

## **Влияние методов диализотерапии на состояние левого желудочка сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью**

*Республиканский центр нефрологии и трансплантации почек, 4-я клиническая больница имени Н.Е. Савченко.*

*Минск*

Вопрос превалирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов на амбулаторном перитонеальном диализе (АПД) по сравнению с программным гемодиализом (ПГД) все еще дискутируется. Для изучения этой проблемы, 64 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) были разделены на 4 группы в зависимости от вида заместительной терапии и ее сроков: Д-АПД (N=10, средний возраст  $39,7 \pm 3,3$  лет, длительность АПД  $38,3 \pm 1,8$  месяцев); К-АПД (N=19;  $41,4 \pm 12$  лет;  $14,3 \pm 1,6$  месяцев); Д-ПГД (N=15;  $45,1 \pm 2,3$  лет;  $79,6 \pm 10,9$  месяцев) и К-ПГД (N=20;  $42,4 \pm 3,1$ ;  $17,2 \pm 0,8$ ). Все эхокардиографические измерения были выполнены на аппарате Hewlett-Packard 5500 согласно рекомендаций Американской ассоциации эхокардиографии. Достоверных различий между группами по полу, причинам ХПН и биохимическим показателям выявлено не было. Артериальное давление, показатели ГЛЖ и отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения были наивысшими в группе Д-АПД, в то же самое время отношение конечного диастолического объема ЛЖ к массе миокарда ЛЖ было наименьшим в этой группе. ГЛЖ прогрессирует у пациентов с длительностью лечения АПД, объяснением чего может быть артериальная гипертензия, несовершенный контроль за внеклеточной жидкостью.

Ключевые слова: амбулаторный перитонеальный диализ, программный гемодиализ и гипертрофии левого желудочка.

K.S.Komissarov

Influence of dialysis modalities on left ventricular conditions of heart in patients with end stage renal disease.

Whether left ventricular hypertrophy (LVH) is more prevalent in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) than in hemodialysis (HD) patients is still under discussion. To examine this problem 64 dialysis patients were subdivided into four groups according to dialysis duration and dialysis modality: Long-CAPD (n=10, mean age was  $41 \pm 8$  years, CAPD duration was  $36.6 \pm 4.47$  months); Short-CAPD (n=19;  $41.4 \pm 12$  years;  $14.3 \pm 1.6$  months) and Long-HD (n=15;  $45.1 \pm 2.3$ ;  $79.6 \pm 10.9$  months) and Short-HD (n=20;  $42.4 \pm 3.1$ ;  $17.2 \pm 0.8$  respectively). All echocardiographic measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography using Hewlett-Packard 5500. There were no significant differences between groups in age, gender, incidence of original kidney disease, or serum biochemical data. The blood pressure, LVH and the ratio of the peak atrial filling velocity to the peak diastolic flow velocity (E/A) in L-CAPD were the highest among groups. At the same time the mean LV volume/mass ratios (LVV/MM) was the smallest in L-CAPD. We conclude that LV hypertrophy is

frequent in CAPD patients and further increases during long-term CAPD treatment. Factors contributing to the progression of LV hypertrophy are hypertension and hypercirculation

Key words: continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and left ventricular hypertrophy.

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ): программный гемодиализ (ПГД) или амбулаторный перитонеальный диализ (АПД). Риск развития таких осложнений зависит от вида диализотерапии и ее продолжительности. Среди факторов, осложняющих состояние органов сердечно-сосудистой системы, следует отметить артериальную гипертензию, хроническую анемию, уремическую интоксикацию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и другие.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является основной причиной нарушений миокардиальной функции и смерти больных с терминальной стадией ХПН [1]. Установлено, что прогрессированию ГЛЖ у пациентов, длительно находящихся на гемодиализе, способствуют такие факторы как стойкое повышение артериального давления (увеличенная постнагрузка), перегрузка объемом (увеличенная преднагрузка), анемия, высокий уровень уремических токсинов и наличие артериовенозной фистулы. Эти неблагоприятные факторы в меньшей степени выражены у пациентов на АПД, поскольку процесс элиминации токсинов постоянный и нет искусственного сброса крови из артерии в вену.

С другой стороны, пациенты на АПД также подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений вследствие гипергидратации, связанной с потерей остаточной функции почек, и использованием у них растворов с высоким содержанием глюкозы, резорбция которой через брюшину ведет к таким метаболическим побочным эффектам как ожирение, гиперлипидемия и гиперинсулинемия [2]. Ранние работы касательно АПД основывались на коротких сроках лечения и предполагали, что АПД обеспечивает более эффективное лечение гипертензии и внеклеточной гиперволемии [3] и более благоприятно влияют на процесс ремоделирования сердца. Однако в последнее время появилось много сообщений о более выраженной ГЛЖ у пациентов на длительном лечении АПД [4]. Остается до конца неясным патогенез ГЛЖ у пациентов, находящихся на длительном лечении АПД.

Целью нашей работы явилась сравнительная оценка прогрессирования гипертрофии левого желудочка и динамика состояния миокардиальной функции у пациентов с терминальной ХПН при длительном лечении АПД и ПД.

Материал и методы

Обследовано 64 пациента с терминальной стадией ХПН, получавших диализотерапию (29 АПД и 35 ПГД), которые были разделены на 4 группы в зависимости от сроков и вида диализа. I группа (Д-АПД) состояла из 10 пациентов на АПД, среди которых был 1 мужчина и 9 женщин со средним возрастом  $39,7 \pm 3,3$  лет и средней длительностью терапии  $38,3 \pm 1,8$  мес. II

группа – короткий АПД (К-АПД) включала 19 пациентов. Мужчин было 7, женщин – 12; возраст составлял  $41,4 \pm 3,1$  лет; средняя длительность терапии  $10,16 \pm 0,9$  мес.. III группа состояла из 15 пациентов, длительно получающих терапию ПГД (Д-ПГД). В ней было 10 мужчин и 5 женщин, средний возраст в группе был  $45,1 \pm 2,3$  лет; средняя длительность терапии –  $36,7 \pm 2,2$  мес. IV группа состояла из 20 больных (мужчин 11, женщин 9) с короткими сроками ПГД (К-ПГД). Возраст больных составлял  $42,4 \pm 3,1$  лет; средняя длительность терапии была  $17,2 \pm 0,8$  мес. Пациенты с ишемической болезнью сердца и клинически выраженной застойной сердечной недостаточностью, а также с сахарным диабетом из исследования были исключены. В контрольную группу вошли 12 лиц без ХПН соответствующего возраста, не имевших артериальной гипертензии и цирроза печени.

Внутрисердечную гемодинамику и состояние диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) оценивали по данным ЭхоКГ и ДЭхоКГ, выполненных на аппарате Hewlett-Packard 5500 в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [5]. Исследование проводилось в междиализный интервал у пациентов на ПГД и с пустой брюшной полостью у пациентов на АПД. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали согласно формуле Devereux [6]. Определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу. Ассиметрическую гипертрофию учитывали, когда толщина межжелудочковой перегородки была более 12 мм, толщина задней стенки – более 11 мм, а их соотношение свыше 1,3 [7]. Определяли конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L.Teicholz. Определяли фракцию выброса (ФВ), ударный объем (УО) и систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ менее 50% [8].

О характере адаптации ЛЖ к возрастающей посленагрузке судили также по отношению конечно-диастолического объема ЛЖ к массе миокарда ЛЖ (КДО/ММ). Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью импульсной доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), время замедления раннего диастолического потока (Езам). При оценке диастолической функции левого желудочка придерживались практических рекомендаций, изложенных в работе G.Cohen и соавт. [9]. Тип нарушенной релаксации (1 тип) диагностировали при  $E/A < 2$ ,  $E_{зам} < 150$  мс, ВИР  $> 100$  мс. Псевдонормальный тип при  $E/A$  от 1 до 2,  $E_{зам}$  150-220 мс, ВИР 60-100 мс. Рестриктивный тип (2 тип) при  $E/A > 2$ ,  $E_{зам} < 150$  мс, ВИР  $< 60$  мс.

Для оценки водного статуса измеряли диаметр нижней полой вены (Днпв), индекс диаметра нижней полой вены (ИДнпв), который рассчитывался, как отношение Днпв на выдохе к площади поверхности тела [6,7].

Результаты и обсуждение

В течение трехлетнего периода наблюдения из 29 пациентов на АПД 2 пациента (9,1%) умерло, 6 (27,2%) переведено на ПГД и 1 (4,5%) произведена трансплантация почки. В свою очередь, из 35 гемодиализных пациентов 4 (11,4%) умерло, 2 (5,7%) выполнена пересадка почки и 1 (2,8%) переведен на АПД. Основными причинами смерти больных (66,6%), независимо от вида диализа, были сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда - 50%, сердечная недостаточность - 25%, нарушение сердечного ритма - 25%. Остальные 33,4% пациента имели инфекционные осложнения – сепсис, перитонит.

Клинические и лабораторные данные пациентов всех четырех групп представлены в табл.1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Д-АПД	К-АПД	Д-ПГД	К-ПГД	контроль
Возраст, лет	41,2±8,8	41,4±12	45,1±2,3	42,1±3,1	44,4±8,6
САГ, мм рт ст	154,3±16,3*	145,2±13,8	123,4±10,2	138±6,8	121,1±13,6
ДАД, мм рт ст	96,5±8,6*	93±8,9	82±7,6	89±8,1	67,2±8,2
Гипотензивная терапия, %	80*	66,7	53,3	49,4	0
Мочевина, ммоль/л	19,9±2,3	15,5±1,3	20,1±1,9	24,9±2,4	7,8±2,4
Креатинин, ммоль/л	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,8±0,2	0,094±0,01
Индекс Кt/V	1,8±0,2	1,9±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	0
Гемоглобин, г/л	96,3±7,2	92,3±2,9	89,1±3,5	87,5±3,6	138,4±5,4
Холестерин, ммоль/л	7,8±0,6*	6,6±0,3	5,9±0,2	4,9±0,2	4,6±0,5
Альбумин, моль/л	43,2±1,31	41,9±1,7	40,8±1,1	42,9±1,5	44,5±6,3

Примечание: \*p<0,05

За период наблюдения достоверных различий клинических и биохимических параметров между группами найдено не было. С другой стороны, показатели систолического и диастолического давления, а также холестерина плазмы крови у пациентов на Д-АПД были наиболее высокими и достоверно отличались от контрольной группы и пациентов на ПГД (p<0,05). Гипотензивные препараты также использовались достоверно чаще пациентами этой группы по отношению к пациентам других групп. (p<0,05).

Эволюция эхокардиографических параметров на этапах лечения ПЗТ представлена в таблице 2.

Таблица 2

ЭхоКГ – параметры у пациентов на Д-АПД, К-АПД и на Д-ПД

Показатель	Д-АПД	К-АПД	Д-ПГД	К-ПГД	контроль
КДД, мм	49,2±2,7	50,9±2,3	48,1±1,8	54,8±2,1	44,2±5,9
КСД, мм	31,9±3,3	34,7±2,5	30,3±1,4	35,8±1,5	29,1±0,8
ЛП, мм	40,3±2,1	40,8±1,9	38,3±2,3	40,2±2,3	32,6±3,3
Зс, мм	11,2±0,7	11,2±0,5	11,4±0,9	11,6±0,4	7,9±1,3
МЖП, мм	13,8±1,2	12,6±1,2	11,6±0,9	12,5±0,8	7,5±1,4
ММ ЛЖ, гр	279,2±27,8*	238,5±20,1	233,2±22,2	250,2±26,5	155±18,4
ИММ, гр/м <sup>2</sup>	154,4±20,7*	134,7±13,8	134,1±16,2	132,1±18,5	91,6±18,8
КДО/ММ, мл/мг	0,4±0,1*	0,6±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2	0,73±0,4
УО, мл	64,1±6,5	72,4±7,46	69,3±6,9	88,2±6,1	60,2±3,4
ФВ, %	65,6±4,7	72,4±7,5	65,3±2,1	63,4±3,8	78,7±4,7
ИДнпв, мм/м <sup>2</sup>	9,8±0,6*	8,6±0,5	8,4±0,6	8,5±0,6	8,2±0,3

Примечание: \* $p < 0,05$

Индикаторы ГЛЖ такие как толщина МЖП, ММЛЖ и ИММ были наибольшими в группе пациентов на Д-АПД, при чем ММЛЖ и ИММ были достоверно наибольшими ( $p < 0,05$ ) по сравнению с другими группами. Показатели адаптации ЛЖ к возрастающей постнагрузке - КДО/ММ ЛЖ снизился у пациентов этой группы из-за более выраженного прогрессирования ГЛЖ и достоверно отличался от контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Ввиду высоких индивидуальных вариаций изменения размеров ЛЖ и ЛП были недостоверными. Параметры систолической функции (ФВ и УО) оставались неизменными. Снижение ФВ (ФВ40мм) выявлена у 6 пациентов (60%) на Д-АПД и 5 пациентов (33,3%) на ПГД (2 на К-ПГД; 3 – Д-ПГД). Дилатация ЛЖ определялась у 3 больных (30%) на Д-АПД и 2 (13,3%) на Д-ПГД.

При сопоставлении вариантов геометрии ЛЖ обращает внимание, что у пациентов на Д-ПГД чаще наблюдается концентрическая ГЛЖ (33,3%), тогда как у пациентов на Д-АПД (1) превалирует асимметрическая ГЛЖ. Механизм такого варианта ремоделирования, пока, не ясен, возможно, это связано с пролиферацией фибробластов и диспропорциональным увеличением внеклеточного матрикса сердца у больных, получающих длительный АПД [10].

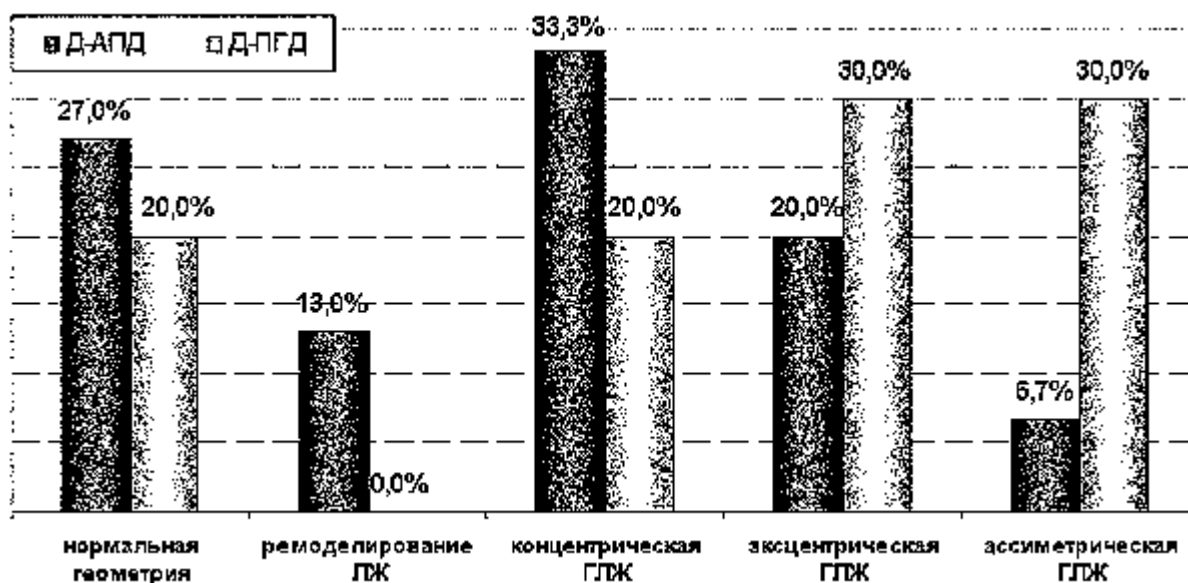


Рис.1. Варианты геометрии ЛЖ у пациентов на длительной диализотерапии. Показатели диастолической функции, представлены в таблице 3, из которой видно, что отношение Е/А было максимальным у пациентов на длительном АПД по сравнению с другими группами диализных пациентов ( $p < 0,05$ ), показатель DTe был наивысшем в группе К-АПД ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

Показатели диастолической функции у пациентов на различных сроках и видах почечно-заместительной терапии

	Д-АПД	К-АПД	Д-ПГД	К-ПГД	контроль
Е/А	1,4±0,4*	0,9±0,2	1,1±0,3	1,1±0,1	1,3±0,5
Езам, мс	163,4±17,7	234,6±18,3*#	170,6±11,3	168±11,5	165±12,1
ВИР, мс	90,7±10,2	102,5±6,5	98,1±7,1	90,1±5,6	75±8,2

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Поскольку средние величины показателей диастолической функции не отражают нарушения диастолы у пациентов на ПЗТ, мы проанализировали варианты диастолической дисфункции в наблюдаемых группах. Анализ типов диастолической дисфункции (рис.2), показал, что у пациентов на Д-АПД имеются более глубокие нарушения диастолической функции, где на долю более тяжелых типов ДД: псевдонормального и 2 типа ДД приходится 50% всех нарушений (30 и 20% соответственно), тогда как у пациентов Д-ППД в 6,7% случаев наблюдается нормальный трансмитральный кровоток и на долю ДД 1 типа приходится 60% нарушений. Наши материалы свидетельствуют, что у больных с коротким сроком лечения ПЗТ превалирует 1 тип ДД.

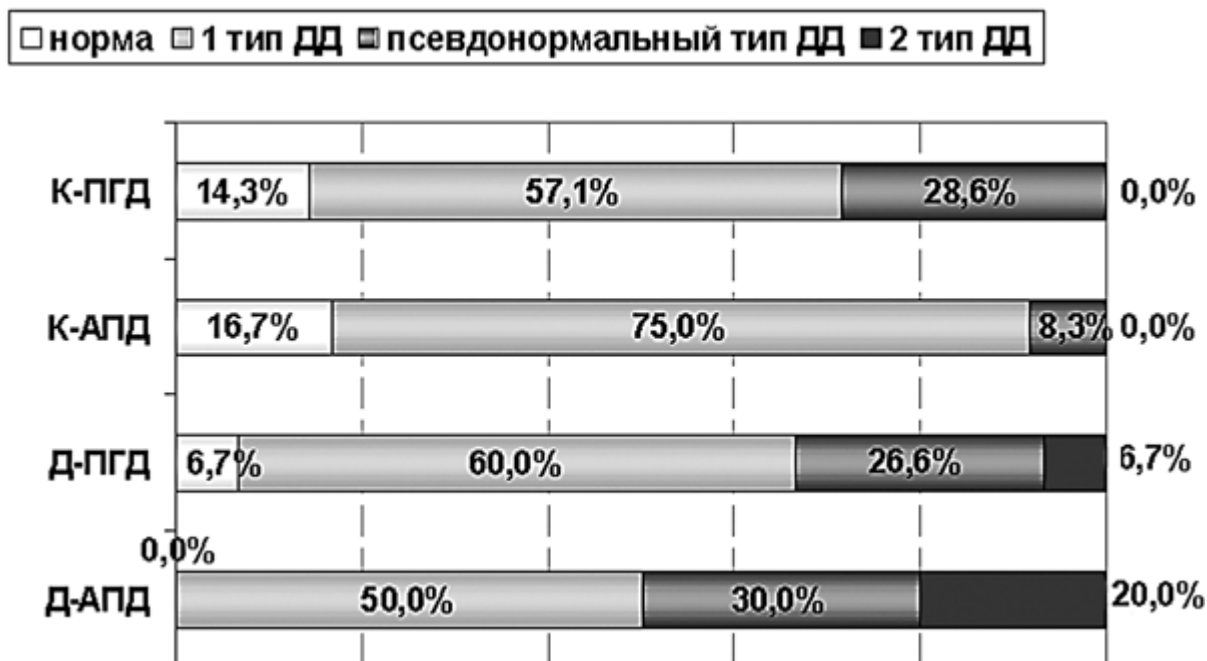


Рис.2. Варианты диастолической дисфункции в зависимости от сроков и вида диализа

По результатам проведенного наблюдения ясно, что тяжесть ГЛЖ и структурной перестройки геометрии, а также диастолической дисфункции прогрессировала у пациентов на Д-АПД. Систолическая функция у пациентов на Д-ППД была относительно сохраненной и ГЛЖ не всегда прогрессировала у этой категории больных с течением времени. Выраженность ГЛЖ, систолической и диастолической функции были наихудшими у пациентов на Д-АПД. Принимая во внимание факты плохого эффекта гипотензивной терапии, более частого использования сочетания гипотензивных препаратов, неконтролируемого прироста веса в процессе лечения, увеличенные размеры ЛП можно предположить, что причиной этих нарушений у пациентов на Д-АПД является избыток внеклеточной жидкости, что подтверждается наибольшим ИДнпв у Д-АПД пациентов ( $p < 0,05$ ) по отношению к другим группам (см. таб. 2). Поэтому, дисфункция миокарда у пациентов на АПД может быть тесным образом связана с недостаточным снижением артериального давления вследствие внеклеточной гипергидратации.

По-прежнему сложной задачей у диализных пациентов остается контроль за «сухим» весом при условии поддержания равновесия между внутриклеточным

и внеклеточным объемами. Избыток внеклеточной жидкости не может быть удален у пациентов на АПД за короткий период времени. Для этих целей используют гиперосмолярный диализат с высоким содержанием глюкозы, который является цитотоксичным для брюшины и вызывает необратимый ее склероз при длительном и частом использовании [11].

В ранних работах, которые касались АПД и его влияния на артериальное давление и гипергидратацию, было показано его преимущество по сравнению с ПГД, однако сроки лечения АПД были короткими [3]. В последнее время появились работы, которые указывают на прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов на АПД и недостаточность кардиопротективного его действия вследствие сохраняющейся гипергидратации при длительном лечении [4].

Хорошо известно, что диализные пациенты с сахарным диабетом имеют высокий процент ишемической болезни и застойной сердечной недостаточности [12] и одной из причин этому может являться гиперинсулинемия, связанная с метаболическими расстройствами. Так как пациенты на АПД используют глюкозосодержащий раствор для залива в брюшную полость, то длительное воздействие глюкозы может вызывать не только необратимый склероз брюшины, но и персистирующую гиперинсулинемию. У многих пациентов в процессе лечения возникает нарушение толерантности к углеводам, что приводит к инсулинорезистентности [13]. Возможно, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у пациентов на Д-АПД могут стимулировать развитие тяжелой ГЛЖ и миокардиальной дисфункции независимо от хорошего контроля над артериальным давлением.

Выводы

1. ГЛЖ и сердечная дисфункция более выражено прогрессирует у пациентов на АПД с длительностью лечения по сравнению с ПГД, что связано с изменением транспортных свойств брюшины, снижением объема ультрафильтрации, которые способствуют развитию гипергидратации и артериальной гипертензии
2. Пациенты, находящиеся на длительном лечении АПД, нуждаются в более тщательном контроле за объемом внеклеточной жидкости, соблюдении вводно-питьевого режима с целью уменьшения использования диализата с высокой концентрацией глюкозы.
3. Учитывая высокую цитотоксичность, неблагоприятные метаболические эффекты концентрированных растворов глюкозы, необходима дальнейшая разработка диализата на основе аминокислот и полимеров глюкозы, которые при минимальных побочных эффектах могли бы поддерживать ультрафильтрацию на должном уровне.

1. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114-120.
2. Popovich Rp, Moncrief JW, Nolph KD. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 449-456.
3. Canna JB, Isles CG, Briggs JD. Comparison of blood pressure control during hemodialysis and CAPD. *Dial Transplant* 1986; 15:675-679.

4. Takeda K, Nakamoto M, Baba M, Tanaka T et al. Echocardiographic evaluation in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis compared with the hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 308 – 312.
5. Hatle L., Angelsen B. Doppler Ultrasound in cardiology. Physical Principles and Clinical Application. Philadelphia; 1985:74 – 253.
6. Devereux B., Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450 – 458.
7. Hunting J, Alpert M. Progress of left ventricular hypertrophy in end stage renal disease treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis depends on hypertension and hypercirculation. *Clin. Cardiol.* 1992; 15: 190 – 196.
8. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994: 695.
9. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography // *J.Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1753 – 1760.
10. Young MA, Nolph KD, Dutton S. Anti-hypertensive drug requirements in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1984; 4: 86-88.
11. Takeda K, Nakamoto M, Yasunaga C, Nishihara G et al. The effects of electrolyte, lactate, high-concentrated glucose, and dialysate on peritoneal mesothelial cells. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 11 – 14
12. Galdeisi M, Anderson KM, Wilsooon PWF. Echocardiographic evidence for a distinct diabetic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-89.
13. Holmag A, Yoshida N, Jennische E et al. The effects of hyperinsulinemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Euro J Clin Invest* 1996; 26: 973 – 978.