

© Курята А. В., Фролова Е. А., 2010

УДК: 616.61-008.6-036.1:577.115.7:616.13-004.6

А.В. КУРЯТА, Е.А. ФРОЛОВА

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ, СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2-3 СТАДИИ

A. KURYTA, I. FROLOVA

THE LIPID PROFILE, LEVEL OF ATHEROSCLEROTIC DAMAGE OF THE MAGISTRAL AND PERIPHERAL ARTERIES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE STAGE II-III

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии №1 и профпатологии, Днепропетровск

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, гломерулярное поражение почек, хроническая почечная недостаточность, атеросклеротическое поражение сосудов.

Резюме. В статті наведенні власні данні об атеросклеротичних змінах у магістральних та периферичних артеріях в залежності від ліпідного профілю при хронічній нирковій недостатності у хворих на цукровий діабет 1 типу та хронічний гломерулонефрит. Виконувалася аналіз кореляційної залежності між швидкістю клубочкової фільтрації, показниками ліпідного профілю (загальний холестерин, тригліцериди, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ) та товщиною комплексу інтима-медіа, голілково-плечевим індексом.

Summary: Here we present our data on the study of the level of atherosclerosis damage of the magistral and peripheral arteries depending on the indexes of lipid profile at pts with chronic renal failure (diabetes mellitus 1 type and chronic glomerulonephritis). The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the glomerular filtration rate, indexes of lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C) and the carotid intima-media thickness, ankle-brachial index.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что поражение сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП) представляет серьезную проблему, которая длительно недооценивалась. По результатам многочисленных популяционных и эпидемиологических исследований даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7] и значительно увеличивают риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (НОРЕ, MRFIT и др.) [5]. Именно ССО являются ведущей причиной смерти больных с ХБП. По данным Национального института США по проблемам сахарного диабета и заболеваниям почек (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases) у пациента с ХБП риск умереть от ССО в 20 раз выше, чем вероятность достигнуть терминальной стадии ХБП [4,5]. Чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые события. Так по данным исследования НОРЕ легкая дисфункция почек (креатинин плазмы 124-200 мкмоль/л)

независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением на 40% сердечно-сосудистых осложнений [1]. Прогрессирование ХБП зависит от многих факторов: артериальной гипертензии, гипоперфузии почек, дислипидемии, сахарного диабета, курения, токсического влияния лекарственных препаратов, анемии, отягощенного семейного анамнеза, ожирения, активации симпатической нервной системы, возраста и многих других. В настоящее время особое внимание уделяют одному из наиболее значимых факторов развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – дислипидемии. При тщательном обследовании пациентов с ХБП часто выявляют дислипидемию, при этом липидный профиль значительно зависит от уровня клубочковой фильтрации: на начальных стадиях ХБП наиболее часто повышен уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), однако с прогрессированием ХПН эти показатели снижаются и на первый план выходят повышение уровней триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [8]. Гипертриглицеридемия является ранним предиктором нарушения метаболизма липопротеидов и часто сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП, что ускоряет прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых событий. На фоне дислипидемии даже самые небольшие повреждения эндотелия могут стать началом прогрессирующего атеросклеротического процесса.

Фролова Евгения Александровна

тел. +38 (056) 756-95-29;

+38 (067) 779-46-23

Коварство атеросклероза связано с его многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть или же приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты [2]. В диагностике атеросклероза перед нами стоят следующие задачи: выявление атеросклеротического поражения, оценка его объема, характеристика темпов прогрессирования или регрессии, идентификация наиболее опасных (нестабильных) атеросклеротических бляшек. Все это является частью оценки общего сердечно-сосудистого риска, риска кардиоваскулярных катастроф и общего прогноза для пациента (наряду с такими факторами, как нарушенный липидный статус, сахарный диабет, артериальная гипертензия, склонность к тромбообразованию, образ жизни, вредные привычки, генетическая склонность и другие). Для оценки липидного профиля определяют общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП; последний рассчитывается по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2)\}$ в ммоль/л. $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/5)\}$ в мг/дл. При более высокой концентрации ТГ ХС ЛПНП определяется методом препаративного ультрацентрифугирования.

У больных ИБС и ее эквивалентами (периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД) ОХ должен быть < 4,5 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л. ХС ЛПВП считается отрицательным ФР. Нормы этого показателя разнятся для мужчин и женщин. У мужчин этот показатель должен быть равен или лучше превышать 1,0 ммоль/л, у женщин — 1,2 ммоль/л. Оптимальная концентрация ТГ составляет 1,7 ммоль/л.

Однако для ранней диагностики атеросклероза у пациентов с хронической болезнью почек явно недостаточно определения уровня холестерина, так как этот показатель не всегда изменяется даже при развитии сердечно-сосудистых катастроф. В метаанализе M.W.Lorenz et.al. (2007г.) было доказано, что увеличение толщины интимы-медиа в сонных артериях является сильным и надежным предиктором сосудистых событий. Толщина комплекса интимы-медиа, то есть толщина двух оболочек артериального сосуда, отображает общее течение атеросклеротического процесса и четко коррелирует с заболеваемостью и смертностью: риск инфаркта миокарда возрастает на 11% при увеличении толщины комплекса интимы-медиа на каждые 0,1 мм (нормальная толщина — от 0,6 до 0,9 мм). Поэтому параметр толщины комплекса интимы-медиа все чаще используется для контроля эффективности антисклеротической тера-

пии и средств, уменьшающих ремоделирование стенки сосуда. В последние годы эту методику используют в качестве скринингового метода для выявления ранних изменений артериальной стенки, обусловленных атеросклерозом. Многочисленные клинические исследования, проведенные с применением этой методики, свидетельствуют о высокой корреляции этого показателя с риском развития коронарных и цереброваскулярных осложнений атеросклероза. Исследование проводят в В-режиме. Толщину слоя “интима-медиа” (ТИМ) измеряют на уровне общей сонной артерии (СА) и ее бифуркации. В норме ТИМ не превышает 1,0 мм. ТИМ от 1,0 до 1,3 мм расценивают как утолщение стенки артерии, а значения этого показателя, превышающие 1,3 мм, — как ультразвуковой признак атеросклеротической бляшки. Диагноз атеросклероза считают достоверным при обнаружении утолщения стенки артерии или/и наличии фиброзной бляшки. В консенсусе по менеджменту дислипидемий Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC) 2008г. для решения проблемы диагностики субклинического атеросклероза предлагается использование оценки кальцификации и толщины интимы-медиа сонной артерии, а также определение лодыжечно-плечевого индекса [3]. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является простым, недорогим и общедоступным методом обследования и положительно коррелирует с выраженностью периферического атеросклероза (ПА) [6]. В норме систолическое артериальное давление (САД) увеличивается по мере удаления артерий от сердца и САД в области лодыжки несколько превосходит САД на плечевой артерии. Лодыжечно-плечевой индекс определяется как САД на лодыжке/САД на плечевой артерии и в норме находится в диапазоне 1.0 — 1.3, диагностическим критерием при периферическом атеросклерозе считается ЛПИ менее 0,90. Чувствительность ЛПИ для диагностики ПА составляет 97%, специфичность — 100% [6]. К сожалению, у пациентов с заболеваниями почек данные методы ранней диагностики атеросклеротических изменений сосудов применяются очень редко по сравнению с пациентами кардиологического профиля, а если и рекомендуется то чаще всего уже при наличии клинических проявлений атеросклеротического поражения (ИБС, цереброваскулярных заболеваний, периферического атеросклероза). Таким образом, назначение пациентам с ХБП, особенно при наличии ХПН и изменения липидного профиля плазмы крови, исследования ТИМ и ЛПИ может иметь дополнительные преимущества в своевременной коррекции терапии ХБП и тем самым замедлении прогрессирования атеро-

склеротического процесса, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить состояние магистральных и периферических артерий в зависимости от показателей липидного профиля у пациентов с ХПН 2-3 стадии (СКФ – 59 – 30 мл/мин х 1,73 м²).

Материалы и методы

Обследовано 25 женщин в возрасте от 20 до 60 лет (медиана 38,0 [33,0; 43,0] лет) с ХПН 2-3 стадии (гломерулярное поражение почек) без клинических признаков сердечнососудистых заболеваний. Все пациентки дали согласие на проведение исследования. Диагноз ХБП и стадию заболевания устанавливали в соответствии с Приказом МЗ Украины №593 от 02.12.2004г. СКФ составила 40 мл/мин х 1,73 м² [28,0; 55,0]. Длительность основного заболевания – 15,0 [8,0; 19,0] лет.

В исследование не включали пациенток с онкологическими заболеваниями, установленным диагнозом ИБС, мозговыми нарушениями, тромбозом в анамнезе, значимыми нарушениями ритма и гипотиреозом.

Участниц исследования разделили на 2 группы в зависимости от генеза основного заболевания (хронический гломерулонефрит – 1-я группа (13 больных) и пациентки с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 1 типа – 2-я группа (12 больных)). Контрольную группу составили 10 пациенток с ХБП без признаков ХПН, которые были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (таб.1).

Для обследования пациенток использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики. Проводили общий анализ крови, определяли уровень креатинина в сыворотке крови, выполняли расчет уровня СКФ по формуле Cockcroft-Gault, суточную протеинурию. Всем пациенткам для определения липидного профиля определяли: ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП; последний показатель определяли по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л. Содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами с помощью колориметрического теста наборов фирмы «HUMAN» (Германия), ХС-ЛПВП – иммуноферментным методом при добавлении к ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП с последующим центрифугированием преципитирующего реактива на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты «Cholesterol liquicolor Test kit - HUMAN» (Германия). У всех пациенток отмечались изменения липидного профиля: уровень ОХ (медиана и интерквартильный размах) составили 5,9 ммоль/л [4,80; 6,77], ТГ – 1,89 ммоль/л [1,71; 2,12], ХС-ЛПНП – 3,62 ммоль/л [2,70; 4,54], ХС-ЛПВП – 1,17 ммоль/л [0,92; 1,59].

Состояние магистральных и периферических артерий оценивали с помощью определения толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) на сонных артериях (УЗИ аппарат EnVisorC Philips) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) (УЗИ аппарат GE Ultrasound Vivid3).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0. Значения исследуемых показателей представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом [25; 75%]. Статистически значимые различия определяли при уровне значимости (p)<0,05. Применялись методы непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона для сравнения показателей в двух группах. Анализ связи (корреляции двух признаков)- метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных пациентов у 15 (60%) регистрировались атеросклеротические изменения: утолщение ТИМ (от 1,0 до 1,3мм) у 10 (40%) пациенток и наличие атеросклеротических бляшек (ТИМ≥1,3мм) – у 5(20%) соответственно (ТИМ в целом составила 1,0 мм [0,76; 1,3]). Двустороннее атеросклеротическое поражение выявлено у 11(44%) пациенток. В 1-й группе ТИМ составила 1,0 мм [0,7; 1,2] и регистрировалась у 7(53,84%) пациенток. Во 2-й группе ТИМ – 1,07 мм [0,83; 1,30] и отмечалась у 8(66,7%) пациенток. Таким образом, во 2-й группе атеросклеротические изменения отмечались на 19,28% (p<0,05) чаще, чем в 1-й группе. Наблюдалась отрицательная корреляционная связь между уровнем СКФ и ТИМ (r=-0,339, p=0,0458) (рис.1), и положительная корреляционная связь между уровнями ОХ, ХС-ЛПНП, ТГ и ТИМ (r=0,451, p=0,0236; r=0,4014, p=0,0466 и r=0,6167, p=0,0010 соответственно) (рис.2-4). Нами отмечена не типичная корреляционная связь между уровнем ХС-ЛПВП и ТИМ (r=0,6804, p=0,0001), что может быть связано с влиянием на процессы атерогенеза других независимых факторов у данной категории больных (женский пол, уровень гемоглобина, альбумина, курение и др.) и требует дальнейшего изучения (рис. 5).

Начальные признаки поражения периферических артерий (ЛПИ от 0,70 до 0,90) были выявлены у 12 (48%) пациенток (ЛПИ 0,91 [0,88; 1,00]). При этом наибольшая частота поражения периферических артерий отмечалась у пациенток 2-й группы: ЛПИ 0,88 [0,83; 0,88] ниже нормы выявлено у 10 (83,33%) пациенток. В 1-й группе – у 2 (15,38%) пациенток (ЛПИ 1,0 [0,92; 1,0]). Одновременное поражение магистральных и периферических артерий отмечалось у 9 (36%) больных (из них 8 пациенток 2-й группы). Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем СКФ и ЛПИ (r=0,4205, p=0,018) (рис.6) и отрицательная корреляционная связь

между длительностью заболевания и ЛПИ ($r=-0,4449$, $p=0,0258$) (рис.7). Статистически значимого коэффициента корреляции между уровнями ОХ, ХС-ЛПВП, ТГ и ЛПИ получено не было, однако отмечалась тенденция к снижению ЛПИ у пациенток с повышенными уровнями ОХ и ТГ. Полученные данные свидетельствуют о том, у пациенток с диабетической нефропатией на фоне СД 1 типа и ХПН 2-3 стадии атеросклеротические изменения носят как магистральный, так и периферический характер, а у пациенток с хроническим гломерулонефритом преобладают атеросклеротические изменения в магистральных сосудах.

Таким образом, применение в нефрологической и обычной практике определения толщины интима-медиа, лодыжечно-плечевого индекса наряду с измерением уровня липидного профиля в крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью позволит больше диагностировать больных с атеросклеротическими изменениями как магистральных так и периферических артерий, что позволит своевременно проводить коррекцию терапии и уменьшить у данной категории больных риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ХБП

Показатель	1-я группа n=13	2-я группа n=12	Группа контроля n=10
Возраст, лет	37,0 [33,0; 43,0]	38,0 [31,5; 43,5]	31,0 [21,0; 51,0]
Длительность заболевания, лет	9,0 [6,0; 18,0]	17,0 [14,0; 19,0]*	10,5 [6,0; 16,0]
ОХ, ммоль/л	5,90 [2,83;10,30]	5,90 [5,34; 6,40]	3,83 [3,54; 5,10]*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,92; 1,40]	1,29 [0,95; 1,66]*	1,1 [0,90; 1,30]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,55 [2,70; 4,86]	3,97 [3,21; 4,45]	2,52 [2,16; 3,90]*
ТГ, ммоль/л	1,87 [1,64; 2,06]	1,93 [1,70; 2,89]	1,2 [0,96; 1,55]*
ТИМ, мм	1,0 [0,7; 1,2]	1,07 [0,8; 1,3]	0,7 [0,6; 0,8]*
ЛПИ, ед	1,0 [0,92; 1,0]	0,88 [0,83; 0,88]*	1,02 [1,0; 1,2]
СКФ, мл/мин х 1,73 м ²	35,0 [28,0; 56,0]	36,1 [31,2; 57,0]	117,5 [109,0; 124,0]**

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p<0,05$),
** - достоверность различий между группами ($p<0,001$).

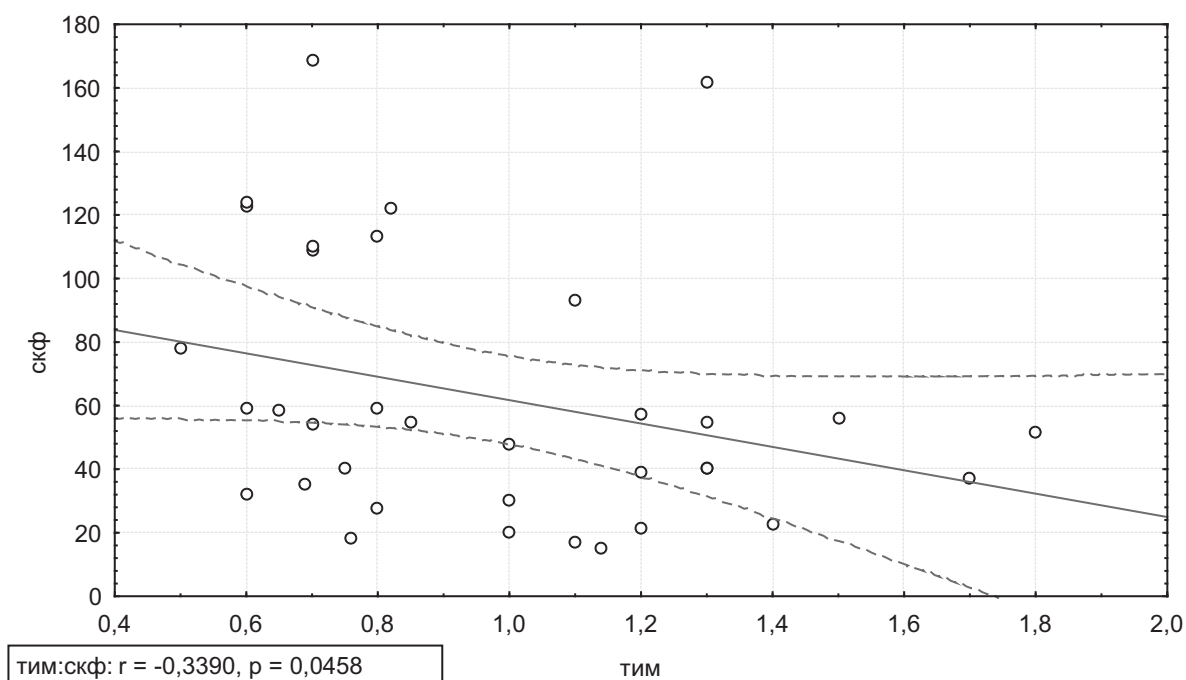


Рис.1 . Корреляционная зависимость ($p<0,05$) между уровнем СКФ и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

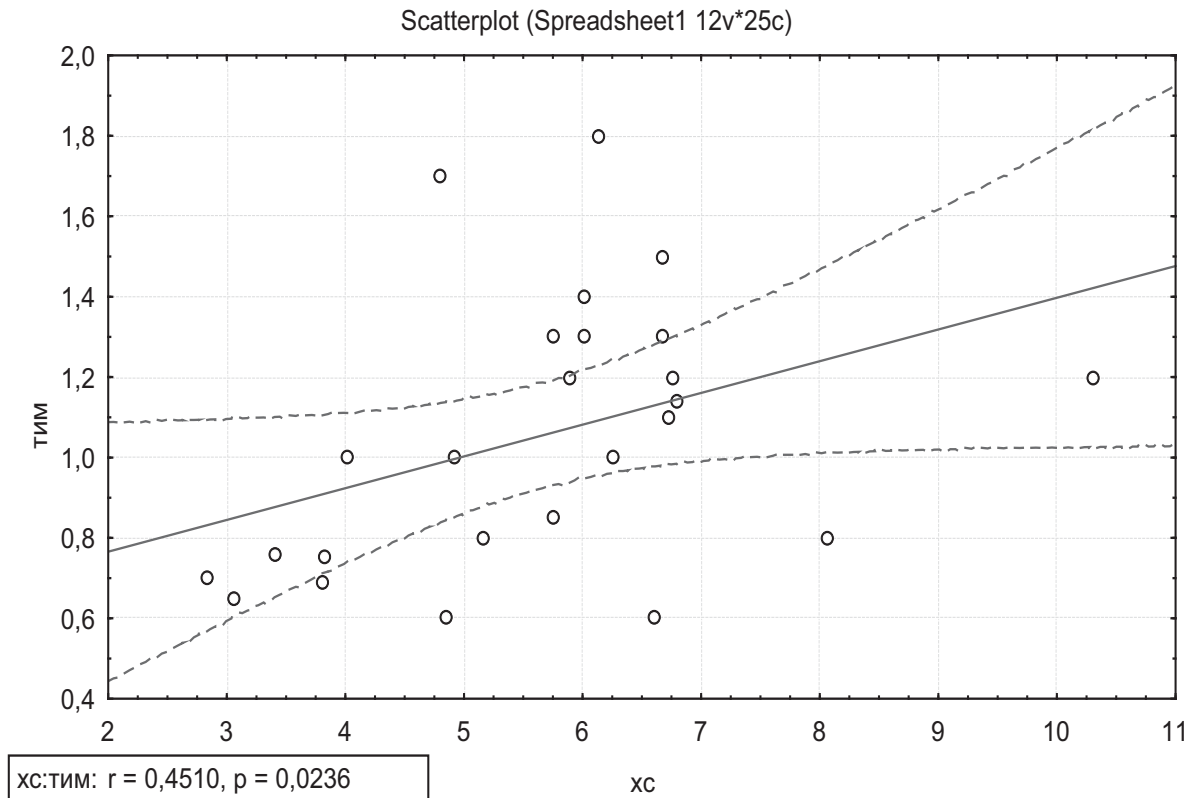


Рис.2 . Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ОХ и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

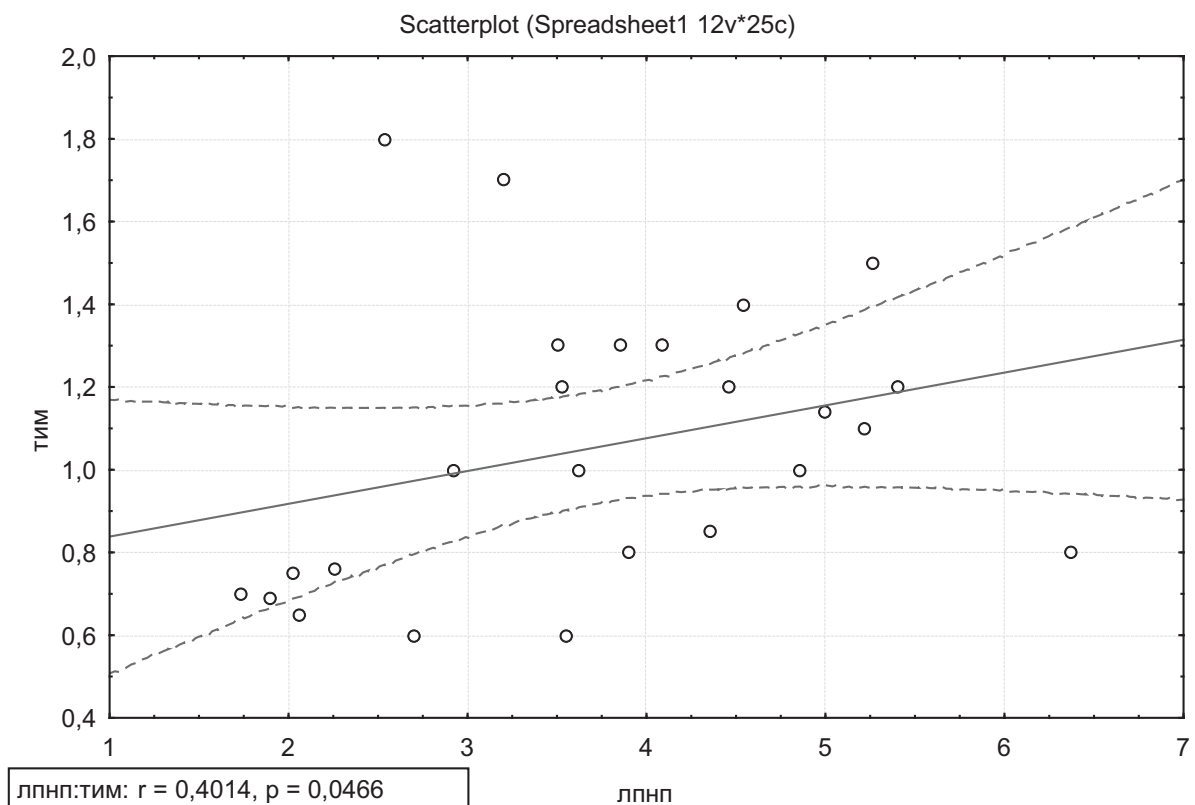


Рис.3. Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ХС-ЛПНП и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

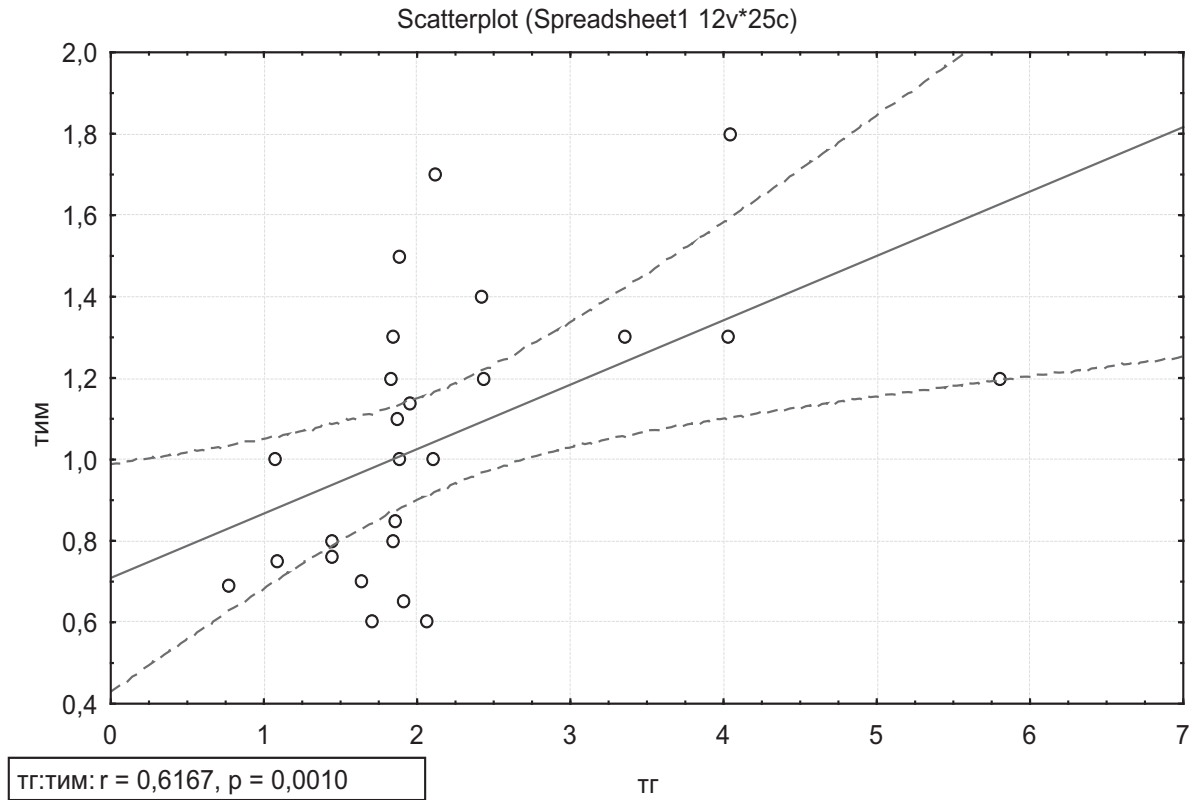


Рис.4. Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ТГ и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

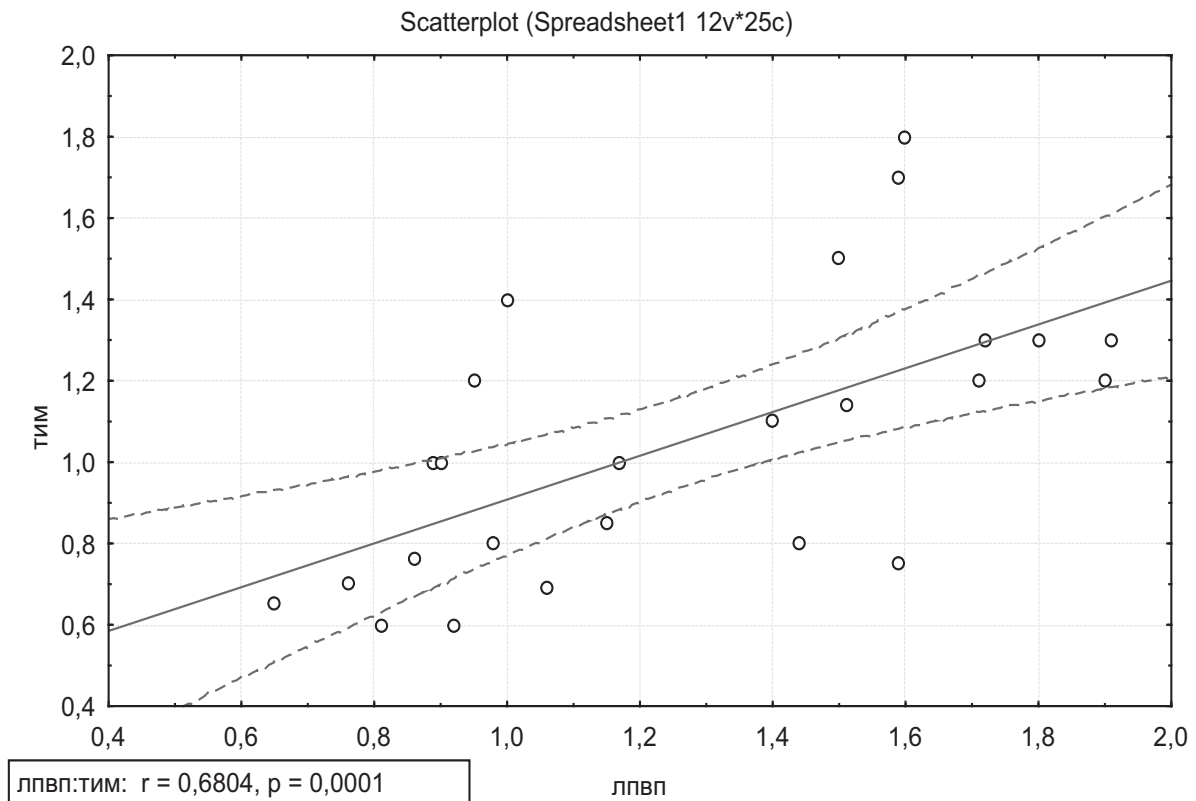


Рис.5. Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ХС-ЛПВП и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

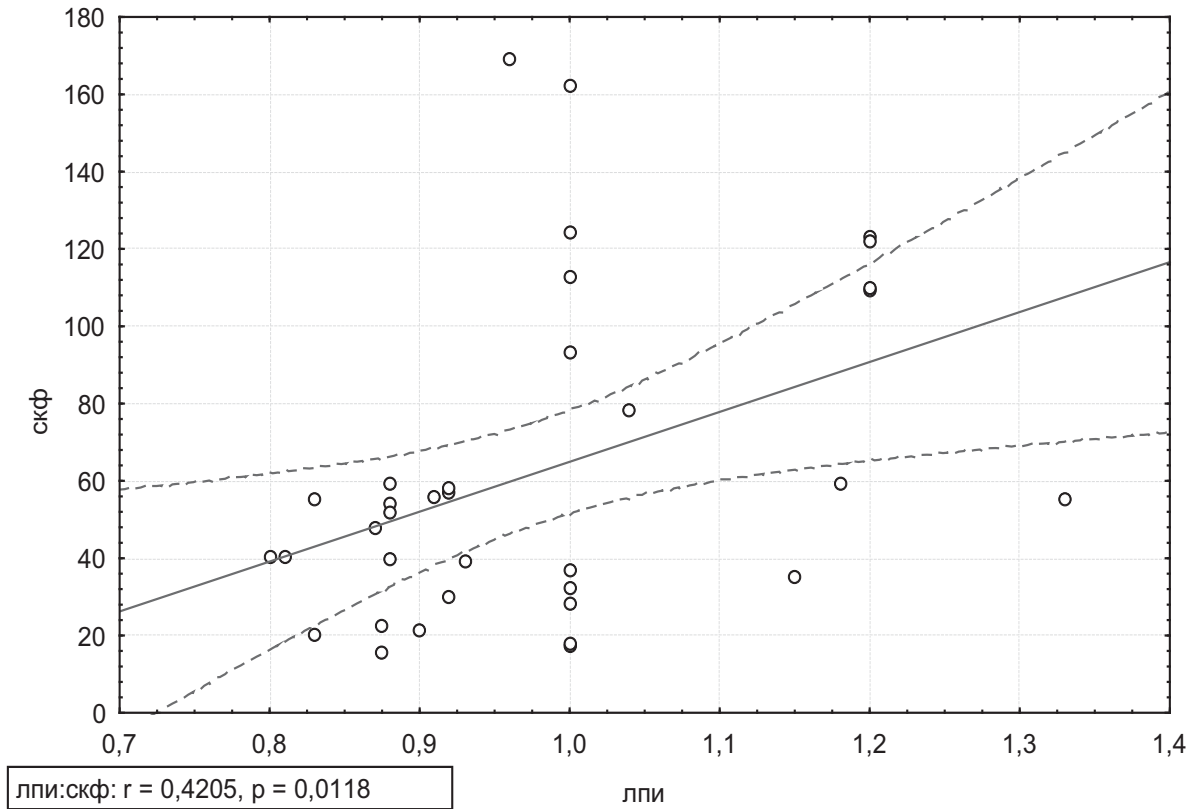


Рис.6. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між рівнем СКФ і ЛПН у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

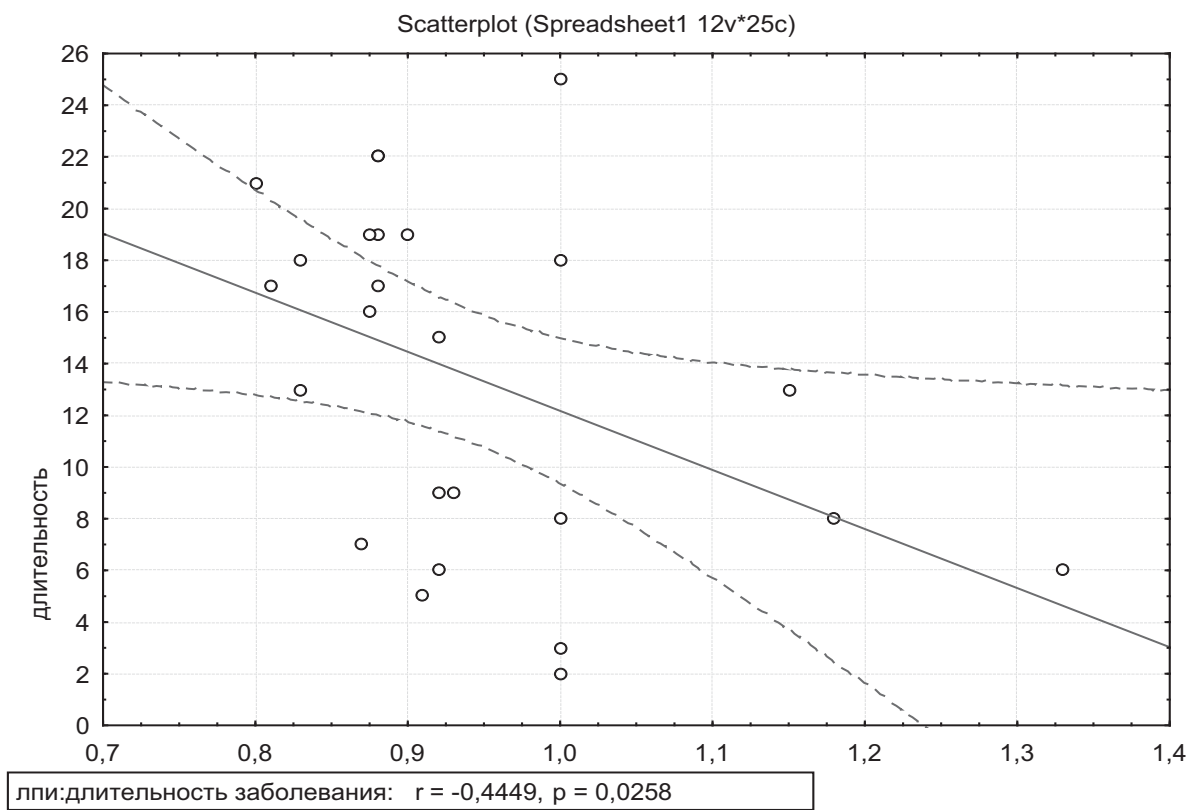


Рис.7. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між тривалістю захворювання і ЛПН у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Ф. И. Нарушение функции почек и ишемическая болезнь сердца / Ф. И. Беляков // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. – Иркутск, 2007. – С. 37-40.
2. Константинов В. О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение) / В. О. Константинов. – Санкт-Петербург : Инкарт, 2006. – 158 с.
3. Brunzell J. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology / J. Brunzell, M. Davidson, C. Furberg [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 811-822.
4. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update / D. Elsner // Nephrol Dial transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 1103-1108.
5. Johnston N. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease / N. Johnston, H. Dargie, A. Jardine // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 1080-1088.
6. McDermott M. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease / M. McDermott // J. Lab. Clin. Med. – 1999. – Vol. 133. – P. 33-40.
7. Sarnak M. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M. Sarnak, A. Leves, A. Shoolwerth [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1050-65.
8. Uusimaa P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension / P. Uusimaa, H. Tokola, A. Ylitalo [et al.] // Int.J. Cardiol. – 2004. – Vol. 97. – P. 251-256.

Надійшла до редакції 07.04.10

Прийнята до друку 13.05.10