

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПОРАЖЕНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

У.В. Харламова, О.Е. Ильичева

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

В ходе обследования пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на лечении программным гемодиализом, выявлено, что средние концентрации гомоцистеина у этих больных выше, чем у практически здоровых лиц, концентрация стабильных метаболитов оксида азота – ниже, а уровень атерогенных липопротеинов – выше. При ультразвуковом исследовании обнаружены признаки ремоделирования брахиоцефальных артерий. Отмечены обратная связь между ультразвуковыми показателями состояния брахиоцефальных артерий и показателями липидограммы, концентрацией нитритов и прямая связь между толщиной интимомедиа и возрастом, концентрацией гомоцистеина.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковое исследование, брахиоцефальные артерии.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND BRACHIOCEPHALIC ARTERIES DEFECTS INTERRELATIONSHIP IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE

U.V. Kharlamova, O.E. Ilyicheva

The Chelyabinsk state Medical Academy of Federal agency on public health services and social development

Examination of the program dialysis patients with chronic renal disease revealed that their average homocystein levels were higher than those in the control group of practically healthy individuals, the level of stable nitrogen oxide metabolites – reliably lower, and the level of atherogenic lipoproteins – reliably higher. Ultrasound examination revealed the signs of brachycephalic arteries remodeling. Statistically significant feedback was noted between ultrasound indices of brachycephalic arteries condition, on the one hand, and lipidogram and nitrite concentration, on the other. Statistically significant correlation was found between intima-media thickness, on the one hand, and patient's age and homocystein concentration, on the other.

Key words: chronic renal disease, endothelial dysfunction, ultrasound examination, brachycephalic arteries.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время неуклонно увеличивается и, соответственно, растет число больных с терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения почечно-заместительной терапии. Другим последствием развития и прогрессирования ХБП является резкое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которое очевидно даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации и прогрессирует по мере нарастания выраженности дисфункции почек. В настоящее время имеются многочисленные данные литературы, свидетельствующие о том, что основные факторы риска сердечно-сосудистых

заболеваний также тесно связаны с нарушением функции почек [3]. Генез указанных осложнений коррелирует с ремоделированием сосудов и нарушением их функции. Поражение сосудов у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, связывают с развитием эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса [6].

В настоящее время высокоинформативным и безопасным методом изучения характера поражения сосудистой стенки является ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование. При этом особое значение придается изучению брахиоцефальных

артерий; они доступны для диагностического ультразвука и могут быть использованы в качестве модели для суждения о выраженности и распространенности атеросклероза [1, 7].

Настоящая работа посвящена определению взаимосвязи между показателями ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и эндотелиальной дисфункции у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 89 пациентов (средний возраст $55,2 \pm 8,58$ лет), находившихся на лечении программным гемодиализом в период 2008-2009 гг. на базе МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска. В исследование были включены больные с терминальной стадией ХБП, находившиеся на лечении программным гемодиализом и давшие свое согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводили определение концентрации стабильных метаболитов сыворотки крови (нитритов, нитратов, суммарных метаболитов оксида азота), концентрации гомоцистеина, показателей липидограммы: холестерина, в том числе холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), триглицеридов.

УЗИ брахиоцефальных артерий было выполнено на ультразвуковом сканере VIVID-3 в В-режиме линейным датчиком с частотой 5-8 МГц. Исследовали общую сонную артерию (ОСА), ее бифуркацию, внутреннюю (ВСА) и наружную (НСА) сонные артерии, обращали внимание на толщину интима-медиа (ТИМ) проксимального (ТИМП) и дистального (ТИМД) отдела ОСА. Один курсор помещали на линию разделения просвета сосуда и интимы задней стенки, другой – на линию раздела меди и адвентиции задней стенки, чтобы линия, соединяющая два курсора, была перпендикулярна задней стенке артерии. Измерение ТИМ проводилось трижды, затем вычисляли ее среднее арифметическое значение. В работе использовалась средняя ТИМ, представляющая собой среднее арифметическое между ТИМ правой и левой ОСА. Увеличением ТИМ считалась величина более 1 мм, атеросклеротической бляшкой – локальное утолщение слоя интима-медиа более 1,3 мм [10]. Процент стеноза измерялся при поперечном сканировании сонных артерий как отношение площади атеросклеротической бляшки к общей площади сосуда. При доплерометрии исследовалась скорость кровотока в ОСА, ВСА, НСА [1].

В качестве группы контроля обследовано 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста ($52,2 \pm 9,58$). Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ Statistica 6,0. Данные представлялись как сред-

нее $\pm$ стандартное отклонение. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей применяли Z-критерий. Величину связи между признаками оценивали по значению коэффициента корреляции Спирмена. Методом множественного пошагового регрессионного анализа изучали степень влияния различных факторов на исследуемый параметр. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования (табл. 1) выявлено, что средние концентрации гомоцистеина у больных с ХБП, получающих гемодиализ, были выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Концентрация стабильных метаболитов оксида азота в обследуемых группах была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При исследовании показателей липидограммы обнаружено достоверное повышение атерогенных липопротеинов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, при этом концентрация ХС ЛПВП была достоверно ниже, чем в группе сравнения.

В ходе ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (табл. 2) выявлено, что диаметры ОСА, ВСА, НСА, ТИМП, ТИМД у пациентов с ХБП, получающих программный гемодиализ, по сравнению с практически здоровыми лицами были достоверно больше. Скоростные показатели кровотока в ОСА, ВСА, НСА в группе больных ХБП статистически значимо превышали таковые в группе контроля. Атеросклеротических бляшек в группе пациентов на гемодиализе оказалось больше, чем у здоровых, и процент стеноза – выше.

При проведении корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь между концентрацией холестерина и диаметром ВСА ($R = -0,4$; $p = 0,02$), НСА ($R = -0,33$; $p = 0,05$); уровнем ХС ЛПВП и количеством атеросклеротических бляшек ($R = -0,45$; $p = 0,05$); концентрацией ХС ЛПНП и диаметром ОСА ($R = -0,33$; $p = 0,05$), ВСА ($R = -0,31$; $p = 0,06$), НСА ($R = -0,47$; $p = 0,008$), скоростью кровотока в ОСА ($R = -0,5$; $p = 0,005$); уровнем нитритов сыворотки крови и количеством атеросклеротических бляшек ($R = -0,37$; $p = 0,06$). Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией гомоцистеина и ТИМД ($R = 0,45$; $p = 0,02$); возрастом и ТИМД ($R = 0,34$; $p = 0,05$).

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние на ТИМД концентрации холестерина ($\beta = 0,42$; $p = 0,003$), гомоцистеина ($\beta = 0,56$; $p = 0,005$), возраста ($\beta = 0,3$; $p = 0,08$). Выявлено независимое влияние концентрации ХС ЛПВП ($\beta = -0,36$; $p = 0,04$), возраста ($\beta = 0,34$; $p = 0,04$) на ТИМП.

Таблица 1

Показатели концентрации гомоцистеина, липидограммы, нитроксидагической системы в обследуемых группах

Показатель	Пациенты, получающие лечение программным гемодиализом	Группа контроля	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	22,07±7,56	7,12±2,56	<0,001
Нитраты, ммоль/л	10,5±3,2	18,6±1,0	<0,01
Нитриты, ммоль/л	3,6±3,0	4,8±2,3	<0,001
Суммарная концентрация стабильных метаболитов оксида азота, ммоль/л	13,8±3,0	23,4±2,2	<0,001
ХС, ммоль/л	5,3±0,6	5,0±0,1	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,8	1,3±0,2	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,4	3,1±0,1	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,3±0,3	<0,001

Таблица 2

Показатели ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у пациентов обследуемых групп

Показатель	Больные на гемодиализе	Группа контроля
Диаметр ОСА, мм	7,08±0,91*	6,3±0,9
Диаметр ВСА, мм	5,59±0,53*	4,8±0,7
Диаметр НСА, мм	4,66±0,65*	4,1±0,6
ТИМП, мм	1,12±0,34*	0,87±0,23
ТИМД, мм	1,25±0,26*	0,81±0,32
Процент стеноза	43,11±21,58*	10,23±8,12
Скорость кровотока в ОСА, см/сек	86,03±20,58*	75,9±13,1
Скорость кровотока в ВСА, см/сек	76,59±19,45*	61,1±13,1
Скорость кровотока в НСА, см/сек	87,33±18,31*	71,12±12,23
Количество атеросклеротических бляшек	2,41±1,46*	0,5±0,57

* достоверность различий между группой больных с ХБП на гемодиализе и группой контроля: p<0,05.

По данным нашего исследования, уровень гомоцистеина у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение программным гемодиализом, был достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Повышение уровня гомоцистеина плазмы при дисфункции почек отражает нарушение метаболизма, вероятно, в большей степени, чем нарушения почечной экскреции [4, 8]. Проведенный анализ состояния липидного спектра у больных с ХПН, получающих лечение программным гемодиализом, выявил существенные изменения. Эти изменения выражались в увеличении холестерина, триглицеридов,

ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП. Известно, что дисбаланс в обмене жиров прогрессирует по мере ухудшения функции почек. С другой стороны, снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов. По мере ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют, их можно обнаружить у большинства больных с хронической болезнью почек. Если на этапе сохранной функции почек более выражены гипо- и диспротеинемия, то на азотемической стадии развития болезни среди обменных нарушений больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидемия [2]. Средний уро-

вень нитратов сыворотки крови был ниже у всех больных по сравнению с донорами. Снижение активности продукции оксида азота (NO) в эндотелии связано со снижением эндотелийзависимой вазодилатации, что является одной из основных причин васкулярной патологии. Гемодиализ способствует инаktivации NO за счет образования при контакте лейкоцитов с диализной мембраной большого количества свободных радикалов. Вместе с тем, существуют данные о связи гомоцистеина с продукцией NO через NO-синтазу. Это позволяет объяснить механизм дисфункции эндотелия [3, 6]. Альтернативно гомоцистеин может приводить к накоплению асимметричного диметиларгинина, являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы [12].

Известно, что в ответ на долговременное воздействие патологических стимулов происходит ремоделирование сосудистой стенки. Для больных ХБП характерно увеличение массы кровеносного сосуда за счет утолщения его мышечного слоя (медии) и (или) субэндотелиальных слоев интимы [11]. Увеличение ТИМ, как правило, – процесс, сопряженный с активацией, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, а также с перестройкой клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. В результате увеличивается толщина сосудистой стенки, при этом эластические свойства артерий снижаются, развивается их жесткость, ригидность и последующее повышение скорости кровотока [13]. Вместе с тем, при ХБП ремоделирование сосудов обусловлено сочетанными процессами атеросклероза и артериосклероза, вследствие чего атеросклеротическое поражение сосудов развивается более часто и рано, чем в общей популяции [9].

В ходе корреляционного анализа обнаружена отрицательная корреляционная связь между ультразвуковыми показателями брахиоцефальных артерий и концентрацией холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, уровнем нитритов. Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией гомоцистеина, возрастом и ТИМД. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние на ТИМД концентрации общего холестерина, гомоцистеина и возраста. Обнаружено независимое влияние концентрации ХС ЛПВП и возраста на ТИМП.

В настоящее время к традиционным факторам риска развития атеросклероза относят возраст, наличие дислипидемии. Вместе с тем, по данным ряда авторов, помимо традиционных факторов риска атеросклероза, больные на гемодиализе подвержены влиянию целого ряда специфических потенциально атерогенных стимулов: нарушения кальциево-фосфорного обмена, гипергомоцистеинемия, анемия, гипоальбуминемия, повышение концентрации асимметричного диметиларгинина и др. [5, 18]. Снижение активности продукции оксида азота в эндотелии связано со снижением

эндотелийзависимой вазодилатации и является одной из основных причин васкулярной патологии [15]. Процесс окисления гомоцистеина способствует и окислению липопротеинов низкой плотности, и ускоренной деградации оксида азота, что стимулирует процессы атерогенеза [4, 12]. В условиях гомоцистеинемии понижается синтез простаглицина, а также усиливается рост артериальных гладкомышечных клеток [14]. Гомоцистеин способствует образованию дисульфидных производных белков, накоплению в мембранах клеток и межклеточном пространстве липопротеинов низкой и очень низкой плотности и их окислению, а также уменьшению синтеза серосодержащих гликозаминогликанов, способствующих снижению эластичности стенок сосудов. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, непосредственно инаktivируют азотную окись, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту [8, 16]. В итоге сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия [17].

Наши исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. У пациентов, находящихся на гемодиализе, достоверно повышается уровень гомоцистеина, атерогенных показателей липидного спектра по сравнению с практически здоровыми лицами.
2. Концентрация конечных метаболитов оксида азота сыворотки крови у диализных пациентов достоверно ниже, чем в группе сравнения.
3. Гипергомоцистеинемия может расцениваться как дополнительный маркер эндотелиальной дисфункции у больных на гемодиализе.
4. При хронической болезни почек у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, имеются признаки ремоделирования брахиоцефальных артерий.
5. Выявлена статистически достоверная обратная связь между ультразвуковыми показателями состояния брахиоцефальных артерий и данными липидограммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: СТРОМ, 2007. 512 с.
2. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. №3. С.7-15.
3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. 2004. №3. С.89-99.
4. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза // Клин. лаб. диагностика. 2004. №10. С.25-31.

5. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гиперомоцистемия и ее клиническое значение // Лаборатория. 2002. №1. С.3-7.
6. Barenbrock M., Spieker C., Laske V. et al. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients // Kidney Int. 1994. V.45. P.1397-1400.
7. Bond M.G., Strikland H.L., Willmoth S.T. et al. Interventional clinical trials using noninvasive ultrasound and points: The Multicenter Isradipini Diuretic Atherosclerosis Study // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. V.15. P.30-33.
8. Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo // Atherosclerosis. 1995. V.116. P.59-62.
9. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients // Kidney Int. 2000. V.58. P.353-362.
10. Drechsler D., Kornacewicz-Jach Z. Assessment of carotid arteries and Pulse Wave Velocity in patients with three-vessel coronary artery disease // Kardiol. Polska. 2002. V.57. P.254-259.
11. Dzau V.J., Gibbons G.H. Vascular remodeling: mechanisms and implications // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993. V.21. P.1-5.
12. Fu W., Perry N., Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo // Atherosclerosis. 2002. V.161. P.169-176.
13. Gibbons H.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling // N. Engl. J. Med. 1994. V.330. P.1431-1438.
14. Hansrani M., Gillespie J., Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2002. V.23. P.3-10.
15. Kanani P., Sinkey P., Browning R. et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans // Circulation. 1999. V.100. P.1161-1168.
16. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // J. Clin. Invest. 1996. V.98. P.5-7.
17. Tawakol A., Omland T., Gerhard M. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans // Circulation. 1997. V.95. P.1119-1121.
18. Vanholder R., Vanholder R., Glorieux G. et al. New insights in uremic toxins // Kidney Int. 2003. V.63. P.6-10.