

Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики

Ю.Н. Перекокин², В.Ю. Шило¹, Г.Е. Гендлин², А.Ю. Денисов¹, Г.Е. Сторожаков²
¹ Центр диализа при ГКБ № 20, ² кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ, г. Москва

Pulse wave velocity and aortic compliance in patients on maintenance hemodialysis: relationship with risk factors, cardiac calcification and intracardial hemodynamics

Yu.N. Perecokin, V.Yu. Shilo, G.E. Gendlin, A.Yu. Denisov, G.E. Storozhakov

Ключевые слова: терминальная ХПН, программный гемодиализ, кардиоваскулярная патология, ультразвуковое исследование.

Повышенная жесткость артериальной стенки с ригидностью артерий весьма характерна для больных с уремией, что приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, негативно влияет на гемодинамику и вносит свой вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), его диастолической дисфункции, заболеваемости и смертности больных. Интегральным показателем состояния сосудистых свойств является скорость пульсовой волны (СПВ). Целью работы явилось исследование влияния патогенетических и сопутствующих факторов риска на свойства аорты, а также влияние СПВ на выживаемость больных по итогам трехлетнего наблюдения. Обследовано 157 больных, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), из них 77 жен. и 88 муж.; средний возраст составил $48,5 \pm 0,97$ года; срок пребывания на ГД $45,0 \pm 3,6$ мес. Исследовали СПВ, оценивали степень кальциноза (СК) структур сердца, параметры внутрисердечной гемодинамики, Hb, Ca, PO_4 , ПТГ, URR, Cr и др. показатели. СПВ определяли при помощи стандартного эхокардиографа с одним доплеровским датчиком, устанавливаемым в проекции аорты на уровне чревного ствола. СПВ составила $5,73$ (мед. $5,4$) $\pm 1,7$ (от $3,2$ до 17 м/с). Независимыми факторами риска, влияющими на СПВ, наряду с полом и возрастом, оказались СК, уровень ДАД, уровень Hb и $\max Ca \times PO_4$, EF и $Ca \max$ (муж.), $Ca \max$, PO_4 , ПТГ (жен.). Выявлена корреляция между СПВ и СК ($r = 0,44$, $p < 0,05$). При анализе выживаемости повышение СПВ приводило к достоверному увеличению смертности больных, а СПВ и Ve/Va (диастолическая функция ЛЖ) оказались независимыми предикторами смертности больных на ПГД.

Decreasing elasticity of arterial wall is common among the ESRD patients, that results in disturbance of damping arterial function, affects the hemodynamics and contributes in left ventricular (LV) hypertrophy, diastolic dysfunction, morbidity and mortality. Pulse wave velocity (PWV) is the integral parameter that reflects the elasticity of arteries. The aim of the study was to investigate the influence of eventual risk factors on the aortic compliance, as well as the impact of PWV on the patients survival. In prospective observation study we examine 157 pts. on maintenance hemodialysis, 77 fem. and 88 males, age $48,5 \pm 0,97$, dialysis vintage $45,0 \pm 3,6$ months. PWV was determined by original method on standard ultrasound device with 1 Doppler sensor, placed in aorta projection close to celiac trunk. PWV $M \pm Sd$ was $5,73$ (med. $5,4$) $\pm 1,7$ (from $3,2$ до 17 m/s). Calcium score (CS), DAP, Hb level, $\max Ca \times PO_4$, EF and $Ca \max$ (m), $Ca \max$, PO_4 , PTH (f). We found correlation between CS and PWW ($r = 0,44$, $p < 0,05$). In conclusion, PWV and Ve/Va (reflect the diastolic function of LV) were independent predictors of mortality in patients on maintenance hemodialysis.

Введение

Заболевания сердца и сосудов весьма характерны для больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) и являются ос-

новной причиной смертности больных на диализе, в десятки раз превышая показатели общей популяции. Как показывают результаты эпидемиологических и клинических исследований, существенный вклад в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность

Адрес для переписки: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15, корп. 4, Центр диализа при ГКБ № 20
 E-mail: Shilo@moscowdialysis.ru

вносят болезни артерий крупного и среднего калибра [6]. Патологические изменения крупных сосудов у пациентов с ТХПН могут быстро прогрессировать и обуславливать, по крайней мере частично, развитие таких осложнений, как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и заболевания периферических артерий. Несмотря на то, что в большинстве случаев имеет место стенозирование сосудов вследствие локального атеросклеротического процесса, тем не менее у данной категории больных нередко наблюдается множество серьезных сосудистых осложнений и при отсутствии доказанного атеросклероза. Как известно, атеросклероз характеризуется наличием локальных липидных бляшек в стенках артерий и представляет собой одну из форм структурного ответа организма на метаболические и гемодинамические изменения в тесной связи с общими процессами старения организма. В то же время наблюдаемый спектр поражения артерий у больных с ТХПН значительно шире и включает так называемое ремоделирование крупных сосудов в ответ на возрастающую гемодинамическую перегрузку. Такой тип ремоделирования, представляющий собой гипертрофию интимы и медики центральных артерий эластического типа, таких, как аорта или общая сонная артерия, получил наименование артериосклероза и характеризуется повышенной жесткостью артериальной стенки с ригидностью артерий.

Как известно, артериальная система обладает двумя различными, но взаимосвязанными функциями. Первая из них – это доставка адекватного количества крови от сердца к периферическим тканям, то есть проводящая функция; вторая – сглаживание колебаний АД, обусловленных сердечным выбросом, или демпфирующая функция [2, 8]. В целом, если атеросклероз – это заболевание, для которого характерно повреждение проводящей функции артерий, то при артериосклерозе в нормальных условиях метаболизма она не страдает [12]. В то же время артериосклероз, для которого характерна повышенная ригидность артерий, вызывает увеличение скорости прохождения пульсовой волны (СПВ), что обуславливает ее раннее отражение и увеличение постнагрузки ЛЖ и тем самым вносит свой вклад в развитие диастолической дисфункции ЛЖ, весьма характерной для больных с ТХПН. Предполагается, что определенную роль в ригидность сосудов при уремии вносят кальцификация эластической пластины артерий, повышение содержания в их стенке кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также увеличение количества коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон [1, 2, 6]. Атеросклероз и артериосклероз часто сосуществуют, оба процесса прогрессируют с возрастом, и в их развитии участвуют общие патогенетические механизмы. В качестве интегрального критерия оценки эластических (демпфирующих) свойств сосудов Ж. Лондон и другие авторы предлагают оценивать СПВ. В единичных публикациях прослежена взаимосвязь СПВ с выживаемостью больных и некоторыми общими факторами риска (курение, липидемия, систолическая гипертензия, возраст). Однако вопрос о влиянии специфических факторов риска, присущих уремии, до настоящего времени мало изучен

и является предметом дискуссии, что и предопределило необходимость проведения данного исследования.

Целью работы явилось исследование влияния патогенетических и сопутствующих факторов риска на сосудистые свойства аорты. В задачи исследования также входило изучение возможной взаимосвязи СПВ как интегрального показателя эластичности/жесткости аорты с кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики, а также оценить влияние перечисленных факторов на выживаемость больных на программном гемодиализе.

Материалы и методы

Материалом работы явились результаты обследования 157 человек, находящихся на программном гемодиализе (ГД) в Центре диализа при ГКБ № 20, отобранных методом случайной выборки. Из них в обследование вошло 77 женщин и 80 мужчин, от 18 до 73 лет, средний возраст $48,5 \pm 0,97$ года; срок пребывания на ГД $45,0 \pm 3,6$ мес., в пределах от 3 до 216 мес. Обследование больных осуществлялось в 2000–2001 гг. и полностью закончено в 2002 г. Анализ выживаемости проведен в конце 2003 года. Протокол ЭхоКГ-исследования, как и биохимические тесты, выполнены всем больным. Биохимические показатели (гемоглобин, Са, Р, Са × Р, натрий, паратгормон, процент очистки по мочеvine, преддиализный уровень креатинина), определялись ежемесячно в течение года, предшествовавшего исследованию, при этом анализировались минимальные, максимальные и средние значения этих величин. Протокол исследования сосудистых свойств аорты полностью завершен у 143 пациентов. Из исследования исключались больные с тяжелыми нарушениями ритма, сформированными гемодинамически значимыми пороками сердца.

Гемодиализ (ГД) больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Fresenius» (F4008 S) и «B. Braun» (Dialog) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедура осуществляется на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 (все – серии HPS, «Fresenius»), клиренс которых по мочеvine *in vivo* составил от $196 \pm 9,0$ до $234 \pm 11,0$ мл/мин соответственно. Скорость кровотока составляла 350 ± 27 мл/мин, поток диализирующего раствора – 500 мл/мин (у небольшой части больных – 800 мл/мин). Обеспеченная доза диализа (индекс $spKt/V$) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса [3].

Метод ЭхоКГ

Исследование сердечно-сосудистой системы проводилось на кафедре госпитальной терапии № 2 РГМУ, на базе клинической больницы МСЧ № 1 АО ЗИЛ. Всем больным выполнялось ЭхоКГ исследование по унифицированному протоколу одним исследователем на ультразвуковом сканере Акуссон «Секвойя-512» (США), в В- и М-режимах, импульсным датчиком 3,5 МГц и линейным датчиком 5,8 МГц, с обязательным доплер-ЭхоКГ-исследованием. Измерения проводили согласно рекомендациям американского общества по ЭхоКГ с



Рис. 1. Аортограмма больного В. 63 лет. Изгиб аорты и подвздошных артерий при снижении высоты поясничных позвонков вследствие остеопороза (объяснение в тексте)

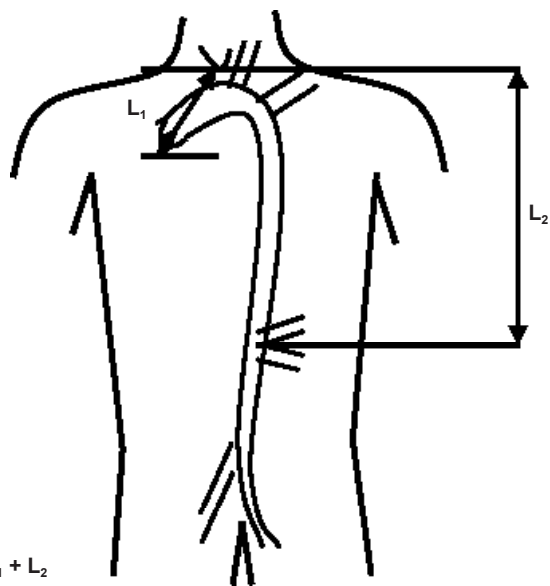


Рис. 2. Схема измерения расстояния L – от аортального клапана до брюшной аорты в точке отхождения верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. L_1 – расстояние от II межреберья до яремной вырезки, L_2 – от яремной вырезки до места отхождения сосудов (объяснение в тексте)

определением основных показателей внутрисердечной гемодинамики.

Обследование больных проводилось в междиализный период, то есть на следующие сутки после проведенного диализа, так как именно в это время больные находятся в стабильном волеметрическом статусе, что крайне важно при исследовании внутрисердечной гемодинамики и сосудистых свойств у данной категории больных.

Частота и выраженность кальциноза сердца оцени-

валась при помощи ЭхоКГ, используя балльную шкалу степени кальциноза (СК), как подробно описано в работе [4].

Методы исследования сосудистых свойств

Параметры, характеризующие эластичность/ жесткость аорты, определяли главным образом по скорости распространения пульсовой волны (СПВ). При анализе серии аортограмм выяснилось, что в достаточном большом количестве случаев в нижней части аорты и в подвздошных артериях имеется извитость, которая объясняется чаще всего деформацией поясничных позвонков вследствие остеопороза (рис. 1). Поэтому СПВ определяли на отрезке аорты от аортального клапана до точки отхождения верхней брыжеечной артерии и чревного ствола (рис. 2). Для этого сначала с помощью импульсного датчика производилась синхронная с ЭКГ запись спектра скоростей потока крови в выходном отделе левого желудочка в 15 сердечных сокращениях, а затем – 15 комплексов доплеровского спектра кровотока в брюшной аорте при расположении объема импульсного датчика на уровне отхождения указанных сосудов. Начальной точкой отсчета измеряемого отрезка считали проекцию аортального клапана на переднюю грудную стенку (II межреберье), конечную определяли с помощью ЭхоКГ аорты в В-режиме при поперечном положении конвексного ультразвукового датчика над брюшной аортой, направляя ультразвуковой поток вертикально по отношению к оси аорты. Таким образом, проводилось измерение общей длины аорты (L) от II межреберья справа до яремной вырезки и от яремной вырезки до датчика в месте установления его на брюшном отделе аорты над местом отхождения чревного ствола. СПВ рассчитывалась как отношение $L/(Q_{Ao} - Q_{BrAo})$, где Q_{Ao} – время от зубца Q ЭКГ до начала спектра доплер-эхо в выходном отделе левого желудочка, Q_{BrAo} – время от Q на ЭКГ до начала спектра доплер-эхо в брюшном отделе аорты в месте отхождения чревного ствола, где и устанавливался датчик (рис.

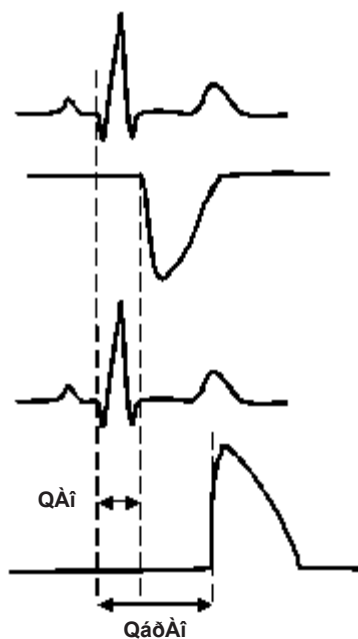


Рис. 3. Измерение времени распространения пульсовой волны по аорте (схема): Q_{Ao} – интервал от зубца Q ЭКГ до начала сигнала доплера в выходном тракте левого желудочка, Q_{BrAo} – время от зубца Q ЭКГ до начала сигнала доплера в брюшной аорте. $СПВ = L/(Q_{BrAo} - Q_{Ao})$ (объяснение в тексте)

Таблица 1
Общая и клиническая характеристика больных, включенных в исследование (M ± m)

Признаки		%	M ± m	Sd	Медиана
Общее количество обследованных больных	157				
Из них:	мужчин	80			
	женщин	77			
Артериальная гипертензия		86%			
Возраст, годы	min 19 max 73		48,5 ± 0,97	12,16	50,5
Время на диализе, мес.	min 3 max 216		45,0 ± 3,6	45,5	23,0
Этиология ХПН					
– гломерулонефрит		40,1%			
– поликистоз		18%			
– сахарный диабет		8,6%			
– нефрангиосклероз		3,1%			
– прочие		22,0%			
– этиология не известна		8,2%			
Умерли	13	8,3%			
Выжили	144	91,6%			
Из них выполнена трансплантация почки	12	7,6%			

3). Исследование сосудистых свойств нами проводилось в В- и М-режимах, импульсным датчиком 3,5 МГц и конвексным датчиком 5,8 МГц с обязательной доплер-ЭхоКГ. В М-режиме измерялся минимальный диаметр брюшного отдела аорты (DAomin) и максимальный диаметр брюшного отдела аорты (DAomax), при этом датчик располагался на уровне отхождения чревного ствола. Протокол исследования также предусматривал измерение максимальной линейной скорости потока в брюшном отделе аорты (м/с) и объемного кровотока в брюшном отделе аорты (мл/м²).

Статистическая обработка результатов

Рассчитывали средние величины, медиану, квартили, стандартное отклонение и стандартную ошибку средней. Для сравнения переменных с нормальным распределением пользовались парным t-критерием Стьюдента. При неправильном распределении использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. Применяли метод построения таблиц сопряженности χ^2 и пошаговый многофакторный регрессионный анализ с критерием Колмогорова для неравных выборок. Статистический анализ выживаемости больных проводили по кривым Каплана–Майера, оценку влияния на выживаемость путем построения регрессионной модели Кокса с помощью пакета программ Statistica 6,0 и SPSS 9,0.

Результаты исследования

Общая и клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, в исследование вошли 157 пациентов, находившихся на амбулаторном гемодиализе в Центре диализа при ГКБ № 20. Мужчин и женщин оказалось примерно равное количество, средний возраст больных составил $48,5 \pm 0,97$ года. Причиной почечной недостаточности наиболее часто явились гломерулонефрит, поликистоз, почечно-каменная болезнь и пиелонефрит, а также сахарный диабет. Из 157 пациентов за время наблюдения умерли 13 больных, и 12 пациентам выполнена успешная операция аллотрансплантации донорской почки. В обследованную группу включены больные с различной продолжительностью диализа, как те, кому диализ начат относительно недавно (менее 6 мес.), так и довольно многочисленная группа больных, имеющих большой «стаж» лечения программным диализом.

Распределение скорости распространения пульсовой волны представлено рис. 4. Средняя величина СПВ составила у обследованных больных $5,73 \pm 1,7$ м/с, медиана 5,4 м/с, такой тип распределения данных близок к нормальному.

При проведении корреляционного анализа, достоверные корреляции с показателем СПВ выявлены с возрастом больных ($r = 0,27$; $p < 0,00001$), риском смерти ($r = 0,38$; $p < 0,0002$), степенью кальциноза (СК) сердца ($r = 0,44$; $p < 0,000018$), размером левого предсердия (ЛП) ($r = 0,31$). Слабая, но достоверная корреляция обнаружена между СПВ и следующими показателями: минимальным и средним уровнем гемоглобина ($r = 0,23$), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), средним уровнем Са, систолическим артериальным давлением

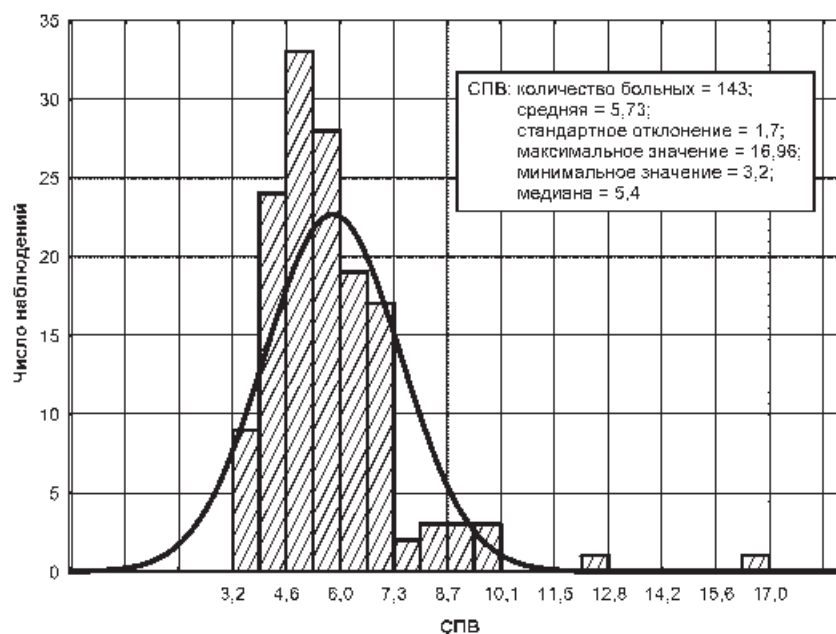


Рис. 4. Распределение обследованных больных по показателю скорости распространения пульсовой волны (СПВ)

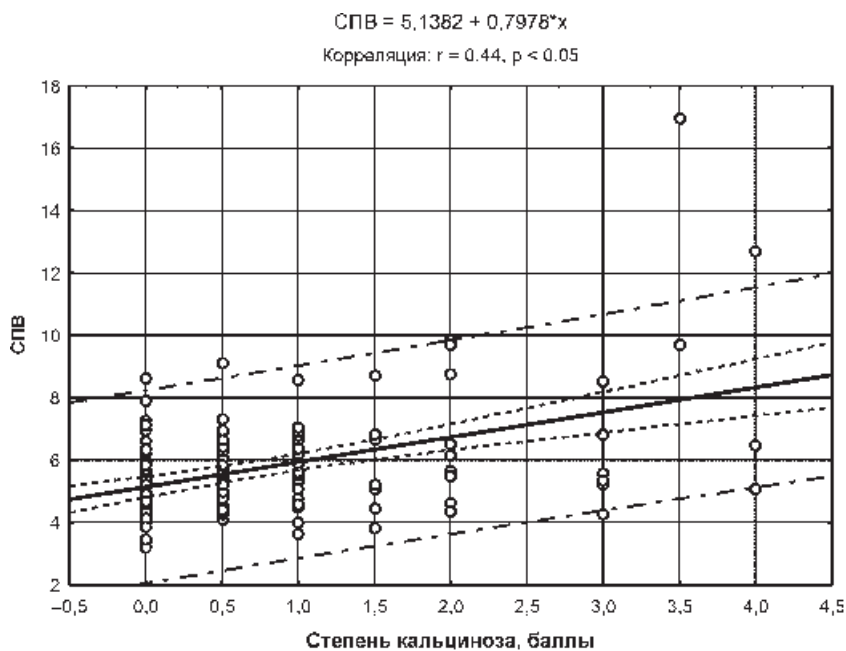


Рис. 5. Взаимосвязь между скоростью пульсовой волны (СПВ) и степенью кальциноза (сплошной линией обозначена линия регрессии, пунктирная линия – доверительный интервал (p < 0,05), штрих-пунктирная линия – предсказуемый интервал при p < 0,05)

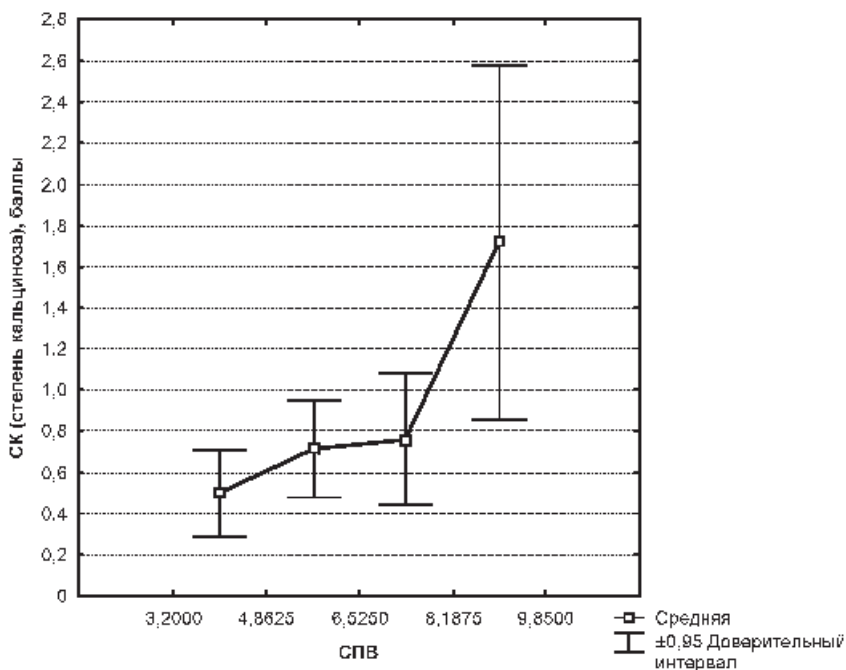


Рис. 6. Различия в степени кальциноза у больных, разделенных на quartили по величине скорости пульсовой волны (СПВ). Показаны достоверные различия больных крайних групп сравнения (верхнего и нижнего quartили)

(САД).

Для выявления роли каждого из возможных факторов риска и исключения влияния демографических факторов (возраста, пола и др.), нами проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ с последовательным вычитанием влияния других факторов. Независимыми факторами риска, влияющими на СПВ, наряду с полом и возрастом, оказались степень кальциноза, уровень ДАД, уровень гемоглобина и мак-

симальное кальций-фосфорное производство. При аналогичном анализе в группе мужчин к перечисленным факторам прибавляется фракция изгнания по Симпсону (EF), отражающая систолическую функцию ЛЖ и максимальный уровень кальция в сыворотке, а у женщин более значимы показатели, отражающие состояние фосфорно-кальциевого обмена (Са макс, P, ПТТ), а также время пребывания на диализе. Из других результатов регрессионного анализа примечательно, что независимыми факторами, влияющими на ИММЛЖ, являются: уровень гемоглобина (p < 0,01), уровень фосфора (p < 0,05), кальций-фосфорное производство (p < 0,05). Гипертрофия миокарда левого желудочка связана со степенью диастолической дисфункции (Ve/Va) и ударным индексом (p < 0,05).

Ранее в работах, посвященных кальцинозу сердца, мы установили четкую взаимосвязь между степенью кальциноза и длительностью нахождения на программном гемодиализе. Достоверной зависимости между длительностью диализа и СПВ мы не выявили, хотя такая тенденция наблюдается, по крайней мере, в первые 5–7 лет диализной терапии.

На рис. 5 представлена корреляционно-регрессионная взаимосвязь между СПВ и степенью кальциноза у обследованных больных. Прямой линией показана регрессия, указаны доверительный и предсказуемый интервалы. При анализе наших данных обращает внимание, что у больных, значения СПВ и СК которых выходят за пределы предсказуемого интервала, значительно (в несколько раз) возрастает риск смертности.

При разделении больных на quartили по показателю СПВ (рис. 6) установлено, что для больных крайних групп сравнения (верхний и нижний quartили) имеют достоверно более высокую степень кальциноза. Таким образом можно сделать вывод, что кальциноз сосудов, наряду с другими факторами, приводит к увеличению скорости пульсовой волны по аорте, отражающей эластические свойства крупных артерий.

В заключении нами проанализированы данные по выживаемости больных за трехлетний период наблюдения (рис. 7). При разделении больных по скорости прохождения пульсовой волны, больные верхнего quartили (СПВ > 7,3 м/с) имели достоверно более низкую выживаемость по сравнению с больными нижнего и среднего quartили (СПВ < 5,7 м/с). При построении регрессионной модели Кокса после поправки на пол,

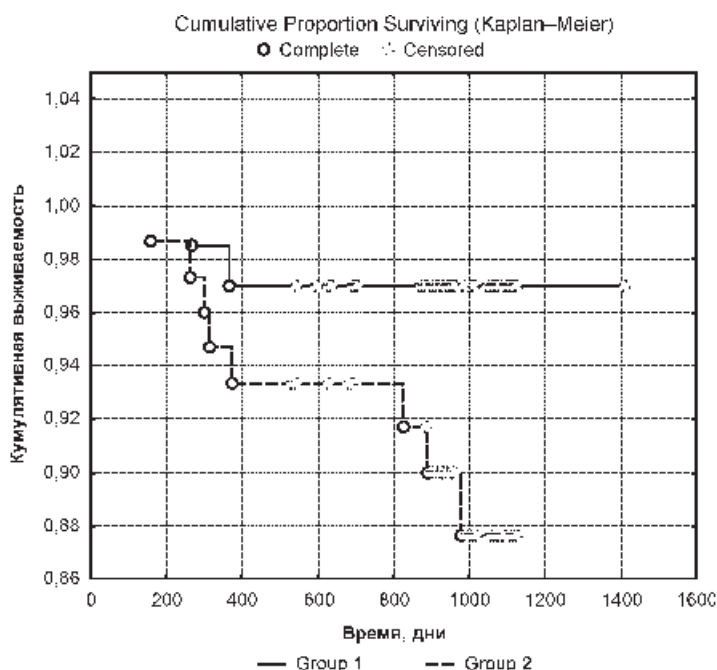


Рис. 7. Анализ выживаемости по кривым Каплана–Майера в зависимости от скорости распространения пульсовой волны. Верхняя кривая – первый и второй квартиль (СПВ < 5,7 м/с), нижняя кривая – верхний квартиль (СПВ > 9,1 м/с)

возраст и степень кальциноза СПВ оказалась независимым фактором, достоверно влияющим на выживаемость больных ($p < 0,042$).

При анализе антропометрических и гемодинамических показателей выживших и умерших больных установлено, что умершие больные достоверно старше, имели достоверно большую степень гипертрофии миокарда ЛЖ, большие размеры ЛП, низкую фракцию выброса и большую величину СПВ. Показатель, отражающий диастолическую функцию ЛЖ (Ve/Va), по критерию Колмогорова–Смирнова достоверно не различался, только при пользовании более чувствительным критерием Манна–Уитни выявлены достоверные различия. Для коррекции влияния возраста в сравниваемых группах из группы выживших пациентов нами были исключены данные всех больных моложе 37 лет (табл. 2). Как видно из представленных результатов, группы перестали достоверно различаться по возрасту, однако при этом значимо возросли различия по показателю диастолической функции ЛЖ. Следовательно, диастолическая дисфункция ЛЖ так же, как кальциноз

сердца и сосудов, и величина СПВ являются независимыми предикторами смертности больных на программном гемодиализе.

Обсуждение результатов

К настоящему моменту методы изучения сосудистых свойств (жесткости артерий) базируются:

- 1) на определении СПВ;
- 2) на измерении величины отраженной волны (по индексу аугментации);
- 3) на измерении величины отраженной волны по величине диастолического затухания (в модели Виндкесселя) [13].

Наиболее часто в клинических исследованиях используется стандартный метод измерения СПВ при помощи двух датчиков давления либо доплеровских датчиков, устанавливаемых на сонной и бедренной артерии, синхронизированных по времени с ЭКГ. При этом синхронизация по времени и автоматизация вычислений достигается при помощи компьютера и соответствующего программного обеспечения. Для исследования отраженной волны применяется метод плетизмографии в модификации лазерной фотоплетизмографии.

В нашем исследовании эластические свойства крупных артерий мы оценивали по показателю СПВ на верхнем сегменте аорты, для чего нами был разработан и предложен новый метод оценки СПВ в клинических исследованиях. Необходимость разработки такого метода обусловлена рядом причин. В первую очередь, необходимо отметить, что у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями крупные артерии и, в частности, аорта не являются идеально прямыми, что может исказить полученные результаты у данных больных. При этом в основном изменениям подвержен аортобедренный сегмент, что нередко наблюдается с возрастом. По этой причине наш метод измерения СПВ, позволяющий определять скорость прохождения пульсовой волны на участке от дуги аорты до места отхождения чревного ствола, имеет некоторые теоретические преимущества и позволяет унифицировать проведение данного исследования, так как на этом участке аорта представляет собой наиболее прямой отрезок постоянного диаметра. Во-вторых, предложенный нами метод позволяет проводить измерение СПВ на стандартном эхокардиографе с одним датчиком,

Таблица 2

Сравнительный анализ гемодинамических показателей между группами выживших и умерших больных

	Группа 1-я (n = 13)		Группа 2-я (n = 144)		P_{1-2}	Группа 3-я (n = 117)		P_{1-3}
	M	$\pm Sd$	M	$\pm Sd$		M	$\pm Sd$	
AGE	55,6	9,70	48,0	12,1	$p < 0,025$	52,4	8,3	н. д.
EFSIM	51,20	14,02	60,88	10,92	$p < 0,05$	60,58	10,44	$p < 0,05$
ИММАЖТ	204,5	77,72	160,3	59,65	$p < 0,025$	157,5	58,90	$p < 0,05$
Размер ЛП	3,22	0,77	2,61	0,67	$p < 0,005$	2,57	0,64	$p < 0,01$
СПВ	7,63	3,43	5,68	1,34	$p < 0,025$	5,53	1,32	$p < 0,015$
VE/VA	1,37	0,69	0,93	0,3	н. д.	0,87	0,30	$p < 0,025$

Примечание. Группа 1-я – умершие пациенты; группа 2-я – выжившие на 1.11.2003 г; группа 3-я – выжившие, с исключением больных младше 37 лет; M – среднее значение; Sd – стандартное отклонение. Достоверность различий определена с использованием непарного непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова.

что доступно большинству клиник. В-третьих, данные исследования можно непосредственно сопоставить с показателями внутрисердечной гемодинамики, выполненными в ходе одного исследования. Ранее было показано, что в норме СПВ в аорте составляет от 4 до 6 м/с, а в артериях мышечного типа СПВ возрастает до 8–12 м/с. В нашем исследовании средняя скорость пульсовой волны в аорте составила 5,73 м/с, таким образом, примерно у половины больных СПВ значительно превышает нормальные показатели. Известно, что с возрастом происходит постепенное увеличение СПВ [11]. В общей популяции на показатель СПВ, помимо возраста, достоверное влияние оказывают такие традиционные факторы риска, как гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, а также учащенный пульс и уровень креатинина [5]. Как показали исследования группы Ж. Лондона и соавторов, для уремии весьма характерна повышенная жесткость сосудистой стенки, при которой наблюдается утолщение как интимы, так и меди сосудов [7]. Изменение растяжимости сосудистой стенки под влиянием уремии, так называемое «ремоделирование» сосудов, отражается в закономерном увеличении СПВ. Среди факторов, присущих уремии, на уплотнение сосудистой стенки влияют как гемодинамические причины (перегрузка давлением, перегрузка объемом), так и комплекс биохимических факторов уремической сыворотки. Особую роль играет нарушение фосфорно-кальциевого обмена, в частности гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз и вызываемый этими факторами медиакальциноз сосудов [6]. В нашей работе мы не оценивали кальциноз сосудов, а опирались на полуколичественную шкалу кальциноза структур сердца. По литературным данным, кальциноз клапанов сердца хорошо коррелирует с кальцинозом аорты, сонной и бедренных артерий, а медиакальциноз коронарных артерий встречается примерно в два раза чаще, как показали исследования при помощи электронно-лучевой томографии. Наши результаты показали достоверную взаимосвязь между СПВ и СК, уровнем гемоглобина и фосфорно-кальциевым произведением. Сделанный нами вывод о том, что кальциноз сосудов, наряду с другими факторами, приводит к увеличению скорости пульсовой волны по аорте, отражающей эластические свойства крупных артерий, подтверждается рядом других исследований [6]. У мужчин значимыми факторами, влияющими на СПВ (по результатам пошагового регрессионного анализа), стали *EF*, отражающая систолическую функцию ЛЖ, у женщин – время пребывания на диализе и у обеих групп – те или иные показатели, фиксирующие нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Вопрос о том, влияет ли продолжительность гемодиализа *per se* на СПВ, стал предметом специального исследования, в котором убедительно доказано ведущее влияние уремии (общая продолжительность ХПН), а не диализный «стаж» как таковой [10].

По нашим данным, СПВ является независимым предиктором смертности больных на программном гемодиализе, что подтверждается целым рядом ранее опубликованных группой Ж. Лондона работ. Учитывая, что подгруппа умерших больных оказалась достоверно старше по возрасту, из группы выживших нами были исключены больные моложе 37 лет, после чего обе группы

перестали различаться по этому показателю. Примечательно, что после коррекции на возраст выявлены достоверные различия по показателям внутрисердечной гемодинамики, отражающие, в первую очередь, диастолическую функцию ЛЖ. Одной из важнейших причин развития диастолической дисфункции у больных на гемодиализе является повышение СПВ вследствие уплотнения сосудистой стенки. Таким образом, повышение СПВ и диастолическая дисфункция ЛЖ являются независимыми предикторами смертности больных на программном гемодиализе, что подтверждает наше исследование и результаты других работ [7, 10].

Характеризуя особенности уремической кардиомиопатии у больных на программном гемодиализе, следует выделить гипертрофию миокарда левого желудочка, фиброз миокарда, диастолическую и впоследствии систолическую дисфункцию. Одним из ключевых звеньев ее патогенеза, безусловно, является жесткость артериальной стенки с последующим ускорением скорости прохождения пульсовой волны, нарушением демпфирующих свойств артерий с развитием вначале систолической и пульсовой гипертензии, грубыми нарушениями внутрисердечной гемодинамики с ухудшением перфузии миокарда. На поздних стадиях наблюдается срыв адаптационных механизмов с развитием стойкой синдиализной и интрадиализной гипотензии, грубой систолической дисфункцией ЛЖ с синдромом миокардиальной недостаточности и смертью больных. Результаты нашего исследования подтверждают сделанный другими исследователями вывод о том, что СПВ является независимым предиктором смертности у больных на программном гемодиализе [7].

Заключение

Метод оценки СПВ при помощи одного доплеровского датчика впервые применен в нашей стране у диализных пациентов. В доступной нам литературе мы не нашли цитирований о его применении в клинике за рубежом. Подобный подход определения СПВ при помощи одного доплеровского датчика успешно реализован в экспериментальных исследованиях [9], что и послужило теоретическим обоснованием нашей работы. Полученные нами результаты подтверждают эффективность и информативность относительно простого и доступного метода, что, однако, требует дальнейшей проверки в клинических исследованиях.

Выводы

1. Независимыми факторами, влияющими на СПВ у больных на программном гемодиализе, наряду с полом и возрастом, являются степень кальциноза, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, а также биохимические маркеры, отражающие нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма.
2. Повышение СПВ и диастолическая дисфункция ЛЖ являются независимыми предикторами смертности больных на программном гемодиализе.
3. Метод оценки СПВ при помощи одного доплеровского датчика является высокоинформативным, относительно простым и доступным инструментом в исследовании свойств сосудов у больных на программ-

НОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ.

Литература

1. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. РАМН. М.: Медицина 2000: 62–75.
2. Лондон Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уреемией (перевод Е. Захаровой). Нефрология и диализ 2000; 2; 3: 4–12.
3. Руководство по диализу. Ред. Даугирдас Д., Блейк П., Инг Т. 3-е изд. Пер. с англ. под ред. Денисова А.Ю. и Шилю В.Ю. Тверь: ООО «Издательство «Триада» 2003: 528–546.
4. Шилю В.Ю., Гендлин Г.Е., Перекокин А.Ю., Денисов А.Ю., Сторожак Г.И. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. Нефрология и диализ 2003; 5: 1 (приложение 1): 58–67.
5. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.-M. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. Circulation 2002; 105: 1202–1207.
6. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001 Oct; 38 (4): 938–942.
7. Blacher J., Safar M.E., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal

disease. Kidney Int 2003 May; 63 (5): 1852–1860.

8. Boutouyrie P., Laurent S., Girerd X., Benetos A., Lacolley P., Abergel E. et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25 (part 1): 651–659.

9. Hartley C.J., Taffet G.E., Michael L.H., Pham T.T., Entman M.L. Noninvasive Determination of Pulse-wave Velocity in Mice. American Journal of Physiology 1997; 273: H42–47.

10. Kosch M., Levers A., Barenbrock M. et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1663–1668.

11. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., Chowieniczuk P.J. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. Clinical Science 2002; 103: 371–377.

12. O'Rourke M.E. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995; 26: 2–9.

13. Safar M.E., London G.M. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2000 Nov; 18 (11): 1527–1535.

Мофетила микофенолат в профилактике острого отторжения почечного трансплантата и лечении хронической трансплантационной нефропатии

Е.О. Щербакова, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.Е. Круглов, С.А. Пасов, Н.Е. Будникова, С.Ю. Гулимова

Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Mycophenolate mofetil in prevention of acute renal allograft rejection and treatment of chronic allograft nephropathy

E.O. Scherbakova, E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.E. Krouglov, S.A. Passov, N.E. Boudnikova, S.Yu. Goulimova

Ключевые слова: мофетила микофенолат, трансплантация почки, острое отторжение, хроническая трансплантационная нефропатия, профилактика, лечение, побочные эффекты.

Мофетила микофенолат (ММФ) – мощный иммуносупрессивный препарат, способный снижать частоту кризов отторжения при трансплантации почки и замедлять прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Целью исследования было изучение эффективности ММФ для профилактики острого отторжения почечного трансплантата и для лечения ХТН, а также оценка побочных эффектов препарата. Группа из 47 реципиентов ренального трансплантата, принимавших 1,0–2,0 г/сут ММФ в сочетании с циклоспорином А (ЦСА) и стероидами в течение 6 месяцев после трансплантации, сравнивалась с