

УДК: 616.61 – 036.12 – 056.5 – 008.9:616.1

Дисліпідемія, як фактор прискореного розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок V ст.

*Т.С. Оспанова, Н.Я. Котулевич***Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, програмний гемодіаліз, ліпіди, дисліпідемія, статини.

Ураження серцево-судинної системи при хронічній хворобі нирок (ХХН), у тому числі у хворих, які лікуються гемодіалізом і яким виконана трансплантація нирки, різноманітні. Вони виявляються з високою частотою і істотно впливають на прогноз. Структуру серцево-судинної патології при ХХН V ст. визначають: артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС) і кардіоміопатія [1]. Саме ці три захворювання є причиною гострих судинних катастроф (гострий інфаркт міокарду, аритмії, порушення мозкового кровообігу) або розвитку застійної серцевої недостатності, які призводять до смерті хворих [2, 3, 4]. Епідеміологічні дослідження свідчать про значне підвищення частоти ІХС у пацієнтів на ХХН V ст. Причину прискореного атерогенезу у хворих, які лікуються гемодіалізом, частіше за все пов'язують з тим, що при хронічній нирковій недостатності одночасно присутня більшість факторів ризику, які асоціюються з розвитком атеросклерозу: АГ, дисліпопротеїдемія (ДЛП), гіперінсулінемія, гіперпаратиреоїдизм. Багато дослідників вважають, що у хворих на гемодіалізі дисліпопротеїдемія посідає одне з провідних місць у формуванні структури серцево-судинної патології [1, 5].

На сьогоднішній день численними дослідженнями підтверджено роль дисліпопротеїдемії в розвитку і прогресуванні атеросклеротичних процесів в організмі хворих на ХХН V ст. Не викликає сумнівів і факт прискореного розвитку ІХС, артеріальної гіпертензії та кардіоміопатії у пацієнтів з ХХН V ст., а також істотний внесок ендотеліальної дисфункції в артеріальну гіпертензію при безпосередній участі атерогенно модифікованих ліпопротеїдів (ЛП) низької щільності [6, 7]. Залишається не до кінця вивченою роль ЛП(а) у розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ), хоча більшість дослідників розцінює підвищені значення ЛП(а) у крові пацієнтів на ХХН V ст. як незалежний фактор ризику серцево-судинних ускладнень. Деякими авторами відзначений «парадоксальний зв'язок» між низькими концентраціями загального холестерину і летальністю в популяції хворих на ХХН V ст. Проте, не зважаючи на численну кількість досліджень, присвячених значенню ДЛП в прискореному розвитку атерогенезу, на сьогоднішній момент немає чіткого розуміння механізмів її впливу на темпи розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок V ст. Саме тому питання про доцільність корекції порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ХХН V ст. і до теперішнього часу залишається відкритим.

Метою нашого дослідження було вивчення порушень ліпідного обміну і оцінки їх атерогенності та **встановити критерії оцінки тяжкості перебігу ХХН V стадії.**

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 112 пацієнтів з хронічною хворобою нирок V ст., серед яких було 56 % чоловіків і 44 % жінок у середньому віці $41,1 \pm 3,3$ роки. Контрольну групу склали 15 здорових осіб, які за статтю та віком відповідали групі обстежених пацієнтів. Всі хворі перебували на лікуванні у відділенні хронічного гемодіалізу Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології. Хронічний гломерулонефрит (ХГН) був найчастішою причиною розвитку ХХН V ст. Всім хворим проводили бікарбонатний ГД на апаратурі „Fresenius 4008S” через постійний судинний доступ у вигляді артеріовенозної фістули. Діалізний час у середньому склав $11,73 \pm 0,3$ години на тиждень, а середній діалізний вік - $30,4 \pm 3,2$ місяці. Надана доза діалізу по КТ/

Вуг складала $1,18 \pm 0,2$, а міждіалізна надбавка ваги $2,7 \pm 0,1$ кг, що свідчило про адекватний діаліз.

Усім хворим проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження, що включає дослідження клінічного аналізу крові і сечі, визначення добової протеїнурії, креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), загального білка, ліпідного спектру крові, електролітів сироватки крові, КЛС, проводилося ультразвукове і рентгенологічне дослідження внутрішніх органів. Стан ліпідного обміну оцінювали за наступними показниками: загальні ліпіди (ЗЛ), β -ліпопротеїди (β -ЛП), загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ЛП низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ЛП дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), апопротеїн А1 (апо-А1), апопротеїн В (апо-В); крім цього були розраховано 4 коефіцієнти атерогенності (апо-В/апо-А1, ХС ЛПНЩ+ХС ЛПДНЩ/ХС ЛПВЩ, зхс-хс лпвщ/ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ/ХС ЛВЩ) і один антиатерогенний коефіцієнт (ХС ЛПВЩ/зхс-хс лпвщ).

Результати дослідження та їх обговорення.

Найшвидші темпи розвитку ХХН відзначені у пацієнтів з уродженими аномаліями розвитку нирок і сечовивідних шляхів, та у хворих на цукровий діабет. Тривалість перебігу ХГН до розвитку термінальної стадії ХХН коливалася у різних пацієнтів від 5 до 30 років. Причому було відзначено, що у пацієнтів, у яких було діагностовано підвищення артеріального тиску, темпи прогресування ХХН були значно вищими. У 11 пацієнтів в анамнезі були серцево-судинні ускладнення, зокрема у інсульт визначався у 7 хворих, інфаркт міокард - у 1, тромбоз судин кінцівок - у 3.

Артеріальна гіпертензія різного ступеня вираженості спостерігалася у 108 пацієнтів (96,4 %), причому середній систолічний артеріальний тиск складав $176,5 \pm 5,1$ мм рт. ст., середній діастолічний артеріальний тиск складав $111 \pm 4,6$ мм рт. ст. Крім того, у всіх пацієнтів виявлена анемія (середній рівень гемоглобіну - $79,8 \pm 4,01$ г/л).

За індивідуальним аналізом результатів дослідження ліпідного метаболізму у пацієнтів з ХХН V ст. нами була відзначена наявність різних типів дисліпідемій лише у 61 пацієнта (54%), тоді як у 51 пацієнта (46%) не були виявлені зміни концентрацій загального холестерину і фракцій ЛПНЩ. Необхідно відзначити, що у даної категорії пацієнтів на фоні нормальних концентрацій атерогенних фракцій ЛП були виявлені зміни в них вмісту апопротеїнів і ЛПВЩ.

Нами було виявлено достовірне підвищення концентрації β -ЛП ($3,1 \pm 0,14$ г/л, $p < 0,01$) порівняно з контрольною групою і нормальні значення ЗЛ.

Концентрації ЗХС були вищими за контрольні показники у 34 пацієнтів. Причому у 4 пацієнтів ці значення перевищували 10 ммоль/л. Середні значення в групі обстежених пацієнтів були наступними: ЗХС - $5,91 \pm 0,22$ ммоль/л, ХС ЛНЩ - $4,02 \pm 0,2$ ммоль/л. Ці значення є підвищеними по відношенню до контрольних ($P > 0,05$). Рівень ТГ у 35 пацієнтів перевищував 1,9 ммоль/л, що було достовірною відмінністю від контрольних показників. Проте в цілому по групі обстежених пацієнтів середні концентрації ТГ не відрізнялися від контрольних показників ($1,43 \pm 0,14$ ммоль/л). В цілому по групі хворих на ХХН V ст. концентрація хс лпднщ ($0,71 \pm 0,09$ ммоль/л) статистично не відрізнялися від середніх значень контрольної групи. Підвищення вмісту холестерину ЛПНЩ ($4,02 \pm 0,2$ ммоль/л) носить характер тенденції в порівнянні з особами контрольної групи.

Гіпоальфахолестерінемія (достовірне зниження концентрації холестерину ЛВЩ) виявлена у 86 пацієнтів. Середні значення цього показника достовірно відрізнялися від контрольних, і складали $1,02 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Вміст апопротеїну А-1 в плазмі крові пацієнтів на ХХН V стадії коливався в межах від 103 до 261 мг/дл. Середні значення по групі склали $180,22 \pm 6,22$ мг/дл. Така середня концентрація є підвищеною по відношенню до контрольних показників ($151,84 \pm 8,76$ мг/дл) ($p < 0,01$). Нами було відзначено, що низькі концентрації апопротеїну А-1 у 18 пацієнтів (з 22-х) поєднувалися з нормальними або навіть підвищеними значеннями ХСЛПВЩ, а високі значення апо-А1, як правило, супроводжували гіпоальфахолестерінемію. Ці дані переконливо свідчать про глибоку якісну трансформацію антиатерогенної фракції ХСЛПВЩ.

Середні значення концентрації апопротеїну В у пацієнтів з ХХН V ст. не відрізнялися від контрольних показників. Цікавим представляється той факт, що у 27 пацієнтів відзначені достовірно низькі концентрації апо-В (нижче 86 мг/дл) і, як правило, вони супроводжували нормоліпопротеїдемію. У 7-ми пацієнтів нами виявлені максимально високі показники концентрації апо-В - вище 170 мг/дл, причому у 4-х пацієнтів такі значення поєднувалися з гіперліпопротеїдемією (ГЛП) IV типу, у 2 пацієнтів - з нормоліпопротеїдемією і ще у 1 хворого - з ГЛП ІІа типу.

Серед отриманих розрахунковим методом коефіцієнтів, які свідчать про ступінь вираженості атеросклеротичних процесів в організмі хворих на ХХН V ст., три показники достовірно змінено в порівнянні з контролем. Середні значення антиатерогенного коефіцієнта ХС ЛПВЩ/зхс - хс лпвщ у хворих на ХХН V ст. достовірно нижче за аналогічні показники контрольної групи. Два інші індекси атерогенності (ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і апо-В/апо-А1) вище за контрольні значення і це підвищення має характер достовірної різниці ($p < 0,01$). На наш погляд, використання цих трьох показників дозволяє максимально всебічно оцінити

всю глибину порушень ліпідного обміну. Так, індекс ХС ЛПВЩ/зхс-хс лпвщ свідчить про антиатеросклеротичні ресурси організму; коефіцієнт апо-В/апо-А1 дозволить визначити співвідношення апопротеїнів, що входять до складу як атерогенних, так і антиатерогенних ліпопротеїдів, що в свою чергу свідчитиме про наявність або відсутність якісної трансформації ЛП. А індекс ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ дозволить достовірно оцінити ступінь вираженості атеросклеротичних процесів, що виникають в організмі пацієнтів з ХХН.

Група хворих (27 пацієнтів) одержували терапію препаратом аторвастатину кальцію в добовій дозі 10 мг протягом 8 тижнів. У цю групу пацієнтів увійшли 11 хворих з ГЛП Іа типу, 9 пацієнтів з ГЛП ІV типу, 6 пацієнтів з нормоліпопротеїдемією і 1 пацієнт, у якого була діагностована ГЛП ІІб типу. Після закінчення прийому аторвастатину концентрація загальних ліпідів в сироватці крові достовірно ($t=3,06$) знизилася в середньому по групі на 17,6 %. Концентрація β -ліпопротеїдів достовірно ($t=3,34$) знизилася після прийому аторвастатину майже на 30 %.

Концентрація ЗХС до початку прийому аторвастатину складала $7,06 \pm 0,3$ ммоль/л. Причому у пацієнтів з ГЛП Іа і ІІб типів концентрація ЗХС становила від 7,3 до 11,5 ммоль/л. І саме у цих пацієнтів на фоні прийому аторвастатину відбулося найзначущіше зниження концентрацій загального холестерину: в середньому на 48,6 %. У пацієнтів із первинно невисокими концентраціями ЗХС (ГЛП ІV типу і нормоліпопротеїдемія) зниження ЗХС було менш значним або не достовірним. В середньому по групі концентрація ЗХС знизилася на 27,6 %.

Вміст тригліцеридів плазми крові в середньому знизився на 10 %. Проте це зниження не мало характеру достовірної різниці.

Концентрація хс лпнщ в середньому знизилася на 40,3 %, складаючи після лікування $3,06 \pm 0,25$ ммоль/л. Найбільші темпи динаміки зниження хс лпнщ відзначені у пацієнтів з ГЛП Іа і ІІб типів. Враховуючи потужний прямий кореляційний зв'язок між ЗХС і хс лпнщ ($r=0,96$) можна дійти висновку, що зниження концентрації загального холестерину відбувається в першу чергу за рахунок фракції ліпопротеїдів низької щільності. Вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності в плазмі крові дещо знизився (до 0,76 ммоль/л), що складає 11 %. Але також як і концентрація ТГ, динаміка хс лпднщ не була достовірною ($t=1,04$).

Вміст в плазмі крові антиатерогенної фракції ЛПВП складав до початку прийому аторвастатину $1,06 \pm 0,06$ ммоль/л, а після закінчення - $1,32 \pm 0,08$ ммоль/л. Через 8 тижнів відзначили, що у 20 пацієнтів відбулися процеси перерозподілу холестерину від фракцій ліпопротеїдів низької щільності до антиатерогенної фракції ЛВЩ. Переконливим свідомством тому було збільшення середніх концентрацій хс лпвщ на 19,6 %, що є достовірною відмінністю ($t=2,63$). Якнайменша динаміка ЛПВЩ відзначена у пацієнтів з ГЛП ІV типу. У 5 хворих з даним типом ГЛП концентрація хс лпвщ або зовсім не мінялася, або змінювалася недостовірно як у бік збільшення, так і у бік зменшення. Ще у 2 пацієнтів з нормоліпопротеїдемією відзначена аналогічна картина.

Таким чином, звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів із спочатку невисокими значеннями ЗХС, зміни концентрації хс лпвщ у відповідь на терапію аторвастатином незначні або відсутні.

Концентрація основного структурного білка ліпопротеїдів високої щільності апо-А1 достовірно не змінювалася. Враховуючи, що незмінена концентрація апо-А1 супроводжує достовірно збільшені значення ХС ЛПВЩ, то можна припустити, що якісна трансформація ЛПВЩ, яка відбувалася до початку терапії аторвастатином, зазнавала зворотнього розвитку. Достовірних змін концентрації основного структурного білка ліпопротеїдів низької щільності апо-В до і після лікування аторвастатином також виявлено не було.

Доведено, що концентрація основного структурного білка ліпопротеїдів високої щільності апо-А1 достовірно не змінювалася. Враховуючи, що незмінена концентрація апо-А1 супроводжує достовірно збільшені значення ХС ЛПВЩ, то можна припустити, що якісна трансформація ЛПВЩ, яка відбувалася до початку терапії аторвастатином, зазнавала зворотнього розвитку.

Достовірних змін концентрації основного структурного білка ліпопротеїдів низької щільності апо-В до і після лікування аторвастатином також виявлено не було.

Необхідно відзначити, що після курсу прийому аторвастатину змінилося співвідношення різних типів дисліпідемій усередині групи пацієнтів, які приймали препарат. Так, з 11 пацієнтів з ГЛП Іа типу після закінчення прийому аторвастатину лише у 2 показники не змінилися. Ще у 4-х пацієнтів з ГЛП ІV типу після закінчення курсу терапії аторвастатином верифікували нормоліпопротеїдемію. Безумовно, позитивним моментом було збільшення концентрації хс лпвщ у 74 % пацієнтів і достовірне збільшення в середньому по групі на 19,6 %. Причому було відзначено, що найефективніше аторвастатин збільшував концентрацію ЛПВЩ при спочатку підвищеному рівні загального холестерину. І навпаки, чим менше була концентрація ЗХС до початку терапії, тим меншою була динаміка зростання ХС ЛПВЩ, що переконливо підтверджується відсутністю такої динаміки у більшості пацієнтів з ГЛП ІV типу.

За допомогою патометричного аналізу ми виробили оцінку діагностичної цінності та інформативності клінічних факторів, а також показників, що характеризують стан ліпідного обміну. Виходячи із значень діагностичного коефіцієнту і загальної інформативності ознаки ми визначили найважливіші в диференційно-діагностичному плані показники. Був складений діагностичний алгоритм оцінки тяжкості перебігу

ХХН, який містив 12 показників, що достовірно відображають стадію захворювання. Тобто ті, концентрації яких, з високою часткою достовірності супроводять ХХН V ст. і є показниками тяжкості перебігу ХХН. Зокрема, швидкість клубочкової фільтрації ($I = 3,243$): низькі значення ШКФ або відсутність сечі є несприятливими факторами, оскільки в переважній кількості випадків вони супроводжують ХХН V ст. ($p=0,001$). Ступінь підвищення артеріального тиску ($I = 2,28$): значне підвищення САТ, що спостерігається у більш ніж 40% пацієнтів з ХХН V ст., достовірно свідчить про важкий перебіг ниркової недостатності ($p=0,001$). Концентрація хс лпвщ ($I = 1,128$): у 76% хворих на ХХН V ст. концентрація хс лпвщ була достовірно понижена ($p=0,013$), що можна розцінювати як специфічну ознаку ниркової недостатності. Антиатерогенний коефіцієнт ХС ЛПВЩ/ЗХС – хс лпвщ ($I=1,128$): достовірно ($p=0,013$) відображає ступінь вираженості атеросклеротичних процесів в організмі хворих на ХХН V ст. Кожній концентрації кожної ознаки було при власнено діагностичний бал. Сума балів, зібрана на основі результатів обстеження конкретного хворого оцінювалася за 17-ти бальною шкалою, внаслідок чого, з достовірністю 98% визначалася тяжкість перебігу ХХН у конкретного хворого.

Таким чином, у хворих на хронічну хворобу нирок V ст., які одержують замісну ниркову терапію, існують виражені порушення ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН V ст. полягають не тільки в простому збільшенні концентрації атерогенних фракцій і зниженні антиатерогенних, а ще в якісній зміні ліпопротеїдів. Це підтверджується низькими концентраціями апопротеїну В на фоні незмінених концентрацій ХС ЛПНЩ, а також підвищеними значеннями апопротеїну А1 на тлі низьких або нормальних концентрацій ХС ЛПВЩ. Грубі якісні зміни в структурі низькощільних ліпопротеїдів у хворих термінальною уремією вказує на повний розлад компенсаторних механізмів і наростання катаболічних процесів в організмі. Використання аторвастатину кальцію у хворих на ХХН V ст., які лікуються програмним гемодіалізом, дозволяє досягти зменшення синтезу ХС, а також перерозподілу холестерину від фракцій ліпопротеїдів низької щільності до антиатерогенної фракції ЛПВЩ.

Результати досліджень дозволяють зробити висновок про необхідність моніторингу стану ліпідного профілю, профілактики, ранньої корекції цих порушень і про ефективність застосування статинів при лікуванні хворих із ДЛП у хворих на ХХН V ст., які лікуються програмним гемодіалізом.

Висновки

У хворих на хронічну хворобу нирок V ст., які одержують замісну ниркову терапію, існують виражені порушення ліпідного обміну, які полягають не тільки в простому збільшенні концентрації атерогенних фракцій і зниженні антиатерогенних, а ще в якісній зміні ліпопротеїдів.

Використання аторвастатину кальцію у хворих на ХХН V ст., які лікуються програмним гемодіалізом, дозволяє досягти зменшення синтезу ХС, а також перерозподілу холестерину від фракцій ліпопротеїдів низької щільності до антиатерогенної фракції ЛПВЩ.

Ефективність застосування препаратів, що оптимізують ліпідний профіль хворих на хронічну хворобу нирок V ст., може визначатися комплексом клініко-анамнестичних факторів: наявністю поєднаної патології, виявлених раніше ускладнень серцево-судинного профілю і деяких інших, що обмежує можливості підвищення якості життя і компонентів функціонування пацієнтів.

Література

1. Смирнов А.В. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом / Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. // Нефрология. – 2002. – Том 7, прил.1. – С. 7–13.
2. Rabelink T. J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2004. – Vol. 19. – No 1. P. 23–26.
3. Remuzzi G. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes / Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. // *The Journal of Clinical Investigation*, 2006. – Vol. 116. – N 2. – P. 288–296.
4. Locatelli F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues / Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15 (Suppl. 5). – P. 69–81.
5. Белялов Ф.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность (обзор) // *Кардиология*. – 2005. – Vol.7. – P.92–96.
6. Курята А. В. Кардио-васкулярный риск у больных хроническими заболеваниями почек, роль дислипидемии и возможности статинов / Курята А. В., Хайкал А.У // *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 2006. – № 1 (8). – С. 54–61.
7. Оспанова Т.С. Липидный профиль и качество жизни у больных, получающих лечение программным гемодиализом / Оспанова Т.С., Котулевич Н.Я. // *Новости медицины и фармации*, 2009. – № 297. – С. 42–43.

Дислипидемия, как фактор ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической болезнью почек V ст.

Т.С. Оспанова, Н.Я. Котулевич

Исследованиями установлено, что у больных, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), имеет место нарушение липидного спектра, которое заключается не только в увеличении концентрации атерогенных и снижении антиатерогенных фракций, но ещё и в качественном изменении липопротеидов. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии прослеживается связь между видом нарушения липидного обмена и клиническими факторами, такими как концентрации креатинина и мочевины, степень повышения артериального давления и уровень гемоглобина крови. Результаты исследования позволяют сделать вывод о необходимости мониторинга состояния липидного метаболизма, ранней коррекции и профилактики его нарушений и эффективности применения статинов в лечении больных ХБП V ст., получающих ПГД.

Dyslipidemia as factor of cardio-vascular diseases progression in patients suffering Chronic Kidney Disease V stage

T. Ospanova, N. Kotulevich

The research demonstrated, that patients, who received hemodialysis (HD) have dyslipidemia. It was manifested by increasing of atherogenic fraction of cholesterol, decreasing of antiatherogenic fraction and changing of lipoproteids quality. Patients suffering of V stage of Chronic Kidney Disease (CKD) have connection between lipid abnormalities and clinical manifestations, such as level of serum creatinin, urea, level of blood pressure and hemoglobin level. Research results allow us to make conclusion about the necessity of monitoring of the state of lipid metabolism, early correction and prophylaxis of its disorders and efficiency of statin treatment.