

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., тромбоэмболии 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  $65 \pm 10$  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  $\times$  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 ( $m^2$ ) 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/ $m^2$  и для женщин более 110 г/ $m^2$  [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  $\chi^2$  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 $\pm$ m)	без ЛГ (M $\pm$ m)	
Возраст, лет	51 $\pm$ 2	45 $\pm$ 2	0,03
Диализный стаж, мес.	62 $\pm$ 15	66 $\pm$ 13	0,4
Мужчины	16 (75%)	16 (75%)	
Женщины	4 (25%)	4 (25%)	
ИМТ, кг/ $m^2$	25 $\pm$ 0,9	25 $\pm$ 1,2	0,49
Частота дыханий в 1 мин	21 $\pm$ 0,8	19 $\pm$ 0,7	0,06
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин	78 $\pm$ 2,3	74 $\pm$ 3	0,12
Среднее сист. АД, мм рт. ст.	144 $\pm$ 6	141 $\pm$ 4	0,35
Среднее диаст. АД, мм рт. ст.	86 $\pm$ 3	88 $\pm$ 2	0,34
АД ср., мм рт. ст.	105 $\pm$ 4,2	105 $\pm$ 2,3	0,5
Гемоглобин, г/л	118 $\pm$ 3,5	120 $\pm$ 3,8	0,38
Число эритроцитов, $10^{12}/л$	4,1 $\pm$ 0,09	4,1 $\pm$ 0,08	0,47
Гематокрит, %	36,3 $\pm$ 0,8	36 $\pm$ 0,8	0,47
Число лейкоцитов, $10^6/л$	6,8 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 0,3	0,2
Тромбоциты, $10^9/л$	237 $\pm$ 3,4	234 $\pm$ 4,6	0,36
СОЭ, мм/час	21,3 $\pm$ 3,4	20 $\pm$ 3	0,39
Общий белок, г/л	71 $\pm$ 1,9	72 $\pm$ 2	0,23
Альбумин, г/л	35 $\pm$ 1,6	39,5 $\pm$ 1,8	0,04
Индекс атерогенности	4,8 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,4	0,43
Креатинин до диализа, мкмоль/л	808 $\pm$ 38	884 $\pm$ 34	0,09
Мочевина до диализа, ммоль/л	31 $\pm$ 2	32 $\pm$ 1,8	0,37
Мочевина после диализа, ммоль/л	11 $\pm$ 0,8	11,5 $\pm$ 0,8	0,4
Индекс КТ/V	1,3 $\pm$ 0,06	1,3 $\pm$ 0,08	0,48
Натрий, ммоль/л	129 $\pm$ 0,6	129 $\pm$ 0,4	0,36
Калий, ммоль/л	5 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,1	0,2
Кальций, ммоль/л	1 $\pm$ 0,02	1,0 $\pm$ 0,02	0,49
Железо сыворотки крови, кмоль/л	12 $\pm$ 1,4	12,4 $\pm$ 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  $ОФВ_1$  обладало достаточным уровнем достоверности ( $p < 0,05$ ).

При эхокардиографическом исследовании средний уровень ЛАД в группе с ЛГ (таблица 4) составил  $30 \pm 1$  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	$87 \pm 3$	$94 \pm 4$	0,1
$ОФВ_1$	$83 \pm 3$	$94 \pm 4$	0,05
ПСВ	$90 \pm 5$	$102 \pm 5$	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.	$30 \pm 1$	$21 \pm 0,6$	$< 0,001$
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, %	$49 \pm 3$	$62 \pm 1$	$< 0,001$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$153 \pm 10$	$121 \pm 7$	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 ОФВ<sub>1</sub>. 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., Herdejurgen 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.