

## Факторы риска развития легочной гипертонии на додиализном этапе хронической болезни почек

Т.Е. РУДЕНКО, М.П. ВАСИЛЬЕВА, Н.И. СОЛОМАХИНА, И.М. КУТЫРИНА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение частоты и факторов риска развития легочной гипертонии (ЛГ) у больных хронической болезнью почек (ХБП).

**Материалы и методы.** Обследовали 86 больных ХБП недиабетической этиологии (53% мужчин, 47% женщин, средний возраст  $45 \pm 13$  лет). В зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) всех больных разделили на 3 группы. В 1-ю группу включили 33 пациентов с СКФ  $89-45$  мл/мин, во 2-ю группу — 33 больных с СКФ  $44-15$  мл/мин, в 3-ю группу — 20 больных со СКФ  $<15$  мл/мин, получающих лечение гемодиализом. Контрольную группу составили 20 лиц с сохранной функцией почек (СКФ  $>90$  мл/мин). Всем проведено общеклиническое обследование и трансторакальная эхокардиография. Определяли концентрацию N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) и цистатина С в сыворотке крови.

**Результаты.** ЛГ выявлена у 21 (24,4%) из 86 пациентов с ХБП. По мере прогрессирования ХБП ее распространенность в 1, 2 и 3-й группах нарастала, составляя 18,2, 24,2 и 35% соответственно. Наиболее прогностически значимыми факторами развития ЛГ были артериальная гипертония — АГ ( $p=0,35$ ;  $p=0,001$ ) и нарушение функции почек (креатинин  $p=0,23$ ;  $p=0,02$ ). Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) коррелировало с индексом размера правого желудочка — ПЖ ( $p=0,45$ ;  $p<0,0001$ ), индексом объема правого предсердия ( $p=0,3$ ;  $p=0,02$ ), индексом объема левого предсердия ( $p=0,3$ ;  $p=0,009$ ), индексом массы миокарда левого желудочка ( $p=0,35$ ;  $p=0,03$ ). У всех пациентов с ХБП при ЛГ уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем в ее отсутствие, — 37,43 (5,83; 59,84) и 8,54 (5,1; 20,43) фмоль/мл соответственно ( $p=0,01$ ). Обнаружены положительные корреляции между уровнем цистатина С и наличием ЛГ ( $p=0,32$ ;  $p=0,003$ ). При анализе ROC-кривой (AUC=0,718;  $p=0,03$ ) в группах с додиализными стадиями ХБП ( $n=66$ ) уровень цистатина С  $>1045$  нг/мл с чувствительностью 71% и специфичностью 60% свидетельствовал о наличии ЛГ. При многофакторном анализе факторами, коррелирующими с наличием ЛГ, были NT-proBNP ( $\beta=0,34$ ;  $p=0,008$ ) и индекс размера ПЖ ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** По данным ЭхоКГ ЛГ выявляется почти у 25% больных ХБП, возникая на додиализной стадии. Повышение СДЛА сопряжено со структурными изменениями миокарда. На развитие ЛГ влияют традиционные факторы риска (АГ) и снижение функции почек.

*Ключевые слова:* легочная гипертония, хроническая болезнь почек.

## Risk factors for pulmonary hypertension at the predialysis stage of chronic kidney disease

T.E. RUDENKO, M.P. VASILYEVA, N.I. SOLOMAKHINA, I.M. KUTYRINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To investigate the incidence and risk factors of pulmonary hypertension (PH) in patients with chronic kidney disease (CKD).

**Subjects and methods.** 86 patients (53% men, 47% women; mean age,  $45 \pm 13$  years) with nondiabetic CKD were examined. According to the magnitude of glomerular filtration rate (GFR) decrease, all the patients were divided into 3 groups: 1) 33 patients with a GFR of  $89-45$  ml/min; 2) 33 with a GFR of  $44-15$  ml/min; 3) 20 with a GFR of  $<15$  ml/min who were treated with hemodialysis. A control group consisted of 20 individuals with preserved kidney function (a GFR of  $>90$  ml/min). Physical examination and transthoracic echocardiography were performed in all the patients. The serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cystatin C were determined.

**Results.** PH was detected in 21 (24.4%) of the 86 patients with CKD. As CKD progressed, its prevalence in Groups 1, 2, and 3 increased, amounting to 18.2, 24.2, and 35%, respectively. The most predictably significant risk factors for PH were hypertension ( $p=0.35$ ;  $p=0.001$ ) and kidney dysfunction (creatinine ( $p=0.23$ ;  $p=0.02$ ). Elevated pulmonary artery systolic pressure (PASP) correlated with right ventricular (RV) dimension index ( $p=0.45$ ;  $p<0.0001$ ), right atrial volume index ( $p=0.3$ ;  $p=0.02$ ), left atrial volume index ( $p=0.3$ ;  $p=0.009$ ), and left ventricular mass index ( $p=0.35$ ;  $p=0.03$ ). In all the patients with CKD in the presence of PH, the NT-proBNP level was significantly higher than in its absence: 37.43 (5.83; 59.84) and 8.54 (5.1; 20.43) fmol/ml, respectively ( $p=0.01$ ). Positive correlations were found between the level of cystatin C and the presence of PH ( $p=0.32$ ;  $p=0.003$ ). Analysis of the ROC curve (AUC=0.718;  $p=0.03$ ) in the predialysis-stage CKD groups ( $n=66$ ) revealed that the cystatin C level of  $>1045$  ng/ml with a sensitivity of 71% and a specificity of 60% suggested that PH was present. Multivariate analysis showed that the factors correlating with the presence of PH were NT-proBNP ( $\beta=0.34$ ;  $p=0.008$ ) and RV dimension index ( $\beta=0.3$ ;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** EchoCG reveals PH in almost 25% of the patients with CKD, which occurs at its predialysis stage. Elevated PASP is associated with myocardial structural changes. Traditional risk factors (hypertension) and diminished kidney function affect the development of PH.

*Keywords:* pulmonary hypertension, chronic kidney disease.

АГ — артериальная гипертония  
ГД — гемодиализ  
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка

ДЛА — давление в легочной артерии  
КДО — конечный диастолический объем  
КСО — конечный систолический объем

ЛГ — легочная гипертония  
 ЛЖ — левый желудочек  
 ЛП — левое предсердие  
 ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ  
 ПЖ — правый желудочек  
 ПП — правое предсердие  
 СДЛА — систолическое ДЛА

СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
 ТЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ  
 ФВ — фракция выброса  
 ХБП — хроническая болезнь почек  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

В последние годы при исследовании развития ренокардиального синдрома внимание исследователей привлекает легочная гипертония (ЛГ) — новый аспект поражения сердечно-сосудистой системы у больных с поражением почек. Первые сообщения о развитии ЛГ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом (ГД), появились в 2003 г. [1]. С 2008 г. этот контингент больных включен в раздел «ЛГ с неясной или многофакторной этиологией» [2]. В 2013 г. в классификацию ЛГ включены пациенты с повышенным давлением в легочной артерии (ДЛА) уже на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) [3]. Точных эпидемиологических данных о распространенности ЛГ при ХБП нет. По разным сведениям, она обнаруживается в 18,8–68,8% случаев у больных, получающих лечение ГД, и в 12–42% случаев при лечении перитонеальным диализом [1, 4–12]. У больных ХБП V стадии, не получающих терапию, замещающую функцию почек, распространенность ЛГ варьирует от 9 до 39% [13–16]. Разброс значений может быть связан с тем, что для ее определения у больных с дисфункцией почек в исследованиях используют не катетеризацию правых отделов сердца — «золотой стандарт» диагностики ЛГ, а расчетные показатели, получаемые с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Пороговый уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в разных исследованиях варьирует от 25 до 45 мм рт.ст. [4–16]. Дополнительное значение для больных, леченных ГД, имеет время измерения ДЛА вследствие перегрузки объемом. В целом у больных с нарушением функции почек ЛГ констатируют от 2 до 8 раз чаще, чем в общей популяции [4–16]. Механизмы развития ЛГ при нарушении функций почек нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования состояла в изучении частоты и факторов риска развития ЛГ у больных ХБП на додиализной стадии.

## Материалы и методы

В исследование включили 86 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих ХБП II–V стадий недиабетической этиологии. У 56% больных причиной ХБП служил хронический гломерулонефрит, в остальных случаях — хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22%), артериальная гипертония — АГ (9%), хронический пиелонефрит (7%), поликистозная бо-

лезнь почек (6%). Из исследования исключены пациенты с нефротическим синдромом, активными формами гломерулонефрита, системными васкулитами, злокачественной АГ, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями легких и дыхательной недостаточностью.

В связи с тем что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, по данным литературы, резко возрастает, начиная с ХБП IIБ стадии (скорость клубочковой фильтрации — СКФ <45 мл/мин), в нашем исследовании пациенты с ХБП IIIА стадии (СКФ 45–59 мл/мин) объединены в одну группу с пациентами с ХБП II стадии (СКФ 60–89 мл/мин), а пациенты с ХБП IIIБ стадии (СКФ 30–44 мл/мин) — в одну группу с пациентами с ХБП IV стадии (СКФ 15–29 мл/мин). Пациенты с ХБП V диализной стадии (СКФ <15 мл/мин) составляли 3-ю группу; в контрольную группу включены лица с сохранной СКФ (>90 мл/мин). Таким образом, все пациенты разделены на 3 группы и контрольную группу (табл. 1).

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением уровня гемоглобина, креатинина в сыворотке, концентраций в крови мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов. СКФ определяли по клиренсу креатинина в пробе Реберга—Тареева. Для оценки толерантности к физической нагрузке и исключения хронической сердечной недостаточности проводили тест с 6-минутной ходьбой.

Уровень цистатина С в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа набором Human Cystatin C ELISA, BioVendor. Референсные значения цистатина С (595,54–1044,62 нг/мл) определяли в контрольной группе.

Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа набором NT-proBNP ELISA, Biomedica Gruppe. Референсные значения (0–23,67 фмоль/мл) определяли в контрольной группе.

Для оценки функции сердца всем пациентам проведена трансторакальная ЭхоКГ в М- и В-режимах. Нарушения гемодинамики сердца оценивали по данным ЭхоКГ, проводимой по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Определяли морфометрические показатели сердца: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЛЖ) — ТЗСЛЖ, переднезадний размер левого предсердия (РЛП) и размер правого желудочка (РПЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле Devereux:  $\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6$ . Все перечисленные показатели разделены на площадь поверхности тела ( $S$  тела,  $\text{м}^2$ ). Объемные показатели ЛЖ: конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический (КСО, мл) определяли по методу Simpson. Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин и более  $115 \text{ г/м}^2$  у мужчин. Показатель систолической функции ЛЖ рассчитывали по следующей формуле: фракция выброса

### Сведения об авторах:

Васильева Мария Павловна — асп. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО

Соломахина Нина Иосифовна — д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Кутырина Ирина Михайловна — д.м.н., проф., каф. нефрологии и гемодиализа ИПО

### Контактная информация:

Руденко Татьяна Евгеньевна — с.н.с., к.м.н., НИО нефрологии НИЦ; 119991 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4; тел.: +7(499)246-6176; e-mail: atatianer@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ХБП

Параметр	Группа (СКФ, мл/мин)				p
	1-я группа (89–45)	2-я группа (44–15)	3-я группа (<15)	4-я, или контрольная (>90)	
<i>Анамнестические и физические данные</i>					
	n=33	n=33	n=20	n=20	
Возраст, годы	46,18±14,59	44,97±12,69	46,6±13,63	40,1±10,34	>0,05**
Мужчины	19 (57,6)	17 (51,5)	13 (65)	11 (55)	>0,05**
Женщины	14 (42,4)	16 (48,5)	7 (35)	9 (45)	>0,05**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,16±4,15	26,35±4,25	25,98±3,54	23,11±2,83	>0,05**
Курение	11 (33,3)	11 (33,3)	11 (55,5)	7 (35)	>0,05**
Гиперлипидемия	16 (48,5)	18 (64,5)	9 (45)	6 (30)	>0,05**
АГ в анамнезе	26 (78,8)	29 (87,9)	16 (80)	0	>0,05**
САД на момент исследования*, мм рт.ст.	131,06±18,1	133,94±20,65	136,75±19,62	114,51±10,12	>0,05***; 0,04#
ДАД на момент исследования*, мм рт.ст.	81,67±11,64	84,71±10,75	85,5±10,99	70,5±5,71	>0,05***; <0,01#
<i>Лабораторные данные</i>					
	n=33	n=33	n=20	n=20	
Гемоглобин, г/л	133 (126,5; 151,95)	119 (106,5; 131,55)	112 (94,25; 120,25)	126,5 (122,25; 138,75)	<0,05**
Ме [22%;75%]					
Креатинин, мг/дл	1,48±0,55	2,95±1,04	10,13±3,7	0,98±0,11	<0,001**
Мочевая кислота, мкмоль/л	428,55±40,99	505,14±60,62	476,57±115,98	296,40±119,57	<0,001# 0,05##
Холестерин, ммоль/л	5,37±1,19	5,48±1,22	5,03±1,11	5,84±0,77	>0,05**
Фосфор, ммоль/л	1,32±0,19	1,48±0,37	2,26±0,45	1,09±0,13	<0,05###
Кальций, ммоль/л	2,38±0,17	2,32±0,18	2,15±0,23	2,25±0,08	>0,05**
ПТГ, пмоль/л Ме [22%;75%]	10,6 (6,05; 17,67)	19,7 (16,0; 28,0)	51,55 (26,62; 98,52)	Не определяли	<0,01***

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%),  $M \pm \sigma$  или медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). \* — все больные с АГ получали комбинированную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы); \*\* — для различий в 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и контрольной группах; \*\*\* — для различий в 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группах; # — для различий в 1-й и 4-й, 2-й и 4-й, 3-й и контрольной группах; ## — для различий в 1-й и 2-й группах; ### — для различий в 1-й и 3-й, 2-й и 3-й, 3-й и контрольной группах.

Таблица 2. Средний уровень АД (в мм рт.ст.) в зависимости от наличия или отсутствия ЛГ у пациентов с ХБП

Уровень	ЛГ есть (n=21)	ЛГ нет (n=65)	p(t)
САД	143,33±4,34	126,59±1,95	0,001
ДАД	88,10±2,45	80,12±1,15	0,006

(ФВ)=КДО–КСО/КДО·100,%. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом (частота сердечных сокращений 60–80 уд/мин) по типу трансмитрального диастолического кровотока. ЛГ диагностировали при СДЛА более 25 мм рт.ст., которое оценивали в постоянном волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом путем расчета суммы систолического трансстрикцидального градиента давления и давления в правом предсердии (ПП) [2].

При статистической обработке данных для протяженных переменных рассчитывали в зависимости от соответствия данных нормальному распределению среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), стандартную ошибку среднего ( $m$ ) или медиану, 25-й и 75-й перцентили и 95% доверительный интервал. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена ( $\rho$ ). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

ЛГ по данным ЭхоКГ выявлена у 21 (24,4%) из 86 пациентов с ХБП. При этом выраженность ЛГ (СДЛА) в 1, 2 и 3-й группах достоверно не различалась: 29,0 (28,0; 34,0),

29,2 (27,0; 36,88) и 31,0 (28,05; 36,25) мм рт.ст. соответственно. В контрольной группе ЛГ не выявлена.

Вместе с тем по мере прогрессирования ХБП (от 1-й к 3-й группе) отмечается достоверное увеличение распространенности ЛГ: в 1-й группе у 6 (18,2%) из 33, во 2-й группе у 8 (24,2%) из 33, в 3-й группе у 7 (35%) из 20 ( $p=0,02$ ) (рис. 1). В целом на додиализных стадиях ХБП (1-я и 2-я группы) ЛГ выявлена у 14 (21%) из 66 пациентов.

При корреляционном анализе выявлена положительная связь АГ и ЛГ ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,001$ ). Связи ЛГ с длительностью течения АГ не выявлено.

У пациентов с ЛГ средний уровень САД и ДАД был достоверно выше, чем у пациентов без ЛГ (табл. 2).

Связи ЛГ с другими традиционными и почечными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, пол, возраст, ожирение, гиперлипидемия, протеинурия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) не получено.

При корреляционном анализе у всех пациентов с ХБП также выявлена связь ЛГ с уровнем цистатина С ( $\rho=0,32$ ;  $p=0,003$ ), которая является более сильной и значимой, чем связь ЛГ с концентрацией креатинина ( $\rho=0,23$ ;  $p=0,02$ ).

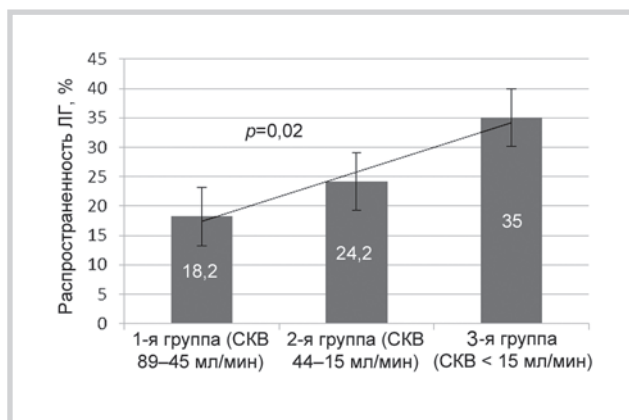


Рис. 1. Распространенность ЛГ в зависимости от СКФ.

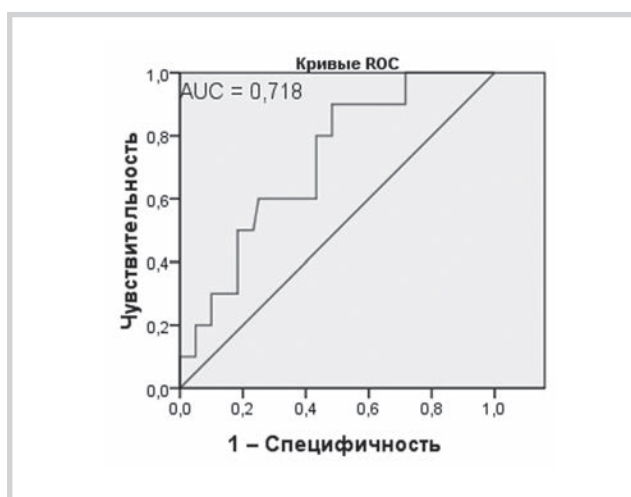


Рис. 2. ROC-кривая прогностического значения цистатина С в развитии ЛГ у пациентов с ХБП.

Таблица 3. Корреляции ЛГ (СДЛА) с параметрами морфометрии сердца и показателями гемодинамики сердца у пациентов с ХБП

Параметр	СДЛА	
	$\rho$	$p$
Индекс РПЖ, см/м <sup>2</sup>	0,45	<0,0001
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	0,3	0,02
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	0,3	0,009
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,35	0,03
Е/А	-0,15	0,12

При анализе ROC-кривой (AUC=0,718;  $p=0,03$ ) в группах с додиализными стадиями ХБП ( $n=66$ ) показано, что уровень цистатина С в сыворотке более 1045 нг/мл с чувствительностью 71% и специфичностью 60% свидетельствует о наличии ЛГ. При анализе ROC-кривой у пациентов диализной группы ( $n=20$ ) прогностической значимости уровня цистатина С в развитии ЛГ не выявлено (AUC=0,621;  $p>0,05$ ) (рис. 2).

В настоящем исследовании частота развития ГМЛЖ составляла 58,1%, дилатации левого предсердия (ЛП) — 22,1% и дилатации правого желудочка (ПЖ) — 13,9%, нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ 1-го типа — 46,5%. При корреляционном анализе по Спирмену у всех пациентов с ХБП выявлены положительные связи ЛГ с дилатацией правого желудочка, ЛП, ГМЛЖ. При этом связи ЛГ с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ не выявлено (табл. 3).

При наличии ГМЛЖ во всех 3 группах больных частота выявления ЛГ была почти в 3 раза чаще по сравнению с больными с нормальным ИММЛЖ (27,3, 30 и 23,1% и 8,3, 10 и 5% соответственно в 1, 2 и 3-й группах;  $p<0,05$ ) (рис. 3, а). В 1-й и 3-й группах больных ХБП повышение СДЛА чаще ассоциировалось с дилатацией ЛП ( $r=0,3$ ;  $0,05<p<0,1$ ) (см. рис. 3, б).

На додиализной стадии выявлялась тесная корреляция между ЛГ и дилатацией ПЖ (в 1-й группе  $\rho=0,7$ ;  $p<0,0001$  и во 2-й группе  $\rho=0,35$ ;  $p<0,03$ ). При этом у пациентов, получающих лечение ГД, связь ЛГ с дилатацией ПЖ выражена слабее ( $\rho=0,2$ ;  $p<0,05$ ).

У всех 86 пациентов с ХБП при наличии ЛГ уровень NT-проВНР был достоверно выше, чем без ЛГ, — 37,43 (5,83; 59,84) по сравнению с 8,54 (5,1; 20,43;  $p=0,01$ ). У всех пациентов с ХБП при корреляционном анализе выявлена положительная связь уровня NT-проВНР в сыворотке крови с СДЛА ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,001$ ). Следует отметить, что взаимосвязь между уровнем NT-проВНР и СДЛА у 20 пациентов 3-й группы выражена сильнее ( $\rho=0,5$ ;  $p=0,02$ ), чем в 1-й и 2-й группах ( $n=66$ ;  $\rho=0,3$ ;  $p=0,03$ ).

По данным однофакторного анализа факторами, коррелирующими с ЛГ у пациентов ХБП додиализной стадии, являются индекс РПЖ, уровень в сыворотке NT-проВНР, цистатина С, ГМЛЖ, индекс объема ЛП, АГ. При многофакторном анализе сохраняют свою прогностическую значимость уровень NT-проВНР в сыворотке ( $\beta=0,34$ ;  $p=0,008$ ) и индекс РПЖ ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,002$ ) (табл. 4).

В то же время, по данным многофакторного анализа, СДЛА ( $\beta=0,37$ ;  $p=0,004$ ) и системная АГ ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,02$ ) являлись предикторами развития дилатации ПЖ сердца.

## Обсуждение

В нашем исследовании по данным ЭхоКГ развитие ЛГ у больных ХБП выявлено в 24,4% случаев, частота ее развития увеличивалась по мере утраты функции почек. Наличие ЛГ ассоциировано с АГ ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,001$ ) и нарушением функции почек (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;  $\rho=0,23$ ;  $p=0,02$ ). Обнаружены корреляции между повышенным СДЛА с уровнем биологических маркеров: цистатина С ( $\rho=0,32$ ;  $p=0,003$ ) и NT-проВНР ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,001$ ). Повышение СДЛА коррелировало с показателями гемодинамики и морфометрии сердца: дилатацией ЛП и ПЖ и ГМЛЖ. При многофакторном анализе предикторами развития ЛГ являлись уровень NT-проВНР в сыворотке крови ( $\beta=0,34$ ;  $p=0,008$ ) и индекс РПЖ ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,002$ ).

В большинстве работ оценивалась частота развития ЛГ у больных, получающих терапию, замещающую функцию почек. Имеются единичные работы, охватывающие додиализный период. В крупном китайском исследовании ( $n=2351$ ) при широком спектре нарушения функций

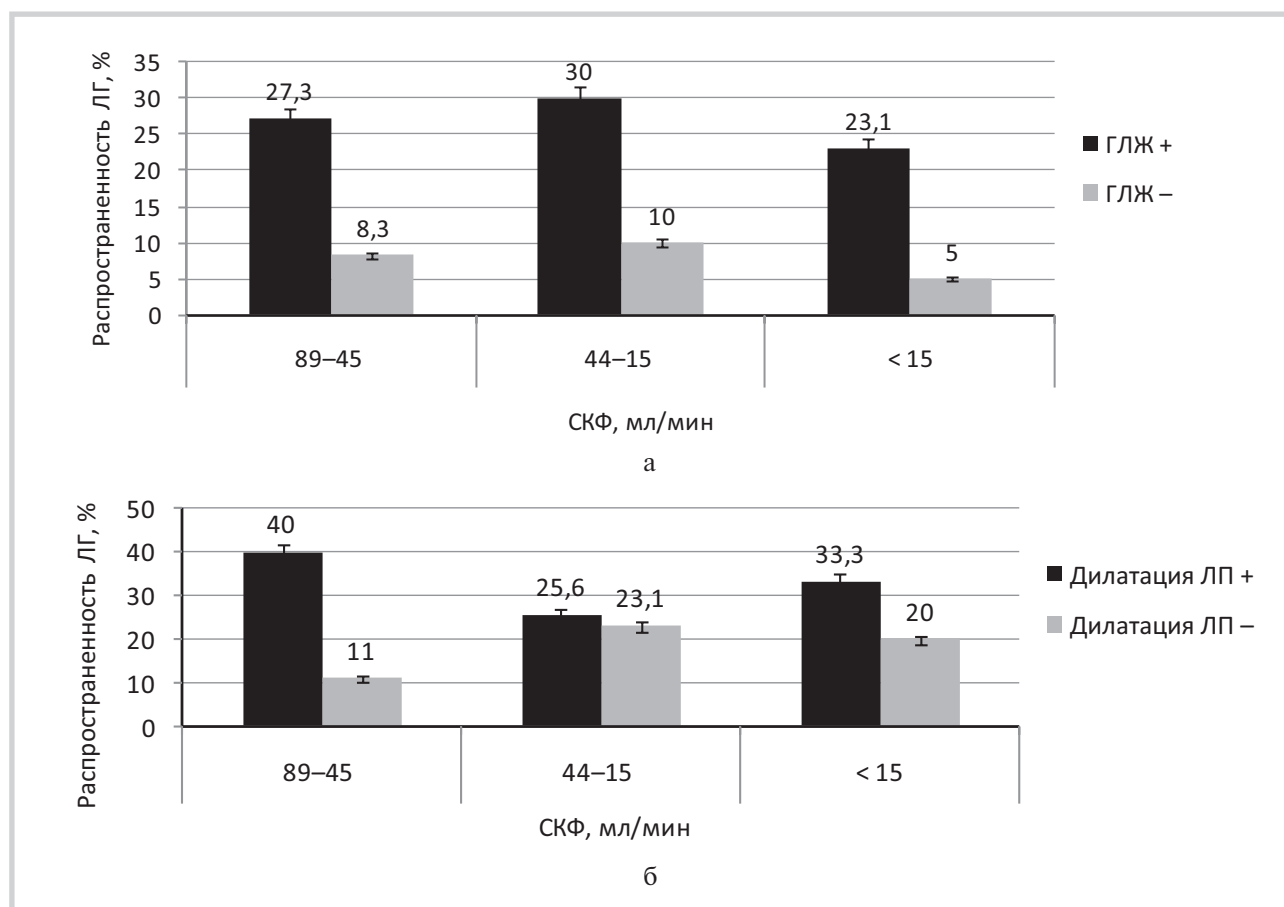


Рис. 3. Частота развития ЛГ в зависимости от наличия ГМЛЖ (а) и дилатации ЛП (б).

Таблица 4. Факторы, коррелирующие с ЛГ у 66 пациентов с ХБП додиализной стадии по данным регрессионного анализа

Показатель	Линейный однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	$\beta$	$t$	$p$	$\beta$	$t$	$p$
Индекс РПЖ	0,38	3,25	0,002	0,3	2,42	0,002
Индекс объема ЛП	0,23	1,9	0,05	0,11	0,74	>0,05
ГМЛЖ	0,2	1,9	0,05	0,11	0,35	>0,05
САД	0,2	1,86	0,05	0,13	1,04	>0,05
NT-proBNP	0,35	2,7	0,009	0,34	2,77	0,008
Цистатин С	0,26	2,27	0,02	0,043	0,37	>0,05

почек на I—VD стадиях ХБП повышение ДЛА обнаружилось в 18,1% случаев. Причем ее частота на IV—V стадиях ХБП (15,2—20%) была в 2—3 раза выше, чем при умеренном нарушении функции почек у больных ХБП II—III стадии (6,7—7,9%), а с началом гемодиализной терапии она обнаруживалась у 37% больных [17]. В другой работе при снижении СКФ <60 мл/мин частота выявления ЛГ была в 2 раза выше, чем у лиц ХБП (48,5 и 23,7% соответственно;  $p < 0,05$ ) [18]. По нашим данным, у больных на додиализных стадиях ХБП ее частота составляла 21%.

Точные механизмы развития ЛГ у больных данной категории неизвестны. Она может быть индуцирована и/или усилена за счет дисфункции ЛЖ, а также воздействия факторов, типичных для уремии: перегрузка объемом, на-

личие артериовенозной фистулы, дисфункции эндотелия, жесткостью крупных сосудов, сосудистой кальцификацией, выраженной анемией, типом диализной мембраны, хроническим воспалением [19—21].

Большинство исследователей отмечают связь между структурными и функциональными показателями сердца по данным ЭхоКГ и повышением ДЛА, что совпадает с нашими данными [8, 10, 12, 18]. В исследовании R. Agarwal и соавт. [10], у пациентов, получающих лечение ГД, при многофакторном анализе детерминантами ЛГ были следующие диаметр ЛП, коэффициент снижения концентрации мочевины и недостаточное использование активаторов рецепторов витамина D. При этом самая сильная ассоциация наблюдалась между повышением СДЛА и уве-

личением диаметра ЛП. В другой работе у больных ХБП I—III стадии независимыми детерминантами повышения СДЛА были увеличение РЛП, снижение СКФ и уровень NT-proBNP [18]. Эти результаты согласуются с нашими данными. По мнению авторов этих исследований, дилатация ЛП может отражать нарушение сократительной способности миокарда ЛЖ, вследствие наличия системной АГ и/или ГМЛЖ, приводящих к диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что способствует обратной передаче давления на легочные вены, приводя к пассивному повышению давления в легочной артерии. Либо дилатация ЛП может быть связана с наличием гипергидратации, степень которой трудно определить, поскольку нет консенсуса в отношении маркеров хронической перегрузки жидкостью. В работе R. Agarwal и соавт. [10], у больных, находящихся на ГД с нормальной сократительной функцией сердца, авторы считают, что дилатация ЛП обусловлена наличием гипергидратации, косвенным маркером которой служило увеличение диаметра нижней полой вены. Перегрузка объемом ассоциирована как с усилением кровотока в легких с развитием легочной венозной гипертензии, так и с высоким венозным возвратом крови к сердцу, повышая нагрузку на миокард.

В свою очередь повышение ДЛА приводит к увеличению посленагрузки на ПЖ, при длительном сохранении которой формируется его дилатация, что соответствует данным нашего исследования: у пациентов с ХБП додиализной стадии выявлена сильная корреляция между ЛГ и дилатацией ПЖ. При этом у пациентов, получающих лечение ГД, связь ЛГ с дилатацией ПЖ выражена слабее. По-видимому, это обусловлено проведением ЭхоКГ в данной группе после процедуры ГД при достижении стойкой нормотензии и нормоволемии («сухого» веса), играющих одну из ведущих ролей в перегрузке ПЖ и развитии ЛГ у больных данной группы.

В нашем исследовании наличие ЛГ ассоциировано с повышением уровня мозгового NT-proBNP, схожие данные получены в работе у пациентов с 1—3-й стадией ХБП [18]. Кроме того, этот показатель служил независимым предиктором развития ЛГ. Известно, что секреция NT-proBNP повышается в ответ на перегрузку давлением или объемом в камерах сердца, а также при снижении функции почек. Можно предположить, что NT-proBNP играет важную роль в развитии ЛГ на фоне дисфункции почек. У больных с ЛАГ уровень натрийуретических пептидов рассматриваются как один из факторов, влияющих на

прогноз и параметр динамического наблюдения за этими пациентами [22].

В нашем исследовании мы продемонстрировали тесную связь между ЛГ и уровнем цистатина С в сыворотке крови. В небольшом исследовании у 14 больных с ЛАГ и сохранной функцией почек отмечалось повышение уровня цистатина С по сравнению с контролем [23]. Данный биомаркер коррелировал со структурными и функциональными параметрами ПЖ сердца. Авторы считают, что эта связь может быть опосредована за счет влияния цистатина С на процессы внутриклеточного протеолиза вследствие дисбаланса между цистеиновыми протеазами и их ингибитором цистатином С.

Имеются данные о неблагоприятном прогностическом значении ЛГ у больных, получающих терапию, замещающую функцию почек. При проспективном 5-летнем наблюдении за больными, у которых повышение ДЛА либо диагностировали до начала лечения ГД, либо сформировалось во время лечения, выживаемость оказалась сопоставимой, но была значительно ниже, чем у больных с нормальным ДЛА [13]. У кандидатов на пересадку почки повышение давления в ПЖ сердца более 50 мм рт.ст. до операции приводило почти к 4-кратному снижению их выживаемости после трансплантации почки (отношение риска 3,75 при 95% ДИ от 1,17 до 11,97;  $p=0,016$ ) [14]. В другой работе у реципиентов почечного трансплантата наличие ЛГ до операции являлось предиктором раннего отторжения трансплантата, в основном при пересадке трупного донорского органа [24].

## Заключение

Суммируя имеющиеся сведения, можно предположить, что повышение СДЛА отмечается уже в додиализном периоде у больных ХБП. Наличие ЛГ при ХБП ассоциировано с наличием традиционных факторов риска (АГ) и нарушением функций почек и сопряжено с развитием структурных изменений сердца (ГМЛЖ, дилатацией ЛП, ПЖ).

Необходимы дальнейшие исследования механизмов развития ЛГ с учетом ее вклада в выживаемость больных, получающих терапию, замещающую функцию почек; предупреждение ЛГ может улучшать прогноз таких больных.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reisman SA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-1582. doi:10.1378/chest.123.5.1577.
2. Galie N, Hoyer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian (Chairperson) A, Auricchio A, Bax J, Cecconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano Christian, Hobbs R, Kearney P, McDonagh Th, Mc-

Gregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L., Kitsiou AN, Lang I., Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MTS, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of

- Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30:2493-2537.  
doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Sanchez MAG, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-D41.  
doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029.
  4. Bozbas SS, Akcay S, Altin C, Bozbas H, Karacaglar E, Kanyilmaz S, Sayin B, Muderrisoglu H, Haberal M. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41:2753-2756.  
doi:10.1016/j.transproceed.2009.07.049.
  5. Etemadi J, Zolfaghari H, Firoozi R, Ardalan MR, Toufan M, Shoja MM, Ghabili K. Unexplained pulmonary hypertension in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2012;18:10-14.  
doi:10.1016/j.rppneu.2011.07.002.
  6. Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, Kaya M, Kucuk H, Tokgoz B, Buyukoglan H, Oymak O, Utas C. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Peritoneal Dial Int*. 2009;29:191-198.
  7. Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Abasta-Jiménez M, Keirns-Davies C, Rebollar-González V. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proceed*. 2010;42:3524-3528.  
doi:10.1016/j.transproceed.2010.06.026.
  8. Fabbian F, Cantelli S, Molino C, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol*. 2011;2011:ID 283475,4.  
doi:10.4061/2011/.
  9. Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA, Borawski C, Chattopadhyay J, Avram MM. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. *Advanc Peritoneal Dial*. 2007;23:127-131.
  10. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3908-3914.  
doi:10.1093/ndt/gfr661.
  11. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T, Yildiz I, Sari S, Genctoy G. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Renal Fail*. 2010;32:1148-1152.  
doi:10.3109/0886022X.2010.516854.
  12. Бородулина Е.О., Карпунин С.А., Шутов А.М. Легочная гипертония у больных на гемодиализе. *Клиническая нефрология*. 2015;1:19-22.
  13. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reisner SA, Lewin M, Nakhoul F. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2009;75:969-975.  
doi:10.1038/ki.2009.10.
  14. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008;86:1384-1388.  
doi:10.1097/TP.0b013e318188d640.
  15. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol*. 2008;28:990-997.  
doi:10.1159/000146076.
  16. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, Dinc G. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007;74:503-510.  
doi:10.1159/000102953.
  17. Li Z, Liang X, Liu S, Ye Z, Chen Y, Wang W, Li R, Xu L, Feng Z, Shi W. Pulmonary hypertension: epidemiology in different CKD stages and its association with cardiovascular morbidity. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e114392.  
doi:10.1371/journal.pone.0114392.
  18. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1—3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):5695-5703.  
doi:10.4238/2014.July.25.25.
  19. Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R, Fliser D, Massy Z, Ortiz A, Wiecek A, Martinez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, Lindholm B, Parati G, Sicari R, Gargani L, Mallamaci F, London G, Zoccali C. Pulmonary Hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):612-622.  
doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.029.
  20. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely D. Pulmonary Hypertension in Renal Disease: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol*. 2013;37:281-290.  
doi:10.1159/000348804.
  21. Zoccali C. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3674-3677.  
doi:10.1093/ndt/gfs425.
  22. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23.
  23. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK. Cystatin C: A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2014;19:583-589.  
doi:10.1111/resp.12259.
  24. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, Friedman S, Brown J, Catherwood E, Costa SP. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3090-3096.  
doi:10.1093/ndt/gfq141.

Поступила 25.02.2016