

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, В.В.Пилипенко, М.В.Грушина, 2004
УДК 616.611-002-036.12-08.717:616.124.2

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

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

EFFECTS OF HYPOTENSIVE DRUGS ON REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение влияния различных классов гипотензивных препаратов на частоту развития типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом при сохранной и сниженной функции почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 138 больных ХГН, которые в зависимости от состояния функции почек были распределены в 2 группы. Первая группа включала 75 пациентов с сохранной функцией почек. Вторая – 63 больных с уровнем сывороточного креатинина 140-200 мкмоль/л. В первой группе как больные с наличием артериальной гипертензии (АГ), так и нормотензивные пациенты, но при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – берлиприл (n=28) в суточной дозе 5-20 мг (Berlin-chemie, Германия), бета-адреноблокатор (БАБ) корвитол (n=25) – 25-50 мг (Berlin-chemie, Германия), блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин (n=22) – 5-10 мг. Во второй 12 человек получали корвитол в суточной дозе 50-75 мг, 17 – амлодипин – 5-10 мг, 34 – берлиприл в суточной дозе 10-20 мг. Из последних 15 пациентам назначали комбинацию иАПФ с препаратами центрального действия (клофелин, допегит или моксонидин). Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с сохранной функцией почек все применяемые классы препаратов способствовали снижению частоты прогностически наиболее неблагоприятного концентрического варианта гипертрофии, причем только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы содействовали “нормализации” геометрии левого желудочка. При почечной недостаточности только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента достоверно снижали частоту концентрической и эксцентрической гипертрофии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы являются группами выбора для лечения концентрической гипертрофии у больных с сохранной функцией почек. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются группой выбора для медикаментозной реверсии концентрической гипертрофии левого желудочка у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

Ключевые слова: ремоделирование, левый желудочек, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study effects of different classes of hypotensive drugs on frequency of the development of types of remodeling of the left ventricle in patients with primary chronic glomerulonephritis with the saved and lowered function of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The examined 138 chronic glomerulonephritis patients were divided into 2 groups depending on the state of the renal function. The first group included 75 patients with the saved renal function. The second one consisted of 63 patients with the level of serum creatinin 140-200 mkmol/l. In the first group both the patients with arterial hypertension and normotensive patients but having hypertrophy of the left ventricle were given the inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE) - berlipril (n=28) in daily dose 5-20 mg (Berlin-chemie, Germany), beta-adrenoblocker corvitol (n=25) - 25-50 mg (Berlin-chemie, Germany), calcium channel blocker amlodipin (n=22) - 5-10 mg. In the second group 12 patients were given corvitol (the daily dose 50-75 mg), 17 patients - amlodipin (5-10 mg), 34 patients - berlipril (10-20 mg). Among the latter - 15 patients received a combination of the ACE inhibitor with preparations of the central effect (clofelin, dopegit or moxonidin). EchoCG with dopplerography on the apparatus Ultramark-9 was performed in all the patients. **RESULTS.** In the patients with the saved function of the kidneys all the used classes of drugs promoted the reduction of frequency of the prognostically most unfavorable concentric variant of hypertrophy, only the inhibitors of the ACE and beta-adrenoblockers assisted “normalization” of the left ventricle geometry. In patients with renal failure only inhibitors of ACE reliably lowered the frequency of concentric and excentric hypertrophy. **CONCLUSION.** The inhibitors of ACE and beta-blockers are the groups of choice for the treatment of concentric hypertrophy in patients with the saved renal function. The inhibitors of ACE is the group of choice for the medicamentous reversion of concentric hypertrophy of the left ventricle in patients at the compensated stage of renal failure.

Key words: remodeling, left ventricle, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является одной из главных «непочечных» причин смерти боль-

ных хроническим гломерулонефритом (ХГН), в особенности при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). Смертность у больных с

сердечно-сосудистой патологией и поражением почек в среднем в 10 раз превышает аналогичные показатели пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без сопутствующих почечных повреждений. Доминирующую роль в кардиальной смерти почечных больных играет формирование дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), возникновение манифестной сердечной недостаточности, аритмий, нарушений коронарного кровотока и внезапная смерть [1–3].

Классическими патогенетическими факторами, потенцирующими развитие (ГЛЖ) у больных ХГН, являются: гипертензия, гиповолемия, гипопроteinемия, нарушения реологических свойств крови [4–6].

Если в общей популяции ГЛЖ диагностируют у 17–20% людей (данные Фремингемского исследования), то при ХПН она составляет в среднем 30%, причем частота ее развития позитивно коррелирует с уровнем азотемии и возрастом пациентов [7]. Так, в начальной и выраженной стадиях ХПН частота ГЛЖ составляет 40–48% и 76–92% – в тяжелой и терминальной стадиях.

Целью исследования явилась оценка изменения типов ремоделирования ЛЖ под влиянием гипотензивных препаратов различных классов у больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 138 больных ХГН, которые в зависимости от состояния функции почек были распределены на 2 группы. Первая – включала 75 (54,3%) человек (33 женщины и 42 мужчины) с сохранной функцией почек. Средний возраст больных составил $38,9 \pm 2,4$ лет, а продолжительность заболевания $8,1 \pm 0,6$ лет. В 11 случаях (14,7%) наблюдался нефротический синдром. У 9 больных (12,0%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 52 (69,3%) наблюдалась артериальная гипертензия (АГ). У 55 (73,3%), по данным ЭКГ и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), установлена ГЛЖ. Все получали курантил в суточной дозе 150 мг и аспирин 50 мг. 28 (37,3%) пациентам как с наличием АГ, так и нормотензивным при наличии ГЛЖ назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – берлиприл в суточной дозе 5–20 мг (Berlin-chemie, Германия). 25 (33,3%) больных получали бета-адреноблокатор (БАБ) корвитол – 25–50 мг (Berlin-chemie, Германия). 22 (29,3%) пациента лечились блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином – 5–10 мг. Дополнительно к базисной терапии пациенты с нефротическим синдромом и высокой степенью ак-

тивности получали преднизолон в суточной дозе 30–60 мг, циклофосфан (эндоксан) в суточной дозе 100–200 мг и антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин). При отеочном синдроме 7(9,3%) больным дополнительно назначали петлевые диуретики и антагонисты альдостерона. Лечение начинали в условиях стационара с последующим продолжением в амбулаторных условиях.

Вторая группа включала 63 больных ХГН (28 мужчин и 35 женщины) с уровнем сывороточного креатинина 140–200 мкмоль/л. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 4,8$ года, а продолжительность заболевания $11,1 \pm 0,8$ лет. У 10 (15,9%) человек наблюдался нефротический синдром. У всех пациентов установлена АГ и ГЛЖ.

Больные получали курантил в суточной дозе 50–75 мг. При выраженном отеочном синдроме дополнительно назначали петлевой диуретик. В зависимости от получаемой гипотензивной терапии, больные распределились в подгруппы: 12 (19,4%) получали БАБ (корвитол в суточной дозе 50–75 мг), 17 (26,9%) – БКК (амлодипин -5-10 мг), 34 (53,9%) – иАПФ (берлиприл в суточной дозе 10–20 мг), из них 15 (44,1%) – комбинацию иАПФ с препаратами центрального действия (клофелин, допегит или моксонидин) в связи с недостаточным гипотензивным эффектом или невозможностью применения более высокой дозы одного иАПФ при сниженной функции почек. Дозу препаратов регулировали в зависимости от величины давления, частоты пульса, индивидуальной переносимости, состояния функции почек.

Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9. Для определения типа ремоделирования ЛЖ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле: $ММЛЖ = 1,04 ((ТМЖП_{д} + КДР + ТЗСЛЖ_{д})^3 - КДР^3) - 13,6$ [8], где $ТМЖП_{д}$ – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; $ТЗСЛЖ_{д}$ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ. Подсчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индексированный на площадь поверхности тела [9]: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ПТ$, где ПТ – площадь поверхности тела ($м^2$), которую определяли по формуле Дю Буа: $ПТ = M^{0,423} \cdot p^{0,752} \cdot 0,007184$, где М – масса тела (кг), р – рост (см). Вычисляли относительную толщину задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ) по формуле: $ОТЗСЛЖ = 2 \cdot ТЗСЛЖ / КДР$.

Наличие ГЛЖ определяли при $ИММЛЖ > 134$ г/ $м^2$ у мужчин и 110 г/ $м^2$ у женщин, при этом выделяли: нормальную геометрию ЛЖ при ОТЗСЛЖ

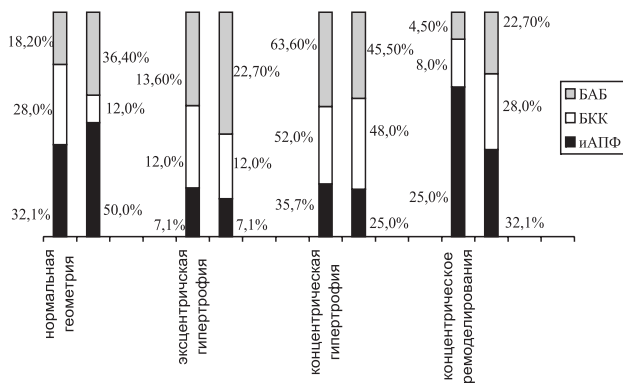


Рис. 1. Частота типов ремоделирования ЛЖ у больных 1-й группы до и после лечения.

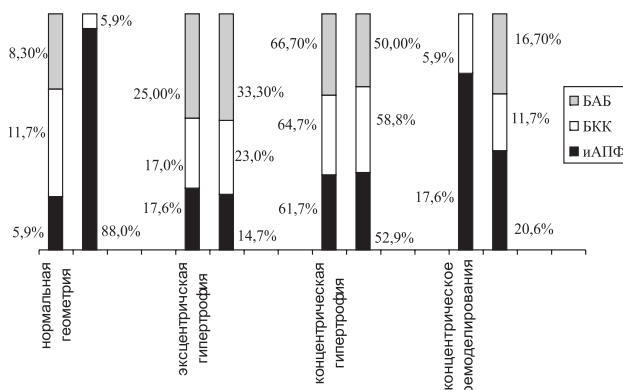


Рис. 2. Частота типов ремоделирования ЛЖ у больных 2-й группы до и после лечения.

$<0,45$, ИММЛЖ <134 г/м² для мужчин и $d>100$ г/м² для женщин; концентрическое ремоделирование ЛЖ при ОТЗСЛЖ $>0,45$, ИММЛЖ <134 г/м² для мужчин и $d>100$ г/м² для женщин; концентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТЗСЛЖ $>0,45$, ИММЛЖ >134 г/м² для мужчин и >100 г/м² – для женщин; эксцентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТЗСЛЖ $<0,45$, ИММЛЖ >134 г/м² для мужчин и >100 г/м² – для женщин. Оценку показателей ЭхоКГ и типирование ремоделирования ЛЖ проводили до начала лечения и спустя 6–12 месяцев от начала терапии.

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием критерия χ^2 , для чего использовали пакеты статистических программ «Statistica 6.0» и «Биостатистика». Различия между показателями считали статистически достоверными при величине $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Типы ремоделирования ЛЖ в группах больных, а также их изменение под влиянием лечения представлены на рис. 1 и 2. Для объективизации полу-

ченных результатов мы провели статистический анализ, который показал наличие достоверных различий между частотой нормальной геометрии и концентрического ремоделирования у больных до и после лечения (табл. 1).

Сравнение частоты развития типов ремоделирования ЛЖ на фоне лечения различными классами гипотензивных средств в 1-й группе показало наличие различий при лечении иАПФ между подгруппой с нормальной геометрией и концентрической гипертрофией (табл. 2). В подгруппах, получавших БКК и БАБ, установлены статистически значимые различия между частотой нормальной геометрии и концентрическим ремоделированием, эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

У больных с почечной недостаточностью статистически значимые различия на фоне лечения иАПФ выявлены между частотой нормальной геометрии и эксцентрической гипертрофией, нормальной геометрии и концентрической гипертрофией, нормальной геометрии и концентрическим ремоделированием. В подгруппе больных, получавших БКК, статистической разницы между частотой различных типов ремоделирования выявлено не было. В подгруппе больных, получавших БАБ, статистически значимые различия получены между частотой нормальной геометрии ЛЖ и эксцентрической гипертрофией, нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием, эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделированием называется комплекс регионарных и глобальных изменений размеров и формы ЛЖ, толщины и его структуры в результате

Таблица 1

Различия между частотой типов геометрии левого желудочка до и после лечения у больных 1-й и 2-й групп

Тип геометрии	Различия до и после лечения (с ²)	Достоверность различий (p)
Нормальная геометрия	1-я группа 14,2	0,0004
Эксцентрическая гипертрофия	1,2	0,54
Концентрическая гипертрофия	1,0	0,62
Концентрическое ремоделирование	8,6	0,01
Нормальная геометрия	2-я группа 62,5	0,0001
Эксцентрическая гипертрофия	1,3	0,5
Концентрическая гипертрофия	0,4	0,7
Концентрическое ремоделирование	8,4	0,01

Таблица 2

Различия между частотой типов геометрии после лечения у больных 1-й и 2-й групп

Сравниваемые типы геометрии	иАПФ	БКК	БАБ
	1-я группа		
Нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия	$\chi^2=0,2$ p=0,63	$\chi^2=1,7$ p=0,18	$\chi^2=13,4$ p=0,0001
Нормальная геометрия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=4,7$ p=0,02	$\chi^2=3,0$ p=0,07	$\chi^2=7,7$ p=0,005
Нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,2$ p=0,6	$\chi^2=5,4$ p=0,01	$\chi^2=24,5$ p=0,0001
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=0,07$ p=0,74	$\chi^2=0,03$ p=0,92	$\chi^2=3,9$ p=0,041
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,01$ p=0,92	$\chi^2=8,3$ p=0,004	$\chi^2=2,5$ p=0,1
Концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=1,9$ p=0,16	$\chi^2=10,4$ p=0,001	$\chi^2=13,7$ p=0,0001
	2-я группа		
Нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия	$\chi^2=35,6$ p=0,002	$\chi^2=2,1$ p=0,13	$\chi^2=4,8$ p=0,02
Нормальная геометрия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=53,1$ p=0,001	$\chi^2=0,9$ p=0,3	$\chi^2=2,3$ p=0,1
Нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=28,1$ p=0,001	$\chi^2=3,1$ p=0,07	$\chi^2=14,0$ p=0,001
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=0,01$ p=0,81	$\chi^2=0,8$ p=0,3	$\chi^2=2,4$ p=0,1
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,4$ p=0,5	$\chi^2=2,5$ p=0,1	$\chi^2=6,4$ p=0,01
Концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,2$ p=0,6	$\chi^2=1,7$ p=0,1	$\chi^2=8,4$ p=0,004

трансформации каждого из его компонентов – кардиомиоцитов, интрамуральных коронарных артерий и интерстиция [7, 10]. Последствиями ремоделирования являются прогрессирование ГЛЖ, нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ, ухудшение кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда, повышение риска опасных для жизни аритмий [10].

Концентрическое ремоделирование предполагает увеличение толщины стенки ЛЖ и уменьшение полости ЛЖ без увеличения общей массы при перегрузке давлением, концентрическая ГЛЖ – увеличение мышечной массы и утолщение стенки ЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ – увеличение полости ЛЖ и его массы вследствие перегрузки объемом крови [9, 11].

Высокую частоту желудочковых нарушений ритма у пациентов с ГЛЖ связывают с изменениями, возникающими вследствие процессов ремоделирования миокардиоцитов и коллагенового матрикса, повышением эктопической активности миокарда, приводящим в целом к прогрессированию уже имеющейся систолической или диастолической дисфункции ЛЖ [7].

К основным причинам развития ГЛЖ при ХПН относят: перегрузку объемом и давлением, активацию ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, вторичный гиперпаратиреоз, анемию, задержку натрия и воды, перестройку коллагенового матрикса миокарда, изменение растяжимости и податливости миокарда, нарушение коронарного кровотока [11].

Хроническая перегрузка ЛЖ объемом и(или) давлением у больных ХГН приводит к структурной перестройке миокарда, проявляющейся увеличением его массы. При ренопаренхимной АГ повышение постнагрузки может увеличивать систолическое напряжение стенки ЛЖ и приводить к развитию пре-

имущественно концентрической ГЛЖ [3]. В случае увеличения преднагрузки повышается диастолическое напряжение стенки ЛЖ, следствием чего является развитие эксцентрической ГЛЖ.

Гемодинамические потребности, обусловленные возросшей нагрузкой на ЛЖ у пациентов с АГ, вызывают ускоренный синтез миокардиальных белков, увеличение количества саркомеров, фибробластов, коллагена, приводящие к развитию миокардиального фиброза, нарушению эластических свойств миокарда и ухудшению его диастолической растяжимости, что в свою очередь приводит к нарушению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда [2, 7].

Считается, что эксцентрическая ГЛЖ у больных эссенциальной АГ развивается в поздние сроки заболевания и характеризуется нарушением преимущественно насосной функции. У пациентов с концентрической ГЛЖ раньше и более существенно изменяется диастолическая функция, проявляющаяся ухудшением процессов миокардиального расслабления и увеличением его жесткости [5]. Такой тип ремоделирования является одним из наиболее неблагоприятных с точки зрения «кардиального» прогноза [11].

Структурная перестройка венечных артерий (ремоделирование коронарной микроциркуляции) характеризуется утолщением интрамуральных коронарных артерий, что в конечном счете приводит к снижению коронарного резерва и появлению симптомов «микровазкулярной» стенокардии у больных АГ. Такие изменения характерны для эксцентричной ГЛЖ.

Малоизученной стороной остается влияние глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков на процессы формирования и прогрессирования ГЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Все применяемые классы гипотензивных препаратов снижают частоту наиболее неблагоприят-

ного с прогностической точки зрения концентрического варианта ГЛЖ, причем только иАПФ и БАБ способствовали «нормализации» геометрии ЛЖ. На основании этого можно считать, что иАПФ и БАБ являются препаратами выбора для коррекции концентрической ГЛЖ у больных ХГН с сохранной функцией почек вне зависимости от величины исходного артериального давления.

2. У больных со сниженной функцией почек только иАПФ достоверно уменьшали частоту развития концентрической и эксцентрической гипертрофии. В этой связи иАПФ представляются средствами выбора для реверсии концентрической гипертрофии ЛЖ у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

3. Достоверных статистических данных в пользу влияния БКК на отдельные типы ГЛЖ не получено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дудар ЮО, Гончар ЮО, Величко МБ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической почечной недостаточностью в гемодиализном периоде. Мат. Всеукр. Научно-практической конференции «Прогрессирующие нефропатии и ремоделирование сердечно-сосудистой системы – современные представления о механизмах развития, новые в диагностике, лечении и профилактике». Харьков 2003 : 21-22
2. Захаров АГ. Особенности структурно-геометрических изменений миокарда левого желудочка у больных с ренопаренхиматозной гипертензией. *Врачебная практика* 2003; (2): 56-59
3. Томилина НА, Волгина ГВ, Бикбов БТ, Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; (1): 15-23
4. Кухтевич АВ, Козлова ТА, Ермоленко ВМ, Савина ЛН. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла на ремоделирование сердечно-сосудистой системы при уремии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; (2): 81-86
5. Свищенко ЕП, Коваленко ВН. *Артериальная гипертензия. Практическое руководство*. Морион, Киев: 2001
6. Шевченко ЮЛ, Боров ЛЛ, Обрезан АГ. *Диастолическая функция левого желудочка*. ГЭОТАР-МЕД, М. 2002
7. Шутков АМ, Ивашкина ТН, Куликова ЕС и др. Ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа. *Тер архив* 2000; (6): 46-49
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618
9. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric re-modeling in essential hypertension. *Am Coll Cardiology* 1992;19:1550-1558
10. Дядик ОІ, Гольдіс ВС, Кеденко ЛА, Гольдіс ІВ. Типи ремодулювання лівого шлуночка серця у хворих з діабетичною нефропатією на стадії мікроальбумінурії при інсулінне-залежному цукровому діабеті. Мат. Всеукр. Научно-практичної конференції «Прогрессирующие нефропатии и ремоделирование сердечно-сосудистой системы – современные представления о механизмах развития, новые в диагностике, лечении и профилактике». Харьков 2003 : 24-25
11. Чазова ИЕ, Дмитриев ВВ, Толпыгина СИ, Ратова ЛГ. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение. *Тер архив* 2002; (9): 50-56

Поступила в редакцию 17.08.2003 г.