

Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности

С.В. Бадаева, Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов, К.Э. Лосс,
Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, С.В. Борисовская

ГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов» Росздрава РФ,
кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ, кафедра нефрологии ФПО МГМСУ,
ГКБ № 52, г. Москва

Structural and functional myocardium changes in patients with chronic renal insufficiency

S.V. Badaeva, N.A. Tomilina, B.T. Bikbov, K.E. Loss, G.E. Gendlin,
G.I. Storozhakov, S.V. Borisovskaya

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, хроническая почечная недостаточность, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Целью исследования является уточнение связи между сопряженными с уремией отклонениями гомеостаза и структурно-функциональными изменениями миокарда левого желудочка по мере прогрессирующего снижения функции почек.

Обследовано 115 больных (46 мужчин и 69 женщин) с ХПН в исходе нефропатии недиабетической этиологии в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $43,3 \pm 11,3$ года). Клиренс креатинина (C_{cr}) составлял 24 ± 15 мл/мин. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда (ИММЛЖ) ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60–30 мл/мин ГЛЖ выявлена у 31% больных и у 62% – при СКФ от 15 до 29 мл/мин. Нарастанию частоты ГЛЖ сопутствовало появление анемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, увеличение производства кальция и фосфора ($Ca \times P$). На этой стадии ИММЛЖ в сравнении с ИММЛЖ предыдущей группы увеличивается со 104 до 136 г/м² ($p < 0,001$). На преддиализной стадии ХПН (СКФ менее 15 мл/мин) ГЛЖ развивается в 78% случаев. Эта стадия ХПН характеризуется присоединением хронического воспаления на фоне других, длительно существующих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Активность неспецифического воспаления в проведенном исследовании характеризуется повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,001$) на фоне снижения альбумина ($p < 0,001$). Выявлена корреляция концентрации СРБ с ИММЛЖ ($r = 0,594$, $p = 0,008$). При многофакторном регрессионном анализе выявлены ($R^2 = 0,429$) независимые предикторы ГЛЖ – систолическое АД, общий кальций крови, возраст, СРБ.

The prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) in chronic kidney disease (CKD) patients is higher than in the general population. In order to study the effect of metabolic disturbances on LVH we have performed a prospective cross-sectional study of 115 non diabetic patients (46 men, 69 women) with average creatinine clearance (C_{cr}) 24 ± 15 ml/min in the age 18 to 55 years, average $43,3 \pm 11,3$. LVH was diagnosed when the ventricular mass index (LVMI) was above 134 g/m² for men and above 110 g/ml for women. We found that in 31% patients with C_{cr} of 60–30 ml/min ($n = 29$) LVH has developed. In this group the LVMI correlated with systolic BP ($r = 0,424$, $p = 0,031$) and the duration of the arterial hypertension ($r = 0,421$, $p = 0,026$). The prevalence of LVH significantly ($p < 0,05$) increased with decreasing renal function, so it was detected in patients with C_{cr} 29–15 ml/min ($n = 53$) twice more often (62%). In this group patients LVMI correlated with age ($r = 0,362$, $p = 0,007$), systolic BP ($r = 0,433$, $p = 0,003$) and diastolic BP ($r = 0,354$, $p = 0,001$). A negative correlation was found between LVMI and serum albumin ($r = -0,456$, $p = 0,001$) and serum calcium ($r = -0,347$, $p = 0,013$) levels. 76% of patients had LVH at the beginning of dialysis treatment ($C_{cr} < 15$ ml/min) ($n = 33$). In this case LVMI had the correlated with C-reactive protein level ($r = 0,496$, $p = 0,008$). The date of the linear regression analyze demonstrated that age, systolic BP, serum calcium level and CRP were the predictors of LVH ($R^2 = 0,429$).

Введение

По современным представлениям развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 22, 27, 32, 36]. По данным R. Vanholder и соавт., которые проанализировали 85 публикаций по этому поводу за последние 18 лет, вероятность развития кардиоваскулярной патологии возрастает уже при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 65,5 мл/мин и еще более увеличивается по мере дальнейшего снижения функции почек [34].

Наиболее частым вариантом кардиоваскулярной патологии при ХПН является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Она рассматривается как независимый фактор риска смерти больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [11, 16, 17, 19], и выявляется к началу лечения диализом у большинства больных. Однако не вызывает сомнения, что ГЛЖ развивается уже на более ранних стадиях ХПН. Показано, что при снижении клиренса креатинина до 49–25 мл/мин она имеет место примерно у половины больных, и ее частота возрастает далее по мере прогрессирующего снижения функции почек [5, 7, 23–25, 33].

Патогенетические механизмы ГЛЖ при ХПН остаются не до конца выясненными. Имеются данные, позволяющие считать, что помимо таких уже хорошо изученных к настоящему времени факторов риска, как возраст, артериальная гипертония (АГ), артериосклероз, анемия, в патогенезе ГЛЖ при ХПН могут иметь значение и другие механизмы, обусловленные рядом присущих этому синдрому регуляторных и метаболических сдвигов. В частности, обсуждается значение вторичного гиперпаратиреоза, повышенного уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), синдрома хронического воспаления, а также дефицита витамина D. Однако участие этих факторов, как и роли сдвигов регулируемых почками параметров гомеостаза, в формировании ГЛЖ по мере прогрессирования ХПН остаются мало изученными.

Цель настоящей работы – проследить динамику основных параметров гомеостаза при прогрессировании ХПН и изучить связь гомеостатических сдвигов с формированием ГЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 115 больных (46 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем $43,3 \pm 11,3$ года) с ХПН в исходе нефропатий недиабетической природы.

Причиной ХПН у большинства больных были хронический гломерулонефрит (30%) и хронический пиелонефрит (21%).

Все больные, за исключением двух, страдали АГ и ко времени проведения исследования получали гипотензивную терапию, как правило комбинированную, включавшую от 2 до 4 препаратов, в том числе разные сочетания β -блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, фуросемида и ингибиторов АПФ. Последние применялись всего в 62% случаев, в том числе в 20% – в качестве монотерапии.

Из исследования исключались пациенты с ИБС,

пороками сердца, с сердечной недостаточностью и инфекционно-воспалительными заболеваниями.

СКФ, рассчитанная по Кокрофту–Голту [14] как:

$$\text{СКФ} = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}] / [0,81 \times \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}],$$

в среднем равнялась $23,9 \pm 15,1$ мл/мин. При этом у 29 больных (1-я группа) она находилась в диапазоне 30–60 мл/мин, что соответствовало 3-й стадии хронической болезни почек (ХБП) по классификации К/ДОКИ [28]. У 51 больного (2-я группа) величина этого показателя составляла 15–29 мл/мин (4-я стадия ХБП), а у 33 больных (3-я группа) СКФ была ниже 15 мл/мин (5-я стадия ХБП).

У всех больных определялись уровни в крови гемоглобина (Hb), общего кальция (Ca), неорганического фосфора (P), альбумина, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина крови, а также содержание в крови интактного паратгормона (ПТГ). Учитывались возраст, степень и длительность АГ и анемии. Показатели гемоглобина, а также гомеостаза кальция, фосфора и ПТГ крови оценивались до назначения соответствующей корригирующей терапии.

О ГЛЖ судили по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме. При этом массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивали по формуле R.V. Devereux [18]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ констатировали при ИММЛЖ ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин [9]. Степень ГЛЖ оценивали по проценту превышения величины ИММЛЖ верхней границы нормальных значений (Δ ИММЛЖ). Относительную толщину стенок (ОТС) левого желудочка рассчитывали как отношение удвоенной толщины задней стенки левого желудочка к конечному диастолическому размеру ($2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР}$). При значениях ОТС $\geq 0,45$ констатировали концентрическую ГЛЖ, при более низкой величине этого показателя – эксцентрическую ГЛЖ [35]. При нормальных значениях ИММЛЖ и повышении ОТС выше 0,45 диагностировали концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы SPSS 8.0 для Windows. Данные исследования представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом. Для оценки межгрупповых различий использован критерий Манна–Уитни (U), для выявления связи между признаками рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. При сравнении признаков в трех независимых группах использован тест Краскелла–Уоллеса, а для уточнения, какие именно группы различаются между собой, – критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Влияние лабораторных и клинических показателей на ИММЛЖ оценивалось при помощи множественного линейного регрессионного анализа [1].

Результаты

ГЛЖ была диагностирована у 58% из общего числа обследованных больных. Ее концентрический тип имел место в 28% случаев, эксцентрический – в 30%. Концен-

трическое ремоделирование миокарда было выявлено в 25% случаев. Лишь у 17% обследованных пациентов ЭхоКГ оказалась нормальной (рис. 1).

У большинства больных ГЛЖ была умеренной. ИММЛЖ только у 14% обследованных превышала нормальную величину на 50%. В 13% случаев она находилась в диапазоне 31–50%, в 31% случаев была менее 30%. У 42% обследованных величина ИММЛЖ оказалась нормальной (рис. 2).

На первом этапе мы изучили связь между ИММЛЖ и СКФ. Как показано на рис. 3, между величиной этих показателей имелась статистически значимая обратная зависимость ($r = -0,373$, $p < 0,001$). Соответственно если в 1-й группе, т. е. в 3-й стадии ХБП, ГЛЖ имела место только у 31% больных, то во 2-й группе (ХБП 4-й стадии) ее частота возрастала до 62% ($p < 0,01$) и в 3-й группе (ХБП 5-й стадии) она выявлялась у 76% пациентов (табл. 1).

С целью выявления факторов, способствующих развитию ГЛЖ на каждой стадии снижения СКФ, мы проанализировали динамику изученных нами параметров гомеостаза при переходе от 3-й к 5-й стадии ХБП (табл. 1). В группе больных, обследованных в 3-й стадии ХБП, медианы всех прослеженных гомеостатических параметров находились в пределах нормы, в то же время у 27% из них имела место анемия, у 74% ПТГ крови превышал 70 пг/мл, т. е. верхнюю границу нормальной величины. Подавляющее большинство больных страдало артериальной гипертензией. В 4-й стадии ХБП двукратному

увеличению частоты ГЛЖ сопутствовало возникновение анемии у большинства больных, что нашло отражение в значимом снижении медианы Нв ($p < 0,01$). Кроме того, эта стадия характеризовалась закономерным появлением у большинства больных гипокальциемии ($p < 0,001$) и гиперфосфатемии ($p < 0,001$) (рис. 4) с увеличением произведения кальция и фосфора ($Ca \times P$) и усугублением вторичного гиперпаратиреоза ($p < 0,001$) (табл. 1). В следующей стадии (терминальной ХПН) в сравнении с предшествующей, несмотря на имеющуюся гипотензивную терапию, значимо возросла (со 130 до 160 мм рт. ст.) медиана систолического АД ($p < 0,001$). Уровень Са крови имел тенденцию к дальнейшему снижению, значимо усилилась гиперфосфатемия. Еще более усугубилась анемия. Кроме того, эта стадия ХБП отличалась от предыдущих повышением у многих больных уровня СРБ ($p < 0,001$) и снижением альбумина крови ($p < 0,001$), что привело к значимым сдвигам медианы этих показателей (табл. 1).

С целью уточнения связи между рассмотренными

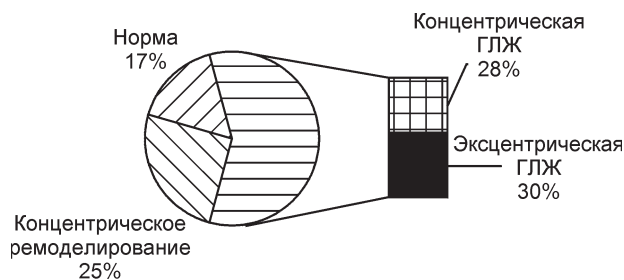


Рис. 1. Распределение больных по результатам эхокардиографического обследования

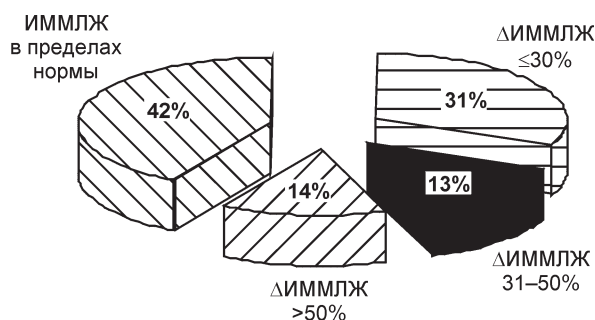


Рис. 2. Распределение обследованных больных по степени гипертрофии левого желудочка

Таблица 1

Частота гипертрофии миокарда левого желудочка и значения основных клинико-лабораторных параметров в 3 группах больных, различающихся стадией хронической болезни почек

Параметры	1-я группа (ХБП 3-й ст.) (n = 29)	2-я группа (ХБП 4-й ст.) (n = 53)	3-я группа (ХБП 5-й ст.) (n = 33)
СКФ	45 (37; 51)	20 (18; 24)	9,6 (8; 11)
Возраст, лет	41 ± 12,4	43 ± 11,2	46 ± 9,7
Нв, г/л	121 (100; 143)	104 (92; 113)**	80 (67; 96)**
Са, ммоль/л	2,4 (2,3; 2,5)	2,2 (2; 2,4)**	2,1 (1,9; 2,3)
Р, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	1,7 (1,5; 1,9)**	2,5 (1,9; 3,0)**
Са × Р, ммоль ² /л ²	3,0 (2,5; 3,5)	3,8 (3,3; 4,3)**	5,0 (4,2; 6,1)**
ПТГ, пг/мл	137 (76; 206)	424 (287; 698)**	263 (158; 565)
СРБ, мг/дл	1,2 (0,9; 3,0)	1,3 (0,7; 2,7)	9,0 (3,0; 18)**
Ферритин, нг/мл	48 (36; 117)	53 (33; 114)	215 (125; 334)**
Альбумин, г/л	40 (38; 42)	41 (38; 42)	35 (29; 42)**
Общий белок	75 (70; 77)	73 (69; 76)	67 (64; 74)*
Длит. АД	48 (15; 138)	84 (48; 168)	69 (24; 132)
Длит. анемия	0 (0; 5)	12 (3; 24)	115 (5; 24)
САД	133 (130; 150)	130 (130; 140)	160 (140; 170)**
ДАД	90 (80; 100)	90 (80; 90)	90 (85; 100)
СрАД	102 (97; 39)	100 (95; 112)	113 (107; 120)**
ПД	36 (31; 39)	36 (31; 40)	36 (29; 39)
ИММЛЖ	104 (80; 135)	136 (118; 159)**	140 (128; 160)
Частота ГЛЖ	31%	62%*	76%

Примечание. ПД – пульсовое давление. Статистически значимые отличия в каждой последующей группе в сравнении с предыдущей: * – $p \leq 0,017$; ** – $p \leq 0,001$.

факторами и ГЛЖ был выполнен однофакторный анализ. В табл. 2 представлены значения всех изученных параметров в группах больных, различавшихся по наличию/отсутствию ГЛЖ. Как показано в табл. 2 и на рис. 4, больные с ГЛЖ оказались несколько, но статистически значимо старше. СКФ у них была значимо

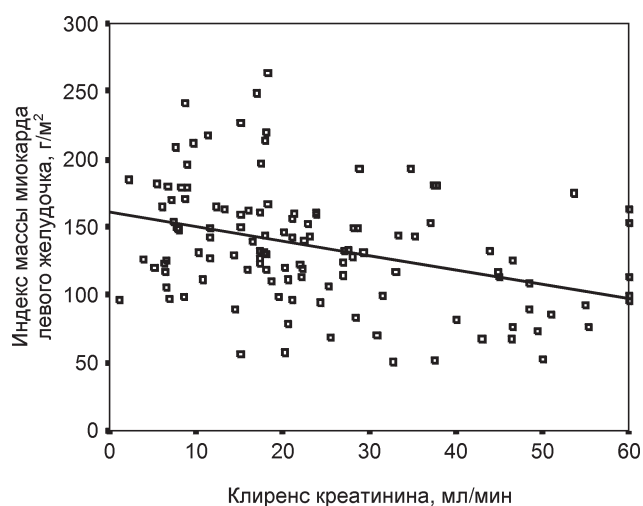


Рис. 3. Связь между индексом массы миокарда левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,373, p < 0,001$)

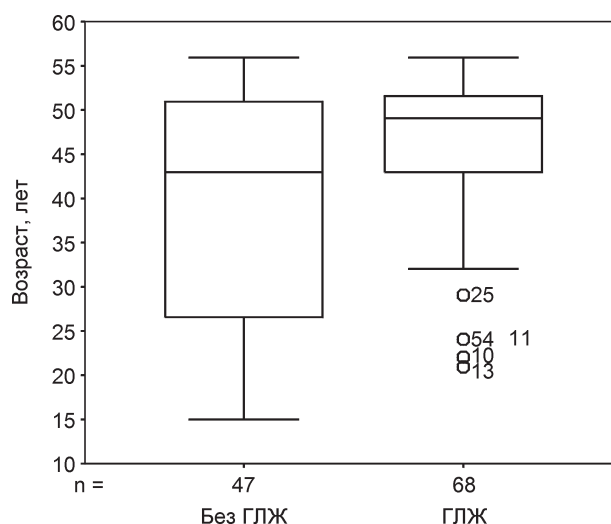


Рис. 4. Возраст больных в зависимости от наличия/отсутствия гипертрофии левого желудочка

ниже (табл. 2). Кроме того, для них были характерны более выраженная и длительная анемия (12 и 3 мес. соответственно, $p = 0,051$), более высокие показатели систолического и среднего динамического АД, а также более продолжительный период предшествовавшей АГ. Наряду с этим подтвердилось, что ГЛЖ ассоциировалась с более высоким уровнем фосфатов и более низким уровнем общего Са крови, а также с несколько более высоким уровнем СРБ. Интересно, что доля больных, получавших иАПФ, в подгруппах больных с ГЛЖ и без таковой значимо не отличалась. Уровень ПТГ крови у больных с ГЛЖ и без нее также значимо не отличался.

Корреляционный анализ подтвердил связь ИММЛЖ с возрастом ($r = 0,293, p = 0,002$), а также с уровнем АД (r

$= 0,34, p < 0,001$), длительностью АГ ($r = 0,277, p = 0,005$) и показателями Hb крови ($r = -0,223, p = 0,018$). Наряду с этим выявилась прямая связь между величиной ИММЛЖ и концентрацией фосфора крови и обратная связь – между ИММЛЖ и уровнем Са крови (рис. 5). Для ПТГ такую зависимость обнаружить не удалось ($r = 0,127, p = 0,319$). Значения ИММЛЖ коррелировали также прямо с уровнем СРБ крови ($r = 0,325, p = 0,003$) и обратно – с уровнем альбумина крови ($r = -0,291, p = 0,003$) (рис. 6).

При множественном линейном регрессионном анализе с включением следующих показателей: возраст, СКФ, гемоглобин, уровни Са и Р крови, альбумин крови, СРБ, САД и длительность артериальной гипертонии – выявилось независимое влияние на значение ИММЛЖ

Таблица 2

Важнейшие демографические и клинико-лабораторные параметры в подгруппах больных, различавшихся наличием/отсутствием гипертрофии левого желудочка

Параметры	Без ГЛЖ, n = 48 (42%)	ГЛЖ, n = 67 (58%)	Достоверность различий (p)
Возраст, лет	40 ± 13,5	46 ± 8,5	0,024
Мужчины, %	52%	39%	0,213
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	27 (17; 46)	18 (11; 23)	0,002
Гемоглобин, г/л	109 (94; 123)	96 (83; 111)	0,008
Длит. анемия, мес.	3 (0; 12)	12 (0; 24)	0,051
Са общ., ммоль/л	2,4 (2,2; 2,4)	2,1 (2; 2,3)	0,003
Р, ммоль/л	1,6 (1,3; 1,9)	1,8 (1,5; 2,2)	0,011
Са × Р	3,64 (3; 4,3)	4,0 (3,3; 4,6)	0,086
ПТГ, пг/мл	216 (99; 579)	29 (206; 529)	0,292
α ₂ -глобулины, %	9,7 (9; 10,5)	10,2 (9; 10,7)	0,448
Альбумин крови, г/л	40,7 (38,4; 42)	39 (36; 42)	0,09
Общий белок, г/л	74 (70; 76,3)	71 (66; 75)	0,029
Ферритин, нг/мл	93 (36; 141)	92,5 (48; 209)	0,2
СРБ, мг/л	1,2 (0,7; 3,3)	2,7 (1,2; 9,7)	0,01
САД, мм рт. ст.	130 (120; 150)	140 (130; 160)	0,002
ДАД, мм рт. ст.	90 (80; 95)	90 (80; 100)	0,117
Среднее АД	98,3 (93; 113)	107 (100; 119)	0,016
Пульсов. давление	36 (30; 38,5)	36,4 (31; 40,6)	0,335
Длит. АГ, мес.	60 (2; 117)	84 (36; 168)	0,022

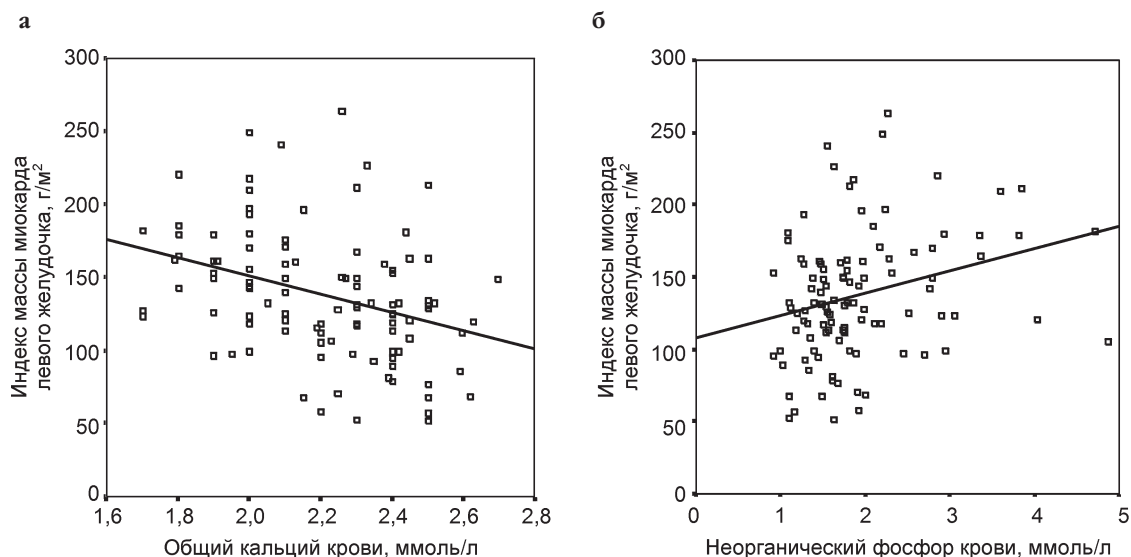


Рис. 5. Связь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем общего кальция крови ($r = -0,362, p < 0,001$) (а), неорганического фосфора крови ($r = 0,295, p = 0,002$) (б)

возраста, гипокальциемии, САД и СРБ. Предсказательная способность модели по коэффициенту детерминации R^2 составила 0,429 (табл. 3).

Обсуждение

ГЛЖ является независимым фактором риска кардиальной смерти больных на гемодиализе, но, как показывают имеющиеся в настоящее время данные, она формируется задолго до начала ЗПТ. Наши данные полностью согласуются с этими представлениями. В целом в обследованной нами группе больных с ХПН в исходе нефропатий недиабетической природы ГЛЖ имела место в 58% случаев.

Как и другие авторы [5, 7, 23, 25, 33], мы наблюдали связь между частотой ГЛЖ и степенью снижения СКФ. Если при величине последней в диапазоне от 60 до 30 мл/мин ГЛЖ выявлялась примерно у 1/3 больных, то при СКФ ниже 30 мл/мин она была диагностирована в 2/3 случаев. И эти данные в значительной мере согласуются с результатами R.N. Foley и A. Levin [19, 25].

Вопрос о факторах риска и патогенетических механизмах формирования ГЛЖ до настоящего времени остается предметом изучения. Наиболее изучено влияние гемодинамических факторов. Продемонстрирована роль АГ в формировании гипертрофии миокарда ЛЖ [16, 20, 22, 33]. В частности, A. Levin было установлено, что на ранних стадиях ХПН повышение АД на каждые 5 мм рт. ст. увеличивает риск развития ГЛЖ на 3% [25]. В исследованиях R.N. Foley каждые 10 мм рт. ст. увели-

чения систолического АД у пациентов на гемодиализе независимо ассоциировались с концентрической ГЛЖ и развитием *de novo* сердечной недостаточности [19]. Результаты наших исследований подтверждают значение АГ как фактора риска ГЛЖ. Так в 3-й стадии ХБП была выявлена связь между массой миокарда и длительностью АГ (рис. 7, б), которая была даже более тесной, чем связь между массой миокарда и уровнем систолического АД (рис. 7, а). Учитывая, что все другие изученные параметры у большинства наблюдавшихся больных оставались в пределах нормы, можно предположить, что АГ является первым значимым фактором, инициирующим ГЛЖ при ХПН. Неблагоприятное прогностическое значение анемии в отношении кардиоваскулярной патологии на сегодняшний день бесспорно. Доказано, что анемия является независимым фактором риска ГЛЖ [2, 5, 24, 26, 27], что подтверждается и в нашем исследовании.

Единодушно также мнение авторов по поводу значения возраста как фактора риска ГЛЖ. Так, по данным, полученным Н.А. Томилиной, Г.В. Волгиной с соавт. [5], среди прочих факторов риска было уточнено значение возраста. У больных в возрасте до 55 лет ГЛЖ выявлялась в 48,6% случаев, а в старшей возрастной группе – 72,5% ($\chi^2 = 7,048; p = 0,008$). Оказалось, что у 2/3 больных старше 55 лет ГЛЖ развивается при СКФ >50 мл/мин, и при дальнейшем прогрессировании ХПН ее частота почти не возрастает. Руководствуясь этими данными, мы включили в исследование только больных младше 55 лет, но даже и в этой возрастной категории больные с ГЛЖ оказались значимо старше (рис. 4).

Таблица 3

Независимые предикторы увеличения массы миокарда левого желудочка

Предикторы	B (нестандартизованный коэффициент)	β (стандартизованный коэффициент)	p
САД	0,486	0,269	0,008
Общий Са крови	-48,83	-0,293	0,002
Возраст	1,138	0,302	0,001
СРБ	0,745	0,21	0,031

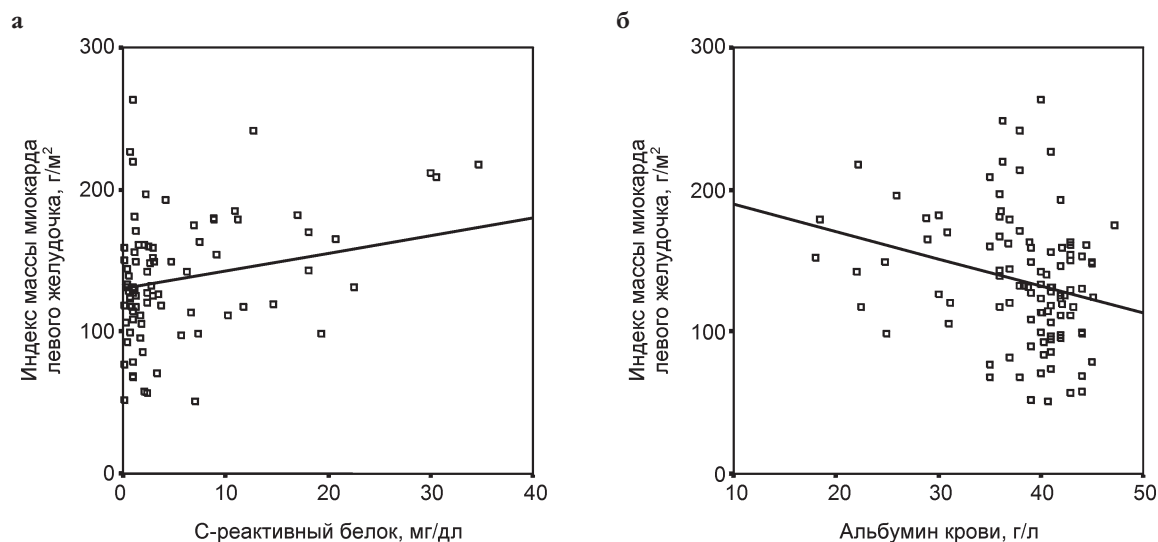


Рис. 6. Связь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем С-реактивного белка ($r = 0,324$, $p = 0,003$) (а), уровнем альбумина крови ($r = -0,291$, $p = 0,003$) (б)

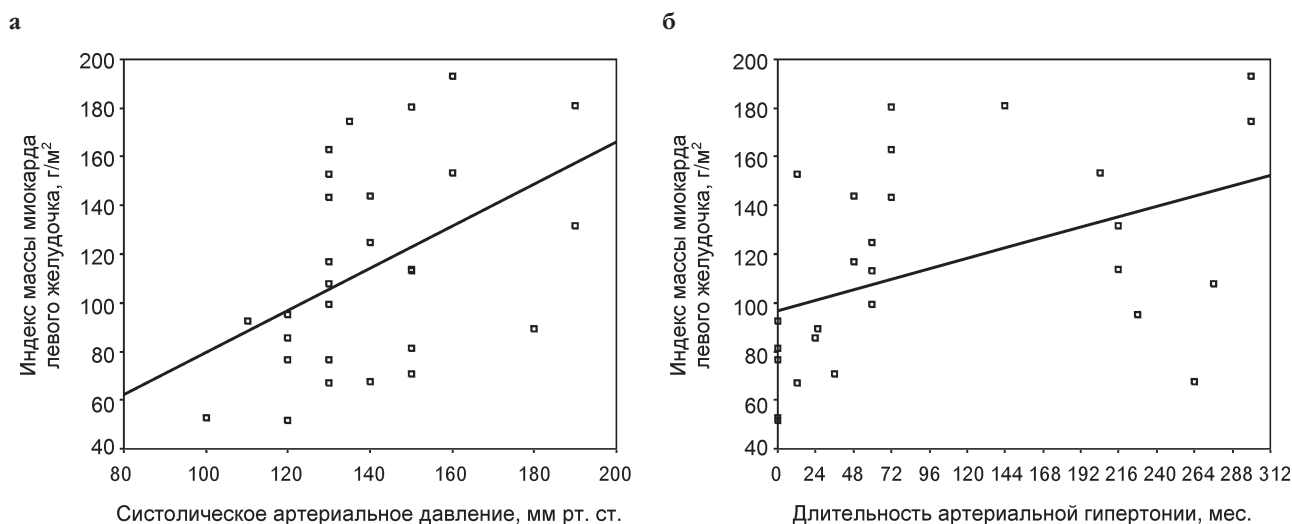


Рис. 7. Связь между массой миокарда и уровнем систолического артериального давления ($r = 0,483$, $p = 0,009$) (а), длительностью артериальной гипертензии ($r = 0,608$, $p = 0,001$) у больных в 3-й стадии хронической болезни почек (б)

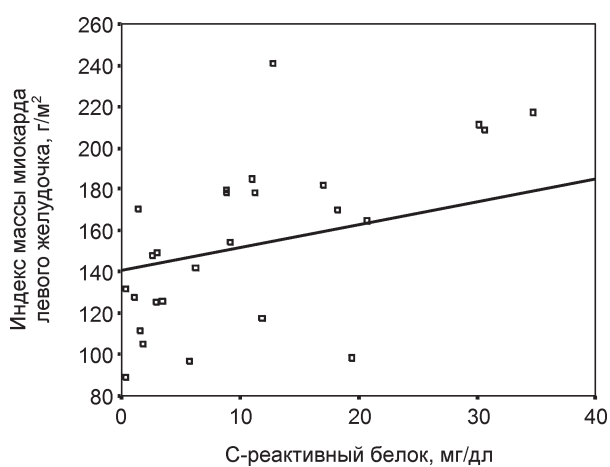


Рис. 8. Связь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем С-реактивного белка в 5-й стадии хронической болезни почек ($r = 0,496$, $p = 0,008$)

Мнения о возможной роли в формировании ГЛЖ других свойственных ХПН сдвигов, и в частности нарушений гомеостаза кальция и фосфора, а также такого их важнейшего регуляторного механизма, как ПТГ, неоднозначны. Если роль гиперфосфатемии как фактора риска смерти в настоящее время сомнений не вызывает [12, 14], то ее значение в механизме патологии миокарда до настоящего времени не установлено. Мы наблюдали связь между ИММЛЖ и повышением концентрации фосфора крови, однако, принимая во внимание хорошо известную зависимость гиперфосфатемии от снижения функции почек, мы применили метод частичной корреляции, позволяющий выявить независимость от СКФ связь между массой миокарда и концентрацией фосфора крови (рис. 5). Гиперфосфатемия не оказывала на ИММЛЖ самостоятельное влияние ($r = 0,295$, $p = 0,534$), а наблюдаемая нами связь опосредована снижением СКФ. С другой стороны, двукратное возрастание частоты ГЛЖ (рис. 5) при переходе от

3-й к 4-й стадии, по нашим данным, сопровождается закономерной гипокальциемией. Независимая от СКФ связь гипокальциемии с ММЛЖ, установленная методом частичной корреляции ($r = -0,362$, $p = 0,001$), и включение этого фактора в число предикторов ГЛЖ в результате многофакторного регрессионного анализа с регрессионным коэффициентом, не уступающим по значению другим факторам ($\beta = -0,293$, $p = 0,002$), предполагают наличие непосредственного фактора риска развития ГЛЖ. Наиболее вероятным таким фактором у пациентов с ХПН может явиться дефицит кальцитриола, что не противоречит современным представлениям о его плеотропных эффектах [6, 10].

В последние годы получила широкое распространение концепция о важной роли синдрома хронического воспаления в патогенезе кардиоваскулярной патологии при ХПН [13, 28, 31]. Однако данных, непосредственно демонстрирующих значение воспаления в патогенезе ГЛЖ при ХПН на додиализном этапе, в доступной литературе мы не встретили. Специального внимания заслуживает тот факт, что 5-я стадия ХБП, в которой наряду с частотой возрастает и степень ГЛЖ, отличается от предыдущих выявлением маркеров хронического воспаления на фоне других, длительно существующих факторов риска ССЗ. Активность неспецифического воспаления в терминальной стадии характеризуется значимым повышением уровня СРБ с медианой 9 мг/дл на фоне значимого снижения альбумина (табл. 1). При этом концентрация СРБ коррелирует с ИММЛЖ у больных в общей группе обследованных пациентов ($r = 0,325$, $p = 0,003$), но еще более тесной ($r = 0,594$, $p = 0,001$) эта корреляция оказалась в терминальной стадии ХПН (рис. 8).

Полученные нами данные, в том числе результаты множественной линейной регрессии с включением в анализ всех изученных факторов, еще раз подчеркивают многофакторную природу ГЛЖ при ХПН. Последовательность появления этих факторов и изменяющаяся их связь с ГЛЖ позволяет предполагать их изменяющееся преобладающее влияние на массу миокарда по мере прогрессирования ХПН. Можно предположить, что если на самых ранних стадиях ХПН несомненную роль в патогенезе ГЛЖ играет АГ и возраст, то при прогрессировании ХПН, когда закономерно возникают анемия и нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, последние могут выступать как дополнительные патогенетические механизмы ГЛЖ, еще более усиливающие формирование патологии миокарда. Вероятно, что особого внимания заслуживает гипокальциемия. В терминальной же стадии ХПН имеющиеся факторы риска дополняются влиянием хронического воспаления.

Выводы

- I. ГЛЖ выявляется более чем у половины больных с ХПН недиабетической этиологии на додиализной стадии.
- II. Между степенью снижения функции почек и массой миокарда имеется тесная обратная корреляция.
- III. Возникновению ГЛЖ способствует наличие множества факторов риска, и их влияние последовательно дополняет друг друга по мере прогрессирования ХБП:

1. Значение возраста в формировании гипертрофии миокарда выявляется даже при обследовании больных младше 55 лет.
2. Влияние АГ и ее длительности в анамнезе происходит на самых ранних стадиях ХПН (3-я стадия ХБП).
3. По мере прогрессирования ХПН эти факторы дополняются возникновением у пациентов анемии и гипокальциемии (4-я стадия ХБП).
4. В терминальной стадии ХПН, непосредственно в предстартовый диализный период, к имеющимся факторам риска присоединяется влияние хронического воспаления.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999: 459.
2. Милованова Л.Ю., Николаева А.Ю., Козлова Т.А., Сафонов В.В., Милованов Ю.С. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ 2004; 6 (1): 54–58.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999; 3: 66–73.
4. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Шилов В.Ю., Томилина Н.А. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2005; 6 (3): 100–105.
5. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5 (1): 15–24.
6. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. Медицинское информационное агентство 2002: 368.
7. Шутков А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде ХПН, не связанной с сахарным диабетом. Нефрология 2001; 5 (2): 49–53.
8. Шутков А.М., Иващенко Т.Н., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. Ремоделирование левого желудочка у больных с ХПН без выраженной анемии. Нефрология 2000; 4 (1): 44–47.
9. Abergel E., Tase M., Bobinder J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? Am J Cardiol 1995; 75: 489–503.
10. Achinger S.G., Ayus J.C. The role vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. Kidney Int 2005; 67: 37–42.
11. Alpert M.A., Wizemann V. Noninvasive assessment of left ventricular structure and function in patients with end-stage renal disease. Contrib Nephrol 1994; 106: 13–25.
12. Block G.A., Hulbert-Shearson T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31: 607–617.
13. Bologna R.M., Levine D.M., Parker T.S. et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 32: 107–114.
14. Cannata-Andia J.B., Rodrigues-Garcia M. Hyperphosphataemia as cardiovascular risk factor – how to manage the problem. Nephrol Dial Transplant 2002; Suppl. 11: 16–19.
15. Cocroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31.
16. De Lima J.G., Abensur H., Krieger E.M., Pileggi F. Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. J Hypertens 1996; 14: 1019–1024.
17. De Simone G. Left Ventricular Geometry and hypertension in End-Stage Renal Disease. A Mechanical Perspective. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2421–2427.
18. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57: 450–458.
19. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 728–736.
20. Ganau A., Devereux R.B., Roman H.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1550–1558.
21. Henry R.M.A., Kostense P.L., Bos G., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Mild

renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402–1407.

22. *Koren MJ, Devereux RB, Casale P.N.* et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–352.

23. *Levey AS, Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828–833.

24. *Levin A, Thompson C.R, Eitner J, Euan J.F.* Left Ventricular Mass Index Increase in Early Renal Disease: Impact of Decline in Hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1): 125–134.

25. *Levin A, Singer J, Thompson C.R, Ross H, Lewis M.* Prevalent left ventricular in the Predialysis Population: Identifying Opportunities for Intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (3): 347–354.

26. *London G.* Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16 (Suppl. 12): 3–6.

27. *Mann J.F.E, Gerstein H.C, Dulau-Florea I, Lonn E.* Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 84): 192–196.

28. *Menon V, Wang X, Green T, Beck G.J, Kusek J.W, Marcovina S.M, Levey AS, Sarnak M.J.* Relation between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 44–52.

29. *Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez J.M.* et al. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335–342.

30. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266.

31. *Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenwinkel P.* The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 28–31.

32. *Sarnak M.J, Levey AS, Schoolwerth A.C, Coresh J, Culleton B, Hamm L.L, McCullough P.A, Kasiske B.L.* et al. Kidney Disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 28: 2154–2169.

33. *Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham R.C, Raine A.E.G, Baker L.R.I.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure

monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724–728.

34. *Vanbolder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056.

35. *Wachtell K, Bella J.N, Liebson P.R.* et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE Study. *Hypertension* 2000; 35: 6–12.

36. *Wheeler D.C, Towned J.N, Landray M.J.* Cardiovascular risk factors in predialysis patient: Baseline data the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 84): 201–203.

Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек

М.М. Батюшин, О.В. Дмитриева, В.П. Терентьев

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Ростов-на-Дону

The role of analgetics and non-steroid anti-inflammatory drugs in development of renal interstitial damage

M.M. Batyushin, O.V. Dmitrieva, V.P. Terentiev

Ключевые слова: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, патология мочевого осадка, снижение почечной функции.

С целью скринингового выявления патологии почек и ее зависимости от приема анальгетиков (А) и нестероидных противовоспалительных средств (НСПВП) были обследованы 1446 пациентов (690 мужчин, средний возраст 50 лет; 756 женщин, средний возраст 45 лет) различных отделений многопрофильной больницы, исключая нефрологическое и урологическое. На первом этапе скрининга анализировали

Телефон: 8 (863) 257-13-49. **Батюшин Михаил Михайлович**
E-mail: nephr-roon@rambler.ru