

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, В.В.Пилипенко, М.В.Грушина, 2004
УДК 616.611-002-036.12:616.12

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, В.В. Пилипенко, М.В. Грушина

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КОРРЕКЦИЯ

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, E.N. Kosheleva, V.V. Pilipenko, M.V. Grushin

SYNDROME OF PROLONGED Q-T INTERVAL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS: POSSIBLE CAUSES OF THE DEVELOPMENT, CORRECTION

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в выяснении частоты развития и определении потенциальных причин развития синдрома удлиненного интервала Q-T (СУИQT) у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН), а также обосновании возможности использования для коррекции интервала Q-T бета-адреноблокатора (БАБ) метопролола (корвитола) и его эффективности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 70 пациентов с ХГН с наличием приобретенного СУИQT (средний возраст больных составил $38,5 \pm 0,9$ лет, а средняя продолжительность заболевания $10,4 \pm 0,3$ года), из них у 57 (81,4%) наблюдались признаки снижения функции почек - у 14 - ХПН I ст, у 15 - II ст., у 28 - III ст. У 13 (18,6%) больных функция почек была не нарушена. Всем больным выполняли ЭКГ покоя на аппарате "Fukuda Denshi Cardimax-JX 326" (Япония) в 12 стандартных отведениях при скорости записи 50 мм/с. Дисперсию интервала Q-T (Q-U) определяли как разницу между максимальным и минимальным интервалом Q-T (Q-U) по формуле: дисперсия интервала Q-T = $QT_{\max} - QT_{\min}$ (мс). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных хроническим гломерулонефритом увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности. К потенциальным причинам развития синдрома удлиненного интервала Q-T отнесены: гипертрофия левого желудочка, клинически значимая и бессимптомная дисфункция миокарда, дилатация левых отделов сердца. Применение метопролола у больных с нормальной функцией почек и в компенсированной стадии почечной недостаточности способствует уменьшению средней длительности интервала Q-T и его дисперсии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных ХГН увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности. Метопролол (корвитол) уменьшает среднюю продолжительность и дисперсию интервала Q-T у пациентов с сохранной функцией почек и в начальной стадии почечной недостаточности.

Ключевые слова: интервал Q-T, хронический гломерулонефрит, коррекция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to elucidate the frequency of the development and to determine the potential causes of the development of the syndrome of prolonged Q-T interval (SPQTI) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and to substantiate the possibilities to use beta-adrenoblockers of metoprolol (corvitol) and its effectiveness for the correction of Q-T interval. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 70 patients with CGN having the acquired SPQTI (mean age of the patients 38.5 ± 0.9 years, and average duration of the disease 10.4 ± 0.3 years). In 57 of them (81.4%) there were signs of decreased function of the kidneys: 14 patients had I stage CRF, 15 - II stage, 28 - III stage. The function of the kidney was not impaired in 13 (18.6%) patients. In all the patients ECG in rest was made with the apparatus «Fukuda Densi Cardimax-JX 326» (Japan) in 12 standard leads with the registration rate 50 mm/sec. Dispersion of the Q-T interval (Q-U) was determined as the disparity between the maximum and minimum intervals Q-T (Q-U) by the formula: dispersion of the interval Q-T = $Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$ (ms). **RESULTS.** It was shown that the average length of the Q-T interval and its dispersion in chronic glomerulonephritis patients increased with progressing renal failure. The potential causes of the development of prolonged Q-T interval syndrome are: hypertrophy of the left ventricle, clinically significant and asymptomatic dysfunction of the myocardium, dilatation of the left parts of the heart. Metoprolol used in patients with normal function of the kidneys and in the compensated stage of the renal failure promotes a decrease of the average length of the Q-T interval and its dispersion. **CONCLUSION.** The average length of the Q-T interval and its dispersion in CGN patients increases with progressing renal failure. Metoprolol (corvitol) decreases the average length and dispersion of the Q-T interval in patients with the saved function of the kidneys and in the initial stage of renal failure. **Key words:** Q-T interval, chronic glomerulonephritis, correction.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в литературе уделяется большое внимание приобретенному синдрому удлиненного интервала Q-T (СУИQT), рассматриваемого в настоящее время в качестве потенциальной при-

чины развития аритмических синкопальных состояний, желудочковой тахикардии (62%), «пируэт»-тахикардии (13%) и внезапной аритмической смерти (8%) при ряде патологических состояний, к которым относится ИБС, сердечная недостаточ-

Частота ЭКГ-признаков поражения сердца у обследованных больных

ЭКГ-признаки	Частота признака в зависимости от функционального состояния почек			
	ХПН ₀	ХПН I	ХПН II	ХПН III
Синусовая тахикардия	3(4,3%)	1(1,4%)	2(2,9%)	2(2,9%)
Синусовая брадикардия	-	1(1,4%)	2(2,9%)	2(2,9%)
Признаки ГЛЖ	3(4,3%)	9(12,9%)	15(21,4%)	28(40,0%)
Признаки ГЛП	-	1(1,4%)	3(4,3%)	18(25,7%)
Признаки ГЛЖ и ГЛП	-	-	2(2,9%)	5(7,1%)
Высокие («гигантские») зубцы Т V2-V6	2(2,9%)	2(2,9%)	12(17,1%)	16(22,8%)
Ишемия миокарда	-	1(1,4%)	4(5,7%)	1(1,4%)
Блокады сердца	1(1,4%)	-	-	1(1,4%)
Низкоамплитудная ЭКГ	-	2(2,9%)	-	3(4,3%)
Синдром ранней реполяризации желудочков	-	2(2,9%)	-	-
Наличие зубца U	-	-	1(1,4%)	3(4,3%)
Снижение амплитуды зубца в грудных отведениях Т	-	-	-	3(4,3%)
Рубцовые изменения на ЭКГ	-	-	-	1(1,4%)
Частая желудочковая экстрасистолическая аритмия	-	1(1,4%)	3(4,3%)	8(11,4%)

Таблица 1 при хроническом гломерулонефрите (ХГН).

Цель настоящего исследования заключалась в выяснение частоты развития и определении потенциальных причин развития СУИQT у пациентов ХГН, а также обосновании возможности использования для коррекции интервала Q-T бета-адреноблокатора (БАБ) метапролола (корвитола) и его эффективности.

Частота ЭхоКГ-признаков поражения структур сердца

Инструментальная характеристика	Частота признака в зависимости от функционального состояния почек			
	ХПН ₀	ХПН I	ХПН II	ХПН III
ГЛЖ	2(2,9%)	5(7,1%)	12(17,1%)	28(40,0%)
ГЛП	-	-	4(5,7%)	18(25,7%)
ГЛЖ и ГЛП	-	-	2(2,9%)	7(10,0%)
Комбинированный аортальный порок	-	-	1(1,4%)	1(1,4%)
Недостаточность митрального клапана	-	-	3(4,3%)	2(2,9%)
Комбинированный митральный порок	1(1,4%)	-	-	-
Дилатация полости ЛЖ	-	1(1,4%)	3(4,3%)	5(7,1%)
Систолическая дисфункция ЛЖ	-	-	-	2(2,9%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ	-	1(1,4%)	2(2,9%)	3(4,3%)
Жидкость в полости перикарда	-	2(2,9%)	1(1,4%)	-
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	-	-	1(1,4%)	2(2,9%)
Гипертрофия задней стенки ЛЖ	-	-	-	2(2,9%)

Таблица 2

Примечание: в обеих таблицах даны проценты по отношению к общему числу обследованных больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 70 пациентов ХГН с наличием приобретенного СУИQT (средний возраст больных составил $38,5 \pm 0,9$ лет, а средняя продолжительность заболевания

10,4 $\pm$ 0,3 года), из них у 57(81,4%) наблюдались признаки снижения функции почек – у 14 – ХПН I ст, у 15 – II ст., у 28 – III ст. У 13(18,6%) больных функция почек не была нарушена.

Развитие и прогрессирование кардиальной патологии среди «почечного» контингента больных, в особенности при развитии АГ, нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности (ХПН), делает проблему приобретенного СУИQT актуальной и у нефрологической категории больных, поскольку различные (в том числе и желудочковые) нарушения сердечного ритма возникают у них в среднем в 20-35 раз чаще, а показатели кардио-васкулярной летальности в десятки раз превышают аналогичные в общей популяции [1].

Актуальность изучения причин возникновения СУИQT и медикаментозной коррекции длительности интервала Q-T обусловлена довольно частым его развитием и недостаточной изученностью у пациентов нефрологического профиля, в частности

у 10,4 $\pm$ 0,3 года), из них у 57(81,4%) наблюдались признаки снижения функции почек – у 14 – ХПН I ст, у 15 – II ст., у 28 – III ст. У 13(18,6%) больных функция почек не была нарушена.

Всем больным выполняли ЭКГ покоя на аппарате «Fukuda Denshi Cardimax-JX 326» (Япония) в 12 стандартных отведениях при скорости записи 50 мм/с. В каждом отведении интервалы Q-T, Q-U измерялись в трех последовательных циклах с расчетом средних значений. Интервал Q-T определялся продолжительностью от начала комплекса QRS до конца зубца Т – пересечения им изоэлектрической линии Т-Р. При наличии зубца U концом зубца Т считалась точка между Т и U. Корреляция интервалов Q-T и Q-U с учетом частоты сердечных сокращений проводилась при помощи формулы Bazett. Удлиненным интервалом считали Q-T более 44 мс.

Дисперсию интервала Q-T (Q-U) определяли как разницу между максимальным и минимальным интервалом Q-T(Q-U) по формуле: дисперсия интервала Q-T = $QT_{\max} - QT_{\min}$ (мс) [3]. При этом из

анализа исключали отведения с нечеткой дифференциацией зубца Т, «блокадные» ЭКГ и ЭКГ при фибрилляции предсердий.

Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9 согласно стандартным методикам.

Пациенты с сохранной функцией почек получали базисную терапию курантилом 150 мг/сутки и аспирином 50 мг/сутки. При наличии АГ дополнительно назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – эналаприл (препарат «Берлиприл», Berlin-chemie, Германия) в дозе 5-20 мг/сутки. При наличии нефротического синдрома больные получали преднизолон в суточной дозе 30-60 мг, циклофосфан (эндоксан) в суточной дозе 100-200 мг и гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный). При отеком синдроме дополнительно назначали петлевые диуретики и антагонисты альдостерона.

Больные с ХПН также получали курантил в дозе – 50-75 мг/сутки и эналаприл 10-20мг/сутки или комбинацию эналаприла с клофелином или допегитом. При выраженном отеком синдроме и при уровне креатининемии более 200 мкмоль/л дополнительно назначали фуросемид 40-80 мг/сутки.

Первым этапом после установления приобретенного СУИQT являлся анализ и по возможности устранение потенциальной причины его развития. Вторым этапом являлось назначение бета-адреноблокатора (БАБ) метопролола (корвитола) – 25-50 мг/сутки (Berlin-chemie, Германия) с целью нормализации интервала Q-T вне зависимости от функционального состояния почек. У нормотензивных пациентов препарат применяли «методом титрования дозы» начиная с 6,25-12,5 мг/сутки.

Повторно оценивали продолжительность интервала Q-T и его дисперсию в среднем через 2 месяца от начала лечения метопрололом (корвитолом).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты ЭКГ-признаков поражения сердца показал, что значительный рост частоты развития ГЛЖ и гипертрофии левого предсердия (ГЛП), а также их сочетание наблюдается по мере появления первых признаков ХПН и существенно увеличивается в тяжелой стадии почечной недостаточности. Аналогичная тенденция касается «феномена высоких зубцов Т», появления зубца U на ЭКГ покоя и снижения амплитуды зубцов желудочкового комплекса в терминальной стадии почечной недостаточности (табл. 1).

ЭхоКГ-исследование также выявило существенный прирост частоты ГЛЖ, ГЛП, а также сочетания ГЛЖ и ГЛП по мере снижения функции почек (табл.

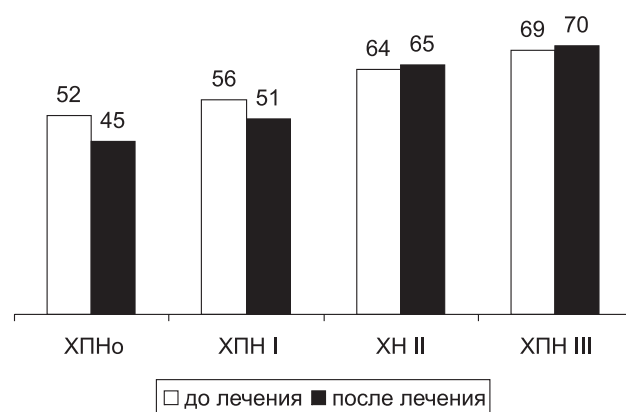


Рис. 1. Средняя длительность интервала Q-T до и после лечения метопрололом (мс).

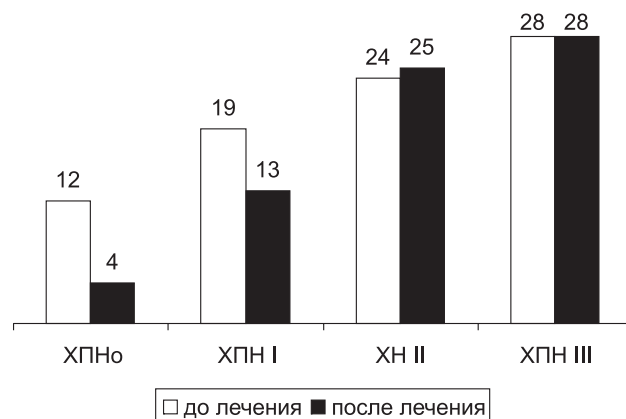


Рис. 2. Дисперсия интервала Q-T у больных до и после лечения метопрололом.

2). Этиология клапанных пороков, выявленных впервые при ЭхоКГ нуждается в уточнении, поскольку латентное течение ревматизма в последние десятилетия и отсутствие четких клиничко-лабораторных критериев его диагностики не позволяет однозначно высказаться о природе их происхождения.

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении средней продолжительности интервала Q-T по мере прогрессирования почечной недостаточности (рис. 1). Метопролол (корвитол) по-разному влиял на частоту удлиненного интервала Q-T. Если у пациентов без ХПН и при ХПН I применяемое лечение приводило к уменьшению продолжительности интервала Q-T, то при развитии более тяжелой стадии почечной недостаточности терапия БАБ становилась неэффективной, что требует разработки специальных подходов к коррекции удлиненного интервала Q-T в терминальной стадии ХПН.

Результаты подсчета дисперсии интервала Q-T у больных с почечной недостаточностью и без таковой показывают, что различия между максимальной и минимальной длительностью интервала Q-T нарастают по мере прогрессирования ХПН, достигая своего максимума в терминальной ста-

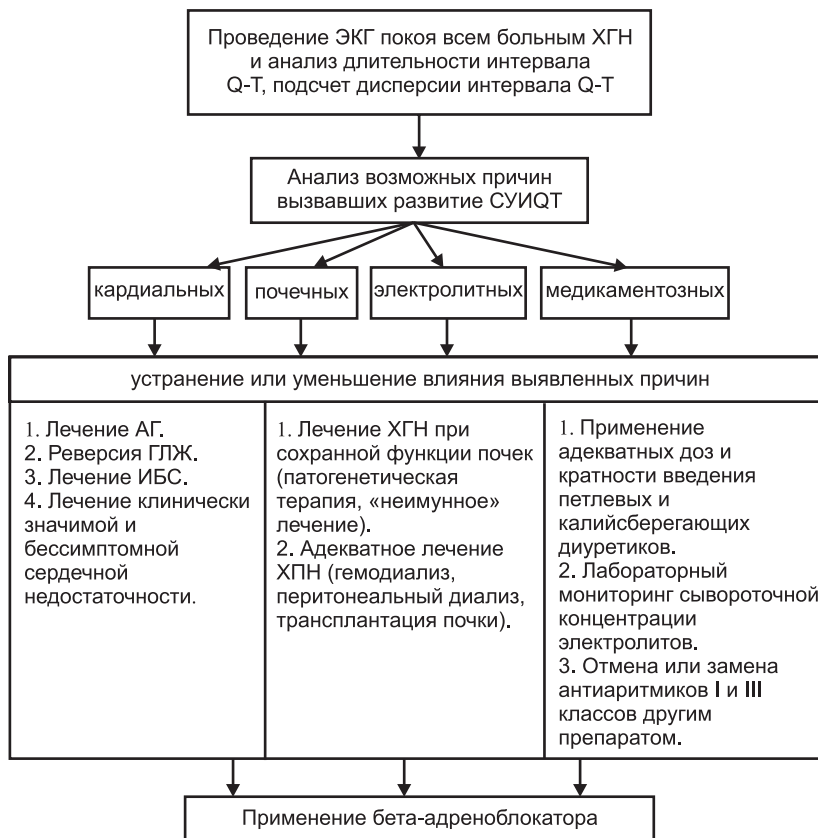


Рис. 3. Алгоритм при выявлении приобретенного СУИQT у больных ХГН.

дии (рис. 2). Метопролол (корвитол) существенно уменьшал дисперсию интервала Q-T.

ОБСУЖДЕНИЕ

После констатации приобретенного СУИQT у больных ХГН целесообразно оценить потенциальные причины его развития (кардиальные, почечные, электролитные, связанные с применением диуретиков и пр.), оценить возможное влияние на исследуемый показатель антиаритмических препаратов (в первую очередь I и III классов), принимаемых больным по поводу сопутствующей патологии, и по возможности устранить или уменьшить влияние потенциальной причины [3].

Факторами, оказывающими влияние на продолжительность интервала Q-T у больных ХГН могут быть: ГЛЖ, прогрессирование миокардиосклероза, нарушение диастолической функции ЛЖ, прогрессирование ИБС и кардиосклеротических процессов, АГ, уремическая интоксикация, электролитные нарушения, связанные как с естественным течением ХПН, так и усугубляемые медикаментозными средствами, активация симпатoadренальной системы [1, 4].

В основе развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка лежит комплекс факторов, важнейшим из которых является ГЛЖ, приводящая к увеличению жесткости и снижению

эластичности сердечной мышцы, ухудшению диастолического наполнения желудочков, способствующая ишемизации субэндокардиальных слоев миокарда. В этом смысле СУИQT у кардиальных пациентов рассматривается некоторыми авторами с позиции маркера ишемии миокарда [5].

Нередкой причиной удлинения интервала Q-T в нефрологии является использование высоких доз салуретиков, поскольку при форсировании диуреза у больных с нефротическим синдромом и наличии полостных отеков довольно часто развиваются тяжелые электролитные нарушения, в первую очередь – гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия. В этом случае медикаментозно индуцированная гипокалиемия наряду с удлиненным интервалом Q-T на ЭКГ проявляется снижением амплитуды зубца Т, появлением или нарастанием амплитуды зубца U, расширением желудочкового комплекса.

В условиях гипопротеинемии и дефицита транспортного белка при нефротическом синдроме изменяются условия связывания молекул диуретика с транспортными протеинами, в результате чего молекулы лекарственного препарата не достигают почечных рецепторов, а следовательно не оказывают должного диуретического эффекта. Это зачастую приводит к увеличению дозы препарата и способствует накоплению лекарственного средства в крови с развитием кардиотоксических проявлений на ЭКГ [2, 6].

Проведение комплексного лечения с использованием БАБ, направленное на коррекцию систолической (диастолической) дисфункции миокарда ЛЖ, оптимизацию артериального давления, реверсию ГЛЖ, положительно сказывается на продолжительности интервала Q-T в сторону его уменьшения. К благоприятным эффектам БАБ относят у больных ХГН с СУИQT: гипотензивный (адекватное лечение АГ способствует торможению прогрессирования почечного заболевания и ХПН), блокирование активности симпатoadренальной системы, гиперактивация которой лежит в основе прогрессирования как сердечной (систолической и диастолической), так и почечной недостаточности [1]. В результате использования БАБ удается добиться устранения тахикардии, увеличения продолжительности диастолы, улучшения кровоснаб-

жения субэндокардиального миокарда, снижения периферического сосудистого сопротивления, реверсии ГЛЖ, увеличения порога развития желудочковых нарушений ритма, предотвращения удлинения интервала Q-T [6].

БАБ довольно эффективно снижают артериальное давление при нарушенной функции почек, поскольку метопролол, использованный в нашем исследовании, метаболизируется преимущественно в печени. При уменьшении скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/минуту период полужизни его в сыворотке крови существенно не увеличивается, что не требует сокращения суточной дозы.

На основании данных литературы и полученных результатов потенциальными факторами риска развития электрокардиографического феномена удлинения интервала Q-T у больных ХГН можно считать: ГЛЖ, бесконтрольное применение диуретиков (петлевых и калийсберегающих), прогрессирование систолической и(или) диастолической дисфункции ЛЖ, дилатацию полости ЛЖ [1, 2, 6]. В этой связи на рис. 3 представлен тактический алгоритм при выявлении приобретенного СУИQT у больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек. Можно полагать, что применение метопролола у пациентов ХГН с СУИQT является средством профилактики жизнеопасных аритмий и внезапной аритмической смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных ХГН увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности.

2. Усугубление ХПН способствует возрастанию частоты потенциальных причин развития синдрома удлиненного интервала Q-T, таких как гипертрофия левого желудочка, клинически значимая и бессимптомная дисфункция миокарда, дилатация левых отделов сердца.

3. Метопролол (корвитол) уменьшает среднюю продолжительность и дисперсию интервала Q-T у пациентов с сохранной функцией почек и в начальной стадии почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусак ВК, Калинкина НВ, Костогрыз ВБ, Складная ЕВ, Ватулин НТ. Синдром удлиненного интервала Q-T. Д: Апекс; 2002: 186 с
2. Пархоменко АП, Шумаков АВ, Иркин ОИ. Анализ дисперсии и вариабельности интервала Q-T ЭКГ: возможности практического применения. *Кардиология* 2001;7: 89-93
3. Никитин ЮП, Кузнецов АА. Дисперсия интервала Q-T. *Кардиология* 1998;5: 58-63
4. Пархоменко АН, Шумаков АВ, Иркин ОИ. Интервал Q-T на ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза. *Кардиология* 2001;4: 83-86
5. Tomiyama H, Doha N, Fu Y et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypertens* 1998;11: 286-292
6. Ichkhan K, Molnar J, Somberk J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79: 508-511

Поступила в редакцию 11.01.2004 г.