

Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование миокарда*

А.М. Найдич², О.В. Честухина¹, Ю.В. Кремлева¹, Я.Г. Мойсюк¹, О.Г. Тарабарко¹, С.Г. Колчанова², Б.Л. Миронков¹, С.Ю. Соколов², В.В. Честухин¹, Ф.А. Бляхман²

¹ Институт трансплантологии и искусственных органов, г. Москва;

² Уральский государственный университет, г. Екатеринбург

Left ventricle hypertrophy induced by chronic renal failure, and the structural and functional remodelling of myocardium

A.M. Naidich, O.V. Chestukhina, Yu.V. Kremleva, Ya.G. Moisyuk, O.G. Tarabarko, S.G. Kolchanova, B.L. Mironkov, S.Yu. Sokolov, V.V. Chestukhin, F.A. Blyakhman

Ключевые слова: левый желудочек, трехмерная реконструкция, хроническая почечная недостаточность, гипертрофия, ремоделирование миокарда, структурно-функциональная неоднородность, региональная механическая активность, региональные упругие свойства.

В работе детально исследованы особенности региональной структуры и функции ЛЖ при гипертрофии, индуцированной уремией. Девять пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), осложненной уремической кардиомиопатией, в 55% случаев были обследованы методом трансоэзофагеальной эхокардиографии до трансплантации почки. На основе двухмерных сечений ЛЖ, полученных путем вращения плоскости сканирования датчика вдоль длинной оси желудочка с шагом 15 градусов, была выполнена трехмерная реконструкция сердечной камеры. Проведена количественная оценка формы ЛЖ по соотношению длинной и короткой полуосей камеры, картирование значений региональной толщины и диастолических упругих свойств сердечной стенки с пространственным разрешением 4×4 мм, а также параметров регионального движения миокарда в сечениях по длинной и короткой осям ЛЖ с временным разрешением 40 мс. Установлено, что в терминальной стадии ХПН камера ЛЖ имеет форму, приближенную к сфере, с умеренно гипертрофированной и равномерной по толщине стенкой. При этом сократительная способность миокарда значительно снижена, что проявляется падением фракции изгнания ЛЖ, уменьшением диастолической эластичности сердечной стенки и значительным ростом функциональной неоднородности миокарда как по движению, так и по диастолическим упругим свойствам. В целом нарастание патологических изменений в миокарде вследствие уремии проявляется в увеличении функциональной неоднородности в стенке ЛЖ, с одной стороны, и изменении структурных особенностей камеры в сторону упрощения конструкции – с другой. Иначе ремоделирование миокарда при ХПН идет в сторону снижения неоднородности в структуре ЛЖ, и этот процесс тесно связан с ростом функциональной неоднородности миокарда.

We investigated regional structure of left ventricle (LV) and its function in patients with left ventricle hypertrophy induced by uremia. Nine patients with end stage of renal disease (ESRD), 5 of whom had uremic cardiomyopathy, were examined with transesophageal echocardiographic imager before kidney transplantation. Two-dimensional sections of LV long axis in the course of whole cardiac cycle were obtained with transesophageal echocardiographic imager with rotation angle steps of 15 degrees. The endocardial and epicardial LV contours were outlined by hand. Using the data 3-D reconstruction of LV was carried out. We made quantitative estimation of LV form using the ratio between the LV long and short semi-axes. The regional thickness and elastic properties of LV wall were mapped using a surface mesh with the cell size of approximately 4×4 mm. We also analyzed myocardium regional motion using a frame-by-frame data processing with 40 ms time steps in the LV sections along the short and long axes. We found that LV in patients with ESRD has approximately spheric shape, a moderate hypertrophy and uniform wall thickness. Myocardium con-

* Исследование поддержано грантом РФФИ.

Адрес для переписки: 620083, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51. Уральский госуниверситет, лаборатория биофизики. Бляхману Феликсу Абрамовичу

Телефон: (343) 261-30-57, (343) 261-67-78 (факс)

E-mail: felix.blyakhman@usu.ru

tractility and ejection fraction decreased accordingly, elastic wall properties worsen, and functional heterogeneity in myocardium motion and elastic properties increased. A development of pathological changes in myocardium due to uremia causes a functional heterogeneity in LV wall and a simplification of LV chamber shape. Myocardium remodeling due to chronic renal failure decreases LV structural heterogeneity and this process is closely linked with an increase in LV functional heterogeneity.

Введение

Многочисленными исследованиями показано, что хроническая почечная недостаточность (ХПН) является экстракардиальным фактором развития гипертрофии миокарда [2, 7, 15, 41, 43, 48, 57, 62]. Гипертрофия сердечной стенки при ХПН развивается под влиянием классических гемодинамических и нейрогуморально-трофических факторов. Перегрузка давлением в результате артериальной гипертонии и прогрессирующего артериосклероза признается одним из важных гемодинамических факторов формирования гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при ХПН [3, 51, 67].

В то же время при ХПН существуют специфические, обусловленные уремией токсические (кардиодепрессивные) воздействия и гемодинамические факторы (артериовенозная фистула, анемия и гиперволемиа), которые определяют степень структурных нарушений миокарда и ЛЖ в целом [14, 16, 22, 30, 33, 34, 40, 47, 50, 63]. При этом прогрессирующая уремия усугубляет тяжесть гипертрофии миокарда у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, а гемодинамические факторы определяют тип ремоделирования ЛЖ. Ремоделирование миокарда проявляется изменением толщины стенки, формы и размеров полости ЛЖ.

Являясь причиной болезни малых сосудов миокарда [9, 10, 13, 15, 18], ХПН вносит существенный вклад в развитие систолической и диастолической дисфункций миокарда [18, 19, 31, 39, 49, 54, 66, 69]. Таким образом, развитие ХПН в общем случае проявляется структурно-функциональным ремоделированием ЛЖ.

В настоящей работе мы детально исследовали особенности региональной структуры и функции ЛЖ у больных в терминальной стадии ХПН. Для этого были использованы современные методы диагностики патологии сердца и аналитические процедуры, позволившие охарактеризовать особенности строения и сократительной функции миокарда по трехмерной реконструкции ЛЖ. Имея такую возможность, мы провели количественную оценку формы ЛЖ, выполнили картирование значений региональной толщины и диастолических упругих свойств сердечной стенки, а также параметров регионального движения миокарда. В итоге нам удалось показать, что ХПН приводит к трансформации структуры ЛЖ, значительному увеличению диастолической жесткости миокарда, ярко выраженной неоднородности распределения упругих свойств и регионального движения в стенке ЛЖ.

Материал и методы

В исследование были включены девять пациентов в терминальной стадии ХПН по классификации С.И. Рябова – средние значения креатинина сыворотки крови составили 854,14 мкмоль/л; в возрасте от 25 до 33 лет, ожидающих трансплантацию почки. Причинами ХПН у пяти пациентов явился хронический гломерулонефрит,

у трех – хронический пиелонефрит, поликистозная болезнь почек – у одного реципиента. В 55% наблюдений (у пяти пациентов из девяти) в клиническом диагнозе указано на развитие уремической кардиомиопатии на фоне основного заболевания.

Пациенты были обследованы методом трансэзофагеальной эхокардиографии, на основании которой была выполнена трехмерная реконструкция ЛЖ. Подробное описание процедуры реконструкции, а также получения с ее помощью полезной информации изложено в нашей работе [46]. Для трехмерной реконструкции исходные данные представляли собой двумерные сечения ЛЖ, близкие к длинной оси сердца. Сечения были получены при повороте плоскости сканирования датчика с шагом в 15 градусов. Одновременно с изображением сечений был записан сигнал электрокардиограммы (ЭКГ). Обработка изображений ЛЖ осуществлялась на цифровом измерительном комплексе «DICOR»[®] [6]. Вручную проводилась покадровая (с шагом 40 мс) трассировка внутреннего и внешнего контуров стенки ЛЖ на протяжении 2 кардиоциклов. Полное описание поверхности ЛЖ было выполнено методом аппроксимации ее сферическими функциями. Необходимый порядок сферических функций (четвертый) был определен при расчете ошибки аппроксимации. На рис. 1 показан в качестве примера реконструированный ЛЖ в конце фазы диастолического наполнения.

Для описания формы ЛЖ вычислялось отношение короткой полуоси (b) камеры к длинной (a). Длинная полуось ЛЖ определялась как радиус от «центра масс» камеры сердца до верхушки. Короткая полуось характеризовалась средним радиусом от центра масс до боко-

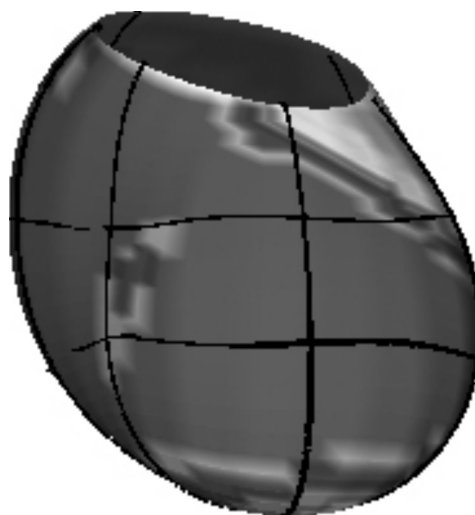


Рис. 1. Пример трехмерной реконструкции ЛЖ у пациента с ХПН. Показано изображение ЛЖ в конце фазы диастолического наполнения. Линии на поверхности отражают анатомические регионы сердечной стенки в соответствии со стандартной классификацией. Оттенками серого на поверхности ЛЖ помечены участки с различными диастолическими упругими свойствами (пояснения в тексте)

вой поверхности стенки в сечении, перпендикулярном к длинной оси ЛЖ. Структурные особенности ЛЖ были определены по соотношению b/a и региональной толщине стенки в конце диастолы ($ed-N$). Для оценки общей сократительной способности ЛЖ была определена фракция изгнания (ФИ). ФИ была вычислена как разность конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, нормированная на конечно-диастолический объем и выраженная в процентах.

Региональная механическая активность миокарда была оценена по двум сечениям, соответствующим короткой и длинной осям ЛЖ. Для этого площадь под контуром данного сечения ЛЖ была разделена на 12 секторов радиусами, соединяющими центр масс очерченной фигуры с ее контуром (рис. 2). Таким образом, были получены 12 треугольников, для каждого из которых основанием явился сегмент эндокарда, а вершиной – «центр масс». Для каждого сегмента вычисляли собственную фракцию изгнания. Под сегментарной фракцией изгнания (СФИ) понимали отношение разности площадей сегмента в конце систолы и диастолы к площади сегмента в диастолу, умноженное на 100%. СФИ являлась мерой региональной сократительной способности миокарда.

Для количественного описания региональных упругих свойств стенки ЛЖ был использован параметр относительного изменения толщины стенки (ΔH) в фазу диастолического наполнения, который вычислялся как разница между толщиной стенки в начале (H_1) и конце фазы наполнения (H_2), деленная на H_1 . Выбор данной

меры эластичности основан на том, что в диастолу при воздействии одинаковой силы давления крови на различные регионы стенки ЛЖ величина относительного изменения толщины стенки будет определяться упругими свойствами данного региона [21].

На эндокардиальную поверхность ЛЖ в начале фазы наполнения была нанесена равномерная сетка (примерно 4×4 мм). Смещение узлов сетки было отслежено покадрово с помощью нового алгоритма, позволяющего определять направление и величину смещения каждой точки эндокардиальной поверхности стенки ЛЖ в диастолическую часть механического цикла сердца [4]. Толщина элементов поверхности в начале и конце фазы наполнения определялась как длина нормали, построенной в узловой точке от эндокардиальной поверхности к эпикардиальной.

Значение относительного изменения толщины (ΔH) стенки ЛЖ в регионе 4×4 мм было обозначено оттенками серого цвета в диапазоне от 5% (самый темный цвет) до 30% (самый светлый) с шагом 5%. Распределение ΔH по поверхности ЛЖ было наглядно представлено в виде карты на плоскости в сферической системе координат. Карта соответствует равномерной сетке с ячейками размером 4×4 мм на начально-диастолической эндокардиальной поверхности ЛЖ (рис. 3). Для более наглядного представления о распределении упругих свойств в анатомических регионах миокарда значение величины ΔH было отображено на трехмерной поверхности левого желудочка (рис. 1).

С целью количественной оценки степени структур-

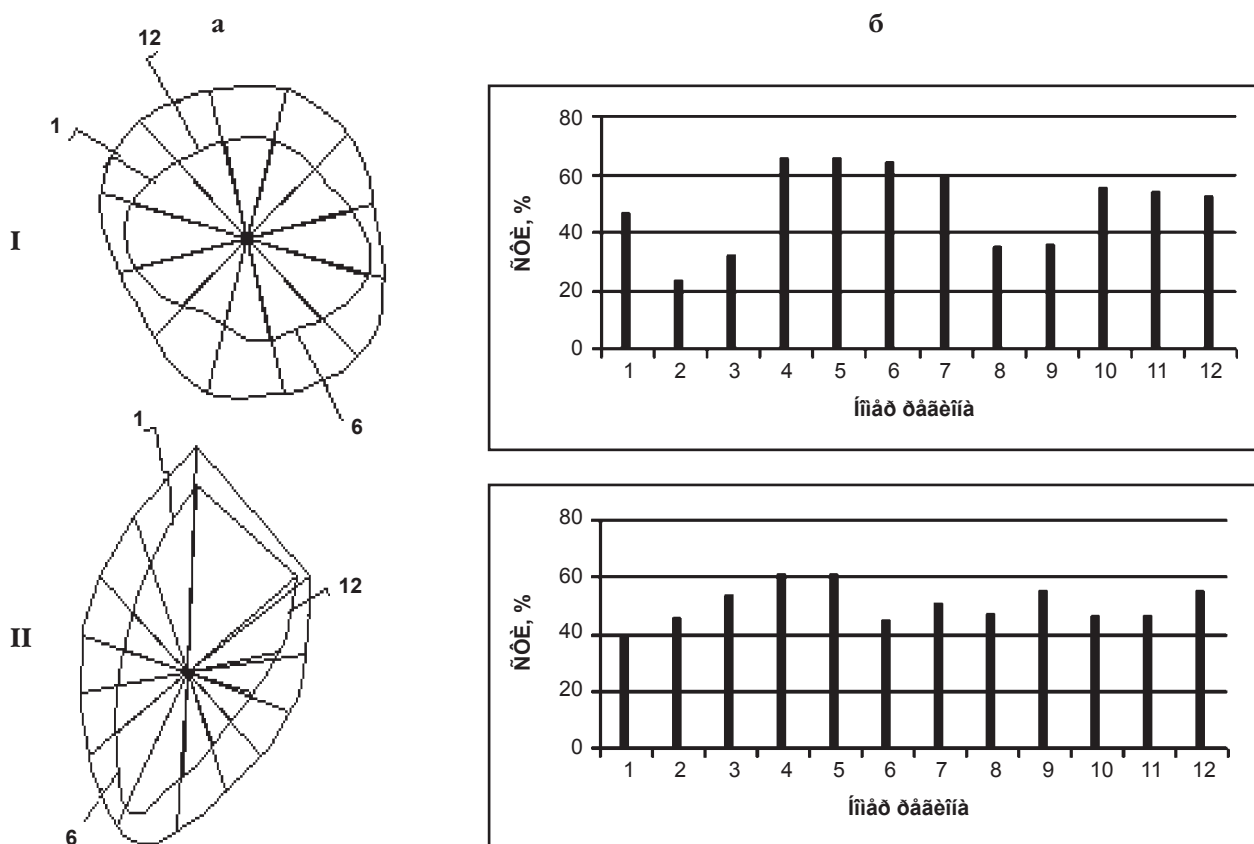


Рис. 2. Анализ регионального движения сердечной стенки в сечениях ЛЖ по короткой (I) и длинной (II) осям: а – суперпозиция конечно-систолического и конечно-диастолического контуров ЛЖ в соответствующих сечениях; б – гистограмма распределения сегментарных фракций изгнания в соответствующем сечении

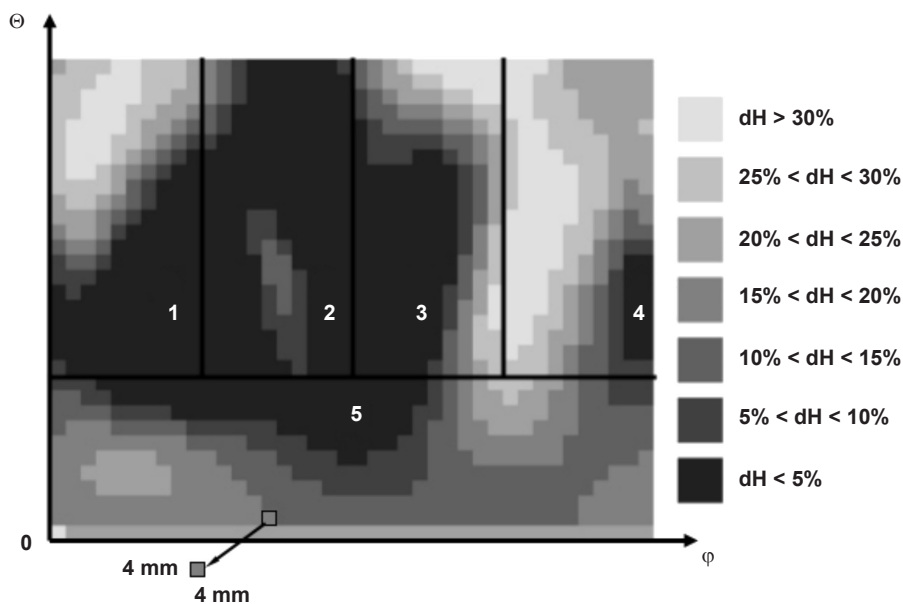


Рис. 3. Карты распределения относительного изменения толщины в стенке ЛЖ, представленные в сферической системе координат. Цифрами обозначены зоны на поверхности стенки ЛЖ: 1 – межжелудочковая перегородка, 2 – передняя стенка, 3 – боковая стенка, 4 – задняя стенка, 5 – верхушка стенки. Справа показана линейка соответствия градаций серого значению относительного изменения толщины

ной и функциональной неоднородностей миокарда были вычислены коэффициенты вариации (CV) для региональной толщины (*ed-N*), сегментарных фракций изгнания (СФИ) и региональных диастолических упругих свойств (ΔH). CV рассчитывали как отношение среднеквадратичного отклонения параметра к его среднему значению, умноженное на 100%.

Результаты

В табл. 1 приведены средние значения параметров, характеризующих структурно-функциональные особенности ЛЖ у пациентов в терминальной стадии ХПН по результатам стандартного трансторакального ультразвукового обследования сердца. Полученные результаты сопоставлены с данными для условной нормы [8].

Видно, что у пациентов в терминальной стадии ХПН по отношению к условной норме средние значения параметров, характеризующих конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы ЛЖ, имеют тенденцию к увеличению; общая сократительная способность миокарда ЛЖ, оцененная, по ФИ, снижена. Необходимо отметить то, что ФИ по результатам трансторакальной эхокардиографии была вычислена по методу «Teicholz» (MT) на основе одномерного режима (M) эхолокации сердца в сечении по короткой оси на

уровне митрального клапана.

Средние значения толщины стенок ЛЖ соответствуют умеренной степени гипертрофии миокарда [59]. Масса миокарда и индекс массы миокарда значительно превышают верхнюю границу диапазона для условной нормы. Оценку изменений геометрии (ремоделирования) ЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) проводили на основании принципа R. Devereux с использованием критериев индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщины стенки [35]. Установлено, что изменение геометрии ЛЖ в исследуемой группе пациентов на фоне прогрессирующей уремии соответствует модели эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Далее мы рассматривали особенности структуры и функции ЛЖ у пациентов с ХПН по данным трехмерной реконструкции ЛЖ на основании чреспищеводной эхолокации сердца. Данные были сопоставлены со значениями аналогичных параметров для условно нормального сердца. В качестве условной нормы были использованы данные чреспищеводной эхолокации пациента с пароксизмальной тахикардией, обследованного в межприступный период [46].

Согласно данным измерений соотношения длинной и короткой полуосей ЛЖ и визуальному контролю (рис. 1) изменение формы камеры при ХПН идет по

Таблица 1

Средние значения параметров, характеризующих структуру и функциональную активность ЛЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии

Параметры	КСР, см	КДР, см	КСО, мл	КДО, мл	ФИ, %	Толщина межжелудочковой перегородки, см	Толщина задней стенки, см	Относительная толщина стенки ЛЖ, ед.	Масса миокарда, г	Индекс массы миокарда, г/м ²
Норма	2,1–4,0	3,5–5,5	18–68	59–147	60–75	0,7–1,0	0,8–1,1	<0,44	90–150	<120
ХПН	4,3 ± 0,24	6,6 ± 0,23	77 ± 9,56	175 ± 14,88	55 ± 2,09	1,43 ± 0,07	1,45 ± 0,08	0,42	383 ± 47,01	210 ± 36,58

Таблица 2

Средние значения параметров, характеризующих структуру ЛЖ по трехмерной реконструкции ЛЖ

Параметры	b/a (отношение короткой полуоси (b) камеры к длинной (a))	ed-N, см (средняя толщина стенки ЛЖ в конце диастолы)	CV ed-N, % (коэффициент вариации толщины стенки ЛЖ в конце диастолы)
Норма	0,5–0,6	1,1	35–40
ХПН	0,71 ± 0,05	1,29 ± 0,07	24,67 ± 2,86

пути трансформации от эллипса к сфере. Так, для нормального ЛЖ соотношение осей равно 0,5–0,6 [30, 54], тогда как для рассматриваемой клинической модели это значение составило в среднем 0,7 (табл. 2).

Из данных таблицы следует, что конечно-диастолическое значение толщины сердечной стенки соответствует умеренной степени гипертрофии по данным чреспищеводной эхолокации [42], а распределение толщины по всей поверхности стенки достаточно однородно, о чем свидетельствует снижение значения CV по отношению к норме (35–40%) [26]. Для каждого ЛЖ толщина и коэффициент вариации этого параметра определялись для региона размером 4×4 мм. В среднем число таких регионов составляло 1289,9 ± 12,6 на желудочек.

В табл. 3 приведены данные, характеризующие функцию миокарда. Исходя из величины фракции изгнания, сократительная способность сердечной ткани в целом снижена (60–65%) [26]. Кроме того, установлено значительное падение эластичности сердечной стенки в сравнении с условно нормальным ЛЖ, где ΔN в среднем составляет 35–40% [46]. Диастолические упругие свойства распределены в стенке ЛЖ с высокой неоднородностью. Так, в норме значение CV ΔN составляет в среднем 45% [21, 23]. Аналогичное заключение можно сделать и в отношении регионального движения стенки ЛЖ. В условно нормальном сердце CV СФИ варьирует в диапазоне 15–25% [24, 26].

Ранее нами [24, 55, 70] и другими авторами [26, 29, 37, 38] было показано, что механическая (функциональная)

неоднородность в стенке ЛЖ есть чувствительный маркер сократительной способности миокарда при ИБС. Исходя из этого, мы оценили степень связи параметров функциональной неоднородности с общепринятым показателем сократительной способности ЛЖ (ФИ) при ХПН. Значения коэффициентов корреляции приведены в табл. 4.

Видно, что все коэффициенты имеют отрицательную величину. Это означает, что снижение ФИ сопровождается ростом механической неоднородности в стенке ЛЖ. Наиболее тесная связь была установлена между ФИ и степенью неоднородности движения регионов по длинной оси ЛЖ. Наименьшая корреляция наблюдалась между ФИ и показателем неоднородности диастолических упругих свойств в стенке ЛЖ.

В табл. 5 приведены значения коэффициентов корреляции между используемыми показателями структуры и функции ЛЖ. Поиск возможной связи между этими параметрами производился с целью выяснения направления пути структурно-функционального ремоделирования миокарда при ХПН. Видно, во-первых, что в той или иной мере коэффициенты корреляции имеют высокое значение и, во-вторых, все они отрицательные. Следовательно, чем более однородна структура ЛЖ (меньше значение ed-N, CV ed-N, b/a), тем выше функциональная неоднородность миокарда.

Таким образом, гипертрофия миокарда, индуцированная ХПН, приводит к снижению сократительной способности миокарда. Это проявляется падением фракции изгнания ЛЖ, снижением диастолической эластичности сердечной стенки и значительным ростом функциональной неоднородности сердечной мышцы. С другой стороны, при ХПН в терминальной стадии прослеживается четкая тенденция ремоделирования миокарда в сторону снижения неоднородности в структуре ЛЖ, и этот процесс тесно связан с ростом функциональной неоднородности миокарда.

Обсуждение результатов

Известно, что ХПН определяет развитие гаммы ко-

Таблица 3

Средние значения параметров, характеризующих функциональную активность ЛЖ по трехмерной реконструкции ЛЖ

Параметры	ΔN, % (относительное изменение толщины стенки ЛЖ)	CV ΔN, % (коэффициент вариации относительного изменения толщины стенки ЛЖ)	CV СФИ, % (коэффициент вариации сегментарных фракций изгнания)		ФИ, % (мера общей сократительной способности ЛЖ)
			длинная ось	короткая ось	
Норма	35–40	45	15–25		60–65
ХПН	77,6 ± 0,81	107,36 ± 11,16	35,7 ± 2,56	44,0 ± 5,45	36,44 ± 5,73

Таблица 4

Значения коэффициентов корреляции между параметрами, характеризующими региональную сократительную способность ЛЖ, и фракцией изгнания по результатам ЧП ЭХО

	CV СФИ, %		CV ΔN, %
	длинная ось	короткая ось	
ФИ, %	-0,71*	-0,66*	-0,44

* - p < 0,05.

Таблица 5

Значения коэффициентов корреляции между параметрами, характеризующими особенности структуры и функции ЛЖ по результатам ЧП ЭХО

	CV СФИ, %		CV ΔN, %
	длинная ось	короткая ось	
ed-N, мм	-0,81**	-0,06	-0,58
CV ed-N, %	-0,53	-0,27	-0,45
b/a	-0,89**	-0,81**	-0,69*

* - p < 0,05; ** - p < 0,01.

личественных и качественных изменений сердечной мышцы, реализующихся на различных уровнях – от ультраструктурного до органного. Возникновение и прогрессирование гипертрофии сердечной стенки осуществляется через структурную перестройку всех компонентов миокарда, включая кардиомиоциты, интрамуральные коронарные артерии и интерстиций, с нарушением сбалансированного равновесия между ними [65].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что вне зависимости от гемодинамических условий уремия является некоронарогенным фактором, определяющим большой спектр нарушений структуры миокарда у пациентов в терминальной стадии ХПН [12, 13, 17, 18, 60, 61, 68, 69]. Такие нарушения включают: 1) гипертрофию ЛЖ [17, 61, 68]; 2) диффузный реактивный интермиокардиальный фиброз [12, 53, 60]; 3) изменения интрамиокардиальных артерий в виде диффузного кальциноза и фиброза [9, 10, 11, 13].

С другой стороны, гипертрофия миокарда увеличивает потребность миокарда в кислороде. При этом интерстициальный фиброз, обусловленный гипертрофией, нарушает архитектуру капиллярного русла [11, 13, 53]. Кроме того, собственно уремия за счет содержания в сыворотке кардиодепрессивных субстанций отягощает поражение дистального русла коронарных артерий [9, 10, 13, 15, 18]. Все эти факторы приводят к значительным нарушениям метаболизма сердечной мышцы и ярко выраженной дисфункции ЛЖ в целом. Таким образом, развитие ХПН сопровождается поэтапным ремоделированием структуры и функции миокарда.

Анализ особенностей структурных изменений сердца по соотношению индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ (по результатам трансторакальной эхокардиографии) свидетельствует о ремоделировании сердечной камеры по типу развития эксцентрической гипертрофии миокарда на фоне прогрессирующей уремии. То есть у исследуемой категории пациентов в терминальной стадии ХПН гипертрофия миокарда сочетается с дилатацией полости ЛЖ.

Согласно данным, полученным по результатам трехмерной реконструкции ЛЖ, соотношение короткой и длинной полуосей ЛЖ соответствовало геометрической фигуре камеры сердца, приближающейся к сфере. Это можно было оценить и визуально. Вместе с тем форма ЛЖ не соответствовала в полной мере геометрической модели концентрической гипертрофии. Умеренное утолщение сердечной стенки у обследованной группы лиц подтверждает данное заключение. Следует добавить, что распределение толщины по всей стенке было достаточно равномерным.

Можно предположить, что с учетом специфики диализной терапии и разнообразных комбинаций гемодинамической нагрузки изначально концентрическая модель гипертрофии миокарда у пациентов с ХПН трансформируется в эксцентрическую модель с активным (тоногенным) компенсаторным расширением полостей сердца [34]. Другими словами, у пациентов в терминальной стадии ХПН степень патологических изменений в миокарде находится за той чертой, где компенсаторные возможности концентрической ги-

пертрофии уже исчерпаны.

Действительно, если судить об интегральной сократительной способности ЛЖ по фракции изгнания, то можно увидеть ее существенное снижение у обследованных пациентов как по результатам трансторакальной эхокардиографии, так и по трехмерной реконструкции ЛЖ. Однако следует обратить внимание на то, что ФИ ЛЖ, вычисленная по трехмерной реконструкции на основании чреспищеводной эхолокации сердца, ниже аналогичного параметра по результатам трансторакальной эхокардиографии (55 и 40% соответственно). Прежде всего, это связано с тем, что точность вычисления ФИ определяется объемом информации о геометрии полости ЛЖ. ФИ для метода «Teichholz» рассчитывается на основе одномерного режима (М) эхолокации сердца в сечении по короткой оси, поэтому данный метод использует минимальный объем информации об особенностях геометрии полости ЛЖ [5, 44]. Тогда как чреспищеводная эхолокация учитывает конструктивные особенности камеры ЛЖ в двенадцати сечениях по длинной оси сердца и, следовательно, наиболее полно характеризует геометрию ЛЖ [58]. Более того, при проведении чреспищеводной эхокардиографии наблюдается увеличение частоты сердечных сокращений, что сопровождается увеличением конечно-систолического объема ЛЖ при практически неизменном конечно-диастолическом объеме и, как следствие, снижением ФИ [37]. Поскольку метод трехмерной реконструкции наиболее точно отражает конструктивные особенности ЛЖ, то ФИ у исследуемой категории пациентов, вероятно, соответствует уровню 40%. Данный факт также подтверждают и результаты клинического обследования, свидетельствующие о том, что у 55% исследуемых пациентов прогрессирует уремическая кардиомиопатия. Аналогичная информация представлена и в исследованиях зарубежных авторов, где указано, что на фоне уремической кардиомиопатии в терминальной стадии ХПН возможно снижение ФИ до 30–35% с последующим увеличением до 60% на фоне коррекции уремического состояния методом трансплантации почки [20, 28, 45].

Дополнительная информация о нарастании патологических процессов в миокарде была получена путем дифференциальной оценки механической активности миокарда в регионах стенки ЛЖ. Было установлено, что в пределах сечений ЛЖ по длинной и короткой осям происходит увеличение неоднородности движения сегментов по отношению к нормальному ЛЖ. Ранее в наших работах было показано, что уровень механической (функциональной) неоднородности в сердечной стенке является надежной мерой сократительной способности миокарда, причем нарастание патологических изменений в сердечной мышце сопровождается ростом неоднородности [24, 55, 70]. В частности, на это указывает высокая отрицательная корреляция между ФИ и показателем неодинаковости движения регионов (CV CФИ), установленная в данном исследовании.

Дополнительная информация о функциональном состоянии миокарда была получена путем картирования диастолических упругих свойств стенки ЛЖ. За счет использования нового метода нам удалось показать, что эластичность стенки ЛЖ при ХПН падает в среднем в 3–4 раза по сравнению с условно нормальным сердцем.

Кроме того, региональный анализ распределения диастолической жесткости в стенке ЛЖ наглядно показал высокую степень неоднородности распределения ΔH . Данные факты красноречиво говорят не только о нарастании при ХПН диастолической дисфункции ЛЖ, но и о нарушении сократительной функции миокарда в целом.

Можно считать экспериментально доказанным положение, согласно которому сердечная интерстициальная ткань играет важную роль не только в управлении структурой и архитектурой миокарда, но и его механическим поведением [27]. Основу структурных нарушений сердечной мышцы при прогрессировании ХПН составляет диффузный некоронарный интермиокардиальный реактивный фиброз с отложением волокон коллагена [12, 53, 60]. Развитие интерстициального фиброза в классической модели гипертрофии определяется уровнем активности гормонально-гуморальной регуляции и представляет собой ремоделирование коллагенового матрикса сердечной мышцы. При ХПН ведущая роль в развитии фиброза отводится паратиреоидному гормону на фоне вторичного гиперпаратиреоза [14].

Интермиокардиальный фиброз и кальциноз миокардиального матрикса при ХПН можно рассматривать как структурную основу высокой диастолической жесткости миокарда. Между тем нарушение кровоснабжения сердечных клеток за счет отложения коллагена вокруг малых интрамиокардиальных артерий и специфического для уремии структурного изменения дистального русла коронарных артерий оказывает выраженное влияние на электромеханическое и механохимическое сопряжения в кардиомиоцитах [56]. Нарушение этих процессов, в свою очередь, составляет основу функциональной компоненты снижения эластичности миокарда за счет влияния уремии на актин-миозиновое взаимодействие.

Можно предположить, что сложное соотношение структурной и функциональной компонент диастолической упругости миокарда есть причина высокой неоднородности распределения эластичных свойств в стенке ЛЖ при ХПН. Кроме того, можно высказать суждение, что у больных ХПН структурная основа высокой упругости преобладает над функциональной. Об этом косвенно говорит тот факт, что связь между показателем неоднородности упругих свойств (CV ΔH) и ФИ ниже, чем между ФИ и показателем неоднородности движения регионов ЛЖ (CV СФИ).

Итак, у пациентов в терминальной стадии ХПН камера ЛЖ имеет форму, приближенную к сфере, с умеренно гипертрофированной и равномерной по толщине жесткой стенкой. При этом функциональная активность сердечной мышцы высоконеоднородна как по движению, так и по диастолическим упругим свойствам. Другими словами, развитие патологического процесса в сердце вследствие уремии приводит к ремоделированию миокарда, которое проявляется в изменении структуры и функции сердечной ткани. Согласно нашим данным, эти два процесса в сердце больных ХПН тесно связаны между собой. Об этом говорят высокие значения коэффициентов корреляции между всеми параметрами, отражающими особенности структуры и функции ЛЖ. Причем чем в большей

степени выражена функциональная неоднородность миокарда, тем ближе форма ЛЖ к сфере и однородней стенка ЛЖ по толщине.

С точки зрения насосной функции подобная геометрическая трансформация ЛЖ имеет компенсаторное значение. Действительно, одинаковая ударная работа (объем выброшенной крови против периферического давления) в однородном сферическом ЛЖ достигается при меньшем напряжении в стенке, чем в неоднородном эллипсоиде с переменной толщиной [1, 25]. При уремии нагрузка на ЛЖ возрастает, а сократимость миокарда падает. Следовательно, структурная трансформация ЛЖ при ХПН направлена на стабилизацию ударной работы при данном уровне гемодинамической нагрузки и сократительной функции миокарда.

Таким образом, нарастание патологических изменений в миокарде вследствие уремии проявляется в увеличении функциональной неоднородности в стенке ЛЖ, с одной стороны, и изменении структурных особенностей камеры в сторону упрощения конструкции – с другой. Согласно нашим представлениям [23], структурно-функциональное ремоделирование миокарда прямо отражает степень расходования сердцем функционального резерва, то есть его способности поддерживать адекватную насосную функцию при возрастающей нагрузке. Исходя из значения параметров, характеризующих масштаб структурно-функциональных преобразований миокарда при ХПН, следует заключить, что функциональные возможности ЛЖ в значительной мере снижены по сравнению с нормальным сердцем.

Литература

1. Бляхман ФА. Много ли мы знаем о сердце. Природа 1999; 11: 23–30.
2. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В., Бижбов Б.Т. и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ 2000; 4: 20–30.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А. и соавт. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. Кардиология 1997; 2: 76–82.
4. Калчанова С.Г., Шур М.Л., Бляхман Ф.А. и соавт. Способ оценки региональных упругих свойств стенки полого органа. Патент РФ на изобретение № 2217042 (приоритет от 19.02.02).
5. Прог Р.В. Сравнительная оценка эхокардиографических методов определения фракции выброса левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2001/4/prog.htm.
6. Соколов С.Ю., Устюжанин С.С., Калчанова С.Г. и соавт. Программа DICOR для диагностики региональной сократительной способности миокарда (DICOR). Зарегистрированная программа для ЭВМ, РОСПАТЕНТ № 2002610607, Официальный бюллетень российского агентства по патентам и товарным знакам «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем». 2002; 3: 79.
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и соавт. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. Нефрология 2003; 7: 30–35.
8. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993.
9. Amann K, Breitbach M, Ritz E. et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. J Am Soc Nephrol 1998; 6: 1018–1022.
10. Amann K, Buzello M, Simonaviciene A. et al. Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure – a role for erythropoietin? Nephrol Dial Transplant 2000; 7: 964–969.
11. Amann K, Neuss R, Ritz E. et al. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. Am J Hypertens 1995; 4: 409–417.
12. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. Adv Ren Replace Ther 1997; 7: 212–224.

13. Amann K, Ritz E. Microvascular disease – the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 10: 1493–503.
14. Amann K, Ritz E, Wiest G. et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814–1819.
15. Amann K, Rychlik L, Miltenberger-Milteny G. et al. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 2: 78–85.
16. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C. et al. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 11: 2043–2048.
17. Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure-pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002; 7: 62–72.
18. Amann K, Tyralla K, Gross ML. et al. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 7: 13–21.
19. Amann K, Tyralla K, Gross ML. Cardiomyocyte loss in experimental renal failure: prevention by ramipril. *Kidney Int* 2003; 5: 1708–1713.
20. Arce Salinas CA, Bolanos Ulloa F, Delgado Toledano MA, Caballero Hermosillo JA, Alvarez Amador L, Martinez-Reding JO. Changes in the mass and function of the left ventricle after renal transplantation. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61: 527–532.
21. Azbari H, Sideman S. Three – dimensional mapping of acute ischemic regions using MRI: wall thickening versus motion analysis. *The American physiological society* 1990; 3: 268–282.
22. Besker BN, Himmelfarb J, Henrich WL. et al. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 3: 475–486.
23. Blyakhman F, Marchenko E, Kolchanova S, Zinovieva J, Mironkov B, Naidich A, Chestukhin V, Shumakov V. Effect of the myocardium non-uniformity on the heart functional reserve. //Web J, <http://www.ncku.edu.tw/~ICMMB/>; 2003: 6.
24. Blyakhman FA, Mironcov BL, Zinovieva JA. et al. Effect of myocardial revascularization on the heart functional reserve and left ventricle wall non-uniformity. *Proceeding of XV Congress Cardiovascular System Dynamics Society. Japan*: 2002: 60–61.
25. Blyakhman FA, Shklyar TF, Pavlov IA. et al. Why the left ventricle is not a sphere. *J Appl Bionics & Biomech* 2004; 2: 20–25.
26. Bogaert J, Rademakers F. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 610–620.
27. Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 9: 24–32.
28. Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, Barcenas CG, Ferguson JJ, Van Buren CT. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 111: 635–640.
29. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 3: 569–582.
30. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381–1386.
31. Culleton BF, Larson MG, Wilson P.W.F. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 3: 2214–2219.
32. Davis RC, Hobbs F.D.R., Kenkre J.E. et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. *Br Med J* 2002; 325: 1156.
33. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D. et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 563–568.
34. De Francisco AL, Pnera C. Volume control and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Int J Artif Organs* 2004; 2: 83–87.
35. Devereux RV, Simone G, Ganau A, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertension* 1994; 12: 117–127.
36. Dong SJ, Crawley AP, MacGregor JH. et al. Regional left ventricular systolic function in relation to the cavity geometry in patients with chronic right ventricular pressure overload. A three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation* 1995; 5: 2359–2370.
37. Ebring T, Heusch G. Left ventricular asynchrony: an indicator of regional myocardial dysfunction. *Am Heart J* 1990; 120: 1047–1057.
38. Fan D, Soei L, Stubenitsky R. et al. Contribution of asynchrony and non-uniformity to mechanical interaction in normal and stunned myocardium. *Heart and Circulatory Physiology* 1997; 5: 146–154.
39. Goren A, Glaser J, Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol* 1993; 12: 725–728.
40. Haaber AB, Eidemak L, Jensen T. et al. Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 5: 1581–1584.
41. Harnett JD, Parfey PS, Griffiths SM. et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephrol* 1988; 48: 107–115.
42. Hubka M, Lipiecki J, Bolson EL. et al. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular wall thickness: *In vitro* and *in vivo* validation. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 2: 129–135.
43. Hutting J, Kramer W, Schwitler G, Witzemann V. Analysis of left ventricular hypertrophy associated with chronic hemodialysis. A non-invasive follow-up study. *Ibid*: 284–290.
44. Jennesseaux C, Metz D, Maillier B. et al. Estimation of left ventricular volumes and ejection fraction with acoustic quantification in myocardial infarction. Comparison with echocardiographic, angiographic and scintigraphic data. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 843–849.
45. Kobori G, Moroi S, Yoshida H. et al. Marked improvement of cardiac function following renal transplantation: a case report. *Hinyokika Kyo* 2003; 49: 17–19.
46. Kolchanova S.G., Grinko AA, Zinovieva YA. et al. The regional elastic properties analysis of myocardium based on echocardiographic 3-D reconstruction of the left ventricle. *Ultrasound Med Biol* 2004; 3: 311–320.
47. Lipsultz SE, Somers MJ, Lipsitz SR. et al. Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. *Pediatrics* 2003; 7: 79–86.
48. London GM, Fabiani F, Marebais SJ. et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 973–980.
49. Levey AS, Beta JA, Coronado BE. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 3: 853–906.
50. London GM. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *N.D.T.* 2001; 16: 3–6.
51. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. *Cardiac dysfunction in chronic uremia*. Eds. PS. Parfey, J.D. Harnett. Norwell 1992; 8: 117–137.
52. London G, Parfey PS. Cardiac disease in chronic uremia. *Pathogenesis. Adv Renal Replace Ther* 1997; 3: 194–211.
53. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P. et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39–44.
54. McMahon AC, Vescovo G, Dalla Libera L. et al. Contractile dysfunction of isolated ventricular myocytes in experimental uraemia. *Exp Nephrol* 1996; 6: 144–150.
55. Mironcov BL, Zinovieva JA, Kolchanova S.G. et al. Effect of coronary angioplasty on elastic properties of the myocardial wall. *Proceeding of 12th International conference on mechanic in medicine and biology, Lemnos, Greece*: 2001: 111–112.
56. Mundbenke M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Structural analysis of arteriolar and myocardial remodelling in the subendocardial region of patients with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Virchows Arch* 1997; 4: 265–273.
57. Nitta K, Akiba T, Uchida K. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004; 1: 47–52.
58. Nosir YF, Fioretti PM, Vletter WB. et al. Accurate measurement of left ventricular ejection fraction by three-dimensional echocardiography. A comparison with radionuclide angiography. *Circulation* 1996; 94: 460–466.
59. Parfey PS, Harnett JD. Left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Seminar Dialysis* 1992; 5: 34.
60. Rambausek M, Amann K, Mall G. et al. Structural causes of cardiac dysfunction in uremia. *Ren Fail* 1993; 3: 421–428.
61. Scharer K, Schmidt KG, Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 11: 951–965.
62. Silber JS, Barre PE. et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286–290.
63. Silberberg JS, Rabal DP, Patton R. et al. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–224.
64. Swingen CM, Seethamraju RT, Jerosch-Herold M. Feedback-assisted three-dimensional reconstruction of the left ventricle with MRI

J Magn Reson Imaging 2003; 5: 528–537.

65. *Suyngbedauw B.* Remodelling of the heart in response to chronic mechanical overload. *Europ Heart J* 1989; 10: 935–943.

66. *Tešar V.* Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure. *Vnitr Lek* 2003; 5: 383–387.

67. *Thuraisingham R.C., Tucker B., Lipkin G.W.* et al. Left ventricular hypertrophy in early renal failure. *Neprol Doal Transplant* 1994; 7: 859–860.

68. *Tyralla K., Amann K.* Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003; 5: 84: 80–83.

69. *Weisensee D., Low-Friedrich I., Rieble M.* et al. *In vitro* approach to uremic cardiomyopathy. 1993; 3: 392–400.

70. *Zinovieva J.A., Mironcov B.L., Tunaeva I.Yu.* et al. The myocardium remodeling and functional reserve of the heart. International Symposium on CardioVascular Remodeling and Function. Japan: 2002: 48.

Участие гормонов щитовидной железы в механизме поддержания гомеостаза натрия

Т.А. Ханаян, А.Я. Тернер

**Новосибирский государственный педагогический университет;
ГУ НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск**

Participation of thyroid hormones in the mechanism of maintenance of sodium homeostasis

T.A. Khanagyan, A.Y. Terner

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, почки, натрий, калий, диурез, натриурез.

Установлено, что у гипертиреоидных крыс достоверно снижался уровень базального диуреза и натриуреза, а у гипотиреоидных животных, наоборот, происходило возрастание этих показателей. Снижение спонтанного диуреза у гипертиреоидных животных происходило за счет усиления реабсорбции жидкости в почечных канальцах, тогда как у гипотиреоидных – за счет значительного ее угнетения. Отмечалось и некоторое снижение базальной экскреции калия у гипертиреоидных крыс. После острой солевой нагрузки 2% хлоридом натрия (5% от массы тела) у гипотиреоидных животных наблюдалась повышенная экскреция натрия и калия, главным образом в первый час наблюдения. У гипертиреоидных животных, напротив, происходило снижение экскреции натрия. Показано, что функциональное состояние щитовидной железы достоверно влияет на содержание ионов в тканях.

It is found that the basal levels of diuresis and natriuresis are decreased in hyperthyroid rats and alternatively increased in hypothyroid ones. Spontaneous diuresis decreased in hyperthyroid animals due to an increase in reabsorption of sodium and water in renal tubules while the reabsorption was significantly decreased in hypothyroid rats. These animals also demonstrated a suppression of potassium excretion. Acute sodium load with 2% NaCl solution (5% of body mass) stimulated excretion of sodium and potassium in hyperthyroid rats especially during the 1st hour after the load. In hypothyroid rats the acute sodium load lead to a decrease in sodium excretion. It is also found that condition of thyroid glands significantly affects the concentration of ions in tissues.

На сегодняшний день известно, что в поддержании натриевого гомеостаза участвует целый ансамбль гормонов [7, 8, 16]. Между тем до сих пор остается спорным вопрос о том, какая роль в этом принадлежит гормонам щитовидной железы.

Установлено, что они стимулируют рост и развитие почки [15, 25, 28]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к уменьшению почечного плазмотока и СКФ как у крыс [25, 29], так и у больных с явным и клиническим гипотиреозом [33]. У больных с гипертиреозом выявля-

Адреса для переписки: 630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, д. 28. Новосибирский государственный педагогический университет; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4. ГУ НИИ физиологии СО РАМН
E-mail: sbteklina@mail.ru