

УДК 616.61-002.27

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

Р.Р. Калиев, К.Ш. Джеентаев, Н.А. Ратушная

Изложены клинические признаки легочной гипертензии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на хроническом программном гемодиализе.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; легочная гипертензия; гемодиализ; артериовенозная фистула.

**CLINICAL SIGN FEATURES OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS
WITH END-STAGE OF RENAL DISEASE ON CHRONIC HEMODIALYSIS**

R.R. Kaliev, K.Sh. Jeentaev, N.A. Ratushnaya

Clinical signs of pulmonary hypertension in patients with end-stage of kidney disease receiving long-term hemodialysis are summarized.

Key words: chronic renal disease; pulmonary hypertension; hemodialysis; arteriovenous fistula.

Введение. В настоящее время основным методом лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) является программный гемодиализ. В Кыргызстане около 450 пациентов регулярно получают заместительную почечную терапию. В результате немногочисленных исследований было установлено, что легочная гипертензия (ЛГ) у данной категории больных является довольно часто и составляет 48 % [1]. Повышение давления в легочной артерии (ЛА) может быть связано с наличием артерио-венозной фистулы (АВФ), гипергидратацией организма, эндотелиальной дисфункцией, присутствием хронического воспаления, гормональных и метаболических нарушений [2]. В работе, проведенной Li Z. et al. было показано, что ЛГ является независимым предиктором смертности пациентов на гемодиализе и влияет на отдаленные результаты после трансплантации почки [3, 4].

Целью данного исследования явилось изучение клинико-функциональных особенностей и возможных механизмов развития легочной гипертензии у больных с тХПН, находящихся на хроническом гемодиализе.

Материал и методы. Проведено обследование 51 пациента (41 мужчина, 10 женщин) с тХПН,

находящихся на хроническом программном гемодиализе. Критериями исключения из исследования было наличие у больных стенокардии напряжения ФК III–IV, хронической сердечной недостаточности III–IV (НУНА), хронической обструктивной болезни лёгких III–IV ст., тромбозов ЛА, заболеваний грудной клетки и пороков сердца. В дальнейшем были отобраны 40 больных в возрасте от 27 до 67 лет (32 мужчины и 8 женщин), средний возраст которых составил $48 \pm 1,7$ года, длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ) – от 8 мес. до 23 лет (в среднем 65 ± 10 мес.). Основной причиной тХПН явились гломерулонефриты – 24, сахарный диабет – 5, пиелонефрит – 3, подагра – 4, поликистоз почек – 4. Всем пациентам проводился стандартный бикарбонатный гемодиализ три раза в неделю по 4 часа на аппаратах фирм “Fresenius” и “Gambro”. У всех больных со судистым доступом служила нативная АВФ. Пациентам проведены клинические, лабораторные и инструментальные обследования.

AD_{cp} вычислялось по формуле

$$AD_{cp} = AD_{сист.} + 2/3AD_{диаст.}$$

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле

$$ИМТ = \text{Масса тела (в кг)} / (\text{рост}^2) \text{ (в метрах)}.$$

Инструментальные изыскания – ЭКГ, эхокардиография и спирография – проводились после процедуры гемодиализа с целью исключения влияния гипергидратации организма на результаты обследования. Ультразвуковое исследование сердца проводилось одним специалистом в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении на левом боку, аппаратом ACUSON (США) по стандартной методике. Определяли величину систолического давления в ЛА, толщину межжелудочковой перегородки (тМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), диаметр правого желудочка, левого предсердия (ЛП). Рассчитывали конечный объём ЛЖ в систолу (КСО) и диастолу (КДО), фракцию выброса (ФВ, %).

Среднее ЛАД (ср. ЛАД) определяли по формуле.
Ср. ЛАД = сист. ЛАД × 0,61 + 2 мм рт. ст.

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДРЛЖ} + \text{тМЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДРЛЖ}^3] - 13,6.$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела по формуле
 $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/S.$

S поверхности тела (м²) определяли по формуле Дюбуа

$$S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,7184,$$

где W – масса тела (кг), H – рост (см).

В качестве критериев диагностики гипертрофии ЛЖ приняты Фремингемские критерии ИММЛЖ для мужчин более 134 г/м² и для женщин более 110 г/м² [5].

Полученная доза гемодиализа оценивалась по уравнению Даугирдаса [6]:

$$eKt/V = spKt/V - 0,6 \times (spKt/V)/t + 0,03,$$

где $spKt/V = Z - \ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W$;
R = 1 – URR; URR = отношение последиализного уровня мочевины к преддиализному уровню; UF – объём ультрафильтрации; W – объём распределения мочевины.

Для обработки полученных данных была использована компьютерная программа Statistica 7.0. Применены стандартные методы описательной статистики с вычислением средних значений (M) и её ошибки (m). Для определения достоверности различий количественных признаков использован дисперсионный анализ и t-критерий Стьюдента. При анализе качественных параметров применялся χ^2 критерий. С целью исследования взаимосвязи между двумя признаками применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1 – Клинические и лабораторные данные пациентов с ЛГ и без ЛГ

Параметры	n = 20	n = 20	p
	с ЛГ (M±m)	без ЛГ (M±m)	
Возраст, лет	51±2	45±2	0,03
Диализный стаж, мес.	62±15	66±13	0,4
Мужчины	16 (75%)	16 (75%)	
Женщины	4 (25%)	4 (25%)	
ИМТ, кг/м ²	25±0,9	25±1,2	0,49
Частота дыханий в 1 мин	21±0,8	19±0,7	0,06
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин	78±2,3	74±3	0,12
Среднее сист. АД, мм рт. ст.	144±6	141±4	0,35
Среднее диаст. АД, мм рт. ст.	86±3	88±2	0,34
АД ср., мм рт. ст.	105±4,2	105±2,3	0,5
Гемоглобин, г/л	118±3,5	120±3,8	0,38
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	4,1±0,09	4,1±0,08	0,47
Гематокрит, %	36,3±0,8	36±0,8	0,47
Число лейкоцитов, 10 ⁶ /л	6,8±0,3	6,6±0,3	0,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	237±3,4	234±4,6	0,36
СОЭ, мм/час	21,3±3,4	20±3	0,39
Общий белок, г/л	71±1,9	72±2	0,23
Альбумин, г/л	35±1,6	39,5±1,8	0,04
Индекс атерогенности	4,8±0,6	4,9±0,4	0,43
Креатинин до диализа, мкмоль/л	808±38	884±34	0,09
Мочевина до диализа, ммоль/л	31±2	32±1,8	0,37
Мочевина после диализа, ммоль/л	11±0,8	11,5±0,8	0,4
Индекс КТ/V	1,3±0,06	1,3±0,08	0,48
Натрий, ммоль/л	129±0,6	129±0,4	0,36
Калий, ммоль/л	5±0,1	4,9±0,1	0,2
Кальций, ммоль/л	1±0,02	1,0±0,02	0,49
Железо сыворотки крови, кмоль/л	12±1,4	12,4±1,1	0,37

Результаты исследования. При обследовании 51 больного (41 мужчина, 10 женщин), ЛГ выявлена у 23 пациентов (18 мужчин, 5 женщин), что составляет 45 %. Далее, в зависимости от наличия ЛГ, были выделены две группы по 20 человек для сравнительного анализа (таблица 1). Обе когорты

были сопоставимы по половому признаку, ИМТ и диализному стажу.

Нами выявлена корреляция между уровнем давления в ЛА и возрастом пациентов ($r = 0,36$, $p = 0,03$). Тенденция к тахипноэ была больше выражена в группе больных с ЛГ ($p = 0,06$), но ЧСС оказалась почти одинаковой в обеих группах ($p = 0,12$). Исследуемые группы не отличались по уровням сист. АД, диаст. АД и АД ср. ($p = 0,35$, $p = 0,34$, $p = 0,5$ соответственно). По уровню гемоглобина, числу эритроцитов, гематокриту, концентрации железа сыворотки крови значимых отличий также не выявлено ($p = 0,38$, $p = 0,47$, $p = 0,47$, $p = 0,37$ соответственно). Воспалительная реакция в виде повышения СОЭ отмечена в обеих группах, хотя количество лейкоцитов было в пределах нормы. Содержание альбумина в сыворотке крови в группе с ЛГ было ниже, чем в группе без ЛГ ($p = 0,04$). По уровню обеспеченной дозы гемодиализа, электролитов, индексу атерогенности группы больных между собой не отличались, хотя показатели последнего коэффициента превышали соответствующие референсные его значения в обеих группах.

Таблица 2 – Клинические симптомы у больных с ЛГ и без ЛГ

Клинические симптомы	с ЛГ	без ЛГ	p
Одышка	11	5	0,052
Боли в правом подреберье	5	4	0,5
Отёки	2	3	0,5
Увеличение правой границы сердца	13	3	0,0015
Акцент 2 тона над лёгочной артерией	16	5	0,044
Гепатомегалия	10	4	0,048

Характерными симптомами ЛГ (таблица 2) явились увеличение правой границы сердца, акцент 2 тона над ЛА и гепатомегалия. Одновременно отмечена тенденция к частой регистрации одышки ($p = 0,052$).

При проведении спирографии (таблица 3) обнаружена склонность пациентов с ЛГ к более низким показателям ФЖЕЛ, ПСВ, при этом падение ОФВ₁ обладало достаточным уровнем достоверности ($p < 0,05$).

При эхокардиографическом исследовании средний уровень ЛАД в группе с ЛГ (таблица 4) составил 30 ± 1 мм рт. ст., а в группе без ЛГ – $21 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Выявлена прямая зависимость между степенью ЛГ, с одной стороны, и размерами ЛП ($r = 0,33$, $p = 0,001$) и ИММЛЖ

($r = 0,48$, $p = 0,006$) – с другой. Зависимость с ФВ была обратной ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Связь между ЛГ и размерами правого желудочка оказалась слабой ($r = 0,28$, $p = 0,08$). На этом основании можно сделать вывод о том, что развитие ЛГ в большей степени связано с дисфункцией левых отделов сердца.

Таблица 3 – Показатели ФВД у пациентов с ЛГ и без ЛГ

Параметры ФВД, %	с ЛГ	без ЛГ	p
ФЖЕЛ	87 ± 3	94 ± 4	0,1
ОФВ ₁	83 ± 3	94 ± 4	0,05
ПСВ	90 ± 5	102 ± 5	0,08

Таблица 4 – Результаты эхокардиографического исследования у пациентов с ЛГ и без ЛГ

Показатели ЭхоКГ	с ЛГ	без ЛГ	p
ср. ЛАД, мм рт. ст.	30 ± 1	$21 \pm 0,6$	$< 0,001$
ЛП, см	$4 \pm 0,08$	$3,7 \pm 0,09$	0,001
ПЖ, см	$2,3 \pm 0,11$	$2 \pm 0,08$	0,08
ФВ, %	49 ± 3	62 ± 1	$< 0,001$
ИММЛЖ, г/м ²	153 ± 10	121 ± 7	0,006

При рентгенологическом исследовании, расширение ЛА, являющееся характерным признаком ЛГ, было выявлено только в одном случае. В том же время расширение верхней полой вены (ВПВ), указывающее на явления гипергидратации, установлено в двух случаях (таблица 5). Отличительным признаком ЛГ с достаточным уровнем достоверности явился венозный застой в лёгких ($p = 0,045$).

Таблица 5 – Данные рентгенографии органов грудной клетки у больных с ЛГ и без ЛГ

Рентгенологические симптомы	с ЛГ	без ЛГ	p
Выпот, спайки	10	5	0,1
Расширение ЛА	1	0	0,5
Расширение тени сердца влево	10	7	0,26
Венозный застой	6	1	0,045
Расширение ВПВ	2	0	0,24
Кардиоторакальный индекс > 50 %	11	8	0,26

Обсуждение полученных результатов.

В нашем исследовании частота ЛГ у пациентов, получающих гемодиализ, составила 45 %, что совпадает с ранее опубликованными данными литературных источников [7–9]. Факторами риска ЛГ являются возраст и низкий ИМТ [10], женский пол [11], высокий сердечный выброс, низкий уровень гемоглобина, снижение концентрации метаболитов

оксида азота [1, 12], большой диализный стаж, низкое диаст. АД и диастолическая дисфункция ЛЖ [9, 13]. Мы не смогли определить влияние пола, массы тела, уровня гемоглобина на частоту регистрации повышенного давления в ЛА. Была установлена прямая корреляция между возрастом больных и степенью ЛГ, из чего следует, что возраст остаётся некорректируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Среди объективных признаков повышения давления в ЛА, чаще фиксировалось увеличение правой границы сердца, акцент 2 тона над ЛА и увеличение печени. Перечисленные симптомы указывают на кардиомегалию и застой крови в большом круге кровообращения и, как следствие, повышение давления в ЛА с развитием правожелудочковой недостаточности. Рентгенологическими признаками ЛГ явились расширение ЛА и ВПВ, а также венозный застой. Низкий уровень альбумина в крови можно объяснить прямым гемодилюционным эффектом за счёт гипергидратации и присутствием воспаления в организме.

Артериальная гипертензия у больных с тХПН является объём-зависимой и отражает степень гидратации организма. Гиперволемиа приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, увеличению пред- и постнагрузки сердца, росту сердечного выброса [14]. С другой стороны, сброс крови по артерио-венозной фистуле и уменьшение сопротивления сосудистой стенки увеличивают объём сердечно-легочной циркуляции за счёт компенсаторного повышения сердечного выброса [15]. В этих условиях под воздействием симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем происходит гипертрофия кардиомиоцитов, прибавка массы миокарда. Хроническая перегрузка сердца объёмом и увеличение постнагрузки проявляется расширением ЛП, ростом ИММЛЖ и снижением фракции выброса, показанные в нашей работе. Ремоделирование сердца приводит к развитию диастолической дисфункции со снижением податливости и расслабления стенок миокарда [16–18]. Повышение давления наполнения ЛЖ неизбежно ассоциируется с дилатацией и гипертрофией ЛП, повышением давления в венозном русле малого круга кровообращения с вовлечением в патологический процесс правых отделов сердца. В итоге, длительное существование ЛГ сопровождается нарушением диастолической и систолической функции и формированием моно- или бивентрикулярной сердечной недостаточности.

Таким образом, распространённость ЛГ у пациентов с тХПН, получающих гемодиализ,

составляет 45 %. Выявлена прямая связь между возрастом больных и уровнем давления в ЛА. Объективными признаками ЛГ являются: увеличение границы сердца вправо, акцент 2 тона над ЛА, гепатомегалия. При лабораторно-инструментальном обследовании выявлено снижение уровня альбумина в крови, рентгенографическим патогномичным симптомом является венозный застой в лёгких. На спирограмме в группе пациентов с ЛГ отмечено снижение ОФВ₁. Эхокардиографически установлено увеличение размеров ЛП, снижение фракции выброса и увеличение ИММЛЖ.

Литература

1. Nakhoul F, Yigla M., Gilman R. et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686–1692.
2. Abassi Z., Nakhoul F., Khankin E. et al. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(4): 353–60.
3. Li Z., Liu S., Liang X. et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol* 2014; 46(1): 141–9.
4. Issa N., Krowka M.J., Griffin M.D. et al. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008; 86(10): 1384–1388.
5. Levy D., Savage D.D. et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart study. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 956–960.
6. Daugirdas J.T. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 1995; 2: 295–304.
7. Yigla M., Fruchter O., Aharonson D. et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 75: 969–975.
8. Havlucu Y., Kursat S., Ekmekci C. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007; 74: 503–510.
9. Abdelwhab S., Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 990–997.
10. Ramasubbu K., Deswal A., Herdejurgan C. et al. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int. J. Gen. Med.* 2010; 3: 279–286.

11. *Amin M., Fawzy A., Hamid M.A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003; 124: 2093–2097.
12. *Yigla M., Nakhoul F., Sabag A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123: 1577–1582.
13. *Fabbian F., Cantelli S., Molino C. et al.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int. J. Nephrol.* 2011; 2011: 283–475.
14. *Luik A.J., van Kuijk W.H.M., Spek J. et al.* Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 1997; 30: 466–474.
15. *Beigi A.A., Sadeghi A.M., Khosravi A.R.* Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J. Vasc. Access.* 2009; 10(3): 160–6.
16. *Волгина Г.В.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью / Г.В. Волгина, Ю.В. Поперечных, Б.Т. Бикбов и др. // *Нефрология и диализ.* 2000. № 2 (4). С. 252–258.
17. *Бадаева С.В.* Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности / С.В. Бадаева, Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов и др. // *Нефрология и диализ.* 2006. № 8 (3). С. 232–239.
18. *Найдич А.М.* Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование миокарда / А.М. Найдич, О.В. Честухина, Ю.В. Кремлева и др. // *Нефрология и диализ.* 2005. № 7 (1). С. 46–53.