

На правах рукописи

**РАФРАФИ ХУССЕМ**

**СТАТУС ВИТАМИНА D И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ, ПОЛУЧАЮЩИХ  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.29 – нефрология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

1 НОЯ 2017



**008711539**

Санкт-Петербург 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Румянцев Александр Шаликович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет" Правительства Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Ватагин Андрей Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

**Батюшин Михаил Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

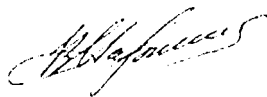
**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» ноября 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д.208.090.01 при Федеральном Государственном Бюджетном Образовательном Учреждении Высшего Образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, тел.: 8(812) 3387104, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb.gmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



**В.Н.Марченко**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) имеет неуклонную тенденцию к росту, достигая в настоящее время 10-15% популяции. Современные медицинские технологии способствуют замедлению ее прогрессирования, однако, потребность в заместительной почечной терапии не сокращается и также имеет тенденцию к росту (Glasscock R.J. et al., 2009). Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной смерти больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом (Chirakarnjanakorn S. et al. 2017). Ряд авторов подчеркивают взаимосвязь преждевременной смерти пациентов с дисфункцией почек и нарушениями статуса витамина D (Iodice S. et al. 2011; Kendrick J et al., 2012).

Распространенность дефицита витамина D в общей популяции колеблется от 20 до 50% (Cashman K.D., Kiely M., 2016; Plum L.A. et al. 2014). Традиционные факторы, обуславливающие низкое содержание кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови, включают недостаточное ультрафиолетовое облучение, связанное с сезоном года и/или климатическими особенностями (Yu H.J. et al. 2016), пожилой возраст (Berridge M.J., 2016), женский пол (Hilger J. et al. 2014), недостаточное питание (Munns C.F. et al. 2016;), ожирение (Pelczyńska M. et al.), сахарный диабет (Grammatiki M. et al. 2017). У пациентов с ХБП к ним добавляются еще несколько, среди которых наиболее важное значение имеют: нефросклероз (Nakashima A. et al. 2016), протениурия [Волков М. , Смирнов А., 2010], малобелковая диета (Ермоленко В.М., 2015), снижение двигательной активности (Коростелева Н.Ю. и др.), депрессивные состояния (Смирнов А.В. и др. 2014), повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) (Добронравов В.А., 2016). Неудивительно, что среди пациентов, получающих лечение гемодиализом, распространенность дефицита витамина D увеличивается до 80% (Gravesen E. et al. 2013).

Витамин D существует в виде шести стероидов (витамины D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> и D<sub>6</sub>) и биологически активными являются два из них: кальцидиол и кальцитриол. Функциональная активность, пути метаболизма, концентрации кальцидиола и кальцитриола различны и судить о влиянии витамина D на патологические процессы в организме можно только с учетом их взаимоотношений. Поэтому в своей работе мы использовали термин «статус витамина D», подчеркивая тем самым комплексный подход к исследуемой проблеме.

Витамин D оказывает кардиопротективное действие, обусловленное плейотропными эффектами, подтвержденными в экспериментальных исследованиях. Так, кальцитриол препятствует избыточной активации ренин-ангиотен-альдостероновой системы (Freundlich M. et al. 2008), что способствует уменьшению выраженности артериальной гипертензии. Антиатерогенное действие реализуется путем подавления продукции провоспалительных (Tukaj S. et al., 2012), повышения образования противовоспалительных цитокинов (Baek F. et al. 2010), улучшения эндотелиальной функции (Wu-Wong J.R. et al., 2010), снижения экспрессии матриксных металлопротеиназ (Wasse

И. et al. 2011). Витамин D тормозит развитие гипертрофии миоцитов (Choi J.H. et al. 2011), сердечной недостаточности (Zhou C. et al. 2008).

В клинических исследованиях у больных с ХБП С4-5 ст. низкий уровень кальцидиола сыворотки крови способствовал кальцификации сосудов (García-Canton C. et al. 2011). Терапия активной формой витамина D – альфа-кальциолом – ассоциировалась с менее выраженным кальцинозом брюшной аорты пациентов, получавших ГД (Волков М.М. и др., 2009). Обнаружено уменьшение степени выраженности ГЛЖ у пациентов на ГД без признаков гиперпаратиреоза, получавших терапию кальцитриолом (Scirafian S. et al. 2014) и холекальциферолом (Bucharles S. et al., 2012).

У пациентов с терминальной ХБП недостаточно данных о взаимосвязи статуса витамина D с выраженностью артериальной гипертензии, структурно-функциональных изменений миокарда и сосудов, сердечных клапанов.

#### **Цель исследования:**

Изучить взаимосвязь статуса витамина D и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП С5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить статус витамина D в зависимости от особенностей популяционных и специфических факторов риска.
2. Изучить взаимосвязь статуса витамина D с клиническими и лабораторными проявлениями атеросклероза.
3. Установить взаимосвязь между статусом витамина D и артериальной гипертензией
4. Определить ассоциации статуса витамина D с ремоделированием и дисфункцией миокарда.
5. Исследовать зависимость наличия и выраженности кальцификации сосудов и сердечных клапанов от статуса витамина D
6. Оценить отдаленный сердечно-сосудистый прогноз в зависимости от статуса витамина D.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые показано, что терапия аналогом витамина D<sub>3</sub> не может устранить нарушения статуса витамина D, характерные для пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом.

Впервые установлено, что низкие уровни кальцидиола и кальцитриола ассоциированы с увеличением пульсового давления и дизритмией артериального давления по типу "овердипперов".

Впервые продемонстрировано, что неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз у больных на программном гемодиализе ассоциирован с критическим уровнем кальцидиола менее 20 нмоль/л и кальцитриола менее 10 пмоль/л в сыворотке крови.

Впервые показано, снижению смертности от сердечно-сосудистых причин способствует начало раннее начало терапии аналогом витамина D<sub>3</sub> – до перевода пациентов на заместительную почечную терапию.

### **Практическая значимость работы**

Использование в клинической практике показателей статуса витамина D у больных, получающих лечение программным гемодиализом, позволяет своевременно выделять группы больных с высоким риском развития кальцификации сердечно-сосудистой системы. Одновременное определение концентрации кальцидиола и кальцитриола способствует оптимизации профилактики ИБС, а также кальцификации отделов аорты и сонных артерий.

### **Положения, выносимые на защиту**

Установлено, что нарушение статуса витамина D увеличивает риск развития атеросклероза у больных на программном гемодиализе, так как сопровождается более выраженными изменениями липидного состава сыворотки крови (низкими значениями концентрации липопротеинов высокой плотности и высокими значениями концентрации триглицеридов), а также увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Выделены основные особенности взаимосвязи нарушения статуса витамина D и артериальной гипертензии: изменение суточного профиля артериального давления, увеличение постнагрузки за счет кальцификации артерий.

Определены ведущие механизмы снижения систолической и диастолической функции миокарда при нарушении статуса витамина D: кальцификация аортального и митрального клапанов сердца, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

### **Реализация и апробация работы**

Результаты исследования и основные положения данной работы были представлены в виде докладов и обсуждений на заседании нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург, 2015, 2016), VII Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли» (Москва, 2015), Всероссийском межрегиональном конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2015), XV Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), X всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2015), VIII съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2015).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практику лечения больных отделения гемодиализа клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова и в учебный процесс на кафедре нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 254 страницах машинописного текста, содержит 76 таблицы, иллюстрирована 86 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель литературы включает в себя 348 работы, из них 60 отечественных и 288 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 103 пациента с ХБП С5д стадии, находившихся на лечении в отделении хронического ГД клиники пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.И.Павлова, среди них 53 мужчины и 50 женщины, средний возраст  $54,8 \pm 15,2$  лет.

### **Критериями включения в исследование считали:**

- Длительность заместительной почечной терапии не менее 3 месяцев
- Отсутствие обострений основного заболевания в течение 6 месяцев
- Отсутствие госпитализаций в течение 3 месяцев.
- Отсутствие трансплантации почки в анамнезе
- Отсутствие паратиреоидэктомии в анамнезе

### **Критериями исключения считали:**

- Инфекционный эндокардит,
- Ревматические пороки сердца,
- Первичные кардиомиопатии,
- Гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма,
- Минеральные и костные нарушения, не связанные с ХБП
- Сердечную недостаточность III-IV ф. кл.
- Системные заболевания соединительной ткани
- Выраженные клинические проявления атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей,
- Переломы костей в анамнезе
- Злоупотребление алкоголем
- Хронические заболевания печени
- Хронические заболевания кишечника
- Тяжелая степень белково-энергетической недостаточности (индекс массы тела  $< 19$  кг/м<sup>2</sup>; концентрация в сыворотке крови альбумина  $< 25$  г/л, трансферрина  $< 1,6$  г/л, абсолютное количество лимфоцитов  $< 0,9 \times 10^9$ /л).
- Низкая комплаентность.

Развитие терминальной почечной недостаточности было обусловлено хроническим гломерулонефритом – у 43, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом – у 23, гипертоническим нефроангиосклерозом – у 14 и у 25 пациентов – прочими заболеваниями

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования. Для исключения влияния сезонного фактора на статус витамина D пациентов обследовали в период сезонного минимума концентрации витамина D. Длительность наблюдения за больными составила 5 лет. Учитывая вышесказанное, дизайн исследования рассматривали как проспективное когортное исследование.

#### **Клинико-лабораторные методы обследования**

Учитывая особенности проведения программного ГД, пациентов обследовали в амбулаторном режиме. При этом учитывали: рост, массу тела, индекс массы тела, причины развития патологии почек, длительность нефропатии, наличие нефротического синдрома, характер сопутствующей патологии, длительность артериальной гипертензии, максимальные значения АД в анамнезе, средние значения АД за последние 3 месяца, наличие и выраженность СН по классификации NYHA. Диагноз ИБС устанавливали при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- синдром стенокардии
- эпизоды безболевого ишемии миокарда по данным кардиомониторирования,
- эпизоды депрессии сегмента ST при нагрузочных тестах,
- острый инфаркт миокарда в анамнезе
- патогномоничные изменения при коронарографии.

При обследовании учитывали средние за 3 месяца до определения статуса витамина D и сердечно-сосудистой патологии значения ряда лабораторных показателей.

У всех больных определяли показатели клинического анализа крови. Биохимический анализ крови включал исследование сывороточных концентраций С-реактивного белка, креатинина (реакция Яффе), мочевины (фотометрически с диацетилмоноксимом), калия и натрия (методом прямой потенциометрии на ионоселективных электродах), общего и ионизированного кальция (комплексометрическим способом Моизуса и Зака с мурексидом в качестве индикатора), хлора (титриметрическим способом с индикатором в виде тетрахлорида углерода), неорганического фосфата (методом Фiske и Субарроу с молибденовым и ванадиево-кислым аммонием), интактного паратиреоидного гормона (иммунохемилюминесцентный анализ). Стандартными методами определяли в сыворотке крови концентрацию билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы, общей щелочной фосфатазы, фибриногена. Всем больным выполняли липидограмму. Забор крови для исследования проводили утром, после 12-часового голодания.

Известно, что на уровень общего кальция крови оказывает влияние концентрация альбумина сыворотки, поэтому рассчитывали показатель скорректированного на альбумин кальция, по формуле рекомендованной организацией K/DOQI:

Кальций скорректированный в ммоль/л = кальций общий в ммоль/л + (40 – альбумин сыворотки крови в г/л) × 0,02.

Рутинные лабораторные исследования проводили в Центре лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Дополнительно оценивали длительность ГД, диализный индекс по Daugirdas, наличие и тип вирусного гепатита, длительности лечения и средние дозы глюкокортикостероидных и цитостатических препаратов. Определяли основные показатели получаемой больными лекарственной терапии: длительность применения и средние дозы активной формы витамина D – (альфакальцидола), кальцитонина, карбоната кальция, факт применения ИАПФ, блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов, β-блокаторов, антигипертензивных препаратов с центральным механизмом действия, блокаторов кальциевых каналов, варфарина, статинов, неспецифических противовоспалительных препаратов, дозы гепарина во время сеансов ГД.

В целом данные обследования позволяли расценить состояние больных, как стабильное. 54,5% пациентов получали лечение ГД около 2,5 лет. Вместе с тем, существенную часть обследуемых (28,1%) составили лица с длительностью диализной терапии более 10 лет.

«Доза диализа» соответствовала рекомендуемым критериям адекватности процедуры. Среднее систолическое и диастолическое АД не превышали нормальных значений. Уровни азотистых показателей соответствовали ХБП С5д. Признаков тяжелой белково-энергетической недостаточности отмечено не было. Сывороточные концентрации натрия, калия, кальция колебались в нормальном диапазоне. Обращало на себя внимание увеличение содержания в сыворотке крови неорганического фосфата ( $2,06 \pm 0,67$  ммоль/л), ПТГ ( $301,8 \pm 237,2$  пг/мл), ЩФ ( $82,9 \pm 86,0$  Ед/л). Уровень гемоглобина соответствовал анемии легкой степени ( $109,5 \pm 17,5$  г/л). Средняя концентрация общего холестерина не превышала референтных значений. Вместе с тем, отмечалось небольшое увеличение содержания ЛПНП ( $2,49 \pm 1,01$  ммоль/л) и ТГ ( $2,03 \pm 1,33$  ммоль/л) по сравнению с популяционной нормой.

Для оценки статуса витамина D определяли концентрацию кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS» (Германия). Нормальной считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 50–75 пмоль/л. Недостаточностью считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 25–50 пмоль/л, а дефицитом – менее 25 пмоль/л (Sprague SM, Coyne D. 2010). Нормальной считали концентрацию кальцитриола в сыворотке крови более 53 пмоль/л (Levin A., et al. 2007).

Всем больным проводили эхокардиографию с доплерографией на аппарате Vivid 7Pro (GE, USA) с оценкой традиционных структурно-функциональных показателей. Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> для женщин (Lang R.M. et al. 2005).

Суточное мониторирование ЭКГ и АД выполняли в амбулаторном режиме на аппарате «Кардиотехника 4000Д» (институт кардиологической техники «Инкарт», РФ) на фоне обычной гипотензивной и антиангинальной терапии.



Рентгенологическое исследование грудного и брюшного отделов аорты выполняли в боковой проекции с оценкой суммарной длины кальцинатов.

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica 10.0, StatSoft», USA). Применяли общепотребительные методы параметрической и непараметрической статистики.

Методы дескриптивной статистики включали оценку среднего арифметического, медианы, среднеквадратического отклонения, квартилей. Оценка характера распределения анализируемых величин была произведена с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона и критерия Шапиро-Уилка. Равность дисперсий оценивали с помощью критерия Левене. Для оценки межгрупповых различий двух групп применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении частотных величин использовали биномиальный тест, точный критерий Фишера, а при анализе сложных таблиц распределения  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Также применяли методы однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для определения различий между двумя и более группами. Для определения взаимосвязи между показателями использовали линейный (коэффициент корреляции r Пирсона) и нелинейный (коэффициент корреляции  $R_s$  Спирмена) корреляционный анализ. Для анализа одновременного влияния большого количества факторов, сложного характера взаимосвязи изучаемых показателей были использованы многофакторные методы исследования, с помощью которых создавали модели, объясняющие совместное влияние факторов и помогающие с помощью формул выражать взаимосвязи между показателями. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Показатели фосфорно-кальциевого обмена.**

Средний уровень кальция в сыворотке крови составил  $2,26 \pm 0,20$  ммоль/л. Несмотря на формально нормальную величину среднего показателя, почти половина пациентов (46 челозаек) имели неудовлетворительные концентрации сывороточного Са. В первую очередь это относилось к больным, находящимся на программном ГД менее 5 лет. Гипокальциемия была отмечена у 19 человек (у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин), гиперкальциемия – у 27 человек. Возрастных различий выявлено не было.

Средний уровень сывороточного неорганического фосфата составил  $2,06 \pm 0,67$  ммоль/л. Гиперфосфатемия была выявлена у 70 пациентов. Не было выявлено взаимосвязи гиперфосфатемии с полом, возрастом, длительностью ГД, уровнем ПТГ, кальцидиол и кальцитриола, приемом альфакальцидола. Мы предположили, что гиперфосфатемия была обусловлена несоблюдением диетических ограничений по употреблению продуктов, содержащих неорганический фосфат и недостаточной активностью карбоната кальция в качестве фосфатбиндера.

У больных, получающих лечение ГД, рекомендуется поддерживать уровень ПТГ в пределах не выше 300 пг/мл. Содержание ПТГ в сыворотке крови не было взаимосвязано с возрастом и полом. Высокий уровень ПТГ отмечали у трети больных уже в течение первых 12 месяцев проведения программного ГД. Увеличение длительности ГД более 5 лет сопровождалось снижением распространенности нормальных концентраций ПТГ в сыворотке крови более, чем в 2 раза – с 54% до 26%,  $p=0,022$ . При этом, несмотря на проводимую лекарственную терапию и адекватный диализ, высокий уровень ПТГ отмечали практически у половины пациентов. Уровень щелочной фосфатазы также был взаимосвязан с продолжительностью ГД ( $R_s=0,446$ ,  $p=0,0001$ ) и соответственно с уровнем ПТГ ( $R_s=0,507$ ,  $p=0,00001$ ). Следует, однако, отметить, что среди пациентов, принимавших альфакальцидол, превышение референтного значения ПТГ и щелочной фосфатазы встречалось реже: соответственно у 37 % и 48% пациентов,  $p<0,05$ . Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем в сыворотке крови кальция, неорганического фосфата, кальций-фосфорного произведения и ПТГ. Это могло быть связано, с одной стороны, с нарушением физиологических взаимоотношений между показателями, а с другой – с особенностями питания и терапии, которую получали больные. Независимо от основной причины изменения показателя, абсолютные уровни кальция и неорганического фосфата в сыворотке крови, а также величина кальций-фосфорного произведения не могут служить ориентирами при динамической оценке риска развития гиперпаратиреоза у больных, получающих лечение программным ГД.

Альфакальцидол принимали 69 (66,9%) пациентов, при этом мужчины статистически значимо реже: соответственно в 57% и 76% случаев,  $p=0,041$ . Прием препарата не был ассоциирован с возрастом, длительностью заместительной почечной терапии и гиперкальциемией.

Среднее содержание в сыворотке крови кальцидиола у пациентов принимавших и не принимавших альфакальцидол было сходным: соответственно  $32,8 \pm 13,3$  нмоль/л и  $35,0 \pm 15,2$  нмоль/л,  $p=0,533$ . При этом у мужчин дефицит кальцидиола выявляли в 1,5 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно 86% и 58%,  $p=0,006$ . Подобные различия не были взаимосвязаны с возрастом, длительностью диализной терапии, коморбидностью, характером лекарственной терапии. Одним из возможных объяснений может служить недостаточная комплаентность у мужчин. Косвенным свидетельством в пользу этого предположения может служить тот факт, что междуализная прибавка массы тела у мужчин была достоверно выше по сравнению с женщинами: соответственно  $2,8 \pm 0,8\%$  и  $2,5 \pm 0,7\%$  от массы тела  $p=0,046$ . По данным логистического регрессионного анализа концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивала риск развития гипокальциемии в 7 раз ( $\chi^2=4,687$   $p=0,041$ ). Следовательно, прием препаратов витамина D при наличии его дефицита необходим в комплексном лечении больных на ГД для обеспечения абсорбции кальция в кишечнике. В противном случае воз-

никают условия для развития гипокальциемии, на фоне которой современные корректоры фосфорно-кальциевого обмена (кальцимиметики) неэффективны.

Содержание в сыворотке крови кальцитриола у пациентов принимавших и не принимавших альфакальцидол также было сходным: соответственно  $11,9 \pm 7,2$  пмоль/л и  $11,0 \pm 5,3$  пмоль/л,  $p=0,635$ . Пол, возраст, длительность ГД не влияли на изучаемый показатель. Интересно, что статистически значимую взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови кальцитриола и кальцитриола после коррекции на пол, возраст и прием альфакальцидола выявляли только у больных, получавших лечение ГД менее 5 лет, причем сила взаимосвязи была небольшой:  $R_s=0,289$   $p=0,046$ . Также только в данной подгруппе сохранялась статистически значимая взаимосвязь между сывороточными концентрациями кальцитриола и ПТГ:  $R_s=-0,281$ ,  $p=0,046$ .

Таким образом, к моменту начала ГД у всех пациентов имеется дефицит как кальцитриола, так и кальцитриола. Следует отметить, что прием альфакальцидола не оказывал существенного влияния выраженность этого дефицита и на частоту гиперпаратиреоза, однако, способствовал поддержанию оптимальных и субоптимальных уровней ПТГ, в определенной мере препятствуя тем самым развитию остеопороза.

#### **Статус витамина D и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.**

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений особое внимание уделяется липидному профилю пациентов. Средняя концентрация общего холестерина составила  $4,61 \pm 1,25$  ммоль/л, ЛПВП –  $1,09 \pm 0,39$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,49 \pm 1,01$  ммоль/л) и ТГ –  $2,03 \pm 1,33$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВП –  $3,45 \pm 1,19$ . Уровень атерогенных липидов превышал рекомендуемые значения на 32,6%. Не было выявлено взаимосвязи с полом, возрастом, длительностью ГД. В качестве липидснижающей терапии все пациенты получали статины, начиная с додизального этапа лечения. Следует отметить, что дополнительный прием альфакальцидола сопровождался нормализацией уровня ТГ и ЛПВП. При проведении логистического регрессионного анализа уровень кальцитриола выше 20 нмоль/л ассоциировался с нормальной концентрацией ЛПВП в сыворотке крови (ОШ=2,3 ДИ 1,64-8,49;  $\chi^2=3,401$   $p=0,048$ ). Одним из возможных механизмов благоприятного эффекта воздействия может быть экспрессия синтеза белка PPAR- $\delta$  (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип  $\delta$ ), способствующего активации  $\beta$ -окисления жирных кислот.

Величина АД наряду с дислипидемией является хорошо известным популяционным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. В группе обследуемых у 29 человек систолическое АД превышало рекомендуемые значения. На начальном этапе диализного лечения (длительность менее 1 года) артериальная гипертензия отмечалась у 35% пациентов. В течение последующих 5 лет ее частота снижалась в 2 раза. Вероятно, это было связано в первую очередь с нормализацией волемического статуса. Однако, при длительности ГД более 5 лет число лиц с повышенным АД вновь возрастало.

Известно, что по мере увеличения длительности ГД у пациентов развиваются ряд осложнений. В том числе, это относится к минерально-костным нарушениям, ИБС, сердечной недостаточности. В этот период на величину АД оказывает влияние не столько дисволемиа, сколько увеличение периферического сосудистого сопротивления. Это может быть связано с кальцификацией сердечно-сосудистой системы. Одним из наиболее простых показателей, отражающих плотность сосудистой стенки является величина пульсового АД, которое у наших пациентов составило  $56,4 \pm 12,7$  мм рт ст. При этом значения более 50 мм рт ст были зарегистрированы у 57 человек. При проведении логистического регрессионного анализа концентрация в сыворотке крови кальцидиола менее 20 нмоль/л ассоциировалась с увеличением риска повышения пульсового АД в 4,3 раза,  $\chi^2=3,907$   $p=0,047$ . В меньшей степени, однако, также статистически значимой оказалась сывороточная концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л, которая сопровождалась увеличением пульсового АД в 1,8 раза,  $\chi^2=4,909$   $p=0,027$ .

Суточный профиль АД считается прогностически не менее важным по сравнению с абсолютной величиной АД. В нашем исследовании дипперами оказались лишь 12,8% пациентов, 37,1% были нондипперами, 34,6% найтпикерами и 15,3 – овердипперами. При этом, нондипперов было в 2,5 раза больше среди мужчин, а найтпикеров – в 2 раза больше среди женщин. В связи с этим можно высказать предположение о том, что суточный профиль АД у диализных пациентов не может быть отнесен к важным факторам, препятствующим достижению целевых значений АД. В группе овердипперов отмечены наиболее низкие концентрации в сыворотке крови кальцидиола ( $24,9 \pm 6,7$  нмоль/л) и кальцитриола ( $9,2 \pm 3,6$  пмоль/л).

При ЭХОКГ были выявлены признаки ГЛЖ: у 74% пациентов – концентрической, у 15% – эксцентрической. Средняя величина индекса массы миокарда левого желудочка составила  $143,1 \pm 46,1$  г/м<sup>2</sup>. Наиболее высокие значения показателя были выявлены у пациентов старше 60 лет: соответственно  $156,0 \pm 48,6$  г/м<sup>2</sup> и  $133,7 \pm 42,1$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,017$ . При этом влияния пола и длительности диализной терапии выявлено не было. Не было также выявлено взаимосвязи между типом ремоделирования левого желудочка и полом, длительностью ГД, наличием СД, ИБС, концентрацией в сыворотке крови общего кальция, кальцидиола. Вместе с тем, риск формирования концентрической ГЛЖ статистически значимо увеличивали следующие факторы: возраст пациентов более 60 лет – в 2,6 раза ( $\chi^2=10,182$   $p=0,001$ ), сывороточный уровень неорганического фосфата – в 2,9 раза ( $\chi^2=4,666$   $p=0,037$ ), концентрация кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л – в 1,9 раза ( $\chi^2=4,653$   $p=0,038$ ). Можно предположить, что взаимосвязь возраста и ГЛЖ в определенной мере отражает давность артериальной гипертензии. Взаимосвязь ГЛЖ с показателями фосфорно-кальциевого обмена можно рассматривать с двух позиций. С одной стороны, сосудистая кальцификация способствует повышению периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, постнагрузку, результатом чего является формирование концентрической гипертрофии левого

желудочка. С другой стороны, кальцификация клапанов (в частности – аортального) и миокарда нарушают внутрисердечную гемодинамику, что, в конечном счете, также будет сопровождаться увеличением массы миокарда.

Диагноз ИБС был установлен у 63 больных (61,1%), 9 из них перенесли в прошлом острый инфаркт миокарда. Клинически заболевание протекало в виде стенокардии напряжения не выше II функционального класса. Заболевание была ассоциировано с возрастом. Так, у лиц моложе 45 лет она встречалась в 10% случаев, тогда как у пациентов старше 75 лет – в 90% случаев,  $p=0,0001$ . Мы отметили лишь тенденцию к увеличению частоты ИБС по мере увеличения продолжительности диализной терапии. Статистически значимой модели получено не было. Возможно, это связано с тем, что патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной смерти больных, получающих лечение ГД. При проведении ROC-анализа была определена концентрация кальцидиола менее 20 нмоль/л (чувствительность 0,879, специфичность 0,522), при которой риск развития ИБС увеличивался в 3,2 раза ( $\chi^2=6,110$   $p=0,013$ ). Для кальцитриола в качестве предиктора развития ИБС статистически значимой модели получено не было.

Кальцификацию клапанов сердца в популяции выявляют в 5-10% случаев и ассоциируют с возрастом. При этом, изолированное поражение аортального клапана обнаруживают в 2-3 раза чаще по сравнению с митральным, а сочетанное встречается. При дисфункции почек распространенность кальцификации значительно возрастает, достигая 50-75% уже при ХБП С3 стадии. Можно было бы ожидать, что признаки кальцификации клапанов будут присутствовать у всех диализных пациентов. Однако, известно, что не менее половины пациентов с ХБП умирает до появления показаний для начала заместительной почечной терапии. Видимо этим обусловлены полученные нами результаты.

Кальцификацию клапанов сердца по данным ЭХОКГ выявляли практически с одинаковой частотой: аортального клапана – у 48, а митрального клапана – у 47 пациентов, сочетанный стеноз аортального и митрального клапанов у 23 больных. Кальцификация аортального клапана у мужчин встречалась почти в 2 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно в 65% и 35% случаев,  $\chi^2=8,633$   $p=0,003$ . Максимальную выраженность кальцификации аортального клапана представляли, как развитие аортального стеноза. Его распространенность в когорте обследованных среди мужчин составила 28%, а среди женщин – 22%.  $\chi^2=0,423$   $p=0,515$ .

У больных во вводном периоде в ГД кальцификация аортального клапана встречалась в 30% случаев. В течение первых 5 лет лечения частота поражения клапана увеличилась до 53%, а при большем периоде наблюдения – до 69%. Интересно, что длительность ГД не сопровождалась статистически значимым нарастанием выраженности поражения клапана до степени стеноза,  $\chi^2=2,822$   $p=0,243$ .

При проведении логистического регрессионного анализа с показателями липидограммы концентрация ХС-пе-ЛВП более 2,6 ммоль/л повышала

риск формирования кальцификации аортального клапана в 3,7 раза,  $\chi^2=4,458$   $p=0,034$ . Вместе с тем, статистически значимой дополнительной взаимосвязи между наличием аортального стеноза и концентрацией не-ЛВП-ХС в сыворотке крови выявлено не было,  $\chi^2=3,621$   $p=0,057$ . При наличии кальцификации клапана аорты риск появления клинической симптоматики ИБС в виде стенокардии напряжения увеличивался в 3,7 раза,  $\chi^2=9,307$   $p=0,002$ . Статистически значимого дополнительного влияния аортального стеноза на симптоматику ИБС выявлено не было,  $\chi^2=3,621$   $p=0,057$ . Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации клапана аорты в 2 раза ( $\chi^2=4,088$   $p=0,014$ ). Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 61% случаев. Статистически значимой модели для кальцитриола получено не было.

Таким образом, подтвержден дегенеративно-дистрофический характер поражения аортального клапана у наших пациентов. Увеличение выраженности кальцификации до степени аортального стеноза не сопровождалось увеличением распространенности синдрома стенокардии. Это позволяет с одной стороны предполагать общность механизмов развития поражения коронарных артерий и аортального клапана, а с другой – дает основания отрицать причинную взаимосвязь стеноза и болевого синдрома в группе обследуемых.

Кальцификация митрального клапана была выявлена чаще у мужчин: соответственно в 64% и 37% случаев,  $\chi^2=7,541$   $p=0,004$ . Однако, распространенность стеноза митрального клапана не имела гендерных особенностей,  $\chi^2=1,762$   $p=0,184$ . Возраст был статистически значимо ассоциирован с кальцификацией митрального клапана, у лиц старше 75 лет его выявляли в 80% случаев,  $\chi^2=10,421$   $p=0,008$ . Однако, характерные изменения выявляли у 15% пациентов моложе 45 лет. Частота кальцификации митрального клапана была максимальной и достигала 66% у больных, получавших лечение ГД более 5 лет,  $\chi^2=5,632$   $p=0,041$ . Как и в случае аортального стеноза, длительность ГД не сопровождалась статистически значимым нарастанием выраженности поражения митрального клапана до степени стеноза,  $\chi^2=2,822$   $p=0,243$ .

При проведении логистического регрессионного анализа с показателями липидограммы концентрация ХС-не-ЛВП более 2,6 ммоль/л повышала риск формирования кальцификации митрального клапана в 2,9 раза,  $\chi^2=4,234$   $p=0,039$ . Вместе с тем, дислипидемия ассоциировалась с увеличением частоты не только кальцификации, но и митрального стеноза – в 1,5 раза,  $\chi^2=5,521$   $p=0,018$ . При проведении логистического регрессионного анализа была получена статистически значимая модель, в соответствии с которой концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации аортального клапана в 1,9 раза,  $\chi^2=4,088$   $p=0,014$ .

Кальцификация митрального клапана у лиц с наличием ИБС встречалась в 2,5 раза чаще,  $\chi^2=6,880$   $p=0,008$ . При этом увещание степени поражения митрального клапана до степени стеноза ассоциировалось с увеличением распространенности стенокардии в 1,7 раза,  $\chi^2=4,980$   $p=0,025$ . При проведении логистического регрессионного анализа была получена статистически

значимая модель, в соответствии с которой концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации митрального клапана в 1,9 раза,  $\chi^2=3,761$   $p=0,019$ . Статистически значимой модели для кальцидиола получено не было.

Таким образом, подтвержден дегенеративно-дистрофический характер поражения митрального клапана у наших пациентов. Увеличение выраженности кальцификации до степени митрального стеноза сопровождалось увеличением распространенности синдрома стенокардии. Это позволяет предполагать общность механизмов развития поражения коронарных артерий и митрального клапана.

В отличие от общей популяции для кальцификация клапанов сердца у пациентов с ХБП С5д были выявлены следующие особенности: одинаково высокая частота поражения аортального и митрального клапанов, взаимосвязь с синдромом стенокардии, дислипидемией и дефицитом кальцитриола.

По данным рентгенографии кальцификация грудного отдела аорты была выявлена у 29, брюшного отдела аорты – у 26 больных. Кальцификация грудного отдела аорты у мужчин встречалась в 3 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно 65% и 20%,  $\chi^2=8,483$   $p=0,003$ . У пациентов моложе 45 лет признаков кальцификации грудного отдела аорты выявлено не было. У обследуемых в более старших возрастных группах частота кальцификации грудного отдела аорты колебалась в пределах 37-59%, достигая максимальных значений у лиц в возрасте старше 75 лет. Во вводном периоде в ГД кальцификация грудного отдела аорты встречалась в 22% случаев. В дальнейшем, независимо от длительности ГД частота поражения грудного отдела аорты увеличивалась в 1,5-2 раза.

При проведении логистического регрессионного анализа была получена статистически значимая математическая модель, в соответствии с которой концентрация ХС-не-ЛПВП более 2,6 ммоль/л увеличивала риск кальцификации грудного отдела аорты 3,9 раза,  $\chi^2=5,854$   $p=0,015$ . Наличие сахарного диабета повышало риск формирования кальцификации грудного отдела аорты в 3,8 раза,  $\chi^2=2,414$   $p=0,043$ . Кроме того, кальцификация грудного отдела аорты ассоциировалась с увеличением риска клинических проявлений ИБС в 3 раза,  $\chi^2=4,365$   $p=0,036$ . Стеноз аортального клапана у больных с признаками кальцификации грудного отдела аорты встречалась в 2 раза чаще (78,5%) по сравнению с больными без кальцификации грудного отдела аорты,  $\chi^2=4,926$   $p=0,026$ . Несколько реже кальцификация грудного отдела аорты сочеталась со стенозом митрального клапана – 42,9%,  $\chi^2=5,382$   $p=0,020$ . Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации грудного отдела аорты в 2,9 раза,  $\chi^2=2,532$   $p=0,045$ .

Кальцификация брюшного и грудного отделов аорты у женщин встречалась с одинаково частотой: соответственно у 21 и 20% пациентов. У мужчин поражение брюшного отдела выявляли реже: в 46 и 65% случаев. Соответственно у женщин кальцификация брюшного отдела аорты встречалась не в 3 раза (как при поражении грудного отдела), а в 2 раза реже по сравнению с

мужчинами. В отличие от поражения грудного отдела, кальцификацию брюшного отдела аорты в 18% случаев обнаруживали у лиц моложе 45 лет. У пациентов более старших возрастных групп частота поражения аорты колебалась в пределах 35-40%. Статистически значимых различий в зависимости от возраста выявлено не было.

Приведенные данные позволяют высказать следующее положение. Рентгенографическое исследование грудной клетки является рутинным исследованием, которое выполняют не реже 1 раза в год. Поэтому достаточно высока вероятность выявить кальцификацию грудного отдела аорты на относительно ранних этапах ее развития. Вместе с тем, исследование брюшного отдела аорты, по крайней мере, в молодом возрасте производят достаточно редко. Как правило, это происходит при обследовании пациента с подозрением на заболевание органов брюшной полости или почек. Учитывая эти обстоятельства, диагностика кальцификации брюшного отдела аорты является случайной находкой. Представляется целесообразным введение в клиническую практику в качестве скрининга пациентов с ХБП регулярное выполнение рентгенографии брюшной полости в прямой и боковой проекциях. Актуальность этого подтверждается, в частности, тем, что у 29% пациентов кальцификацию выявляли уже во вводном в диализ периоде.

Представляют интерес результаты логистического регрессионного анализа, в соответствии с которыми концентрация ПТГ в сыворотке крови более 300 пг/мл увеличивает риск развития кальцификации брюшного отдела аорты в 1,9 раза ( $\chi^2=3,780$   $p=0,037$ ), а уровень кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л – в 2,1 раза ( $\chi^2=4,224$   $p=0,029$ ). Для кальцификации брюшного отдела аорты не было получено статистически значимых моделей взаимосвязи с кальцификацией клапанов сердца. Учитывая то, что у 56% наших пациентов концентрация ПТГ в сыворотке крови не превышала 300 пг/мл, определение содержания кальцитриола можно отнести к методам доклинической диагностики брюшного отдела аорты.

Определение толщины КИМ сонных артерий считается важным показателем в диагностике атеросклероза. В нашем исследовании средняя толщина КИМ на трех уровнях правой и левой сонных артерий составляла соответственно  $0,918 \pm 0,260$  и  $0,912 \pm 0,241$  мм,  $p=0,902$ . Справа абсолютное увеличение толщины КИМ выявили у 55%, а слева у 65% пациентов, статистически значимых различий не выявлено,  $p=0,143$ . Поражение сонных артерий было симметричным и не различалось по протяженности.

В связи с тем, что обе сонные артерии были поражены симметрично, в дальнейшем анализировали два показателя: среднюю арифметическую из трех измерений справа и трех измерений слева (средняя толщина КИМ, КИМср) и максимальную из шести измерений толщину КИМ (КИМмакс),

Нормальная величина КИМ была выявлена у 45% пациентов, утолщение – у 29% и наличие атеросклеротической бляшки – у 25%. Увеличение показателя было ассоциировано с длительностью ГД. Так, во вводном периоде утолщение КИМ определяли у 22% пациентов, а при длительности ГД бо-



лее 5 лет – у 69% обследованных. Признаки атеросклеротической бляшки были выявлены только у лиц старше 60 лет и не ассоциировались с полом, длительностью ГД, курением, показателями липидограммы, величиной АД.

Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствовали о том, что толщина КИМ более 0,9 мм увеличивала риск развития ГЛЖ в 3,4 раза ( $\chi^2=3,985$   $p=0,043$ ), кальцификации аортального клапана в 3,7 раза ( $\chi^2=5,899$   $p=0,015$ ). Вместе с тем, концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л ассоциировалась с увеличением толщины КИМ более 0,9 мм в 3,8 раза ( $\chi^2=4,337$   $p=0,037$ ). Негативная взаимосвязь толщины КИМ и кальцитриола позволяет предполагать, что величина увеличивается, в том числе, в связи с кальцификацией меди сонных артерий. Это, в свою очередь может способствовать увеличению постнагрузки, как само по себе, так и через ассоциацию с кальцификацией аортального клапана и таким образом стимулировать формирование ГЛЖ.

Независимо от пола у 51-65% пациентов субъективные ощущения, характерные для СН, отсутствовали. СН I ф кл чаще встречалась у женщин (на уровне тенденции,  $p=0,056$ ). Статистически значимых различий по частоте СН II ф кл не было выявлено. Пациентов с СН III-IV ф кл в исследование не включали. У пациентов моложе 45 лет СН выявляли редко (7%) и не выше I ф. кл. Вместе с тем, распространенность СН I и II ф. кл. у пациентов более старших возрастных групп была выше и составила около 50%. Признаки СН чаще всего выявляли у пациентов, получавших ЗПТ более 5 лет.

Развитие ИБС ассоциировалось с появлением одышки при физической нагрузке у 66% пациентов. По результатам логистического регрессионного анализа было выявлено влияние на формирование СН только двух коморбидных состояний. Так, наличие ИБС сопровождалось увеличением риска развития СН в 17 раз ( $\chi^2=24,567$   $p=0,0001$ ), наличие стеноза аортального клапана – в 3,8 раза ( $\chi^2=6,089$   $p=0,013$ ).

Статус витамина D был статистически значимо взаимосвязан с систолической СН. Так, концентрация кальцитриола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивала риск появления ее симптомов в 4 раза. ( $\chi^2=6,428$   $p=0,011$ ), а акльцитриола – в 3,5 раза ( $\chi^2=6,221$   $p=0,012$ ). Среди обследованных пациентов величина фракции выброса менее 55% была выявлена у 18 человек (17,5%). Мы не обнаружили взаимосвязи между снижением фракции выброса ЛЖ и возрастом ( $\chi^2=1,475$   $p=0,688$ ), длительностью ГД ( $\chi^2=3,073$   $p=0,215$ ), выраженностью одышки ( $\chi^2=1,949$   $p=0,377$ ), наличием СД ( $\chi^2=0,060$   $p=0,805$ ) и ИБС ( $\chi^2=0,183$   $p=0,668$ ).

Наличие ГЛЖ ассоциировалась с увеличением риска снижения фракции выброса в 1,8 раза. ( $\chi^2=11,046$   $p=0,0008$ ), кальцификации брюшного отдела аорты – в 8,6 раза. ( $\chi^2=6,773$   $p=0,009$ ). Результаты исследования не позволяют однозначно объяснить, почему на развитие систолической дисфункции не оказывали влияние увеличение толщины КИМ, кальцификация грудного отдела аорты и клапанов сердца, наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе. Вероятнее всего, это связано с малочисленностью группы пациен-

тов с истинным снижением фракции выброса, а также возможным влиянием имеющейся анемии.

Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ была выявлена у 64 человек, то есть в 3,5 раза чаще по сравнению с систолической. Среди клинических показателей только величина пульсового АД более 50 мм рт ст ассоциировалась с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ – в 4 раза ( $\chi^2=5,085$   $p=0,024$ ). Величина пульсового АД прямо пропорциональная плотности стенки артерий мышечного типа. Последняя, в свою очередь, тесно взаимосвязана с процессами сосудистой кальцификации сердечно-сосудистой системы. В подтверждение этого было выявлено, что кальцификация аортального клапана увеличивала риск развития диастолической дисфункции ЛЖ в 3,5 раза ( $\chi^2=7,628$   $p=0,005$ ), а кальцификация брюшного отдела аорты – в 13 раз ( $\chi^2=11,323$   $p=0,0007$ ). Поэтому не вызвало удивления, что концентрация в сыворотке крови кальцитриола менее 10,0 пмоль/л ассоциировалась с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в 1,8 раза ( $\chi^2=4,826$   $p=0,028$ ). Для кальцидиола аналогичной статистически значимой математической модели получено не было.

Общая длительность наблюдения за больными составила 5 лет. За это время умерли 32 пациента. Ведущей причиной летальности была патология сердечно-сосудистой системы (68,85%). Среди других отмечены полиорганная недостаточность (15,6%), пневмония (6,3%), желудочно-кишечное кровотечение (6,3%), опухоль толстой кишки (3,1%). Таким образом, общая смертность за 5 лет составила 31% или 6,8/100 человеко-лет. Соответственно сердечно-сосудистая смертность составила 21,4% или 4,7/100 человеко-лет. Прямого влияния приема альфакальцидола на общую ( $\chi^2=1,063$   $p=0,302$ ) и сердечно-сосудистую смертность выявлено не было ( $\chi^2=2,781$   $p=0,095$ ).

Наиболее частыми причинами сердечно-сосудистой смерти были нарушения сердечного ритма, клинически протекавшие как внезапная сердечная смерть (45,5%) и острый инфаркт миокарда (36,4%). С одинаковой, но значительно меньшей частотой встречались сердечная недостаточность (9,1%) и острое нарушение мозгового кровообращения (9,1%). Ввиду того, что подгруппы умерших пациентов оказались малочисленными, анализ по отдельным причинам кардиоваскулярных событий не проводили.

Гендерных различий среди причин смерти больных выявлено не было. Сердечно-сосудистая смертность среди мужчин составила 24,5%, а среди женщин – 18%,  $\chi^2=0,625$   $p=0,419$ . Вместе с тем, отмечалась отчетливая взаимосвязь сердечно-сосудистой смертности с возрастом: среди лиц старше 70 лет она составила 70%. Помимо этого, был выявлен ряд факторов, значимо влиявших на риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Так, наличие ИБС увеличивало риск смерти в 3,4 раза. ( $\chi^2=5,005$   $p=0,025$ ), ГЛЖ – в 2,5 раза ( $\chi^2=4,631$   $p=0,032$ ), кальцификация аортального клапана – в 1,8 раза ( $\chi^2=4,402$   $p=0,037$ ), стеноз аортального клапана – в 2,3 раза ( $\chi^2=5,231$   $p=0,019$ ), величина фракции выброса левого желудочка менее 50% – в 4,1 раза ( $\chi^2=6,100$   $p=0,013$ ), концентрация ПТГ в сыворотке крови выше 585 пг/мл – в 1,8 раза

( $\chi^2=3,105$   $p=0,048$ ), концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л – в 1,8 раза ( $\chi^2=3,087$   $p=0,047$ ).

Среди приведенных показателей обращают на себя внимание два обстоятельства. Во-первых, неблагоприятное влияние кальцификации и стеноза аортального (но не митрального клапана) практически равны. Во-вторых значимость основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена также оказалась сходной. Значимость выявленных факторов риска отчасти может быть связана с особенностями обследуемой группы, в которую вошли относительно стабильные пациенты. Тем не менее, наличие дефицита витамина D и взаимосвязанные с ним даже начальные склеродегенеративные изменения аортального клапана должны привлекать пристальное внимание. В связи с этим, стоит отметить, что позднее начало терапии альфакальциолом (только на этапе заместительной почечной терапии) ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистой смертности в 2,6 раза ( $\chi^2=4,301$   $p=0,037$ ) по сравнению с пациентами, у которых препарат назначали до вводного периода гемодиализа.

## ВЫВОДЫ

1. У всех больных при ХБП С5д определяется снижение концентрации кальцидиола и кальцитриола. Дефицит кальцидиола ассоциирован с мужским полом, возрастом старше 60 лет, начальным периодом заместительной почечной терапии, отсутствием терапии альфакальциолом.

2. Нарушения статуса витамина D взаимосвязаны с циркадианным ритмом артериального давления, но не с абсолютной величиной систолического и диастолического артериального давления. Снижение уровня витамина D способствует увеличению пульсового артериального давления (для кальцидиола ОШ 2,227 95% ДИ 1,240-7,422; для кальцитриола ОШ 1,875 95% ДИ 1,251-3,557). Наиболее низкие значения кальцидиола ( $24,9 \pm 6,7$  нмоль/л) и кальцитриола ( $9,2 \pm 3,6$  пмоль/л) характерны для овердипперов.

3. Для прогноза развития ИБС необходимо комплексное определение обоих компонентов статуса витамина D. Уровень кальцидиола менее 20 нмоль/л отличается высокой чувствительностью (0,897), а уровень кальцитриола менее 10 пмоль/л - высокой специфичностью (0,865). Использование в комплексе терапии липидных нарушений альфакальцидиола способствует нормализации уровня липопротеинов высокой плотности и триглицеридов.

4. Систолическая сердечная недостаточность ассоциирована со снижением уровня кальцидиола менее 20 нмоль/л (ОШ 4,171 95% ДИ 2,491-25,419) и кальцитриола (ОШ 3,354 95% ДИ 1,784-14,342). Диастолическая сердечная недостаточность взаимосвязана только с уровнем кальцитриола менее 10 пмоль/л (ОШ 1,879 95% ДИ 1,115-3,478).

5. Терапия альфакальциолом способствует снижению пятилетней смертности от сердечно-сосудистых причин. Ее позднее начало (на этапе заместительной почечной терапии) увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОШ 2,647 35% ДИ 1,807-8,681).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение сывороточных концентрация кальцидиола и кальцитриола необходимо проводить у всех больных перед началом заместительной почечной терапии и далее ежегодно для уточнения состояния депо витамина D и коррекции дозы препаратов витамина D

2. Больным без клинических признаков ИБС при концентрации кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л целесообразно добавлять к терапии альфакальцидол в минимальной терапевтической дозе.

3. Пациенты с уровнем кальцитриола в сыворотке крови менее 10 нмоль/л представляют группу высокого риска кальцификации аорты и ее ветвей, а также клапанов сердца. Для профилактики этих состояний рекомендуется включать в комплекс лечения кальцитриол в минимальной терапевтической дозе.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Смирнов А.В., Волков М. М., Доброправов В.А., Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек// Тер. архив. –2010.–Т. 14, №6. –С.25-28.
2. Волков М.М., Рафрафи Х., Смирнов А.В. Значение сезонного фактора в оценке статуса витамина D у пациентов с ранними стадиями хронической болезни// Нефрология. –2012. –Т.16, №2. – С.79-83.
3. Рафрафи Х., Волков М.М., Смирнов А.В., Галкина О.В. Статус витамина D и патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек// Нефрология. –2012. – Т.16, №3. – С.80-87.
4. Румянцев А.Ш., Рафрафи Х. Взаимосвязь диастолической дисфункции миокарда и нарушений фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек// Интер-медикал. – 2015– Т.7 №1.– С.61-65
5. Рафрафи Х., Румянцев А.Ш. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5д стадии// Нефрология.– 2015.– Т. 19. № 4.– С. 51-54.
6. Рафрафи Х., Румянцев А.Ш. Статус витамина D у больных, получающих лечение программным гемодиализом// Всероссийский межрегиональный Конгресс «Балтийский медицинский форум».– Сборник тезисов. 23-24 июня 2015 года.– Санкт-Петербурге.– С.118-119
7. Рафрафи Х., Румянцев А.Ш. Нарушение минеральной плотности костей и ишемическая болезнь сердца у больных, получающих лечение программным гемодиализом// XV Юбилейная Северо-Западная научно-практическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -- 2015. Сборник тезисов СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье».– 2015. – 145-147с.

8. Румянцев А.Ш., Рафрафи Х., Кулибаба Т.Г. Взаимосвязь нутриционного статуса и статуса витамина D у больных на программном гемодиализе// Труды X всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». –2015. –Т.10, часть 2.– С.618-619
9. Румянцев А.Ш., Рафрафи Х., Галкина О.В. Влияние статуса витамина D на показатели липидограммы у пациентов на программном гемодиализе// VIII съезд Научного общества нефрологов России. – Сборник тезисов. 11-13 ноября 2015. – Москва. – С.85-86.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

ГД – гемодиализ

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КИМ – комплекс интима-медиа

ПТГ – паратиреоидный гормон

СН – сердечная недостаточность

ЭХОКГ – эхокардиография





Подписано в печать 16.09.17. Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.. Заказ № 1032  
Типография «Барт» 8 (812) 925-22-26 197101,  
г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 15