

Е.В. Полухина

## ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства  
здравоохранения Хабаровского края,  
680009, ул. Краснодарская, 9, тел. 8-(4212)-39-05-45, e-mail: polukhina@inbox.ru, г. Хабаровск

### Резюме

Целью работы была оценка состояния эндотелиальной функции ультразвуковым методом у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на разных стадиях и анализ ее взаимосвязи с нарушением кальциево-фосфорного обмена. Было обследовано 200 пациентов с ХБП (102 больных с ХБП 1-5-й стадий, не получающих заместительную почечную терапию и 98 больных, находящихся на лечении диализом (ХБП 5Д)). Выявлена высокая распространенность нарушения функции эндотелия у пациентов с ХБП. Отмечено, что по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности происходит усугубление эндотелиальной дисфункции, достигающая наибольшей степени у пациентов, получающих лечение диализом. Нарушение функции эндотелия более выражено при наличии артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения кальциево-фосфорного обмена и кальцификации стенок артерий.

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, диализ, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковая диагностика.

E.V. Polukhina

## ULTRASOUND ASSESSMENT OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Institute for continuing education of healthcare workers, Khabarovsk*

### Summary

The aim of this study was evaluation of endothelial function using ultrasound method in patients with chronic kidney disease (CKD) of different stages and analysis of its correlation with calcium phosphorus balance. We examined 200 patients with CKD (102 patients with CKD 1–5 stages not treated with dialysis and 98 patients on dialysis (CKD5D)). Endothelial dysfunction was commonly found in this group of patients. It appeared to be worsening with progression of CKD being the most severe in patients treated with dialysis. Endothelial dysfunction is more advanced with concomitant arterial hypertension, dyslipidemia, calcium phosphorus misbalance and arterial wall calcification.

*Key words:* chronic kidney disease, dialysis, endothelial dysfunction, ultrasound diagnostics.

Эндоthелиальная дисфункция занимает важное место в патогенезе осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и рассматривается как один из ведущих неиммунных факторов прогрессирования данной патологии [2-4, 7, 9]. При этом изменения определяются не только в магистральных сосудах, но и в микроциркуляторном русле.

При ХБП нарушение функции эндотелия возникает задолго до развития структурных изменений в почках, играя значимую роль в формировании расстройств почечной микроциркуляции [3, 4]. Было доказано, что снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) имеет прогностическое значение в развитии атеросклеротического процесса, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8-10]. При этом нарушение костного и минерального обмена при ХБП оказывает отрицательное воздействие на многие органы и системы, приводит к кальцификации артерий и повышению жесткости их стенки, оказывая негативное влияние на функциональное состояние сосудов [1, 6, 8]. Повышение уровня паратиреодного гормона (ПТГ), являющегося уремическим токсином, ассоциируется с нарушением липидного и белкового обмена, гемопоэза, с формированием системной воспалительной реакции

[6], что также может вносить вклад в ухудшение эндотелиальной функции.

Ультразвуковое исследование высокого разрешения является информативным методом оценки сосудодвигательной функции эндотелия и получило широкое распространение вследствие простоты, неинвазивности и достаточной информативности.

*Цель работы* – оценка состояния эндотелиальной функции по данным ультразвукового исследования у пациентов с хронической болезнью почек на разных стадиях и анализ ее взаимосвязи с нарушением кальциево-фосфорного обмена.

### Материалы и методы

Было обследовано 200 пациентов с ХБП разных стадий (102 больных с ХБП 1-5-й стадий, не получающих заместительную почечную терапию и 98 больных, находящихся на лечении диализом (ХБП 5Д)). Средний возраст составил 49 лет (18-76). В контрольную группу вошли 50 здоровых добровольцев (средний возраст – 41,3 года (19-64)).

Больным проводилось клинико-лабораторное обследование с определением индекса массы тела (ИМТ), АД, липидограммы, уровня кальция, фосфора сыворотки крови, кальциево-фосфорного произведе-

ния ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ), уровня интактного ПТГ и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Ультразвуковое исследование было проведено на ультразвуковых сканерах Logiq E9 и Vivid 6 (GE Healthcare). Функциональное состояние эндотелия оценивалось на уровне плечевой артерии (ПА) с использованием пробы ЭЗВД, основанной на измерении диаметра артерии до и после создания реактивной гиперемии [5, 10]. Исследование проводилось с использованием высокочастотного линейного датчика 6-15 МГц. В исходном состоянии измеряли диаметр ПА на уровне 2-15 см выше локтевого сгиба, пиковую систолическую ( $V_s$ ), среднюю ( $V_{av}$ ) и объемные скорости кровотока. Манжетка сфигмоманометра накладывалась на плечо проксимальнее места локализации ПА и в течение 5 минут создавалось давление на 20-30 мм рт. ст. превышающее систолическое АД. После декомпрессии измерялся диаметр ПА и скорость кровотока в течение первых 15-30 секунд, а также через 1, 2, 3 и 5 минут после снятия окклюзии. Потокзависимую дилатацию оценивали как разницу между диаметром ПА, измеренным до компрессии и максимальным диаметром после декомпрессии манжеты. Нормальной реакцией ПА считали прирост диаметра на 10,0 % и более от исходной величины. Меньшее значение прироста диаметра, отсутствие динамики или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию. Также оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) в общей сонной и общей бедренной артериях. Полуколичественным методом были определены наличие и степень кальцификации стенки общей сонной, общей бедренной артерий и брюшной аорты (0-3 балла). Проводилось ультразвуковое исследование области шеи для оценки наличия измененных паращитовидных желез.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (5-95-й процентиля). Для оценки статистической значимости количественных различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона. Для анализа взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный метод Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. В группе больных, находящихся на диализе, стаж артериальной гипертензии был больше ( $p < 0,001$ ), отмечались более высокие цифры АД ( $p=0,016$ ). Пациенты в группе ХБП 5Д в сравнении с додиализной группой также имели большую ТКИМ в общей сонной и в общей бедренной артериях ( $p < 0,001$ ). При оценке показателей, отражающих кальциево-фосфорный обмен у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, отмечались более высокие значения сывороточного фосфора, величины  $\text{Ca} \times \text{P}$ , уровня иПТГ ( $p < 0,001$ ) и ЩФ ( $p=0,012$ ).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

|                                                                  | ХБП 1-5<br>(n=102)  | ХБП 5Д<br>(n=98)     | p      |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| Возраст, лет                                                     | 47,2<br>21-72       | 50<br>24-65          | NS     |
| Пол (м/ж)                                                        | 44/58               | 41/57                | NS     |
| СКФ, мл/мин.                                                     | 40,1<br>11,6-110,6  | —                    | —      |
| Продолжительность<br>диализа, мес.                               | —                   | 74<br>6-192          | —      |
| Длительность АГ, лет                                             | 6<br>2-30           | 15<br>3-36           | <0,001 |
| АД систол., мм рт. ст.                                           | 130<br>100-170      | 140<br>110-170       | 0,016  |
| АД диастол., мм рт. ст.                                          | 80<br>65-110        | 90<br>70-110         | 0,002  |
| АД пульсовое, мм рт. ст.                                         | 45<br>30-70         | 47,5<br>33-80        | NS     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                           | 25,6<br>19,1-37,6   | 24,7<br>19,0-33,6    | NS     |
| Холестерин, ммоль/л                                              | 5,2<br>3,3-7,9      | 4,56<br>3,0-6,9      | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л                                            | 1,4<br>0,52-3,67    | 1,92<br>0,87-3,55    | 0,048  |
| иПТГ, пг/мл                                                      | 108,1<br>25,3-796,0 | 581,8<br>34,6-2500,0 | <0,001 |
| Са крови, ммоль/л                                                | 2,16<br>1,73-2,55   | 2,12<br>1,70-2,64    | NS     |
| Р крови, ммоль/л                                                 | 1,29<br>0,78-2,40   | 2,11<br>1,31-3,10    | <0,001 |
| $\text{Ca} \times \text{P}$ , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> | 2,93<br>1,63-5,81   | 4,93<br>2,69-8,58    | <0,001 |
| ЩФ, ед./л                                                        | 117<br>51-230       | 155<br>52-375        | 0,012  |
| ТКИМ общей сонной<br>артерии, мм                                 | 0,8<br>0,52-1,10    | 0,98<br>0,65-1,20    | <0,001 |
| ТКИМ общей бедренной<br>артерии, мм                              | 0,75<br>0,54-1,19   | 0,92<br>0,62-1,29    | <0,001 |

В обеих группах пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля исходный диаметр ПА был статистически значимо больше (в группе контроля – 0,331 см (0,280-0,432), в группе ХБП 1-5-й ст. – 0,409 см (0,280-0,543), в группе ХБП 5Д – 0,418 см (0,337-0,590);  $p < 0,001$ ). Достоверные различия с группой контроля определялись уже начиная с ХБП 1-й стадии ( $p < 0,01$ ).

В ответ на пробу ЭЗВД максимальный прирост диаметра ПА в общей группе больных составил 7,21 % (1,68-21,15) и был значимо меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия определялись уже у пациентов с ранними стадиями ХБП (1-3) ( $p=0,017$ ). Отмечались достоверные различия потокзависимой дилатации ПА в группах с ХБП 1-5 и ХБП 5Д ( $p=0,007$ ) (рисунок).

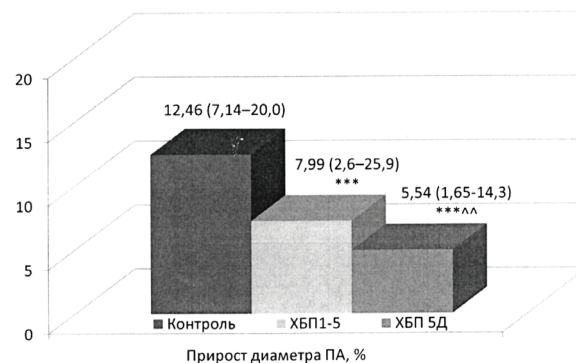


Рис. Сравнение выраженности потокзависимой дилатации ПА (%) у пациентов с ХБП в сравнении с группой контроля

Примечание. \*\*\* – статистическая значимость различий с группой контроля при  $p < 0,001$ ; ^^ – статистическая значимость различий между группами пациентов с ХБП при  $p < 0,01$ .

Динамика изменений скоростных показателей кровотока во время пробы с реактивной гиперемией у больных ХБП в сравнении с группой контроля приведена в таблице 2. У больных с ХБП было выявлено статистически значимое увеличение пиковой систолической, средней и объемной скоростей кровотока к 15 секунде после снятия окклюзии ( $p < 0,001$ ). Отмечались более низкие значения пиковой систолической и средней скоростей кровотока в группе пациентов на диализе в сравнении с группой контроля, а также с группой ХБП 1-5.

Таблица 2

Динамика изменений скоростных показателей кровотока во время пробы ЭЗВД у больных ХБП в сравнении с группой контроля

| Время регистрации   | Показатели скорости кровотока, см/с |                     |                       |                   |                   |                      |
|---------------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                     | $V_s$ , см/с                        |                     |                       | $V_{av}$ , см/с   |                   |                      |
|                     | контроль                            | ХБП 1-5             | ХБП 5 Д               | Контроль          | ХБП 1-5           | ХБП 5 Д              |
| Исходные показатели | 57,1<br>43,3-86,0                   | 56,0<br>39,1-98,9   | 50,5*<br>36,4-76,3    | 27,0<br>15,8-57,2 | 27,1<br>15,0-46,3 | 24,2*<br>14,5-40,3   |
| 15 с                | 111,1<br>74,2-156,0                 | 109,3<br>55,1-154,0 | 85,7***<br>56,6-164,5 | 58,6<br>33,3-87,1 | 60,7<br>27,1-93,1 | 45,4**<br>26,2-108,7 |
| 1 мин.              | 75,9<br>54,4-99,8                   | 69,8*<br>43,4-126,6 | 65,2**<br>44,4-103,1  | 34,2<br>18,4-45,9 | 34,6<br>19,2-53,0 | 33,7<br>17,6-51,8    |
| 2 мин.              | 73,0<br>51,0-91,1                   | 65,9<br>44,2-95,9   | 55,4***<br>40,4-80,2  | 33,0<br>19,5-47,9 | 31,2<br>17,4-45,3 | 28,9**<br>18,0-45,2  |
| 3 мин.              | 68,1<br>49,6-85,0                   | 62,2<br>40,7-93,0   | 51,2***<br>39,3-77,1  | 31,2<br>23,4-53,0 | 30,1<br>17,3-42,5 | 24,5***<br>16,8-44,0 |
| 5 мин.              | 64,5<br>43,1-91,2                   | 58,8<br>40,5-86,9   | 50,8***<br>36,5-74,3  | 26,9<br>19,0-45,9 | 29,9<br>18,0-40,2 | 22,4*<br>16,0-35,5   |

В ответ на гиперемию в группе больных наблюдался прирост пиковой систолической скорости кровотока в среднем на 64,9 %, увеличение средней скорости кровотока на 92,7 % и объемной скорости на 112,9 %. Отмечались статистически значимые различия прироста объемной скорости кровотока в группе с ХБП 1-5 и ХБП 5Д (соответственно 131,6 % (25,0-399,5) и 100,5 % (25,0-301,4);  $p = 0,048$ ). В сравнении с группой контроля у пациентов с ранними стадиями ХБП (1-3) отмечался более значимый прирост скоростных показателей, хотя различия и не были достоверными. В последующие стадии ХБП выявлено статистически значимое снижение выраженности прироста пиковой систолической, средней и объемной скоростей, что может быть обусловлено нарушением сосудистой реактивности.

Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь прироста диаметра ПА у пациентов общей группы ХБП с возрастом ( $r_s = -0,186$ ;  $p = 0,029$ ), длительностью артериальной гипертензии ( $r_s = -0,201$ ;  $p = 0,044$ ), систолическим ( $r_s = -0,252$ ;  $p = 0,0033$ ) и пульсовым ( $r_s = -0,253$ ;  $p = 0,0031$ ) АД, уровнем триглицеридов ( $r_s = -0,457$ ;  $p = 0,0006$ ). Определялась связь прироста систолической и объемной скоростей кровотока с уровнем систолического АД

( $r_s = -0,373$ ;  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,312$ ;  $p = 0,0003$  соответственно), продолжительностью заболевания ( $r_s = -0,283$ ;  $p = 0,004$  и  $r_s = -0,259$ ;  $p = 0,008$  соответственно), скоростью клубочковой фильтрации ( $r_s = -0,319$ ;  $p = 0,0023$  и  $r_s = -0,285$ ;  $p = 0,0069$  соответственно).

Отмечена взаимосвязь ТКМ в общей сонной артерии с выраженностью потокзависимой дилатации ПА ( $r_s = -0,267$ ;  $p = 0,0016$ ), а также приростом систолической ( $r_s = -0,200$ ;  $p = 0,019$ ) и объемной ( $r_s = -0,260$ ;  $p = 0,0022$ ) скоростей кровотока. Подобная корреляция отмечена и с ТКМ в бедренной артерии. Суммарная степень кальциноза сонных, бедренных артерий и аорты, выраженного в баллах, обратно коррелировала с приростом диаметра ПА ( $r_s = -0,204$ ;  $p = 0,018$ ) и объемной скоростью кровотока ( $r_s = -0,286$ ;  $p = 0,0011$ ). Более значимой была взаимосвязь с состоянием стенки бедренных артерий.

При анализе взаимосвязи результатов пробы ЭЗВД с показателями, отражающими кальциево-фосфорный обмен, отмечалась обратная корреляция уровня фосфора в сыворотке крови с приростом диаметра ПА ( $r_s = -0,257$ ;  $p = 0,004$ ), а также приростом систолической и объемной скоростей кровотока (соответственно  $r_s = -0,20$ ;  $p = 0,033$  и  $r_s = -0,181$ ;  $p = 0,045$ ). Выраженность потокзависимой дилатации ПА также была взаимосвязана с величиной  $Ca \times P$  ( $r_s = -0,246$ ;  $p = 0,0055$ ). В группе пациентов, получающих лечение диализом, в сравнении с общей группой пациентов с ХБП взаимосвязь прироста диаметра ПА с уровнем фосфора и  $Ca \times P$  была более значимой (соответственно  $r_s = -0,317$ ;  $p = 0,046$  и  $r_s = -0,441$ ;  $p = 0,0045$ ). Определялась отрицательная корреляционная связь между уровнем интактного ПТГ и выраженностью прироста скоростных показателей кровотока (для пиковой систолической скорости  $r_s = -0,250$ ;  $p = 0,015$ , средней скорости –  $r_s = -0,222$ ;  $p = 0,031$ , объемной скорости –  $r_s = -0,208$ ;  $p = 0,044$ ). Не было выявлено взаимосвязи между уровнем интактного ПТГ и степенью дилатации ПА в ответ на пробу ( $p > 0,05$ ), однако отмечалась меньшая степень прироста диаметра ПА в группе пациентов с крайними значениями ПТГ (менее 150 пг/мл и более 1 000 пг/мл) по сравнению с пациентами, имеющими промежуточные значения ПТГ ( $p = 0,0065$ ). Также определялась значимая взаимосвязь суммарного объема выявленных по данным ультразвукового исследования параситовидных желез с приростом диаметра ПА и объемной скорости кровотока (соответственно  $r_s = -0,685$ ;  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,376$ ;  $p = 0,041$ ).

Таким образом, начальные изменения эндотелиальной функции отмечаются уже на ранних стадиях ХБП. По мере прогрессирования хронической почечной недостаточности происходит усугубление эндотелиальной дисфункции, достигающая наибольшей выраженности у больных, получающих лечение диализом. Степень нарушения функции эндотелия по данным пробы ЭЗВД более выражена у пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением кальциево-фосфорного обмена и кальцификации стенок артерий.

## Литература

1. Гоженко А.И., Сусли А.Б. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с кальцификацией сонных артерий на хроническом гемодиализе // Нефрология. – 2011. – Т. 1, № 15. – С. 37-42.
2. Курапова М.Р., Низямова А.Р. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 1-2. – С. 55-58.
3. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и др. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 6. – С. 13-15.
4. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 48-52.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // J. Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 136-150.
7. Li X., Li L., Fang S., et al. Effects of Hemodialysis on Brachial Artery Endothelial Function. A Clinical Study // JUM. – 2012. – Vol. 31, № 11. – P. 1783-1787.
8. London G.M., Pannier B., Agharazii M., et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 700-704.
9. Martens C.R., Edwards D. G. Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease // Cardiology Research and Practice. – 2011. – № 1. – P. 2-6.
10. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L., et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 502-509.

## Literature

1. Gozhenko A.I., Suslov A.B. Endothelial function in patients with carotid artery calcification in chronic hemodialysis // Nephrology. – 2011. – Vol. 1, № 15. – P. 37-42.
2. Kurapova M.R., Nizyamova A.R. Current state of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure (review) // Graduate Gazette Volga. – 2013. – № 1-2. – P. 55-58.
3. Smirnov A.V., Petrishchev N.N., Panin I.Y., et al. The level of endothelin-1 and microvascular reactivity of the skin in patients in the early stages of chronic kidney disease // Terapevtichesky archive. – 2011. – Vol. 83, № 6. – P. 13-15.
4. Kharlamov U.V., Ilicheva O.E. Status of endothelial function and the hemostatic system and hemodialysis patients // Nephrology. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 48-52.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // J. Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 136-150.
7. Li X., Li L., Fang S., et al. Effects of Hemodialysis on Brachial Artery Endothelial Function. A Clinical Study // JUM. – 2012. – Vol. 31, № 11. – P. 1783-1787.
8. London G.M., Pannier B., Agharazii M., et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 700-704.
9. Martens C.R., Edwards D. G. Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease // Cardiology Research and Practice. – 2011. – № 1. – P. 2-6.
10. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L., et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 502-509.

**Координаты для связи с авторами:** Полухина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой и функциональной диагностики КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», тел. 8-(4212)-39-05-45, e-mail: polukhina@inbox.ru.

