

© Крутиков Е. С., Холодов Д. А., Всеволожская Л. Д., Усаченко И. Е., 2011

УДК: 616.61-008.64+616-002+616-08

**КРУТИКОВ Е. С., ХОЛОДОВ Д. А., ВСЕВОЛОЖСКАЯ Л. Д., УСАЧЕНКО И. Е.
СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ*****KRUTIKOV E. S., HOLODOV D. A., VSEVOLOZSKAYA L. D., USACHENKO I. E.
CHRONIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN DIALYSIS
PATIENTS***

Кафедра внутренней медицины № 2 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского»; Отделение интенсивной нефрологии и диализа КРУ «Клиническая Больница имени Н.А.Семашко», г. Симферополь

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, воспаление, кардиоваскулярные осложнения.

Резюме. Було проведено обстеження 30 хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, що знаходяться на гемодіалізі. Виявлена висока активність запального процесу у діалізних хворих, що пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції та ураженням міокарду. Доведено, що хронічне запалення взаємопов'язано з тяжкістю анемічного синдрому, що веде до ремоделювання міокарду та погіршення ішемічної хвороби серця в популяції діалізних пацієнтів.

Summary. We investigated 30 patients with terminal stage of chronic kidneys disease who are treated by hemodialysis. We revealed high activity of inflammatory process which concerned with endothelium dysfunctions and myocardium injury. It is proven that chronic inflammatory process associated with anemic syndrome leads to remodeling of myocardium and worsening of ischemic heart disease in dialysis patients.

В последнее время специалисты-нефрологи все больше внимания уделяют синдрому хронического воспаления (СХВ), развивающемуся у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе [1, 8, 9]. В развитии СХВ у диализных пациентов играют многие факторы, среди которых выделяют уремические токсины, биосовместимость мембран, диализата, инфекции и др. СХВ значительно усугубляет качество жизни диализных больных и, как показывают недавно проведенные исследования, даже влияет на прогноз [10, 11]. Известно, например, что СХВ тесно связан с прогрессированием атеросклероза, поскольку размер атеросклеротических бляшек у больных почечной недостаточностью коррелирует с концентрацией в крови острофазовых белков [5, 7, 11]. При морфологическом исследовании атеросклеротически пораженных сосудов у диализных больных находят инфильтрацию стенок клетками воспаления (моноцитами, лимфоцитами). Обнаружена взаимосвязь между активностью СХВ и степенью выраженности окислительного стресса у больных на гемодиализе [4].

В своих исследованиях мы решили продолжить исследование патогенеза СХВ и его роли в развитии кардио-васкулярных осложнений у больных, получающих заместительную терапию гемодиализом.

Цель работы - исследование взаимосвязи активности хронического воспаления с маркерами развития кардиоваскулярной патологии у больных, находящихся на программном гемодиализе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях отделения интенсивной нефрологии и диализа было обследовано 30 больных с ХБП V стадии, пролонгированной гемодиализом. Средний возраст больных составил $41,6 \pm 4,5$ лет. В группе обследованных было 18 мужчин и 12 женщин. Все пациенты получали сеансы хронического гемодиализа 3 раза в неделю, длительность сеанса составляла 4-5 часов. Диализ проводился на аппаратах «искусственная почка» АК-95 (Швеция) и «TINA» (США) с использованием бикарбонатного буфера. Использовался диализатор GFS-16, мембрана - гемофан фирмы «Gambro» (Швеция). Контрольная группа состояла из 22 практически здоровых лиц, соотносимых по полу и возрасту с обследуемыми больными.

Всем обследуемым больным и лицам контрольной группы выполнялись стандартные лабораторные методы обследования. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений проводили суточное мониторирование АД и ЭКГ

Крутиков Евгений Сергеевич
Тел (050) 275-39-00
e-mail: nephrostar@yandex.ru

(аппарат CardioTens-01) и стандартное ЭхоКГ исследование (аппарат Acuson-128 XP).

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) проводили количественное определение С-реактивного белка (С-РБ) и содержание тропонина-I (ТнI) в сыворотке крови. Использовались тест-системы ELISA KIT производства Diagnostic Automation INC (США). Также определяли в сыворотке концентрацию фактора некроза опухоли (ФНО- α) и уровень интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), использовались тест-системы производства ООО «Цитокин» (Россия). Оценку степени эндотелиальной дисфункции проводили на основании исследования активности фактора Виллебрандта (реагент НПО РЕНАМ (Россия)).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 5,0 и MedStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании было отмечено, что у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, высокая активность воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Об этом свидетельствовал достоверно высокий уровень С-РБ и содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ФНО- α) в сыворотке больных.

Таблица 1

Иммунологические показатели, характеризующие активность воспаления у больных на гемодиализе

Показатель	Контроль n=22	Больные на гемодиализе n=30
С-РБ (мкг/мл)	19,79 \pm 3,8	58,14 \pm 8,9*
ИЛ-1 α (пкг/мл)	347,97 \pm 25,9	881,7 \pm 64,7*
ФНО- α (пг/мл)	2,31 \pm 0,37	15,07 \pm 4,02*

* ($p < 0,01$) достоверность различий показателей больных относительно контроля

Проводя дальнейшие исследования, было обнаружено, что у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе имеются признаки развития дисфункции эндотелия. На это указывал высокий уровень фактора Виллебрандта – плазменного гликопротеина, обеспечивающего взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосуда. Фактор Виллебрандта синтезируется в эндотелиальных клетках сосудов и мегакариоцитах, и его повышение в крови рассматривается как маркер, характеризующий эндотелиальную дисфункцию при развивающихся васкулопатиях. Так, у больных, находящихся на программном гемодиализе, было обнаружено достоверное увеличение активности фактора Виллебрандта в крови, по сравнению с контрольной группой. В контроле уровень фактора Виллебрандта составлял 87,5 \pm 2,3%, а у диализных больных 147,2 \pm 6,2% ($p < 0,01$). При этом данный показатель имел прямую корреляционную взаимосвязь с активностью воспаления (рис. 1). Коэффициент парной корреляции между показателями активности фактора Виллебрандта у больных на гемодиализе и уровнем С-РБ составлял $r = 0,36$.

Для дальнейшей оценки роли СХВ в развитии и прогрессировании поражения сердечно-сосудистой системы нами было проведено исследование уровня ТнI и его взаимосвязи с С-РБ. Известно, что ТнI, является маркером, позволя-

ющим диагностировать повреждение миокарда при различных заболеваниях [2]. У диализных больных содержание ТнI в крови было достоверно выше - 1,92 \pm 0,12 в сравнении с контролем - 0,79 \pm 0,025 нг/мл ($p < 0,01$), взаимосвязь активности СХВ и уровня ТнI была достаточно высокой. Коэффициент парной корреляции между содержанием ТнI и С-РБ в сыворотке крови у диализных больных составил $r = 0,51$ (рис. 2).

Таким образом, хронический системный воспалительный процесс, сопутствующий длительной гемодиализной терапии у больных с терминальной почечной недостаточностью, способствует повреждению миокарда и развитию васкулопатий.

Изучая и анализируя данные Холтеровского мониторирования динамики АД, ЭКГ и данных ЭхоКГ, какой-либо достоверной взаимосвязи между этими показателями и активностью СХВ выявлено не было. Однако исследования показали, что воспалительный процесс имеет достаточно тесную взаимосвязь с анемическим синдромом - практически постоянным спутником больных, получающих сеансы программного гемодиализа. Так, отмечается обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем С-РБ и количеством гемоглобина у диализных пациентов, при этом коэффициент корреляции составлял $r = -0,33$ (рис. 3).

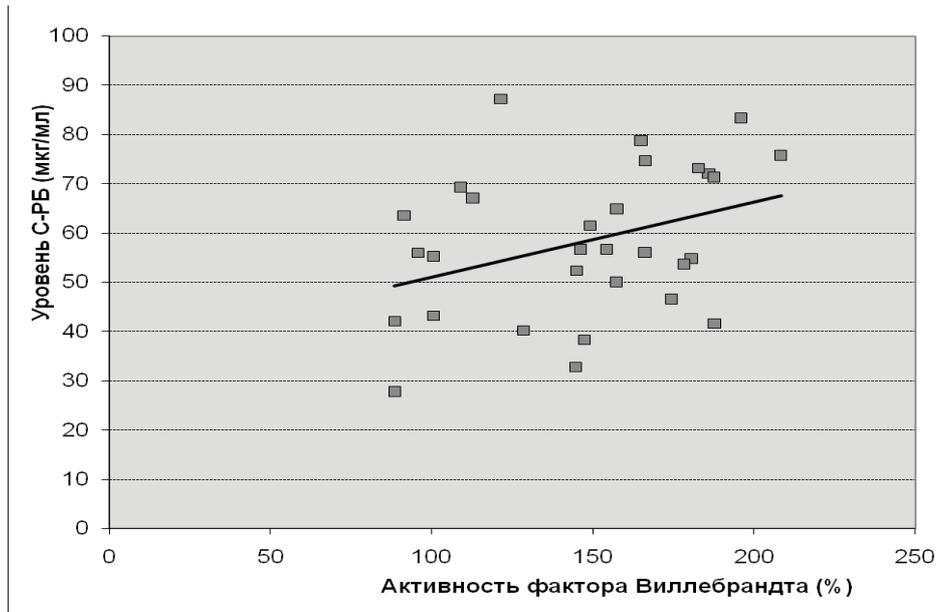


Рис. 1. Взаимосвязь уровня С-РБ с активностью фактора Виллебрандта у больных на гемодиализе.

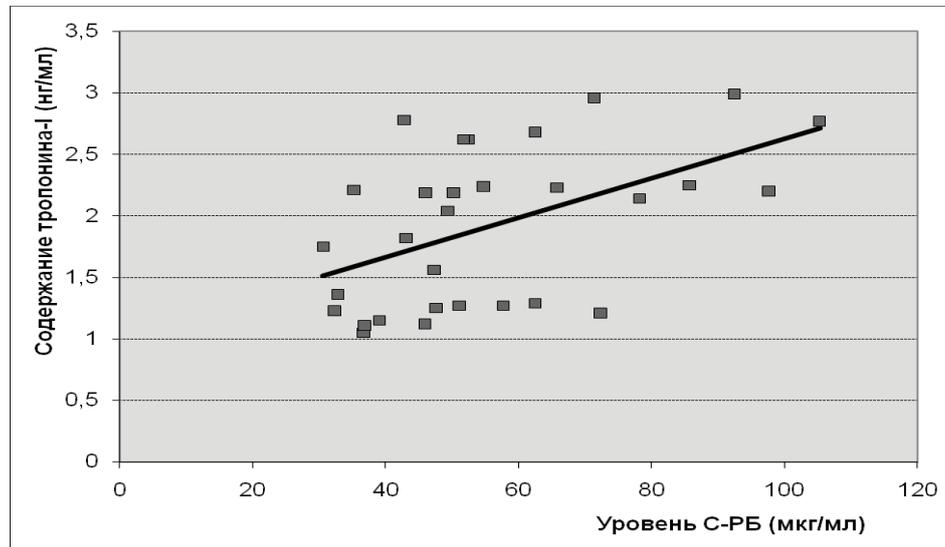


Рис. 2. Взаимосвязь уровня С-РБ и Тропонина-I в сыворотке у больных на программном гемодиализе.

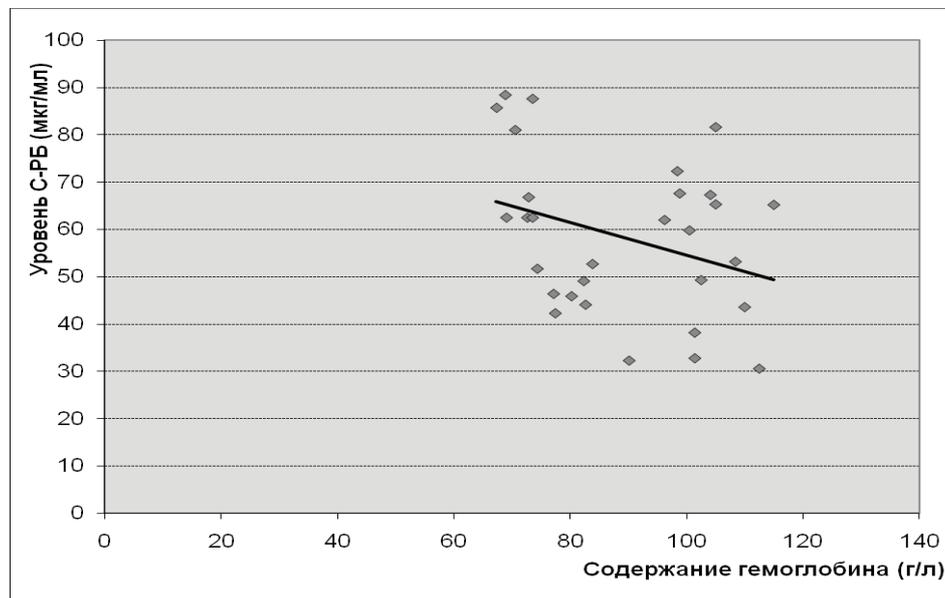


Рис. 3. Взаимосвязь уровня С-РБ и гемоглобина у больных на программном гемодиализе.

ЛИТЕРАТУРА

Как показывают данные современной литературы, посвященной проблемам лечения диализных больных на гемодиализе, анемия у таких пациентов очень тесно взаимосвязана с патологией миокарда и ишемической болезнью сердца [3, 4, 6]. Нами был проведен анализ параметров гемоглобина у обследованных больных с данными Холтеровского мониторирования ЭКГ и данными ЭхоКГ. В группе больных коэффициент парной корреляции между уровнем гемоглобина и количеством ишемических приступов имел обратную взаимосвязь и составлял $r = -0,52$. По результатам ЭхоКГ обнаружено, что масса миокарда левого желудочка сердца у диализных больных также имела обратную корреляционную взаимосвязь с показателем гемоглобина на уровне $r = -0,51$.

Таким образом, высокая степень активности СХВ у больных на гемодиализе способствует развитию и прогрессированию кардиоваскулярных осложнений. Прослеживается достоверная взаимосвязь воспаления с развитием дисфункции эндотелия и повреждением миокарда. СХВ, по всей вероятности, играет роль в развитии анемии у диализных больных, которая согласно проведенным исследованиям ведет к прогрессированию ремоделирования миокарда и усугублению ишемической болезни сердца. Поэтому лечение и профилактику кардио-васкулярных осложнений у больных, находящихся на программном гемодиализе, необходимо проводить одновременно с коррекцией СХВ.

ВЫВОДЫ

1. У больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на заместительной терапии гемодиализом, обнаруживаются признаки высокой активности воспалительного процесса, сопутствующего длительному лечению данных больных.
2. Активность воспалительного процесса у диализных больных тесно связана с уровнем фактора Виллебранда и содержанием кардиального тропонина-I, которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции и повреждения миокарда соответственно.
3. Хроническое воспаление взаимосвязано с тяжестью анемического синдрома, ведущего в свою очередь к ремоделированию миокарда и усугублению ишемической болезни сердца в популяции диализных пациентов.

1. Бикбов Б. Т. Анализ выживаемости и факторов риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе : автор. ... канд. мед. наук : 14.00.41 / Б. Т. Бикбов. – М., 2004. – 27 с.
2. Кочарян Л. Л. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / Л. Л. Кочарян, Э. А. Галоян, А. С. Сисакян [и др.] // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 149-152.
3. Назаренко Е. А. Исследование гемодинамических показателей и влияния гемодиализа на функциональное состояние миокарда у больных с ХПН / Е. А. Назаренко, В. А. Синозерская // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 391-394.
4. Саенко Ю. В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечнососудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение I) / Ю. В. Саенко, А. М. Шутов // Нефрология и диализ. - 2004. - Т. 6, № 1. - С. 47-53.
5. Томилина Н. А. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н. А. Томилина, Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов. [и др.] // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 1. - С. 15-24.
6. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of cardiovascular risk Factors in maintenance dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh // Kidney International. -2003. - V. 63. - P. 793-808.
7. Kato A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients / A. Kato, M. Odamaki, T. Takita [et al.] // Kidney Int. - 2003. - V. 61. - P. 1143-1152.
8. Menon V. Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // American Journal of Kidney Disease. - 2003. - V. 42, N 1. - P. 44-52.
9. Spittle M. A. Oxidative stress and inflammation in dialysis patients / M. A. Spittle, N. A. Hoenich, G. I. Handelman // American Journal of Kidney Disease. - 2001. - V. 38. - P. 1408-1413.
10. Wanner C. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmerman, S. Schwedler // Kidney International. - 2002. - V. 61, (Suppl.80). - P. 99-102.
11. Yeun J. Y. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun, R. A. Levine, V. Mantadilok [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - V. 35. - P. 469-476.

Надійшла до редакції 17.12.10

Прийнята до друку 24.12.11