

© И.В. Мухин, 2003
УДК [616.611-002-036.12:616.127]-08

И.В. Мухин

ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ КОРРЕКЦИИ

I. V. Mukhin

LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM DYSFUNCTION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS AND MAIN APPROACHES TO ITS CORRECTION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2 Донецкого государственного медицинского университета, Украина.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в разработке патогенетических подходов к коррекции миокардиальной дисфункции у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 43 пациента (5 женщин и 38 мужчин), страдающие ХГН. Средний возраст составил $35,6 \pm 2,35$ лет, а продолжительность заболевания $7,8 \pm 0,5$ лет. У 7 (16,3%) больных наблюдался нефротический синдром (НС), у 36 (83,7%) – мочевого синдром (МС), у 7 (16,3%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 3 (6,9%) – мезангиокапиллярный, у 15 (34,8%) наблюдалась АГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 34 пациентов (76,1%) выявлены признаки дисфункции миокарда левого желудочка, из них у 13,9% систолическая и у 65,2% – диастолическая. При развитии преимущественно диастолической дисфункции миокарда левого желудочка целесообразно назначение бета-адреноблокаторов, тогда как при систолической – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дифференцированный подход к коррекции сократительных нарушений миокарда является патогенетически обоснованным средством лечения сердечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: дисфункция миокарда левого желудочка, хронический гломерулонефрит, коррекция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to develop pathogenetical approaches to correction of the myocardial dysfunction in chronic glomerulonephritis patients with the preserved function of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The examination of 43 patients with chronic glomerulonephritis included 5 women and 38 men. The mean age of the patients was 35.6 ± 2.35 years, duration of the disease was 7.8 ± 0.5 years. Nephrotic syndrome was observed in 7 (16.3%) patients, urinal syndrome - in 36 (83.7%) patients, 7 (16.3%) patients had mesangial proliferative glomerulonephritis established by nephrobiopsy, 3 (6.9%) patients had mesangiocapillary glomerulonephritis and 15 (34.8%) patients had arterial hypertension. **RESULTS.** Symptoms of the left ventricle myocardium dysfunction were revealed in 34 patients (76.1%), systolic in 13.9% out of them, diastolic - in 65.2%. Administration of beta-adrenoblockers is expedient in patients with the development mainly of diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium, and with the systolic dysfunction - the angiotensin converting enzyme inhibitors. **CONCLUSION.** The differentiated approach to the correction of contractile disorders of the myocardium is a pathogenetically substantiated method of treatment of heart failure in patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: left ventricle myocardium dysfunction, chronic glomerulonephritis, correction.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе последних лет все более пристальное внимание уделяется патологии сердечно-сосудистой системы при хронических заболеваниях почек: хронической почечной недостаточности, гломерулонефритах (ХГН) [1-4]. Это обусловлено довольно частым развитием дисфункции миокарда левого желудочка (ДМЛЖ), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма и внезапной смерти [1-3].

Полагают, что одной из основных причин преимущественно систолической дисфункции миокарда левого желудочка (СДМЛЖ) при ХГН является

диффузный кардиосклероз и ИБС [3]. В качестве возможных причин развития систолодиастолической (смешанной) дисфункции рассматривают артериальную гипертензию (АГ) и недостаточность клапанного аппарата сердца. К основным причинам преимущественно диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДДМЛЖ) относят: ГЛЖ; глобальное ремоделирование (увеличение массы миокарда, дилатация полостей, изменение геометрических характеристик желудочков); развитие гидроперикарда при нефротическом синдроме (НС); хроническую миокардиальную ишемию; эпизоды ишемической гипоперфузии [4]. В качестве возможных причин ДДМЛЖ рассматривают-

ся повреждение миокарда цитостатиками с исходом в кардиосклероз [3]. Вместе с тем, недостаточно изучены особенности течения и вопросы терапии ДМЛЖ у больных ХГН.

Цель работы заключалась в изучении частоты развития дисфункции миокарда у больных ХГН с сохранной функцией почек и оценке эхокардиографических (ЭХОКГ) показателей на фоне ее коррекции бета-адреноблокаторами (БАБ) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 пациента (5 женщин и 38 мужчин), страдающие ХГН. Средний возраст составил $35,6 \pm 2,35$ лет, а продолжительность заболевания $7,8 \pm 0,5$ лет. У 7 (16,3%) больных наблюдался нефротический синдром (НС), у 36 (83,7%) – мочевого синдром (МС), у 7 (16,3%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 3 (6,9%) – мезангиокапиллярный, у 15 (34,8%) наблюдалась АГ. 7 (16,3%) пациентов НС получали терапию глюкокортикоидными гормонами (преднизолон), иммунодепрессантами (циклофосфан), антикоагулянтами (фраксипарин или клексан) и антиагрегантами (аспирин или дипиридамол). По показаниям к лечению назначали диуретики. Больных с изолированным МС лечили антиагрегантами. При АГ применяли препараты центрального действия – допегит или клофелин. В исследование не включали пациентов, страдающих ревматизмом и перенесших в анамнезе инфаркт миокарда. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Группы больных и здоровых не отличалась по возрасту и полу (соответственно $\chi^2=1,82$, $p=0,17$; $\chi^2=0,93$, $p=0,34$).

Всем больным и здоровым проводили ЭКГ в 12 отведениях, ЭХОКГ на аппарате Ultramark-8 и холтеровское мониторирование при помощи аппарата «Лента-МТ».

При ЭХОКГ оценивали: конечный систолический размер (КСР), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), ds – переднезадний размер левого желудочка, VCF – скорость циркулярного сокращения волокон миокарда, E – наивысшую скорость раннего диастолического наполнения

левого желудочка, A – наивысшую скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, их отношение (E/A), t dec – время наибольшей скорости раннего диастолического наполнения, t ac – время ускорения наибольшей скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время раннего изоволюмического расслабления.

В зависимости от варианта выявленной ДМЛЖ при ЭХОКГ, больные были распределены на 2 группы. Больным с СДМЛЖ (1-я группа) в комплексном лечении назначали ИАПФ – эналаприл или лизиноприл в суточной дозе 20–40 мг, а при наличии признаков ДДМЛЖ (2-я группа) – метопролол в суточной дозе 25–100 мг. Лечение начинали методом «титрования дозы», которая определялась величиной артериального давления, частотой пуль-

Таблица 1
Частота ЭХОКГ признаков поражения сердца у больных ХГН

ЭХОКГ признаки	Частота признака (%)
Уплотнение структур МК	13 (30,2%)
Значимая систолическая регургитация в створках МК	4 (9,3%)
Фиброз створок МК	2 (4,6%)
Недостаточность МК	8 (18,6%)
Пролапс МК	8 (18,6%)
Уплотнение структур АК	7 (16,2%)
Фиброз АК	3 (6,9%)
Значимая систолическая регургитация в створках аортального клапана	5 (11,6%)
Недостаточность АК	3 (6,9%)
Стеноз АК	1 (2,3%)
Комбинированный порок АК	1 (2,3%)
Склероз дуги аорты	1 (2,3%)
Уплотнение стенок аорты	9 (20,9%)
Расширение восходящего отдела дуги аорты	2 (4,6%)
Участки кардиосклероза в толще миокарда ЛЖ	2 (4,6%)
Участки кардиосклероза в МЖП	4 (9,3%)
Утолщение МЖП	1 (2,3%)
Значимая систолическая регургитация в створках ТК	2 (4,6%)
Признаки легочной гипертензии	4 (9,3%)
Относительная недостаточность клапана легочной артерии	2 (4,6%)
Свободная жидкость в полости перикарда	4 (9,3%)
Уплотнение листков перикарда	1 (2,3%)
Расширение полости ЛЖ	6 (13,9%)
Расширение полости ЛП	4 (9,3%)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	23 (53,4%)
Гипертрофия миокарда ПП	1 (2,3%)
Гиперкинез миокарда	6 (13,9%)
Гипокинез миокарда	2 (4,6%)
Дополнительная трабекула в области верхушки ЛЖ	6 (13,9%)
СДМЛЖ	6 (13,9%)
ДДМЛЖ	28 (65,2%)

Сокращения: МК- митральный клапан, АК- аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП- правый желудочек.

Таблица 2

**Показатели систолической функции левого желудочка
у больных и у здоровых ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Больные (n=34)		Здоровые (n=20)
	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=28)	
	до и после лечения	до и после лечения	
КСР, см	3,48±0,142**)	2,94±0,1252,96±0,165	2,74±0,101
КСО, мл	57,44±2,536**)	55,85±2,360**)	55,21±2,521
КДР, см	4,65±0,0524,81±0,021	6,07±0,041**)	4,64±0,074
КДО, мл	120,01±5,123**)	189,12±3,123**)	129,8±3,981
ЗСЛЖ, см	1,17±0,0121,18±0,022	1,16±0,0511,14±0,042	0,98±0,055
МЖП, см	1,51±0,0711,01±0,055	1,11±0,0811,12±0,085	0,92±0,052
ММЛЖ, г	205,49±8,621**)	189,80±7,405**)	118,4±4,52
УО, мл	65,67±1,258**)	74,22±2,910**)	75,25±2,852
ФВ, %	33,55±1,144**)	66,42±1,921**)	68,96±0,998
dS, %	48,77±2,810**)	41,48±0,741**)	41,30±1,580
VCF, сек ⁻¹	0,81±0,0820,99±0,065	1,14±0,0451,15±0,015	1,16±0,011

Примечание: *) – различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$; **) – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны при $p < 0,05$. ***) – различия аналогичных показателей у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Только у 6

(13,9%) пациентов посредством клинического осмотра диагностировали признаки сердечной недостаточности. У 6,9% больных кардиальные симптомы маскировались выраженностью НС, что создавало существенные трудности для клинической диагностики. При комплексном клинико-инструментальном обследовании у 34 (76,1%) пациентов выявлены нарушения систолической или диастолической функции ЛЖ. У 9 (20,9%) пациентов установлены клинические или безболевого эпизоды ишемии.

В табл. 1 представлена характеристика выявленных ЭХОКГ изменений. Наиболее частыми и клинически значимыми структурными изменениями являются: признаки утолщения митрального клапана (МК) (30,2%), недостаточность МК (18,6%), пролапс (вторичный ?) МК (18,6%), утолщение структур аортального клапана (АК) (16,2%) и аорты (20,9%), расширение полости ЛЖ (13,9%), ГЛЖ (53,4%). Следует подчеркнуть, что СДМЛЖ встречалась у 13,9%, тогда как ДДМЛЖ – у 65,2% больных.

Результаты влияния БАБ и ИАПФ на показатели систолической функции ЛЖ представлены в табл. 2. В 1-й группе статистически значимое (в сравнении со здоровыми) увеличение КСР до лечения сменилось его снижением до уровня контрольной группы. Лечение способствовало статистически достоверному снижению КСО. Применение ИАПФ не оказывало влияния на КДР, ЗСЛЖ, VCF и толщину МЖП, а показатели КДО как до, так и после лечения оказались даже ниже уровня контроля. ММЛЖ у больных существенно превосходила аналогичный показатель у здоровых, а лечение ИАПФ способствовало статистически

достоверному снижению величины этого показателя, однако результаты, полученные по окончании лечения, по-прежнему не соответствовали контрольной группе. УО и ФВ на фоне проводимого лечения достоверно увеличивались, но по-прежнему не соответствовали результатам в контроле. Исходная величина dS, напротив, превосходила значения контрольной группы и в ходе лечения достоверно уменьшалась, однако значение его после лечения по-прежнему не соответствовало группе здоровых.

Результаты ЭХОКГ во 2-й группе больных выглядят иначе: КСР как до, так и после лечения не отличался от здоровых. КСО до начала лечения превосходил аналогичный показатель у здоровых, хотя исследование его после лечения показало отсутствие статистической разницы с группой здоровых. В отличие от 1-й группы, у пациентов 2-й показатели КДР существенно превышали аналогичные в контроле, а лечение не оказывало влияния на величину данного показателя. В этом отношении, влияние БАБ на КДО было более выраженным – наблюдалось его статистически достоверное увеличение, однако даже после лечения его величина не достигала аналогичных значений у здоровых. БАБ не влияли на толщину ЗСЛЖ и МЖП, хотя довольно интенсивно уменьшали ММЛЖ, УО, ФВ и VCF. Вместе с тем отмечается снижение ds ниже значений в контроле.

В табл. 3 представлены показатели диастолической функции до и после лечения в сравнении с контрольной группой. Так, у больных 1-й группы применение ИАПФ не оказывало существенного влияния на исходно низкие показатели E, хотя при этом уменьшался показатель A, а их соотношение

**Показатели диастолической функции левого желудочка
у больных и у здоровых ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Больные (n=34)		Здоровые (n=20)
	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=28)	
	до и после лечения	до и после лечения	
E, см/с	54,6±1,02**)	45,4±2,84**)	68,6±14,71
A, см/с	50,8±3,55**)	49,6±3,25**)	59,3±5,23
E/A	0,91±0,09	0,74±0,07	1,16±0,12
t dec, мсек	145,0±7,02**)	118,9±6,20**)	135,0±3,41
t ac, мсек	69,5±3,50	45,5±4,20**)	70,0±6,11
IVRT, мсек	74,8±8,12	123,0±7,65**)	75,5±14,92

Примечание: *) – различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$; **) – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны при $p < 0,05$. ***) – различия аналогичных показателей у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

не претерпело изменений. Показатель tdec до лечения оказался статистически выше контроля, а лечение приводило к незначительному, но статистически значимому снижению. Мы не отметили какого-либо влияния лечения на t ac, показатели которого не отличались от здоровых. Вместе с тем в ходе лечения отмечено снижение IVRT.

Иначе выглядят данные во 2-й группе. Так, величины показателей E, A, t dec, t ac исходно были меньше нормальных, и хотя на фоне применения БАБ они статистически и увеличились, но не достигли после лечения соответствующих значений контрольной группы. Наоборот, IVRT до лечения существенно превосходил значения в контроле, а на фоне лечения незначительно снижался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди многочисленных ЭХОКГ признаков поражения сердца при ХГН (см. табл. 1), можно выделить те, которые имеют непосредственное отношение к развитию ДМЛЖ: митральная и аортальная недостаточность, стеноз аортального клапана, комбинированный аортальный порок, наличие участков кардиосклероза в толще миокарда ЛЖ и МЖП, наличие свободной жидкости в полости перикарда, уплотнение листков перикарда, расширение полости ЛЖ, ГЛЖ и участки гипокинеза миокарда.

Среди перечисленных причин ДМЛЖ, наиболее важной является ГЛЖ, поскольку при ее наличии примерно в 10 раз чаще развивается застойная сердечная недостаточность [4, 5]. Распространенность ГЛЖ в общей популяции не превышает 15–20%, тогда как в нашем исследовании данный признак встречался у 53,4% больных. Формирование ГЛЖ (в большей степени концентрической) рассматривают как фактор, предрасполагающий к прогрессированию ДМЛЖ, существенному увеличению вероятности появления фатальных аритмий

и внезапной смерти независимо от наличия АГ, возраста и пола, а регрессия ее предотвращает дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности и уменьшает вероятность фатальных аритмий [1]. ГЛЖ с течением времени становится причиной нарушения функции расслабления и ухудшения эластичности и податливости миокарда, а

также снижения сократительной способности и коронарной перфузии, что проявляется нарушением диастолической и (или) систолической функции [5].

Выделяют следующие факторы, потенцирующие развитие ГЛЖ при НС у больных ХГН: гиповолемия, сгущение крови, развитие внутрисосудистого свертывания крови, выраженная гипопропротеинемия [3]. Следует подчеркнуть, что бесконтрольное применение петлевых диуретиков при НС может не только усилить гиповолемию, но и существенно ухудшить диастолическую функцию ЛЖ за счет снижения притока венозной крови к сердцу и ухудшения в связи с этим наполнения желудочков [4].

Оценивая влияние ИАПФ на показатели систолической функции ЛЖ у больных 1-й группы следует отметить статистически достоверное увеличение показателей УО, ФВ и снижение ММЛЖ, что указывает на некоторое улучшение систолической функции ЛЖ и несущественную регрессию ГЛЖ. Возможно, что проведение ЭХОКГ в более поздние сроки от начала непрерывного применения ИАПФ позволит более точно оценить динамику ГЛЖ. При этом ИАПФ не оказывали влияния на E и соотношение E/A, хотя и способствовали статистически достоверному уменьшению t dec и IVRT. Резюмируя сказанное, можно считать ИАПФ средством выбора для коррекции СДМЛЖ, ГЛЖ и дилатации полости левого желудочка у больных ХГН [6, 7].

Применение БАБ при ДМЛЖ способствовало незначительному уменьшению КДО, а также небольшому, хотя и статистически значимому, уменьшению ММЛЖ и dS. При этом мы не наблюдали статистически значимого влияния БАБ на ФВ и УО. Напротив, БАБ довольно эффективно улучшали показатели диастолической функции ЛЖ – E, A, t dec, t ac, и снижали IVRT. Очевидно, это обусловлено способностью БАБ оказывать влия-

ние на механизмы, ответственные за увеличение активности симпатической части вегетативной нервной системы [8]. Кроме того, БАБ способствуют уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, артериальной и венозной вазоконстрикции [4]. Улучшение диастолической функции ЛЖ также объясняется отрицательным хронотропным эффектом БАБ. В результате удлиняется время наполнения ЛЖ и коронарного кровотока, снижается риск ишемизации миокарда [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 34 (76,1%) пациентов ХГН с сохранной функцией почек выявлены признаки ДМЛЖ, среди них СДМЛЖ встречалась у 13,9%, а ДДМЛЖ – у 65,1% больных. Применение в комплексном лечении ХГН БАБ при ДДМЛЖ способствовало улучшению показателей, отражающих преимущественно диастолическую функцию ЛЖ. Напротив, использование ИАПФ при сниженной систолической функции приводило к улучшению показателей сократимости миокарда левого желудочка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дядык АИ, Багрий АЭ, Яровая НФ. Ишемическая болезнь сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер архив* 1998; 6: 74-77.
2. Бузиашвили ЮИ, Ключников ИВ, Мелконян АМ. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). *Кардиология* 2002; 10:88-94.
3. Дядык АИ, Каннелла Дж, Багрий АЭ и др. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. *Укр кардиол журнал* 2000; 3:81-87.
4. Малая ЛТ, Горб ЮГ, Рачинский ИД. *Хроническая недостаточность кровообращения*. Здоров'я, К, 1994; 1- 622
5. Сиренко ЮН, Сыса ЛВ, Радченко АД. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка при его гипертрофии различного генеза. *Укр кардиол журнал* 2001; 6:39-42.
6. Метелица ВИ. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. Медпрактика, М., 1996; 1- 778 с.
7. London GM. Arterial function in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 [Suppl 4]:12-15.
8. Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 [Suppl 1]:67-69.
9. Мазур НА. Диастолическая форма сердечной недостаточности. *Рос кард журнал* 2002; 2 (34):58-62.

Поступила в редакцию 12.02.2003 г.