© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.124.2-073:616.61-008.64-036.12

А.М. Шутов, Т.Н. Ивашкина, Е.С. Куликова, Н.И. Кондратьева

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ БЕЗ ВЫРАЖЕННОЙ АНЕМИИ

A.M.Shutov, T.N.Ivashkina, E.S.Kulikova, N.I.Kondratieva

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE WITHOUT EVIDENT ANEMIA

Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета Ульяновского университета, Центральная городская клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

Изучено ремоделирование сердца у 34 больных с хронической почечной недостаточностью в додиализной стадии с уровнем гемоглобина более 110 г/л. Мужчин было 16, женщин –18, средний возраст (±S) составлял 50,1±21,2 года. Исключены больные с сахарным диабетом, пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, а также больные с тяжелой сердечной недостаточностью. Артериальную гипертензию имели 88,2% больных. При эхокардиографическом исследовании установлена высокая частота гипертрофии левого желудочка (76,5%) и диастолической дисфункции (E/A менее 1,0 наблюдалось у 35,3% больных), при этом фракция выброса была выше 50% у всех больных. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое прямое влияние на индекс массы левого желудочка систолического артериального давления. На относительную толщину стенки левого желудочка влияли систолическое артериальное давление и индекс массы тела. Влияние анемии не просматривалось, в том числе и на показатели диастолического наполнения левого желудочка, с последними был четко связан возраст больных. Сделан вывод, что у больных с хронической почечной недостаточностью и гемоглобином выше 110 г/л основным фактором, определяющим ремоделирование сердца, является артериальная гипертензия. Уровень гемоглобина у этого контингента больных не связан с массой миокарда, относительной толщиной стенки и показателями диастолического наполнения левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, анемия, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка.

ABSTRACT

Remodeling of the heart was studied in 34 pre-dialysis patients (16 men and 18 women, mean age 50,1±21,2 years) with chronic renal failure (serum creatinine 0,25±0,069 mmol/L) with the hemoglobin level more that 110 g/L. Diabetic patients and patients with III-IV class of heart failure (NYHA criteria) were excluded. 88,2% of the patients had arterial hypertension. Echocardiography showed high incidence of left ventricle hypertrophy (76,5%) and left diastolic dysfunction (E/A<1,0 was in 35,3% of the patients), all the patients having the left ventricular output fraction more than 50%. Multifactorial regression analysis demonstrated an independent direct influence of systolic blood pressure on the left ventricle mass index. Relative thickness of the left ventricle wall was influenced by the systolic arterial pressure and the body mass index. The influence of anemia was not noted as well as its effect on the indices of diastolic filling the left ventricle, the latter being clearly associated with the patients' age. A conclusion is made that in patients with chronic renal failure and hemoglobin higher than 110 g/L arterial hypertension is the main factor determining remodeling of the heart. The hemoglobin level in this contingent of patients was not found to be associated with the myocardium mass, relative wall thickness and the indices of diastolic filling of the left ventricle.

Key words: chronic renal failure, anemia, left ventricle hypertrophy, left ventricle diastolic dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) наблюдается у 75% больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), начинающих диализную терапию, и является предиктором поздней летальности (более 2 лет на диализе) [8]. Одним из факторов, влияющих на возникновение ГЛЖ у больных с ХПН, является анемия [9]. Применение рекомбинантного эритропоэтина позволяет успешно лечить анемию, в том числе у больных в додиализной стадии ХПН. Согласно рекомендациям групп экспертов, уровень гемоглобина, к достижению которого следует стремиться при лечении, составляет 110—120 г/л (гематокрит 33—36%) [6,17]. Вместе с тем, эти показатели ниже нормального уровня гемоглобина в здоровой популяции и пока нет окончательного ответа на вопрос, ведет ли дальнейшее повышение гемоглобина к снижению летальности больных с ХПН. Проведенное в США крупное проспективное исследование не подтвердило положительного влияния нормализации гематокрита (42%) в сравнении с уровнем гематокрита 30% на летальность диализных больных с сердечной недостаточностью [1]. Однако выводы работы подвергаются критике со стороны известных европейских нефрологов, так как больные, у которых не удалось достичь уровня гемоглобина 42%, могли иметь для этого причины, которые и обусловили высокую летальность независимо от уровня гемоглобина [15]. Большинство исследований, посвященных изучению влияния анемии на состояние сердца при ХПН, проведено на фоне лечения эритропоэтином, который обладает вазоконстикторным свойством [2]. Кроме того, нельзя полностью исключить влияние эритропоэтина per se на уменьшение смертности при ХПН вне связи с увеличением уровня гемоглобина [13]. Весьма сложно оценить влияние анемии на состояние сердца у больных с исходно разной патологией (сахарный диабет, ИБС, сердечная недостаточность и др). Целью настоящего исследования явилось изучение ремоделирования сердца у больных в додиализной стадии ХПН с нормальным или умеренно сниженным гемоглобином, которые не имели тяжелой сердечной недостаточности и не получали лечение эритропоэтином.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 34 больных с ХПН в додиализной стадии. Мужчин было 16, женщин - 18. Возраст больных составлял от 18 до 69 лет (50,1 ± 21,2 года). При диагностике анемии использовали рекомендации рабочей группы европейских экспертов по диагностике и лечению анемии у больных с ХПН [6]. Критерием отбора больных с ХПН для исследования был уровень гемоглобина 110 г/л и более у женщин в детородном возрасте и 120 г/л и более — у женщин в менопаузе и мужчин. Причиной ХПН в 14 случаях был хронический гломерулонефрит, в 9 — гипертоническая болезнь, в 4 — поликистоз почек, в 7 — прочие причины. Больные имели ІБ—ІІА стадию ХПН по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко. Креатинин сыворотки крови составлял 0,25 ± 0,069 ммоль/л. В исследование не включены больные с сахарным диабетом, а также пациенты, перенесшие инфаркт миокарда и имеющие сердечную недостаточность III—IV класса по классификации NYHA. Больные не получали лечение эритропоэтином. Артериальной гипертензией считали систолическое артериальное давление (САД) больше или равное 140 мм рт. ст. и (или) диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равное 90 мм рт. ст. Всем больным выполнено ультразвуковое исследование на диагностическом сканере "Aloca SSD-2000" (Япония) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [18, 20]. Измеряли следующие параметры: толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и диастолу (КДО) по формуле L.Teichgoltz. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux и соавт. [5]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относя показатели массы к площади поверхности тела. Рассчитывали относительную толщину стенки по формуле: ОТС = (2 × ЗСЛЖ/КДР) × 100. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более — у женщин.

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью импульсной допплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (V_E), максимальную скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий (V_A), отношение этих скоростей (E/A), время изоволюмического расслабления левого желудочка ($T_{ИВР}$), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка ($T_{ЗК}$). Биохимические исследования проводили на анализаторе Hitachi, Model 911 (Япония).

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, проводили многофакторный регрессионный ана-

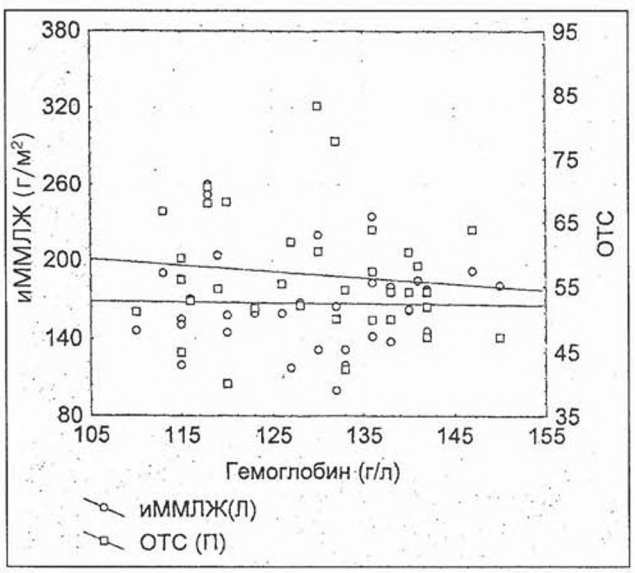
Результаты эхокардиографии

Параметры	$\bar{X} \pm S$
ЛП, мм	38,5 ± 4,65
ИММЛЖ, г/м²	167,1 ± 42,1
ОТС	56,9 ± 9,5
ФВ, %	58,5 ± 6,6
V_E, м/с	0,64 ± 0,12
V_A, м/с	0,61 ± 0,19
E/A	1,14 ± 0,58
$T_{ИВР}$, мс	106,0 ± 29,1
$T_{ЭК}$, мс	178,8 ± 52,1

лиз. Показатели представлены как $\bar{X} \pm S$, различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Артериальную гипертензию имели 30 (88,2%) больных. Уровень САД в день ультразвукового исследования составил 171,1 ± 27,32 мм рт.ст, ДАД — 99,8 ± 15,26 мм рт.ст. Средний уровень гемоглобина составлял 129,4 ±11,2; с колебаниями от 110 до 150 г/л. Показатели ультразвукового исследования сердца представлены в таблице. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 26 (76,5%) больных. Увеличение диаметра левого предсердия (более 40 мм) отмечено у 9 (26,5%) больных. Фракция выброса была больше 50% у всех больных, при этом отношение E/A менее 1,0 наблюдалось у 12 (35,3%) больных. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое прямое влияние на ИММЛЖ САД ($p = 0,04$, $R^2 = 0,54$). На ОТС влияли САД ($p = 0,02$), индекс массы тела ($p = 0,0037$, $R^2 = 0,83$). Не отмечено значимой связи между уровнем гемоглобина и ИММЛЖ ($p = 0,13$), уровнем гемоглобина и ОТС ($p = 0,73$). Распределение показателей ИММЛЖ и ОТС в зависимости от концентрации гемоглобина представлено на рисунке.



Индекс массы миокарда левого желудочка и относительная толщина стенки левого желудочка у больных с разным уровнем гемоглобина.

При включении в многофакторный регрессионный анализ в качестве зависимой переменной показателей диастолического наполнения левого желудочка установлено обратное влияние на показатель E/A возраста ($p = 0,001$, $R^2 = 0,72$). Отмечено также прямое влияние возраста на скорость в пике A ($p = 0,03$, $R^2 = 0,72$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделирование сердца при ХПН происходит под влиянием разных факторов (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и др.) [12]. Не вызывает сомнения, что у ряда больных ГЛЖ возникает еще до развития почечной недостаточности. При ХПН рано развивается анемия, которая увеличивает работу сердца, что приводит к гипертрофии и (или) дилатации левого желудочка. Лечение анемии ведет к частичному регрессу ГЛЖ [3, 21]. Неполный регресс объясняется многофакторным генезом ГЛЖ при ХПН [11]. При лечении эритропоэтином за счет снижения ударного объема и числа сердечных сокращений уменьшается работа сердца, однако при этом увеличивается общее периферическое сопротивление [7], с последним обстоятельством, как и с увеличением вязкости крови, связывают появление или усугубление артериальной гипертензии у ряда больных [19]. При лечении рекомендуется достигать показателя гематокрита 33—36% (гемоглобин — 110—120 г/л) [6, 17], при этом отмечено уменьшение смертности от сердечных осложнений [14, 17]. Вместе с тем, ряд авторов не наблюдали разницы в летальности больных с гемоглобином 100—110 г/л и пациентов с более высоким уровнем гемоглобина [16], а в одном из исследований лечение эритропоэтином диализных больных даже увеличило риск сердечно-сосудистых осложнений [10]. Ранее упоминавшееся нами исследование [1] было прекращено из-за более высокой смертности в группе больных с целевым гематокритом 42%. Следует отметить, что эти больные имели сердечную недостаточность. Мы обследовали больных в додиализной стадии ХПН с гемоглобином более 110 г/л, которые не имели сахарного диабета, инфаркта миокарда и тяжелой сердечной недостаточности и не получали лечение эритропоэтином. При этом мы не обнаружили влияния уровня гемоглобина на ИММЛЖ, а также геометрию левого желудочка (ОТС). Не наблюдалось также связи ИММЛЖ и ОТС с уровнем азо-

темии. Относительная толщина стенки прямо коррелировала с индексом массы тела. Однако следует помнить, что, помимо мышечной и жировой составляющей, масса тела у больных с ХПН в значительной степени зависит от состояния гидратации.

Обращает внимание высокая частота диастолической дисфункции, в частности, при фракции выброса более 50% показатель Е/А был менее 1,0 у 12 (35,3%) больных. В этой связи следует отметить, что у 26,5% больных наблюдалось увеличение диаметра левого предсердия. Обнаруженное нами влияние возраста больных на показатели трансмитрального кровотока не удивительно, так как частота диастолической дисфункции закономерно увеличивается с возрастом больных [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ХПН, имеющих гемоглобин выше 110 г/л, наблюдается высокая частота ГЛЖ и диастолической дисфункции при отсутствии связи между уровнем гемоглобина и ИММЛЖ, ОТС, а также показателями диастолического наполнения левого желудочка. Факторами, определяющими ремоделирование сердца у этих больных, являются уровень систолического артериального давления, масса тела и возраст больных. Основные усилия врача должны быть направлены на коррекцию артериальной гипертензии. Требует специального исследования роль массы тела. Несмотря на то, что мы не обнаружили влияния концентрации гемоглобина (при гемоглобине более 110 г/л) на массу миокарда, геометрию левого желудочка и показатели трансмитрального кровотока, "оптимальный" показатель гемоглобина еще предстоит определить, так как группа больных с ХПН крайне неоднородна, а качество жизни на гемодиализе не определяется только состоянием сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Besabar A., Kline Bolton W., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 584—590.

2. Bode-Boger S., Kuhn M., Radermacher J., Frolich L.C. Recombinant human erythropoietin enchances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids // Kidney Int. — 1996. — Vol. 50. — P. 1255—1261.

3. Cannella G., La Canna G., Sandrini M. Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialysed uraemic patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 1991. — Vol. 6. — P. 31—37.

4. Cohen-Solar A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment // Nephrol. Dial. Transplant. —1998. — Vol. 13, Suppl. 4 — P. 3—5.

5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // Amer. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57. — P. 450—458.

6. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. [Suppl. 5].

7. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A. et al. Cardiovascular consequences of connection of anemia of renal failure with erythropoietin // Kidney Int. 1993 — Vol. 44. — P. 1309—1315.

8. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 5. — P. 2024—2031.

9. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease // Amer. J.Kidney Dis. 1996 — Vol. 28. — P. 53—61.

10. Iseki K., Nishime K., Uchara H. et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients // Nephron. — 1996. — Vol. 72.—P. 30—36.

11. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S. et al. Uraemic cardiomyopathy // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998 — Vol. 13 [Suppl. 4] — P. 39—43.

12. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 863—867.

13. Locatelli F., Conte F., Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity — the experience of the Lombardy Dialysis Registry // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13. — P. 1642—1644.

14. Ma J., Ebben J., Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10.— P. 610—619.

15. Macdougall I.C., Ritz E. The normal haematocrit trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13. — P. 3030—3033.

16.Madore F., Lowrie E., Brugnara C. et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor // J. Amer. Soc. Nephrol. 1997. — Vol. 8. — P. 1921—1929.

17. NFK—DOQI™ Work Group. NFK—DOQI™ clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure // Amer. J. Kidney Dis. 1997.— Vol. 30 [Suppl. 3]. — S. 192—240.

18. Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // Circulation. — 1978. — Vol. 58. — P. 1072—1083.

19. Samtleben W., Balmadus C.A., Bommer J. et al. Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin // Contrib. Nephrol. — 1988. — Vol. 66. — P. 114—122.

20. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr. — 1989. — Vol. 2. — P. 358—367.

21. Wizemann V., Shafer R., Kramer W. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy // Nephron. — 1993. — Vol. 64. — P. 202—206.

Поступила в редакцию 15.11.99 г.