

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Д.А. Айытова, Б.Ж. Иманов, Р.Р. Калиев

Изучены кардиоренальные взаимосвязи на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Представлены данные преобладания у подавляющего большинства пациентов с хронической болезнью почек эксцентрического типа ремоделирования.

Ключевые слова: ремоделирование; сердце; хронический гломерулонефрит; хроническая болезнь почек.

За последнее время в различных странах отмечен определенный рост числа больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Именно эта патология признана одной из ведущих причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ХГН выше, чем в общей популяции, и частота ее регистрации

обычно возрастает при снижении клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин., достигая до 92 %. [2]. При этом почки одновременно являются и причиной АГ и ее органом-мишенью.

Среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Кыргызской Республике, основной контингент составляют больные ХГН. По оценке различных авторов,

смертность от сердечно-сосудистых осложнений у больных на ЗПТ в 10–30 раз выше, чем в общей популяции [3–5].

Тяжесть течения болезней почек, сложности ведения и последствия в виде ЗПТ требуют больших усилий по эффективному лечению больных и профилактике прогрессирования патологии [6, 7]. В настоящее время не до конца изучены все факторы риска, модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования ХПН при ХГН. Структурно-функциональное состояние сердца у больных ХГН изучалось лишь при выраженных снижениях функции почек. При этом констатировано формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [4]. Единичные сообщения о наличии гипертрофии левого желудочка ГЛЖ у лиц с различной ренопаренхиматозной патологией без признаков ХПН носят лишь общий характер [8].

Цель исследования – изучение структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) сердца у пациентов ХГН.

Материалы и методы. Обследовано 39 пациентов с установленным диагнозом ХГН гипертоническая форма в возрасте 18–61 лет (средний возраст – $41,39 \pm 1,89$). Диагноз ХГН устанавливался на основании анамнеза заболевания и его клиники (почечной и внепочечной симптоматики), лабораторных данных (мочевого синдрома, показателей фильтрационной и азотовыделительной функции почек), результатов инструментальных исследований (УЗИ, ЭхоКГ). На момент исследования у пациентов клинически преобладал синдром АГ над мочевым. В качестве последнего имели место протеинурия (< 3 г/сут), эритроцитурия, цилиндрурия. Критериями исключения из исследования являлись: другие вторичные АГ, а также больные нефротической и смешанной формой ХГН. Стадия хронической болезни почек (ХБП) устанавливалась на основании классификации, предложенной NKF/KDOQ (2002). Уровень креатинина сыворотки крови в среднем составил – $272,54 \pm 37,71$ мл/мин. Группа больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ), взятая в качестве сравнения, состояла из 19 пациентов в возрасте 18–61 лет (средний возраст – $44,63 \pm 2,309$) и была сопоставима по возрасту, полу с гипертензивными больными ХГН. Никто из них не имел признаков поражения почек, нарушений ритма сердца и признаков застойной ХСН, тяжелее I ФК. ЭГ устанавливалась на основании комплекса клинично-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ (1999) (WHO-ISI, 1999).

Эхокардиографию проводили ультразвуковой системой “Sequoia 512” корпорации “Siemens Acuson” (Германия, США), датчиком частотой 2,5–3,5 МГц. Определяли следующие геометрические параметры ЛЖ: конечный систолический размер ЛЖ (КСР); конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР); толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ); толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП). Проводили расчет конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО) объемов ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. По формуле R. Devereux рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) $ММЛЖ = 1,04 \cdot ([КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП]^3 - [КДР]^3) - 13,6$, а индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) высчитывался отношением массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. Величины ММЛЖ и ИММЛЖ считали нормальными при значениях менее 215 г и 125 г/м² соответственно.

Оценку изменений геометрии ЛЖ осуществляли в соответствии с классификацией A. Ganau (1992), основанной на определении ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС). За повышение ОТС принимали значения 0,45 ед. и более. О нормальной геометрии ЛЖ свидетельствовали показатели $ОТС < 0,45$ ед. и $ИММЛЖ < 125$ г/м² у мужчин и 110 г/м² – для женщин. Концентрической считали ГЛЖ, при которой наблюдалось сочетание повышения величин $ОТС > 0,45$ ед. и $ИММЛЖ > 125$ г/м². Концентрическое ремоделирование предполагали в случае повышения $ОТС > 0,45$ ед. и значении $ИММЛЖ < 125$ г/м². При $ИММЛЖ > 125$ г/м² и $ОТС < 0,45$ геометрия оценивалась как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ). Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по доплеровским характеристикам трансмитрального кровотока. Определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) и предсердной систолы (А) в см/с, их соотношение Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT) в мс, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения – ДТ в мс. Статистическая обработка показателей проводилась с применением пакета прикладных программ “Statistic-8”. Достоверность различия средних значений показателей оценивалась с помощью t-критерия по Стьюденту. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический метод Манна–Уитни. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

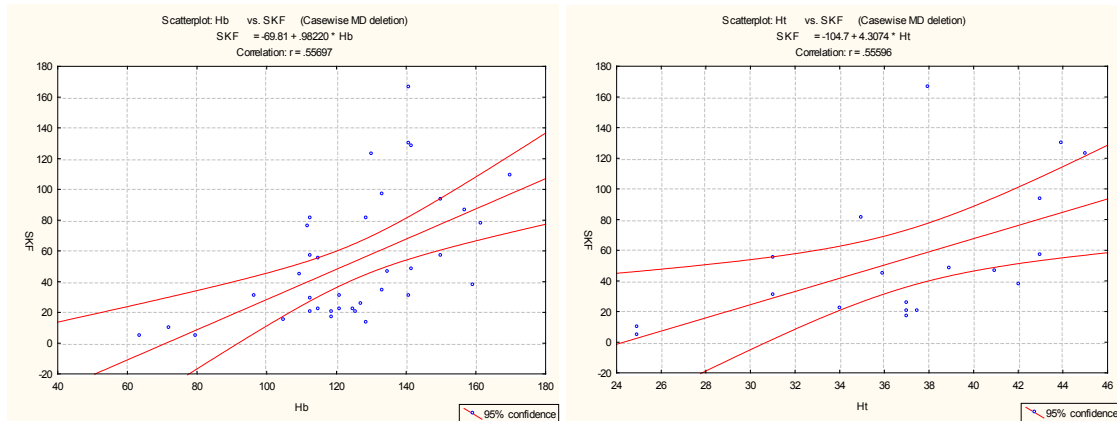


Рис. 1, 2. Корреляционная зависимость снижения уровня Hb, Ht при снижении СКФ у больных ХГН

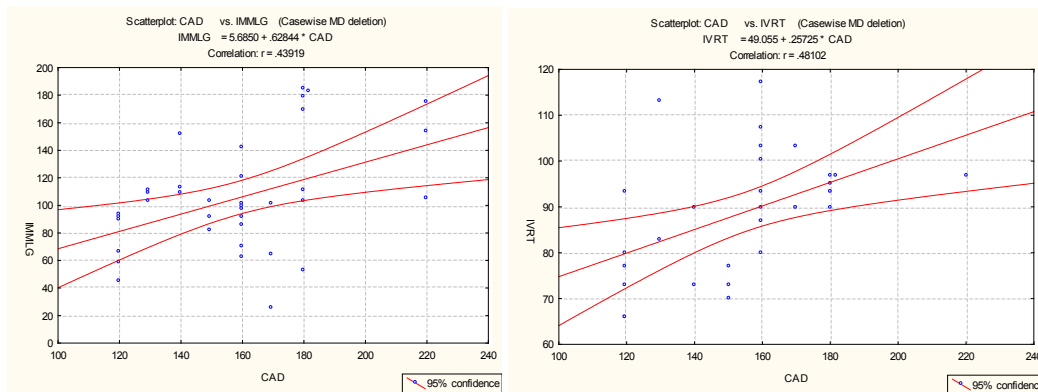


Рис. 3, 4. Корреляционная зависимость роста уровня ИММЛЖ и ИВРТ при увеличении САД у больных ХГН

Результаты исследования и их обсуждение. В результате корреляционного анализа между СКФ и уровнем гемоглобина (Hb), эритроцитов, гематокритом (Ht) нами получена достоверная положительная взаимосвязь (Hb $r=0,55$, $p<0,0001$; эритроцитов $r=0,52$, $p<0,001$; Ht $r=0,55$, $p<0,013$) (рис. 1, 2).

Данные нашего исследования в этом аспекте согласуются с результатами исследования J.S. Silberberg и соавт. [9], которые продемонстрировали развитие ренальной анемии на ранних стадиях ХБП. К настоящему времени доказано, что снижение показателей красной крови вызывает серьезные структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, крайним проявлением которой является анемический кардиоренальный синдром.

При сравнении величин САД и КДРЛЖ, ИММЛЖ, ИВРТ выявлена корреляция (КДРЛЖ $p>0,047$; ИММЛЖ $p>0,007$; ИВРТ $p>0,006$).

Такая же зависимость выявлена между ДАД с ИММЛЖ и ИВРТ (ДАД $p>0,035$; ИВРТ $p>0,003$) (рис. 3, 4). Выявленные нами данные подтверждают результаты многочисленных клинических исследований, где прослежена четкая связь между частотой ГЛЖ и ее выраженностью, с одной стороны, и степенью артериальной гипертензии – с другой [10, 11].

А. Levin с соавт. [12] установили, что у больных с ХБП повышение систолического АД на каждые 5 мм рт. ст. увеличивает риск развития ГЛЖ на 3 %. В публикации G. Cannella и соавт. [7], отмечается регрессия ГЛЖ при строгом контроле АД. И хотя этим пациентам одновременно проводилась коррекция анемии, оказалось, что снижение АД явилось самым важным предиктором уменьшения массы миокарда. Вместе с тем не всегда при ХБП выявляется связь между массой миокарда ЛЖ и АД, такие данные выявлены A.S. Levey и соавт. [9].

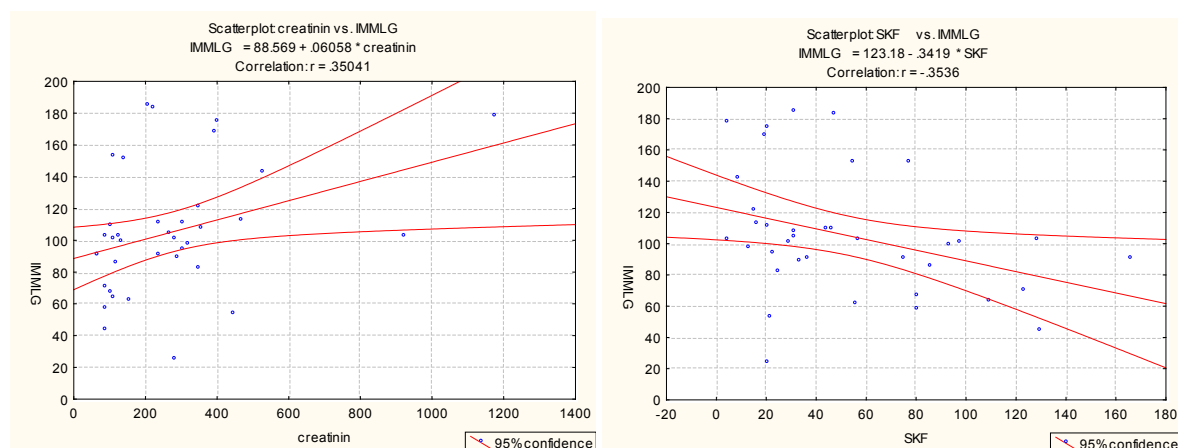


Рис. 5, 6. Корреляционная зависимость между ИММЛЖ креатинином и СКФ у больных ХГН

В настоящее время большое значение придают изучению воздействия уремических токсинов как факторов риска ГЛЖ. Закономерности связей между СКФ и креатинином подтвердились отрицательной корреляцией между снижением спектрального показателя СКФ и нарастанием креатинина ($r = -0,66, p < 0,0001$). Рост ИММЛЖ, КДР у больных ХГН коррелирован с креатинином и СКФ. При этом отмечалась положительная связь между креатинином и ИММЛЖ ($r = 0,35, p < 0,03$).

Это косвенно определяет наличие патогенетических взаимоотношений между ростом КДР и выраженностью почечной дисфункции. Противоположная отрицательная корреляция прослеживается при рассмотрении зависимости СКФ и КДР, ИММЛЖ ($r = -0,35, p < 0,02$; $r = -0,35, p < 0,03$), представлена на рис. 5, 6. Выявленные нами данные подтверждают результаты экспериментального исследования Н. Hirota и соавт. [13], Е. Paoletti [14], Krown К.А. [15], продемонстрировавших влияние креатинина на развитие ремоделирования левого желудочка и индукцию апоптоза кардиомиоцитов.

При изучении диастолической функции ЛЖ выявлена прямая зависимость КДРЛЖ и ЛП от изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) ($r = 0,36, p < 0,03$; $r = 0,42, p = 0,01$), нарушение которого приводит к гемодинамической перегрузке. Достоверное увеличение такого показателя, как IVRT, указывает на нарушение диастолических свойств ЛЖ у больных ХГН. Анализ зависимости IVRT от стадии ХБП показал его наклонность к увеличению при снижении функции почек. По данным А.М. Шутова и соавт. [15], диагно-

стика диастолической дисфункции у больных с ХБП осложняется наличием анемии, с которой связано увеличение скорости раннего диастолического наполнения (Е). При этом у ряда больных с ХБП, имеющих нарушения релаксации, отношение Е/А увеличивается и может достигать нормальных величин, что наблюдалось и у наших пациентов, а это затрудняет диагностику диастолической дисфункции ЛЖ. У пациентов с АГ в сочетании с патологией почек более выраженная диастолическая дисфункция может быть объяснена нарушениями релаксации ЛЖ, связанными с гипертрофией на фоне перегрузки ЛЖ давлением, большей активацией РААС и, следовательно, избыточным образованием коллагена под влиянием ангиотензина-II и альдостерона и протеинурии. Учитывая взаимосвязь диастолической дисфункции ЛЖ и его гипертрофии, можно предположить, что для больных ХГН должна быть характерна более выраженная ГЛЖ, что подтверждается следующими данными. При изучении структурных изменений ЛЖ у пациентов ХГН в зависимости от СКФ, выявлено что в группе больных с ХГН ИММЛЖ имела тенденцию к нарастанию уже при ХБП 1-й стадии и заметно увеличивалась при ХБП 3-й ст. ($111,3 \pm 33,9$ г, контроль $82,5 \pm 21,8$, $p < 0,17$) и ХБП 5-й ст. ($128,5 \pm 33,001$ г, контроль $82,5 \pm 21,8$ г, $p < 0,02$). Эти данные свидетельствуют о развитии ремоделирования миокарда на ранних стадиях. При этом (табл. 1) нормальная геометрия была установлена у 71,8 %, концентрическое ремоделирование – у 5,1, концентрическая гипертрофия – у 5,1 и эксцентрическая ремоделирование – у 17,9 % больных.

Таблица 1

Геометрические модели ЛЖ у пациентов с ХГН и ЭГ

Показатель	ХГН, n=39		ЭГ, n=19	
	n	%	n	%
Нормальная Глж	28	71,86	16	74
ЭГлж	7	17,9	1	5,2
КГлж	2	5,12	–	–
КРлж	2	5,12	2	10,4

Примечание: Глж – геометрия левого желудочка, ЭГлж – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, КГлж – концентрическая гипертрофия ЛЖ, КРлж – концентрическая ремоделирование

Таблица 2

Средние значения показателей у лиц с ХГН и изолированной артериальной гипертензией

Показатель, ед. измер.	ХГН, гипертоническая форма, n=39	Изолированная АГ, n=19	P<
Нв, г/л	124±23,258*	146±4,20670	0,0001
САД	158±27,718*	180±28,37716	0,01
ДАД	100±14,609*	110±16,14988	0,01
Общий белок	62,354±10,520	70,6417 ±9,37574	0,05
Альбумин	37,060±10,948*	50,6000±6,68825	0,0005
Натрий	140,365±3,54640	143,9231±4,630	0,01
ТМЖП, см	0,96±0,199	0,90±0,12668	НД
ТЗСЛЖ, см	0,96±0,184	0,89±0,12513	НД
КСР, см	3,53±0,445*	3,14±0,35929	0,001
КДР, см	5,21±0,575	4,96±0,33726	НД
КСО, мл	53,20±17,194*	29,18±6,89040	0,000001
КДО, мл	135,07±27,931*	72,31±10,05134	0,000001
ММЛЖ, г	188,02±67,737	158,04±40,24116	НД
ИММЛЖ, г/м ²	107,1±38,509*	82,56±21,04224	0,01
ОТС, ед	0,35±0,101	0,36±0,05922	НД
ФВ, %	61,51±6,847	64,52±5,04830	НД

Преобладание эксцентрического ремоделирования у пациентов ХГН объясняется хронической перегрузкой объемом крови. Это вполне объяснимо, поскольку фактор объемной нагрузки при АГ почечно-паренхиматозного генеза выражен в большей степени, чем при ГБ, протекающей без признаков недостаточности кровообращения. Такие же данные дают результаты исследования A. Ganau et al. [17]: концентрическая гипертрофия наблюдалась у 8 % обследуемых, 27 % имели эксцентрическую гипертрофию, 13 – концентрическое ремоделирование ЛЖ, 52 – нормальную геометрию ЛЖ.

В табл. 2 представлены средние значения показателей геометрических моделей ЛЖ

в группах сравнения. Анализ показателей САД и ДАД у больных ХГН в целом по сравнению с ЭГ (САД 158 ± 27,7 мм рт. ст.; против САД 180±28,3 мм рт. ст.; p<0,006); (ДАД 100±14,6 мм рт. ст.; против ДАД 110±16,1 мм рт. ст.; p<0,006) выявил достоверные отличия. Очевидно, это можно объяснить тем, что сравниваемые группы симптоматической АГ (САГ) и ЭГ были исходно не сопоставимы по тяжести гипертензии.

При оценке показателей красной крови выявлены более низкие цифры уровня Нв у пациентов ХГН (124±23,2 г/л, против 146±4,2 г/л p<0,0004). Несомненно, это говорит о снижении способности выработки почками эритропоэтина при ХБП.

У пациентов с ХГН в сравнении с ЭГ отмечена большая тенденция к увеличению КДО и КСО (КДО $135,07 \pm 27,9$ мл, контроль $72,31 \pm 10,05$ мл, $p < 0,00002$; КСО $53,2 \pm 17,1$ мл, контроль $29,1 \pm 6,8$, $p < 0,0001$), а также нарастанию в большой степени ИММЛЖ ($107,1 \pm 38,5$ г/м², контроль $82,5 \pm 21,04$, $p > 0,005$). Очевидно, это объясняется тем, что у пациентов ХГН присутствуют дополнительные факторы, которые приводят к развитию ГЛЖ, специально присущих ХБП, такие как анемия, протеинурия, фосфорно-кальциевые нарушения и др. При оценке показателей красной крови выявлены более низкие цифры уровня Нв у пациентов ХГН ($124 \pm 23,2$, против $146 \pm 4,2$, $p < 0,0004$). Несомненно, это говорит о снижении способности выработки почками эритропоэтина при ХБП. У пациентов с ХГН в сравнении с ЭГ отмечена большая тенденция к увеличению КДО и КСО (КДО $135,07 \pm 27,9$ мл, контроль $72,31 \pm 10,05$, $p < 0,00002$; КСО $53,2 \pm 17,1$ мл, контроль $29,1 \pm 6,8$, $p < 0,0001$), а также нарастанию в большой степени ИММЛЖ ($107,1 \pm 38,5$ г/м², контроль $82,5 \pm 21,04$, $p > 0,005$).

Таким образом, изучение структурных характеристик ЛЖ и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных ХГН с различными стадиями ХБП позволило установить наличие эксцентрической ГЛЖ с развитием более выраженных признаков его диастолической дисфункции уже на ранних стадиях.

Выводы

1. Риск прогрессирования гломерулонефрита у лиц с повышенным АД является многокомпонентной величиной, определяемой совокупным влиянием целого ряда клинических и морфологических факторов.

2. При изучении структурных изменений ЛЖ у пациентов ХГН, в зависимости от СКФ, выявлено развитие диастолической дисфункции на ранних стадиях.

3. У пациентов с ХГН преобладает преимущественно эксцентрический тип ремоделирования сердца.

Литература

1. Мухин Н.А., Мусеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН 2003; 11: 50–55.
2. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // Нефрология 2000; 4 (1): 112–115.
3. Волгина Г.В., Поперечных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической почечной не-

достаточностью // Нефрология и диализ 2000; 2 (4): 252–258.

4. Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология сердечно-сосудистых нарушений при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ 2000; 2; (1): 25–32.
5. Brosius F.C., Hostetter Th.H. et al. REPRINT Detection of Chronic Kidney Disease in Patients with or at Increased Risk of Cardiovascular Disease // Hypertension 2006; 48: 751.
6. Marabotti C., Ebert A.G., Palombo C. et al. Causal, ambulatory and stress blood pressure: relationship with left ventricular mass and filling // Int. J. Cardiol. 1991; 31: 89–96.
7. Cannella G., Paoletti E., Delfino R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialysed uremic patients on long-term antihypertensive therapy // Kidney Int. 1993; 44: 881–886.
8. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // Кардиология 2000; 3: 31–38.
9. Levey A.S., Sarnak M.J., Schoolwerth A.C. Kidney Disease as risk Factor for Development of Cardiovascular Disease // Circulation 2003; 108: 2154–2169.
10. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton R. et al. Role of anaemia in the pathogenesis of LVH in ESRD // Am. J. Cardiol. 1989; 64: 222–224.
11. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention // Am. J. Kidney Dis. 1996; 27: 347–354.
12. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T. et al. Continuous activation of gp130 a signal-transduction receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice // Proc. Nat. Acad. USA 1995; 92: 4862–4866.
13. Paoletti E., Bellino D., Cassottana P. et al. Left ventricular hypertrophy in non-diabetic predialysis CKD // Am. J. Kidney Dis. 2005; 46 (2): 320–327.
14. Krown K.A., Page M.T., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // J. Clin. Invest. 1996; 98: 2854–2865
15. Шутлов А.М., Куликова Е.С., Ивашкина Т.Н. и др. Анемия и диастолическая функция левого

Р.Д. Алымкулов, К.Б. Абдылдабекова

желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ 2001; 4: 422–426.

16. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients

starting end-stage renal disease therapy // *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.

17. *Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19 (7): 1559–60.