

Факторы, влияющие на жесткость артерий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на разных видах заместительной терапии

С.С. Бунова¹, О.А. Билевич¹, С.Б. Семченко²

¹ ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Омск

² БУЗОО «ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова», г. Омск

Factors influencing on arterial stiffness in ESRD patients on the different types of renal replacement therapy

S.S. Bunova¹, O.A. Bilevich¹, S.B. Semchenko²

¹ Omsk State Medical Academy,

² Kabanov Omsk City Clinical Hospital № 1

Ключевые слова: жесткость артерий, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, гемодиализ, трансплантация почки

Жесткость артерий является фактором сердечно-сосудистого риска. Данное исследование проведено с целью установления факторов, влияющих на жесткость артерий у больных, находящихся на гемодиализе и у реципиентов почечного трансплантата. Обследовано 75 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) (42 мужчины и 33 женщины, средний возраст 49 ± 14 лет), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) – из них 58 находились на программном гемодиализе, 17 имели функционирующий почечный трансплантат. Для оценки жесткости артерий использовался показатель скорости пульсовой волны (СПВ), рассчитанный по контурному анализу периферической пульсовой волны. При проведении корреляционного анализа в группе диализных пациентов выявлено, что данный показатель находится в отрицательной связи средней силы с индексом массы тела (ИМТ) ($r_s = -0,31$, $p = 0,02$). В группе реципиентов почечного трансплантата корреляционный анализ показал существенную связь СПВ с возрастом больных ($r_s = 0,65$; $p = 0,005$) и уровнем общего холестерина ($r_s = 0,51$; $p = 0,04$). У больных с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, отмечается увеличение показателя жесткости артерий после сеанса диализа, что связано с объемом ультрафильтрации и является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Arterial stiffness is a cardiovascular risk factor. The present research was performed in order to determine the factors influencing arterial stiffness in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. We examined 75 patients with ESRD (42 males and 33 females, age 49 ± 14 years) receiving renal replacement therapy (RRT), 58 of them were on hemodialysis, 17 had a functioning kidney transplant. The pulse wave velocity index (PWV) was used to assess arterial stiffness. It was calculated according to the contour of the peripheral pulse wave analysis. Correlation analysis in the group of dialysis patients revealed that PWV has negative correlation of medium strength with BMI ($r_s = -0.31$, $p = 0.02$). In the group of kidney transplant recipients correlation analysis showed that PWV correlated with the age of patients ($r_s = 0.65$; $p = 0.005$) and the total cholesterol level ($r_s = 0.51$; $p = 0.04$). Hemodialysis patients have increased arterial stiffness after dialysis, that was associated with the volume of ultrafiltration; stiffness is an additional factor of cardiovascular risk in these patients.

Key words: arterial stiffness, end-stage renal failure, hemodialysis, kidney transplant

Адрес для переписки: Билевич Ольга Анатольевна.

644112, г. Омск, ул. Перелета, д. 7, кафедра пропедевтики внутренних болезней ОмГМА.

E-mail: bilevich@mail.ru

Введение

За последние десятилетия существенно увеличилось количество больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Основными видами ЗПТ на сегодняшний день являются гемодиализ (ГД) и трансплантация почки (ТП) [8]. Совершенствование методов ЗПТ приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных с ТХПН, однако летальность среди этих пациентов в десятки раз выше, чем в общей популяции [7, 9]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти как диализных пациентов, так и реципиентов почечного трансплантата. В настоящее время каждый второй диализный пациент погибает от сердечно-сосудистых катастроф. Смертность после трансплантации почки ниже, чем в популяции диализных больных, однако остается повышенной по сравнению с населением в целом [2].

Важное значение в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных с ТХПН имеют патологические изменения артерий крупного и среднего калибра, приводящие к нарушению их проводниковой и демпфирующей функции [4]. Длительно существующая перегрузка давлением приводит к перестройке артерий и ускоренному формированию атеросклеротических бляшек. Кроме того, сосудистая стенка утолщается вследствие артериосклероза и медиакальциноза, что приводит к нарушению демпфирующих свойств артерий.

В рекомендациях (2013) по проблеме артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) параметры жесткости сосудистой стенки (ЖСС) включены в число факторов, серьезно влияющих на прогноз у пациентов с АГ. У больных с ТХПН выявление жесткости артерий как дополнительного фактора кардиоваскулярного риска, связанного с уремией и ЗПТ, также имеет важное прогностическое значение. До настоящего времени существует ограниченное число исследований по изучению эластических свойств артерий у пациентов, находящихся на разных видах ЗПТ, кроме того, остается недостаточно изученным факт влияния процедуры гемодиализа на свойства сосудистой стенки у диализных больных.

Цель исследования: Оценить жесткость сосудистой стенки и выявить факторы, оказывающие влияние на данный параметр у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе и после трансплантации почки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 75 больных с ТХПН (42 мужчины и 33 женщины, средний

возраст 49 ± 14 лет), получающих заместительную почечную терапию – из них 58, получавших лечение программным гемодиализом, составили первую группу больных, 17 имели функционирующий почечный трансплантат, и были отнесены ко второй группе. Пациенты наблюдались на базе БУЗОО ГКБ №1 им. Кабанова А.Н. в отделении амбулаторного диализа и в Омском областном центре трансплантации. Гемодиализ проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4-4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» Innova фирмы «Gambro» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Реципиенты почечного трансплантата получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимические показатели и проводились по общепринятым методикам на базе ГКБ №1 им. Кабанова А. Н. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Группа 1 (ГД) (n=58), Me(P ₂₅ ; P ₇₅)	Группа 2 (ТП) (n=17), Me(P ₂₅ ; P ₇₅)
Возраст, годы	58 (43; 60)	40 (27; 51)
Мужчины/ женщины*	29 (50%)/29 (50%)	13 (76%)/4(24%)
Длительность ЗПТ, мес.	40 (16; 81)	ТП 44 (23; 96) ГД+ТП** 50 (29; 117)
Длительность АГ, мес.	162 (84; 240)	132 (72; 168)
Индекс массы тела	25,2 (22,3; 29,3)	23,6 (19,7; 27,7)
Гемоглобин, г/л	105 (92; 115)	115 (104; 127)
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,6)	4,8 (4,6; 5,4)

* – Данные представлены в виде абсолютных чисел и процентного соотношения

** – Суммарная длительность видов ЗПТ

Исследование жесткости артерий осуществлялось методом контурного анализа периферической пульсовой волны, регистрируемой фотоплетизмографически с помощью прибора Pulse Trace PCA 2000. Для оценки жесткости артерий использовался показатель SI (stiffness index – индекс жесткости) (рис. 1). SI оценивает скорость пульсовой волны (СПВ) крупных артерий и рассчитывается как отношение роста пациента к времени между систолическим и диастолическими компонентами пульсовой волны (Δt). Отмечается высокая корреляция между показателем SI

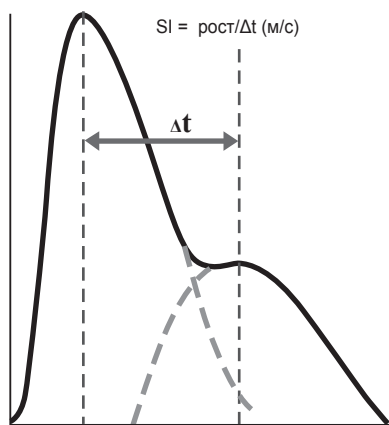


Рис. 1. Расчет скорости пульсовой волны по контурному анализу пульсовой волны.

$$SI = \text{рост пациента} / \Delta t,$$

Δt – время между пиками прямой (систолической) и отраженной (диастолической) пульсовой волны

SI является показателем жесткости крупных артерий.
Единицы измерения – м/с.

и показателем СПВкф – «золотым стандартом» измерения артериальной жесткости [14].

В процессе проведения исследования рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$) при нормальном распределении признака, медиана и квартили ($Me(P_{25}; P_{75})$) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовались параметрические методы статистической обработки данных, при неправильном – непараметрические: U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп, Z-критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых переменных. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s).

Результаты

В первую группу вошли 58 больных в возрасте от 24 до 75 лет, находящихся на хроническом гемодиализе в течение от 1 до 251 месяца. Показатель СПВ был определен у всех больных данной группы, 36 из них исследование было выполнено до и после сеанса гемодиализа. Отмечено, что значения СПВ, полученные при обследовании больных в междиализный период достоверно не отличались от показателей, определенных непосредственно перед сеансом диализа ($p = 0,2$). Распределение больных по СПВ было отличным от нормального – медиана данного показателя составила 9,3 (8,2; 10,7) м/с.

При проведении корреляционного анализа не выявлено связи между значением СПВ, возрастом больных, стажем гемодиализа, длительностью артериальной гипертензии, уровнем гемоглобина и общего холестерина. Однако выявлено, что данный по-

казатель находится в отрицательной связи средней силы с ИМТ ($r_s = -0,31; p = 0,02$).

После сеанса гемодиализа отмечалось статистически значимое увеличение значения скорости пульсовой волны (Z-критерий Вилкоксона 4,38; $p < 0,01$). Данные представлены на рисунке 2.

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая связь изменения СПВ до и после сеанса гемодиализа с объемом ультрафильтрации (УФ). Между данными показателями имела связь средней силы ($r_s = 0,4; p < 0,01$). С целью уточнения влияния объема УФ на изменение СПВ в течение сеанса ГД был выполнен корреляционный анализ с индексированным на 1 кг веса больного объемом УФ, для чего из анализа были исключены 2 пациента с крайними значениями ИМТ (соответственно 16,2 и 44,6). Проведенный анализ подтвердил выявленную ранее связь между увеличением СПВ и объемом удаленной за сеанс диализа жидкости в пересчете на 1 кг массы тела больного ($r_s = 0,3; p = 0,04$).

Во вторую группу больных вошли 17 реципиентов почечного трансплантата в возрасте от 21 до 57 лет. Срок после трансплантации почки составил от 5 до 182 месяцев. Значение СПВ у пациентов данной группы составило $9,3 \pm 2,0$ м/с.

Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между показателем СПВ в данной группе больных со стажем ЗПТ, длительностью артериальной гипертензии, уровнем гемоглобина и креатинина. Достоверная связь средней силы выявлена между СПВ и возрастом больных ($r_s = 0,65; p = 0,005$) а также уровнем общего холестерина ($r_s = 0,51; p = 0,04$).

Для проведения сравнительного анализа между группами диализных больных и реципиентов почечного трансплантата, группы были приведены в соответствие по возрасту. Результаты показали, что группы достоверно отличались по уровню сывороточного креатинина ($p < 0,001$), кальций-фосфорно-

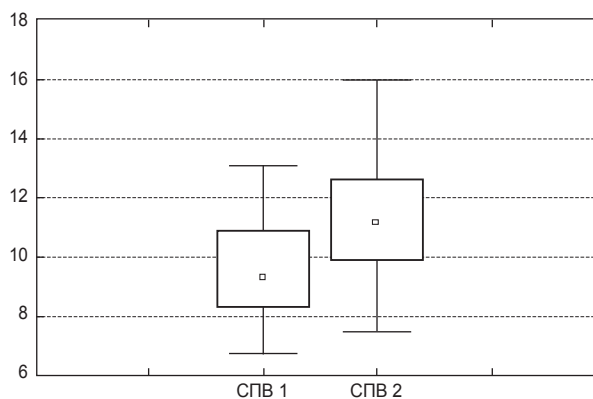


Рис. 2. Скорость пульсовой волны до и после процедуры гемодиализа.

СПВ – скорость пульсовой волны
СПВ1 – до процедуры гемодиализа,
СПВ 2 – после процедуры гемодиализа

му произведению ($p < 0,001$), уровню гемоглобина ($p = 0,04$) и общего холестерина ($p = 0,04$). Не было отличий по длительности артериальной гипертензии, стажу ЗПТ, уровню АД, альбумина. Также не оказалось различий в группах по показателю СПВ ($p = 0,9$).

Обсуждение результатов

Пациенты с ТХПН подвержены воздействию как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и многочисленных дополнительных, связанных с уремией и заместительной почечной терапией. К традиционным факторам риска, как и в общей популяции, относятся сахарный диабет, курение, хроническое воспаление и гиперлипидемия. Факторы риска, связанные с уремией и ЗПТ, включают: усиленный окислительный стресс, анемию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, а также перегрузку натрием и водой. Патологические изменения сосудистой стенки также продемонстрировали свою прогностическую ценность у пациентов с ТХПН. В настоящее время применяются различные методы исследования эластических свойств артерий – прямые визуализирующие (УЗИ, МРТ) и непрямые методики (контурный анализ пульсовой волны, плетизмография, сфигмография и др.). Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СПВкф). Установлено, что СПВкф является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией и в общей популяции в целом [11, 13, 17]. Определена связь СПВкф с возрастом, полом, величиной артериального давления (АД), уровнем холестерина, креатинина, курением, индексом массы тела (ИМТ) и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5, 12, 15]. Однако, являясь «золотым стандартом» определения жесткости сосудов, данный метод является достаточно трудоемким и дорогостоящим, требующим специального обучения медперсонала. Несомненно, в клинической и амбулаторной практике наиболее привлекательными являются неинвазивные, доступные и легко воспроизводимые методики.

В нашей работе исследование жесткости крупных артерий у пациентов с ТХПН выполнено методом контурного анализа периферической пульсовой волны. Простота и доступность данного метода позволяют широко применять его в практике, особенно для обследования популяции больных, регулярно подвергаемых различным инвазивным вмешательствам.

Ранее проведенные исследования показывают, что для больных с ТХПН характерно повышение жесткости сосудистой стенки, так как при уремии происходит ремоделирование сосудов, обусловленное утолщением, как интимы, так и меди вследствие

атеросклероза и артериосклероза [1]. Полученные нами данные также демонстрируют наличие у больных с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, и у реципиентов почечного трансплантата повышенную жесткость стенки крупных артерий, что нарушает их демпфирующую функцию и неблагоприятно сказывается на параметрах внутрисердечной гемодинамики, приводя к повышению постнагрузки на левый желудочек с развитием его гипертрофии и ухудшением перфузии миокарда. Все это приводит к диастолической и, впоследствии, систолической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и смерти больного. При этом нами установлено, что ни стаж ТХПН, ни метод ЗПТ не являются факторами, определяющими сосудистую жесткость. Также выявлено, что жесткость сосудистой стенки у диализных больных не зависит от возраста, что объясняет известные данные о том, младший возрастной диапазон диализной популяции имеет риск сердечно-сосудистой смертности, эквивалентный 75-85 летнему возрасту общей популяции [16]. Отсутствие связи жесткости артерий с длительностью артериальной гипертензии и с уровнем общего холестерина у больных, находящихся на гемодиализе, еще раз свидетельствует о том, что влиянием традиционных факторов риска нельзя в полной мере объяснить очень высокий сердечно-сосудистый риск больных с ТХПН.

В нашем исследовании было установлено, что показатель СПВ у больных на программном гемодиализе находится в отрицательной связи с ИМТ. Таким образом, полученные данные подтверждают известный факт «обратной эпидемиологии», свидетельствующий о том, что низкий ИМТ является сильным предиктором повышенного риска смертности в диализной популяции [10]. Сравнение СПВ до и после сеанса гемодиализа показало, что в течение процедуры диализа происходит увеличение СПВ и это напрямую связано с объемом удаленной за сеанс жидкости.

Как известно, объем ультрафильтрации и скорость потери массы в единицу времени в течение процедуры гемодиализа являются факторами сердечно-сосудистого риска и связаны с повышенной смертностью [6]. Очевидно, что у больных с меньшим ИМТ скорость уменьшения ОЦК в единицу времени выше, чем у больных с большим ИМТ при удалении одного и того же объема жидкости. Следовательно, можно предположить, что больные с меньшим ИМТ подвержены большему риску, связанному с удалением повышенного объема жидкости за сеанс гемодиализа и, как следствие, большему увеличению показателя СПВ после процедуры.

В отличие от группы диализных пациентов, у реципиентов почечного трансплантата факторами, влияющими на жесткость артерий, как и в общей популяции, оказались возраст и уровень общего холестерина.

Проведя сравнительный анализ изученных нами факторов сердечно-сосудистого риска и дополнительных факторов, присутствующих в группе диализных больных, мы установили, что достоверными и дополнительными факторами кардиоваскулярного риска являются увеличение скорости пульсовой волны в течение процедуры гемодиализа, а также объем удаленного за сеанс диализа ультрафильтрата.

Выводы

1. Для пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе и перенесших трансплантацию почки характерна повышенная жесткость крупных артерий вне зависимости от вида ЗПТ.

2. У диализных больных низкий ИМТ является фактором, ассоциированным с артериальной жесткостью. Для реципиентов почечного трансплантата характерна связь жесткости артерий с традиционными факторами кардиоваскулярного риска – такими как возраст и уровень общего холестерина.

3. У больных с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, отмечается увеличение показателя жесткости артерий после сеанса диализа, что связано с объемом ультрафильтрации и является дополнительным фактором кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Лондон Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией (перевод Е. Захаровой) // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. №3. С. 4-12.
2. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry [Электронный ресурс]. The ANZDATA Registry 32nd annual report 2012. – URL: http://www.anzdata.org.au/v1/annual_reports_download.html. (29.01.14).
3. 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. Vol. 105. P. 1202-1207.
4. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease // *Hypertension*. 2001. Vol. 38(4). P. 938-942.
5. DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 184-192.
6. Flythe J.E., Kimmel S.E., Brunelli S.M. Rapid Fluid Removal During Dialysis is Associated With Cardiovascular Morbidity and Mortality // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79(2). P. 250-257.
7. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32(5 Suppl. 3). P. 112-121.
8. Fresenius Medical Care Italia [Электронный ресурс]. ESRD Patients in 2012. A Global Perspective. – URL: <http://www.vision-fmc.com/I/pazienti-esrd.html> (29.01.14).

www.vision-fmc.com/I/pazienti-esrd.html (29.01.14).

9. Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis // *JAMA*. 2009. Vol. 302(16). P. 1782-1789.

10. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63(3). P. 793-808.

11. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. P. 1236-1241.

12. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2588-2605.

13. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 657-663.

14. Millasseau S.C., Guigni F.G., Kelly R.P. et al. Non-invasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse // *Hypertension*. 2000. Vol. 36. P. 952-956.

15. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M. et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis // *Clinical Science*. 2002. Vol. 103. P. 371-377.

16. Sarnak M.J., Levey A.S. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients // *Seminars in Nephrology*. 1999. Vol. 12. P. 69-76.

17. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto M. et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study // *Circ. J.* 2005. Vol. 69. P. 259-264.

Дата получения статьи: 15.02.2014
Дата принятия к печати: 18.05.2014