не было выявлено достоверных различий между группами в частоте больных со II стадией ХСН. Тогда как частота IIБ стадии ХСН у больных III группы в 1,8 и 2,3 раза чаще, чем у больных I и II групп.

Проведенный корреляционный анализ у больных I группы выявил, что увеличение возраста связано со снижением показателей СД: ФУ ($r=-0,32$, $p<0,001$) и ФВ ($r=-0,40$, $p<0,002$). Уровень среднего артериального давления (САД) имел высокую прямую корреляцию с ИММЛЖ ($r=0,54$, $p<0,0001$) и обратную с показателем Е ($r=-0,38$, $p<0,002$). Увеличение уровня ДАД сопровождалось нарастанием показателя ВИВР ($r=0,41$, $p<0,0001$) и снижением Е ($r=-0,35$, $p<0,001$). Снижение уровня гемоглобина у пациентов этой группы было связано со снижением показателей Е ($r=-0,35$, $p<0,001$) и Е/А ($r=-0,33$, $p<0,0001$). Снижение уровня сывороточного альбумина было связано со снижением ФУ ($r=0,41$, $p<0,01$) и показателем А ($r=0,33$, $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ был использован для определения влияния клинических и лабораторных параметров на показатели, характеризующие диастолическую и систолическую функции левого желудочка (Е, А, Е/А, ФВ, ФУ). В качестве независимых переменных в анализ включали пол, возраст, САД и ДАД, ИМТ, уровень СКФ, альбумина, гемоглобина сыворотки крови, NO и NO₃.

Было выявлено независимое влияние уровня САД и ДАД на параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ: Е ($p=0,025$), А ($p=0,032$), Е/А ($p=0,018$) ($R^2=0,23$; $0,33$; $0,28$ соответственно). Уровень САД также достоверно оказывал влияние на ФВ ($p=0,015$) и возраст пациентов ($p=0,003$) ($R^2=0,21$). Показатели состояния эндотелиальной функции (NO и NO₃) оказали независимое влияние на Е ($p=0,001$), Е/А ($p=0,02$) ($R^2=0,23$; $0,28$). Возраст больных этой группы имел обратную корреляцию с ФВ ($r=-0,34$, $p<0,001$).

При средней степени выраженности почечной дисфункции (II группа) у пациентов была выявлена сильная корреляционная связь между САД и ВИВР ($r=0,31$, $p<0,002$), обратная с ФВ ($r=-0,32$, $p<0,0001$). Уровень ДАД коррелировал с ВИВР ($r=0,34$, $p<0,002$).

Снижение уровня гемоглобина у больных II группы сопровождалось увеличением ИММЛЖ ($r=0,48$, $p<0,0002$), нарастанием ВИВР ($r=0,30$, $p<0,001$) и уменьшением ФВ ($r=-0,40$, $p<0,002$). Снижение уровня альбумина сыворотки крови у этой группы больных сопровождалось увеличением ИММЛЖ

($r=-0,30$, $p<0,0001$) и снижением ФВ ($r=0,31$, $p<0,001$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ у больных II группы выявил выраженное независимое влияние САД на показатель А ($p=0,002$) и ФВ ($p=0,001$), ДАД на Е ($p=0,001$), а уровень гемоглобина на показатели Е ($p=0,02$) и Е/А ($p=0,001$). Уровень суммарного NO стал независимым фактором влияния на Е/А ($p=0,02$), а NO₃ на ФВ ($p=0,002$).

Наиболее тесные взаимосвязи изученных ЭхоКГ критериев миокардиальной дисфункции были выявлены у больных III группы. Увеличение уровня СКФ сопровождалось снижением ФВ ЛЖ ($r=-0,55$, $p<0,001$) и Е/А ($r=-0,74$, $p<0,001$), увеличением ИММЛЖ ($r=0,37$, $p<0,001$) и КДР ($r=0,73$, $p<0,001$). Уровень САД имел взаимосвязь лишь с ОТС ($r=0,30$, $p<0,001$) и обратную с ФВ ($r=-0,45$, $p<0,001$), а уровень ДАД никак не влиял на изученные показатели. Снижение уровня гемоглобина сопровождалось увеличением ИММЛЖ ($r=-0,46$, $p<0,001$), снижением ФВ ($r=-0,43$, $p<0,002$), Е ($r=-0,34$, $p<0,001$) и А ($r=-0,44$, $p<0,001$). Высокий уровень корреляции выявлен между показателем уровня альбумина сыворотки крови и КДР ($r=0,92$, $p<0,001$), обратная связь с ИММЛЖ ($r=-0,57$, $p<0,003$) и Е/А ($r=-0,92$, $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ у пациентов III группы выявил независимое влияние уровня гемоглобина на все изученные показатели ДД: Е ($p=0,020$), А ($p=0,002$), Е/А ($p=0,006$). Уровень альбумина оказался независимым фактом влияния на Е ($p=0,01$), а СКФ на А ($p=0,001$). САД оказало достоверное влияние на ФВ ($p=0,001$). Очевидно, что наиболее значимыми в развитии как диастолической, так и систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных с тяжелой стадией ХБП становятся «нетрадиционные» факторы, степень выраженности которых нарастает у этой группы больных.

Анализ влияния изученных показателей липидного спектра, состояния ПОЛ и АОС на функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ХБП не выявил достоверной корреляции ни в одной из групп обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с самых ранних стадий додиализной ХБП, у пациентов выявляются традиционные факторы риска развития ХСН. Прежде всего, это АГ, которая была обнаружена в 62% случаев. Средние показатели уровня САД и ДАД были выше нормальных цифр во всех группах ($p<0,01$ – $0,0001$) и достоверно нарастали по мере снижения функции почек.

Согласно современным представлениям о патогенезе АГ, одним из ведущих факторов повышения АД является эндотелиальная дисфункция. Данные проведенного исследования выявили снижение показателя суммарного NO у всех больных дидиализной стадией ХБП в сравнении с показателем нормы, которое нарастало по мере ухудшения почечной функции ($p < 0,001$). Уровни нитратов и нитритов так же были снижены у больных со средней и тяжелой стадией ХБП в сравнении с донорами и больными с умеренной стадией ХБП ($p < 0,001$ – $0,002$). Резкое угнетение высвобождения NO у пациентов ХБП обнаружено и в других исследованиях, при этом не только увеличивается периферическое сопротивление сосудов, но и происходит значительная задержка натрия, что сопровождается стойкой АГ [9].

Многие авторы расценивают дизлиппротеидемию как фактор риска развития кардио-сосудистых осложнений на фоне ХБП [10], при этом чаще всего выявлен потенциально атерогенный профиль дислипидемии [11]. Полученные данные выявили достоверное нарастание уровня ОХС и ТГ, ХсЛПОНП и ХсЛПНП при увеличении стадии ХБП.

Проведенный нами корреляционный анализ показал существование прямой связи между высоким уровнем ОХС и САД ($r = 0,51$; $p = 0,001$), ОХС и ИММЛЖ ($r = 0,33$; $p = 0,003$). Увеличение уровня ТГ сопровождалось увеличением показателя ОТС ($r = 0,34$; $p = 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимое влияние на ОХС уровня САД ($p = 0,0001$) и показателя ИММЛЖ ($p = 0,001$) ($R^2 = 0,44$).

С липидогенными изменениями при ХБП тесно связаны процессы свободно-радикального окисления, включающие в себя ПОЛ, как один из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран. Анализ полученных данных выявил, что уровень МДА достоверно повышался при ухудшении функции почек: от I до III стадии ХБП ($p < 0,001$). Такая же направленность выявлена при изучении показателей общих полиеновых и диеновых конъюгатов. Увеличение ПОЛ у больных с ХБП отмечено в целом ряде работ [12, 13], при этом механизм оксидативного стресса при почечной недостаточности не ясен до конца. При ХБП наблюдается депрессия СОД, что определяет высокий уровень оксидативного стресса при уремии [14]. В нашем исследовании уровень СОД снижался по мере нарастания дисфункции почек ($p < 0,04$ – $0,001$), аналогичные изменения выявлены при изучении уровня каталазы ($p < 0,001$).

Независимым фактором риска развития поражения миокарда ЛЖ является ГЛЖ, которая диаг-

нострирована в 78% случаев пациентов дидиализной ХБП. У большинства обследованных больных была обнаружена концентрическая ГЛЖ (60%), концентрическое ремоделирование и эксцентрическая ГЛЖ выявлены у незначительной части больных (27% и 13% соответственно). При этом частота встречаемости пациентов с ГЛЖ достоверно увеличивалась с нарастанием стадии ХБП. Преобладание концентрической ГЛЖ у пациентов ХБП в преддиализной стадии отмечалось и в других исследованиях [15].

Признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ были выявлены у 86,3% пациентов дидиализной стадии ХБП. Высокая частота диастолической дисфункции у больных с ХПН ожидаема, так как одной из основных причин ее развития является ГЛЖ [16]. Абсолютно преобладал тип нарушенной (замедленной) релаксации – 54,8%, псевдонормальный тип ДД выявлен у 40% больных, тяжелая ДД рестриктивного типа, обусловленная дальнейшим увеличением жесткости ЛЖ, выявлена у 6,2% пациентов тяжелой стадии ХБП.

Диастолическая дисфункция миокарда у дидиализных больных встречается значительно чаще, чем систолическая (СД), что подтверждают и другие исследования [17]. Нарушения ФВ, критерия систолической дисфункции миокарда ЛЖ у дидиализных больных мы не выявили. Однако мы обнаружили, что по мере нарастания стадии ХБП закономерно увеличивался другой показатель СД – КДР.

Корреляционный анализ показал существование прямой связи между КДР и возрастом пациентов ($r = 0,35$; $p = 0,01$), КДР и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r = 0,25$; $p = 0,01$). Включение в многофакторный регрессионный анализ КДР в качестве зависимой переменной выявил независимое влияние уровня САД ($p = 0,001$) и уровня креатинина в сыворотке крови ($p = 0,02$) ($R^2 = 0,44$).

Наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН у дидиализной группы больных ХБП были одышка (29–62%), снижение физической активности (40–69%) и тахикардия (38–57%), частота которых достоверно нарастала при увеличении стадии дисфункции почек. Зачастую эти проявления ХСН расценивались как признаки имеющегося хронического заболевания почек. Симптомосхожие проявления ХБП и ХСН обусловлены однотипными патологическими механизмами развития этих заболеваний.

Именно этими механизмами на ранних этапах ХБП обусловлено появление бессимптомной дисфункции и адаптивного ремоделирования ЛЖ. Становится очевидным, что, несмотря на отсутствие

симптомов ХСН у больных начальных стадий ХБП, им необходимо проведение всего арсенала клинико-инструментального обследования для своевременного выявления и лечения ХСН.

Сочетание клинических признаков и показателей функционального состояния миокарда ЛЖ дало нам основание диагностировать у 86% додиализных больных ХСН. Преобладала I стадия, частота которой составляла 52–54%. Значительное количество пациентов с умеренными нарушениями функций миокарда ЛЖ мы отчасти связываем с постоянным лечением препаратами, оказывающими воздействие на основные механизмы прогрессирования как ХБП, так и ХСН. Это прежде всего ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, мочегонные.

При оценке влияния изученных факторов риска развития ХСН они оказались неоднозначными у пациентов с различными стадиями ХБП.

Анализ влияния изученных биохимических показателей липидного спектра, ПОЛ и АОС на функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ХБП не выявил достоверной корреляции ни в одной из групп обследования. Исключение составили показатели нитритергической системы. У больных II и III групп выявлена прямая корреляционная зависимость уровня NO и NO₃ на показатели ДД: Е/А ($r=0,40$ и $0,52$, $p<0,05$) и IVRT ($r=0,37$ и $0,42$ $p<0,001$).

Основными факторами, оказавшими независимое влияние на состояние ДД у больных I группы ХБП, были гемодинамические показатели – САД и ДАД и возраст пациентов.

У больных II группы было выявлено независимое влияние не только уровней САД, ДАД, но и снижение уровня гемоглобина.

У больных III группы многофакторный регрессионный анализ выявил независимое влияние на основные показатели диастолической и систолической функций миокарда уровня гемоглобина, альбумина, креатинина сыворотки крови. Очевидно, что наиболее значимыми в развитии дисфункции миокарда ЛЖ у больных с тяжелой стадией ХБП становятся «нетрадиционные» факторы, связанные с патологией почек, степень выраженности которых нарастает соответственно стадии ХБП.

Выявленное поражение миокарда у додиализных больных с ХБП можно отнести к ишемической ХСН. Ишемическая этиология ХСН в большинстве случаев остается не распознанной. В клинической практике данный диагноз может быть установлен лишь на основании отсутствия анамнестических, клинических и электрокардиографических признаков заболевания. Безусловно, это в значительной мере (по данным некоторых исследова-

ний до 30–40%) маскирует истинные причины развития ХСН. Ситуация усугубляется наличием симптоматических проявлений ХБП и ХСН.

Уже на ранних этапах ХБП, независимо от этиологии почечной патологии, запускаются механизмы, приводящие к изменениям на молекулярном уровне, на уровне экспрессии генов, ответственных за продукцию определенных белков, приводящие к поражению миокарда. Прогрессирование ХБП сопровождается развитием патологического ремоделирования кардиомиоцитов и миокарда как неотъемлемой части развития почечной кардиомиопатии. В дальнейшем, этот механизм дезадаптации может манифестироваться левожелудочковой диастолической дисфункцией или же может приводить к систолической дисфункции ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов додиализной стадии ХБП преобладала диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, обнаруженная в 86,3% случаев, частота которой нарастала с увеличением тяжести ХБП. Признаки систолической дисфункции в сочетании с диастолической обнаружены у 7% пациентов.

2. Основными независимыми факторами риска миокардиальной дисфункции при легкой и умеренной стадиях ХБП были артериальная гипертензия, и возраст пациентов.

3. При тяжелой стадии ХБП преобладали «нетрадиционные» факторы риска ХСН – уровень гемоглобина, альбумина и скорость клубочковой фильтрации.

4. Лечение больных начальных стадий ХБП должно быть направлено не только на замедление прогрессирования поражения почек, но и на предотвращение или замедление развития ХСН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bongartz LG, MJ, Cramer PA. Doevedans et al The several cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17
2. Дядык АИ, Канелла Дж, Багрий АЭ. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Укр кардиол журн* 2000; (3): 81–87
3. Моисеев ВС, Кобалава ЖД. Кардиоренальный синдром почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармакология и терапия* 2002; 11 (3): 16-18
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
5. Devereux RB, Alomso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
6. ГЛЖ
7. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: доклад экспертной группы по диагностике и лечению хронической сердечной недо-

статочности Европейского общества кардиологов. *Сердечная недостаточность* 2001; 6: 251-276

8. Smiseth OA. Assessment of ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1167-1176

9. Гомазков ОА. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических факторов. *Успехи физиол наук* 2000; 31 (4): 48-62

10. Massy ZA, Khoa ThN, Lacourt B et al. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2392-2397

11. Саенко ЮВ, Шутов АМ. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеванием почек. Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса. *Нефрология* 2004; 6 (2):138-144

12. Haklar G, Yagenaga I, Yalcin AS. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 109-114

13. Jcantsrtani F, Buoncristiani U, Galli F. Redox state,

antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 127-136

14. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND et al. Oxidativ stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH dismutase in renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63: 179-185

15. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 2: 49-53

16. Smiseth OA. Assessment of ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1167-1176

17. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000; 2: 40 - 44

Поступила в редакцию 17.07.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.