

У.В. Харламова, О.Е. Ильичева

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Роль эндотелия в ремоделировании миокарда левого желудочка у больных на гемодиализе

Изучалось влияние маркеров функции эндотелия на структурно-функциональные показатели левого желудочка у 98 больных, находящихся на гемодиализе. Определяли концентрации стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови, общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, гомоцистеина, фактора Виллебранда. При помощи корреляционного и многофакторного регрессионного анализа установлено независимое влияние показателей функции эндотелия на структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка, что отражает параллельность процессов формирования дисфункции сердца и эндотелия.

Ключевые слова: гемодиализ, эндотелий, ремоделирование миокарда.

Введение

В последние десятилетия не ослабевает интерес к роли эндотелия в развитии сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у больных, находящихся на лечении гемодиализом. В многочисленных исследованиях установлено, что эндотелиальный монослой участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, репаративных процессов, миграции клеток крови в сосудистую стенку, а также синтезирует факторы воспаления и их ингибиторы [1]. Нарушенная функция эндотелия ассоциируется с запуском каскада явлений, ведущих к увеличению жесткости сосудистой стенки, атеросклерозу, атеротромбозу, что в результате приводит к структурно-геометрическим изменениям левого желудочка [2].

Цель исследования: изучить влияние маркеров функции эндотелия на структурно-функциональные показатели левого желудочка у больных на гемодиализе.

Материалы и методы

Обследовано 98 пациентов, из них 57 мужчин (58,2%) и 41 женщина (41,8%), средний возраст $45,1 \pm 3,2$ лет, дли-

тельность диализа $39,6 \pm 4,1$ мес. Пациенты находились на лечении программным гемодиализом в период 2008–2010 гг. на базе МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска. Обследуемые получали адекватное лечение ($Kt/V = 1,3 \pm 0,3$), имели стабильные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (САД 138 ± 6 мм рт.ст., ДАД 90 ± 7 мм рт.ст.), небольшую междудиализную прибавку веса ($2250,0 \pm 500,3$ г), умеренную анемию (Hb $110 \pm 5,1$ г/л).

Критериями включения в исследование стали наличие у пациентов терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и проводимая терапия гемодиализом; обязательным критерием было информированное согласие на участие в исследовании.

Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F8 и F10 HPS. Продолжительность сеанса гемодиализа составляла 4–5 ч, частота — 3 раза в нед. Обеспеченная доза диализа (индекс $spKT/V$) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса.

Биохимические и иммуноферментные исследования выполнены в лабораториях ЦНИЛ ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России.

Всем пациентам проводили определение концентрации стабильных метаболитов сыворотки крови

U.V. Kharlamova, O.E. Ilyicheva

The Chelyabinsk state medical academy of Federal agency on public health services and social development

Role of endothelium in remodelling a myocardium left ventricular at patients on a hemodialysis

To study influence of markers of function endothelium on structurally functional indicators left ventricular at patients on a hemodialysis. 98 Patients on a hemodialysis are surveyed. To all patients defined concentration stable metabolites of oxyde nitrogen whey of blood, total cholesterol, cholesterol of low density lipoproteine, cholesterol of high density lipoproteine, triglycerides, homocysteine, Willebrand factor, spent echocardiography research. During correlation, multiple regression the analysis independent influence of indicators of function endothelium on structurally functional indicators of a myocardium left ventricular, processes of formation of dysfunction of heart reflecting parallelism and endothelium is revealed.

Key words: hemodialysis, endothelium, myocardium remodelling.

Таблица 1. Показатели исследования функции эндотелия в обследуемых группах

Показатель	Пациенты, получающие лечение программным гемодиализом (n =98)	Группа сравнения (n =20)	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	0,003
Нитриты, ммоль/л	3,6±3,0	4,8±2,3	0,02
Суммарная концентрация стабильных метаболитов оксида азота, ммоль/л	13,8±3,0	23,4±2,2	0,004
ОХС, ммоль/л	5,3±0,6	5,0±0,1	0,008
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	0,04
ХсЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,3±0,3	0,001
Фактор Виллебранда, %	126,06±40,08	75,02±???	0,005

(нитритов NO₂, нитратов NO₃, суммарных метаболитов оксида азота NO), гомоцистеина, фактора Виллебранда, показателей липидограммы — холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Эхокардиография (ЭхоКГ), включавшая эхо- и доплер-кардиографию, выполнялась на аппарате HP Sonos 100 CF с использованием датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях по методике Н.М. Мухарлямова, Ю.Н. Беленкова (1981) с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Оценивали: состояние клапанного аппарата сердца, конечный систолический и диастолические размер (КСР, КДР), конечный систолический и диастолический объем (КСО, КДО), фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R.V. Devereux et al.; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела; относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДР$$

Кроме того измеряли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИР).

В качестве контрольной группы были обследованы 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст 43,9±15,5 лет).

Статистическая обработка произведена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась посредством U-критерия Манна–Уитни. Статистическую связь между количественными показателями выявляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Методом множественного пошагового регрессионного анализа изучали степень влияния различных факторов на исследуемый. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В настоящее время одним из методов оценки степени нарушений эндотелиальной функции является определение содержания в крови факторов, концентрация которых сопоставима с морфофункциональными изменениями эндотелиального плацдарма. К ним относят фактор Виллебранда, гомоцистеин, стабильные метаболиты оксида азота, показатели липидного обмена.

По результатам проведенного исследования (табл. 1) было установлено, что средние концентрации гомоцистеина, фактора Виллебранда у гемодиализных больных выше, чем в группе сравнения. 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.

По данным эхокардиографического обследования (табл. 2), у пациентов на гемодиализе показатели КСР, КДР, КДО, КСО, ЗС, МЖП, ОТС, ЛП, ИММЛЖ, пиков Е и А были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Отношение Е/А, ВИР в группе контроля оказалось достоверно выше, чем у диализных пациентов. ФВ в группах достоверно не различалась.

При проведении корреляционного анализа найдены взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина и ВИР (r = 0,31, p = 0,03), Е/А (r = 0,3, p = 0,05); уровнем фактора Виллебранда и КСР (r = 0,31, p = 0,03). Отмечена взаимосвязь между концентрацией NO и КСО (r = -0,23, p = 0,08), ММЛЖ (r = -0,28, p = 0,06), ИММЛЖ (r = -0,3, p = 0,05), А (r = -0,3, p = 0,04); концентрацией NO₃ и А (r = -0,3, p = 0,05). Существуют корреляционные взаимосвязи между концентрацией ОХС и КДР (r = -0,3, p = 0,01), КДО (r = -0,3, p = 0,03), А (r = 0,3, p = 0,02); концентрацией ТГ и КДР (r = -0,2, p = 0,07), КДО (r = -0,23, p = 0,03), ФВ (r = -0,3, p = 0,05); концентрацией ХС ЛПНП и КДО (r = 0,23, p = 0,06), Е (r = -0,3, p = 0,08), А (r = 0,3, p = 0,01), ВИР (r = 0,25, p = 0,08).

В ходе многофакторного регрессионного анализа подтверждено независимое влияние концентрации гомоцистеина на Е (R² = 0,36, p = 0,05), ОТС (R² = 0,31, p = 0,03), ВИР (R² = 0,26, p = 0,08). Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал независимое влияние уровня фактора Виллебранда на КСР (R² = 0,38, p = 0,03), КСО (R² = 0,43, p = 0,009), ФВ (R² = 0,4, p = 0,03), ММЛЖ (R² = 0,4, p = 0,02), ИММЛЖ (R² = 0,40, p = 0,04).

Таблица 2. Показатели эхокардиографии и доплер-эхокардиографии у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом

Показатели	Пациенты на гемодиализе (n =98)	Группа сравнения (n =20)	p
КДР, см	5,2±0,6	4,9±1,7	0,01
КСР, см	3,2±0,4	2,9±0,6	0,007
КДО, см ³	126,9±27,3	114,7±15,8	0,01
КСО, см ³	46,0±15,4	35,4±11,3	0,01
ТМЖП, см	1,3±0,2	0,97±0,1	0,03
ТЗСЛЖ, см	1,3±0,1	0,96±0,1	0,03
ФВ, %	60,9±6,7	60,6±5,2	0,34
ЛП, см	4,1±0,7	2,8±0,7	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	171,1±32,5	98,1±26,3	0,0001
ОТС, см	0,5±0,1	0,36±0,1	0,001
Е, см/с	78,1±22,9	73,2±8,5	0,01
А, см/с	68,1±19,5	49,3±3,0	0,001
Е/А	1,2±0,4	1,4±0,3	0,02
ВИР, м/с	73,41±23,56	82,6±14,2	0,04

Выявлено независимое влияние концентрации NO на КСР ($R^2 = 0,44$, $p = 0,001$); уровня NO₂ на КСР ($R^2 = 0,41$, $p = 0,04$) и КСО ($R^2 = 0,48$, $p = 0,002$), концентрации NO₃ на КСО ($R^2 = 0,45$, $p = 0,003$).

Концентрация ОХС достоверно оказывала влияние на КДР ($R^2 = 0,38$, $p = 0,002$), КДО ($R^2 = 0,45$, $p = 0,009$), А ($R^2 = 0,25$, $p = 0,01$). Отмечено независимое влияние концентрации ТГ на ФВ ($R^2 = 0,28$, $p = 0,06$), КДО ($R^2 = 0,25$, $p = 0,08$), КДР ($R^2 = 0,28$, $p = 0,06$). Многофакторный регрессионный анализ показал влияние уровня ХС ЛПНП на А ($R^2 = 0,38$, $p = 0,02$), КДР ($R^2 = 0,29$, $p = 0,07$).

Обсуждение

По данным нашего исследования, у пациентов, находящихся на терапии программным гемодиализом, имеет место дисфункция эндотелия. Содержание гомоцистеина у пациентов на гемодиализе было достоверно выше, чем у практически здоровых доноров. По-видимому, могут присутствовать как нарушения почечного обмена гомоцистеина, так и системные нарушения его метаболизма [3]. Проведенный анализ состояния липидного спектра у больных с ХПН, получающих лечение программным гемодиализом, позволил обнаружить существенные изменения, которые выразались в увеличении ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижении ХС ЛВП. Известно, что дисбаланс в обмене жиров прогрессирует по мере ухудшения функции почек. С другой стороны, снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов. Если на этапе сохранной функции почек более выражены гипо- и диспротеинемия, то на азотемической стадии развития болезни среди обменных нарушений больший удельный вес приобретают гиперлипидемия [4]. Средняя концентрация нитратов сыворотки крови была ниже у всех больных в сравнении с донорами. Снижение активности продукции NO в эндотелии связано со снижением эндотелийзависимой вазодилатации. Гемодиализ способствует инактивации NO за счет образования при контакте лейкоцитов с диализной мембраной большого количества свободных радикалов [5]. Вместе с тем, существуют данные о связи гомоцистеина с продукцией NO через NO-синтазу, что позволило объяснить механизм дисфункции эндотелия [6].

Развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при почечно-заместительной терапии связывают с влиянием ряда факторов, основными из которых являются гемодинамические и нейрогуморальные. Среди первых важное место занимает перегрузка ЛЖ давлением вследствие АГ и перегрузка ЛЖ объемом вследствие анемии, артериовенозной фистулы и увеличения объема циркулирующей крови из-за задержки натрия и воды. Основными нейрогуморальными факторами, ответственными за развитие ГЛЖ, считают активацию ренин-ангиотензиновой и симпатической системы, вторичный гиперпаратиреоз, воздействие «уремических токсинов», факторов воспаления, концентрация которых повышена у больных на гемодиализе [7].

У пациентов на гемодиализе установлены тесные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами миокарда и показателями функции эндотелия.

При проведении многофакторного регрессионного анализа, корреляционного анализа выявлены связи между структурно-функциональными показателями левого желудочка и липидограммы. Известно, что ОХС, ТГ, ХС ЛПВП стимулируют образование молекул адгезии, прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, повышают секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке, активируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Следствием указанных эффектов является развитие эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудистой стенки и миокарда. Атеросклеротическое изменение сосудов приводит к ишемии кардиомиоцитов, активации процессов некроза и апоптоза. Снижение количества функционирующих кардиомиоцитов, интерстициальное ремоделирование сопровождаются развитием как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда [8].

Показатели нитросидергической системы (NO₂ и NO₃, NO) независимо влияли на КСР, КСО; выявлены корреляционные взаимосвязи с показателями систолической и диастолической функции левого желудочка. В эксперименте показано, что коррекция эндотелиальной дисфункции приводит к уменьшению массы миокарда левого желудочка, улучшению коронарной гемодинамики, увеличению инотропной функции миокарда, предотвращает апоптоз, а также уменьшается активность фибробластов, подавляется синтез внеклеточного матрикса [9]. Это, в свою очередь, вызывает уменьшение

степени выраженности периваскулярного фиброза вокруг интрамиокардиальных кровеносных сосудов и заместительного фиброза, предотвращая развитие интерстициального ремоделирования [10].

В ходе проведенного анализа показано независимое влияние фактора Виллебранда на КСР, КСО, ФВ, ММЛЖ, ИММЛЖ; обнаружена корреляционная взаимосвязь с КСО. В патофизиологии, как носитель фактора VIII, фактор Виллебранда может координировать образование фибрина и с помощью тромбоцитов способствовать образованию тромбов на стороне повреждения клеток эндотелия, вызывая ишемические изменения с последующим нарушением систолической функции левого желудочка. Фактор Виллебранда может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов и образовывать субэндокардиальную соединительную ткань, способствуя повышению жесткости и массы миокарда (за счет периваскулярного фиброза) [11].

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и Е/А, ВИР, ММЛЖД. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние на показатели Е, ВИР, ОТС гомоцистеина. Имеющиеся взаимосвязи отражают влияние повышенного уровня гомоцистеина на развитие ГЛЖ, диастолической дисфункции левого желудочка. Подтверждением этому могут служить работы, раскрывающие механизм пролиферации гладкомышечных клеток в ответ на действие свободного гомоцистеина в сыворотке крови. В частности, показано, что гомоцистеиновые остатки индуцируют экспрессию мРНК циклинов D1 и A (ключевых ферментов, участвующих в регуляции клеточного цикла) и факторов роста соединительной ткани CTGF [12]. Стимулируемые гомоцистеином, эндотелиальное повреждение и оксидативный стресс приводят к развитию патологического ремоделирования миокарда [12, 13]. Основной чертой этого процесса

является постепенная гибель кардиомиоцитов через процессы некроза и апоптоза [14]. Эти механизмы способствуют не только изменениям в содержании миоцитов, но и количественной и качественной перестройке интерстициального матрикса. Это относится главным образом к развитию периваскулярного фиброза вокруг интрамиокардиальных кровеносных сосудов и заместительного фиброза, т.е. отложения волокон фибриллярного коллагена на месте погибших миоцитов. Интерстициальное ремоделирование сопровождается снижением сократимости и повышением жесткости миокарда, играя важную роль в развитии диастолической дисфункции левого желудочка [10, 15].

Выводы

1. У пациентов, находящихся на гемодиализе, установлена дисфункция эндотелия: отмечено достоверное повышение уровней гомоцистеина, атерогенных показателей липидного спектра, фактора Виллебранда по сравнению с практически здоровыми лицами; концентрация конечных метаболитов оксида азота сыворотки крови у диализных пациентов оказалась достоверно ниже, чем в группе сравнения.

2. По данным эхокардиографического исследования у диализных пациентов обнаружены изменения структурно-функциональных показателей миокарда: КСР, КДР, КДО, КСО, ЗС, МЖП, ОТС, ЛП, ИММЛЖ, пиков Е, А были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Отношение Е/А, ВИР в группе контроля оказалось достоверно выше, чем у больных на гемодиализе.

3. В ходе корреляционного, многофакторного регрессионного анализа выявлено независимое влияние показателей функции эндотелия на структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка, отражающее параллельность процессов формирования дисфункции сердца и эндотелия.

REFERENCES

1. Buval'cev V.I., Kamyshova T.V., Spasskaya M.B. i dr. Disfunkciya 'endoteliya kak integral'nyj faktor riska ateroskleroza i vozmozhnosti ee korrekcii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2002; 11(5): 30–32.
2. Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N. i dr. Znachenie disfunkcii 'endoteliya pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah i metody ee medikamentoznoj korrekcii. *Kardiologiya*. 2010; 5: 54–60.
3. Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis*. 1995; 116: 59–62.
4. Smirnov A.V., Esayan A.M., Kayukov I.G. i dr. Sovremennye podhody k zamedleniyu progressirovaniya hronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya*. 2004; (3): 89–99.
5. Hoenich N.A. Platelet and leucocytes behaviour during haemodialysis. *Contrib. Nephrol.* 1999; 125: 120–132.
6. Lang D., Kredan M.B., Lang D., Moat S.J. et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: Role for superoxide anions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 5: 257–261.
7. Dyadyk A.I., Kanella Dzh., Bagrij A.E. i dr. Gipertrofiya levogo zheludochka serdca u bol'nyh s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. *Ukr. kardiolog. zhurn.* 2000; 3: 81–87.
8. Kremneva L.V., Shalaev S.V. Modificirovannyye lipoproteiny nizkoj plotnosti: aterogennaya i provospalitel'naya aktivnost', rol' v patogeneze ostryh koronarnykh sindromov. *Ross. Kardiolog. Zhurnal.* 2004; 46 (2): 70–75.
9. Manuhina E.B., Malyshev I.Yu. Rol' oksida azota v serdechno-sosudistoj patologii: vzglyad patofiziologa. *Ross. kard. Zhurn.* 2000; 5: 55–63.
10. Belenkov Yu.N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 4 (14): 161–163.
11. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. Markery aktivatsii 'endoteliya (trombomodulin, antigen faktora Villebranda i angiotenzinprevraschayuschij ferment): klinicheskoe znachenie. *Klinicheskaya medicina*. 1998; 11: 4–9.
12. Liu X., Luo F., Li J. et al. Homocysteine induces connective tissue growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *J Thromb. Haemost.* 2008; 6 (1): 184–192.
13. Zang C., Cai Y., Adachi M.T. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 35867–35874.
14. Korandji C., Zeller M., Guillard J.C. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hyperhomocysteinemia in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Biochem.* 2007; 40 (1-2): 66–72.
15. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolicheskaya disfunkciya kak proyavlenie remodelirovaniya serdca. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 4 (14): 190–195.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Харламова Ульяна Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и военно-полевой терапии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Адрес: 454007, Челябинск, пр-т Ленина, д. 19, кв. 4

Тел.: 8(912) 472-38-20

E-mail: top120@yandex.ru

Ильичева Ольга Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и военно-полевой терапии, декан лечебного факультета ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Адрес: 454080, Челябинск, пр-т Ленина, д. 65, кв. 75

E-mail: pochka56@mail.ru

Тел.: 8(912) 897-50-44