УДК: 612.397.23: 616.397.24: 616.63-008.6: 616-037

Сизова О.А., Гончарова Е.В.

СОДЕРЖАНИЕ НЭЖК И ГЛИЦЕРОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *Цель: изучить содержание неэстерифицированных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии. Результаты: у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, особенно с наличием частой желудочковой экстрасистолии, имеется синдром нарушения утилизации жирных кислот, проявляющийся повышением в крови неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), снижением содержания глицерола и, соответственно, значительным повышением коэффициента НЭЖК/глицерол. Накапливаясь в ткани миокарда, НЭЖК оказывают выраженное аритмогенное действие, что возможно, приводит к электрической нестабильности миокарда и проявляется развитием опасных желудочковых аритмий.*
Ключевые слова: *хроническая почечная недостаточность, желудочковая экстрасистолия, неэстерифицированные жирные кислоты, глицерол.*

Sizova O.A., Goncharova E.V.

FATTY ACIDS AND GLYCEROL CONTENTS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE DEPENDING ON THE PRESENCE OF VENTRICULAR ARRHYTHMIA

Summary. *The aim: to study the contents of non-esterified fatty acids and glycerol in the blood serum of patients with chronic renal failure, depending on the presence of ventricular arrhythmia. Results: In patients with terminal renal failure, especially with the presence of frequent ventricular arrhythmia, there syndrome disorders utilization of fatty acids, showing rising non-esterified fatty acids in the blood (NEFA) and glycerol content decrease, respectively, a significant increase in the coefficient of NEFA / glycerol. Accumulating in the myocardial tissue, have a marked NEFA arrhythmogenic effect that may lead to electrical instability of the myocardium, and manifests the development of dangerous ventricular arrhythmias.*
Keywords: *chronic renal failure, ventricular arrythmia, unesterified fatty acids, glycerol.*

Введение. Несмотря на прогресс медицинской науки и техники, позволивший существенно продлевать жизнь пациентам с уремией, летальность у данной категории больных остается высокой, основной причиной которой являются кардиоваскулярные заболевания. Так, в 2009 году в России у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доля смертей от сердечно-сосудистых заболеваний достигла 43,3% [1]. В ее структуре доминировали сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть и инфаркт миокарда (14,4%, 11,8%, 4,1% и 4,4% всех летальных исходов, соответственно) [1].

В условиях почечной недостаточности происходит ремоделирование сердца и сосудов, т.е. изменение их структуры и функции под воздействием целого ряда патологических факторов [6]. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что вне зависимости от гемодинамических условий уремия рассматривается как некоронарогенный фактор, определяющий большой спектр нарушений структуры миокарда у данной категории пациентов [2, 6, 8].

Нарушения ритма сердца при хронической почечной недостаточности (ХПН) наблюдаются довольно часто. При этом частота встречаемости аритмий заметно увеличивается по мере прогрессирования заболевания [5]. Так, желудочковые нарушения сердечного ритма, по данным разных авторов, развиваются у 28-77% пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПД) [2, 5, 8], при этом нередко они представлены желудочковой тахиаритмией типа пируэт – фатальной аритмией, приводящей к синдрому внезапной сердечной смерти [5].

Высокоинформативными методами прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий являются современные инструментальные исследования – холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT. На сегодняшний день имеются немногочисленные данные по изучению вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью [5].

Определенный интерес в прогнозировании развития фатальных желудочковых аритмий представляет изучение количественного состава неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глицерола в сыворотке крови. Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются жирные кислоты [10]. В различных клинических исследованиях установлено, что при ряде патологических сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиомиопатии различного генеза) развивается так называемый синдром нарушения утилизации жирных кислот [3, 4, 7, 9]. Уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови при этом существенно возрастает. О темпах утилизации неэстерифицированных жирных кислот можно судить по соотношению НЭЖК/глицерол. Этот коэффициент значительно возрастает у больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью [4, 7, 9]. Установлено, что повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови больных ИБС обладает кардиотоксическим эффектом и оказывает выраженное аритмогенное действие [9]. Однако в доступной литературе нами не найдено упоминаний о взаимосвязи между уровнем неэстерифицированных жирных кислот и глицерола сыворотки крови с электрофизиологическими параметрами у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Цель исследования: изучить содержание неэстерифицированных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии.

Материалы и методы: был изучен количественный состав неэстерифицированных (свободных) жирных кислот и глицерола в плазме крови у 50 больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в возрасте не старше 45 лет, отделения гемодиализа ГУЗ Краевой клинической больницы г. Читы и отделения амбулатор-ного гемодиализа ГУЗ Клинического медицинского центра г. Читы, поликлинического подразделения №2, а также у 38 больных с III стадией хронической болезни почек (ХБП), вошедших в группу клинического сравнения, в возрасте не старше 45 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в поликлинических подразделениях ГУЗ КМЦ г. Читы и у 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, рассчитывался коэффициент НЭЖК/глицерол, отражающий степень утилизации жирных кислот миокардом. Также всем пациентам было проведено суточное мониторирование ЭКГ трехканальным монитором «Кардиотехника 04» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия). В исследование не включали пациентов в возрасте старше 45 лет, страдающих сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью легких, хронической печеночной недостаточностью и наличием постоянной формы фибрилляции предсердий. Исследование открытое контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами GCP, одобрено Локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.1. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группам применялся критерий Крускалла-Уоллиса. Затем группы попарно сопоставлялись с помощью критерия Данна. Данные представлены в виде медианы [25й; 75й перцентили]. Статистически значимыми считали различия при $P<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Уровень НЭЖК у больных с III стадией хронической болезни почек был выше на 50,8%, по сравнению со здоровыми лицами: 680,11

[523,91; 705,45] мкмоль/л и 450,87 [412,92; 492,81] мкмоль/л, соответственно (см. табл. 1) (P<0,001). Наибольшие показатели содержания НЭЖК в сыворотке крови были отмечены в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе – 826,43 [756,31; 901,63] мкмоль/л, что превышало уровень НЭЖК в крови больных с III стадией ХБП на 21,5% и здоровых пациентов – на 83,3% (P<0,001).

Содержание глицерола в сыворотке крови в контрольной группе (здоровые лица) регистрировалось максимальное значение – 3,19 [2,97; 3,37] мкг/дл, во второй группе (больные с III стадией хронической болезни почек) этот показатель составил 2,21 [2,01; 2,75] мкг/дл, что было ниже на 30,7% группы контроля. Максимальное снижение данного параметра наблюдалось у больных с терминальной почечной недостаточностью – 2,05 [1,92; 2,34] мкг/дл, отличающегося от значений у пациентов контрольной группы на 35,7% и больных с III стадией ХБП на 8,9% (см. табл. 1) (P<0,001).

Информативным маркером, характеризующим степень утилизации НЭЖК, служит коэффициент НЭЖК/глицерол [3, 4, 7, 9]. Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных с III стадией ХБП был выше в 2,2 раза по сравнению со здоровыми лицами: 308,91 [245,12; 387,34] усл. ед. и 142,84 [125,61; 166,74] усл. ед., соответственно (см. табл. 1) (P<0,001). Наибольшее значение коэффициента НЭЖК/глицерол регистрировалось у пациентов с ТХПН – 403,29 [383,23; 462,02] усл. ед., что в 1,3 раза превышало значения коэффициента НЭЖК/глицерол у больных с III стадией ХБП – 308,91[245,12;387,34] усл. ед. и группы здоровых лиц – на 2,8 раза (142,84 [125,61;166,74] усл. ед.) (P<0,001).

Таблица 1

Содержание НЭЖК и глицерола в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью (Me [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
НЭЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92; 492,81]	680,11 [523,91; 705,45] P <0,001	826,43 [756,31; 901,63] P<0,001 P_1<0,001
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97; 3,37]	2,21 [2,01;2,75] P<0,001	2,05 [1,92; 2,34] P<0,001
НЭЖК/ глицерол, усл. ед	142,84 [125,61; 166,74]	308,91 [245,12; 387,34] P<0,001	403,29 [383,23; 462,02] P<0,001 P_1<0,001

Примечание: P - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; P_1 - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой клинического сравнения.

Учитывая тот факт, что повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови может обладать кардиотоксическим аритмогенным эффектом [9], представляло интерес в ходе нашего исследования изучить содержание НЖК и глицерола у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии. Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Таблица 2

Содержание НЭЖК и глицерола в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии (Me [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХПН с редкой экстрасистолией и без нее (n=53)	Больные с ХПН с частой экстрасистолией (n=35)
НЭЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92;492,81]	665,16 [595,68;765,43] P <0,001	801,84 [622,89;866,57] P<0,001 P_1<0,001
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97;3,37]	2,75 [2,42;3,07] P<0,001	2,16 [1,94;2,78] P<0,001
НЭЖК/ глицерол, усл. ед	142,84 [125,61;166,74]	239,14 [200,27;317,37] P<0,001	372,16 [275,72;460,96] P<0,001 P_1<0,001

Примечание: P - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; P_1 - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с редкой экстрасистолией и без нее.

Как видно из представленных данных в таблице 2, содержание НЭЖК в сыворотке крови у больных с ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией был выше на 47,5% по сравнению со здоровыми лицами (P<0,001). Наибольший показатель содержания НЭЖК в сыворотке крови был отмечен в группе пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией – 801,84 [622,89; 866,57] мкмоль/л, который превышал уровень НЭЖК в крови больных с редкой желудочковой экстрасистолией на 20,5% и здоровых пациентов – на 77,8% (P<0,001).

Содержание глицерола в сыворотке крови больных ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией был ниже на 13,8% по сравнению с контролем. Максимальное снижение данного параметра наблюдалось во второй группе у больных с частой желудочковой экстрасистолией – 2,16 [1,94; 2,78] мкг/дл, отличающегося от значений контроля на 32,3% и больных 1 группы с редкой желудочковой экстрасистолией – на 21,5% (P<0,001).

Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией оказался выше в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 2) (P<0,001). Наибольшее значение коэффициента НЭЖК/глицерол регистрировалось у пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией – 372,16 [275,72; 460,96] усл. ед., которое в 1,6 раза превышало значение указанного параметра в группе больных с редкой желудочковой экстрасистолией и в 2,6 раза – в группе здоровых лиц (P<0,001).

Таким образом, уровень НЭЖК и коэффициент НЭЖК/глицерол существенно повышались в крови больных с III стадией ХБП по сравнению со здоровыми лицами и еще больше возрастали у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. При анализе указанных параметров у пациентов с ХПН в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии было выявлено максимальное значение НЭЖК и коэффициента НЭЖК/глицерол у пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию. Наличие четкой закономерности повышения уровня НЭЖК в плазме крови, наряду со снижением содержания глицерола в сыворотке крови, и, соответственно, существенное повышение коэффициента НЭЖК/глицерол у больных с терминальной почечной недостаточностью с желудочковыми аритмиями указывает на нарушение утилизации НЭЖК миокардом, а накапливающиеся при этом в большом количестве свободные жирные кислоты, вероятнее всего, оказывают аритмогенное действие на кардиомиоциты за счет своих высоких детергентных

свойств, разобщения процессов биологического окисления и окислительного фосфорилирования [10].

Заключение: таким образом, у больных с терминальной ХПН, особенно с наличием частой желудочковой экстрасистолии, имеется синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом, проявляющийся повышением в крови НЭЖК, снижением содержания глицерола и, соответственно, значительным повышением коэффициента НЭЖК/глицерол. Накапливаясь в ткани миокарда, НЭЖК оказывают выраженное аритмогенное действие, что возможно, приводит к электрической нестабильности миокарда и проявляется развитием опасных желудочковых аритмий.

Литература:

1. Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009гг./ Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т.13, №3. – С. 150-264.
2. Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности / Г.В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 25-32.
3. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск: Наука, 2014. – 448 с.
4. Гончарова Е.В. Анемическое сердце: закономерности развития, диагностика, патогенетическое обоснование терапии: дис…докт. мед. наук / Е.В. Гончарова; ЧГМА. – Иркутск, 2009. – 315 с.
5. Корелина А.С. Нарушение внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / А. С. Корелина; Уральская гос. мед. акад. - Екатеринбург, 2012. - 22 с.
6. Короткий Д.В. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда на преддиализной стадии хронической болезни почек и при заместительной почечной терапии / Д.В. Короткий // Нефрология и диализ. – Т.11, №3. - 2009. – с. 251-256.
7. Ларева Н.В. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе: дис… докт. мед. наук / Н.В. Ларева; ЧГМА. – Чита, 2008. – 413 с.
8. Никула Т.Д. Уремическая кардиомиопатия: современные взгляды / Т.Д. Никула, В.А. Хомазюк, Р.В. Бышовец // Актуальные проблемы нефрологии: сб. наук. трудов. – М., 2003. – Вып. 8. – С. 77-81.
9. Соколова Н.А. Взаимосвязь некоторых метаболических и электрофизиологических показателей у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма / Н.А. Соколова // Забайкальский медицинский вестник. – 2007. - №1. – С. 4-8. Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv.
10. Титов В.Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – М.: Триада. – 672 с.