

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ РЕГРЕССА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.С. Першина, Т.Г. Старченко, С.Н. Коваль

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ремоделирование, гипертрофия левого желудочка, антигипертензивная терапия.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое уже много десятилетий остается крайне актуальной медико-социальной проблемой. Это связано с большой распространенностью патологии и высоким риском развития у таких больных фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Особенно неблагоприятно в прогностическом плане сочетание ГБ с метаболическими нарушениями и прежде всего с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Важнейшим этапом в развитии и прогрессировании ГБ является так называемое ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучаемой проблеме, многие вопросы, касающиеся механизмов этого процесса, этапов эволюции ремоделирования, остаются открытыми. Недостаточно изучен также вклад частых ассоциированных состояний, таких, как СД 2 типа, в развитие процессов ремоделирования сердца и сосудов, хотя известно, что нарушение углеводного обмена способствует структурно-функциональным изменениям кардиоваскулярной системы [4, 9, 10]. Возможно, это может быть результатом инсулинорезистентности и воздействия гиперинсулинемии на пролиферативные процессы сердечной мышцы, то есть развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [7].

ГЛЖ относят к модифицируемым состояниям, в связи с чем ее обратное развитие на фоне адекватной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Однако, влияние различных классов и комбинаций антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ при ГБ в сочетании с СД 2 типа изучено недостаточно.

Результаты крупномасштабных исследований (ASCOT, LIFE) доказали кардиопротекторную направленность ряда антигипертензивных препаратов

у больных ГБ. [12]. Наряду с этим литературные данные, посвященные изучению влияния различных групп антигипертензивных препаратов на структурно-функциональные показатели сердца, существенно отличаются, что может быть обусловлено не только особенностями исследуемых антигипертензивных препаратов и продолжительностью лечения, но и отличиями в распределении обследуемых групп больных по типу ремоделирования, наличия и степени ГЛЖ [3]. Не установлены преимущества отдельных антигипертензивных препаратов на процессы обратного развития ремоделирования сердца при ГБ с СД. Кроме того, остается весьма актуальным вопрос о возможности достижения регресса ГЛЖ в процессе медикаментозного лечения у этой категории пациентов.

Малочисленны также исследования, посвященные возможности трансформации различных видов ремоделирования сердца в динамике разных вариантов антигипертензивной терапии.

Цель исследования — изучить структурно-функциональные параметры миокарда левого желудочка у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа и их динамику под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях специализированного отделения гипертоний и заболеваний почек ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» обследовано 45 больных ГБ с СД 2 типа и 40 пациентов с ГБ без нарушений углеводного обмена. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Средний возраст больных ГБ с СД 2 типа составил $(62 \pm 3,2)$ года, при ГБ без СД 2 типа — (59 ± 4) года. Всем пациентам проводили стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие подтвердить диагноз ГБ и СД 2 типа.

Структурно-функціональні параметри серця определяли методом эхокардиографии в В- и М-режимах по стандартной методике. При этом узнавали конечнодиастолический размер (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗС). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) вычисляли по следующей формуле: $ИОТС = (ТМЖП + ТЗС) / КДР$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы ремоделирования сердца: нормальная геометрия — НГ (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС менее 0,45); концентрическое ремоделирование — КР (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС более 0,45); концентрическая гипертрофия КГ; (ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС более 0,45); эксцентрическая гипертрофия ЭГ; (ИММЛЖ больше нормы, а ИОТС менее 0,45).

О диастолической функции судили по величине трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), отношение Е/А и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT).

Эхографическое обследование выполняли изначально и через 18 мес лечения. В качестве комбинированной антигипертензивной терапии использовали сочетание ингибитора АПФ периндоприла и высокоселективного β -адреноблокатора с NO-активностью небиволола. Такой выбор основан на способности периндоприла снижать активность ренин-ангиотензиновой системы, уменьшать синтез факторов роста, улучшать чувствительность периферических тканей к действию инсулина [14]. Назначение небиволола в комбинации с периндоприлом обусловлено его антиремоделлирующими эффектами за счет способности модулировать синтез NO в эндотелии сосудов, тормозить агрегацию тромбоцитов, повышать чувствительность клеток к инсулину и предупреждать проли-

ферацию сосудистых гладкомышечных клеток [1, 2, 5]. В качестве гиполипидемической терапии был назначен аторвастатин («Аторис») 10 мг 1 раз/сут. В качестве антидиабетической терапии выбран «Диабетон-MR» 1—2 таблетки в сутки или «Сиофор» по 500—850 мг в сутки. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования позволил установить, что у пациентов с ГБ и СД в отличие от больных ГБ без нарушений углеводного обмена достоверно чаще и более выражено развивается ГЛЖ. Так, ГЛЖ при ГБ в сочетании с СД 2 типа регистрировали у 41 больного (91,11 %), при ГБ без СД 2 типа ГЛЖ встречалась у 32 (80 %) пациентов ($p > 0,05$). При этом ММЛЖ в случае СД 2 типа составила ($273,2 \pm 7,83$) г, в группе больных с нормальным углеводным обменом — ($243,2 \pm 7,63$) г ($p < 0,01$), а ИММЛЖ — соответственно ($162 \pm 4,1$) и ($139 \pm 4,9$) г/м² ($p < 0,01$). При ГБ в сочетании с СД 2 типа наблюдались наибольшие показатели толщины ТМЖП ($1,2 \pm 0,23$) см и ТЗСЛЖ ($1,23 \pm 0,15$) см в сравнении с группой больных ГБ и нормальным углеводным обменом: ТМЖП ($1,12 \pm 0,16$) см и ТЗСЛЖ ($1,1 \pm 0,21$) см. При этом фракция выброса, характеризующая сократительную способность сердца, существенно не отличалась в группах ($p > 0,05$).

На фоне комбинированной антигипертензивной терапии отмечается достижение целевых уровней АД у 68,18 % больных ГБ с СД 2 типа и у 75 % пациентов с ГБ без СД 2 типа ($p > 0,05$).

Анализ влияния комбинированной терапии периндоприлом и небивололом на структурные показатели сердца достоверного снижения толщины стенок ЛЖ при ГБ с СД 2 типа не выявил (таблица). В случае ГБ с нормальным углеводным обменом отмечено достоверное уменьшение этих показателей. Соответственно ММЛЖ и ИММЛЖ у больных ГБ с СД 2 типа достоверно не изменилась, в то время как при ГБ с нормальным углеводным обменом назначенная терапия позволила достичь достоверного уменьшения этих показателей.

Таблица. Динамика структурно-функциональных параметров сердца по данным эхокардиографии у обследованных больных (M \pm m)

| Показатель | СД + ГБ (n = 45) | | ГБ (n = 40) | |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ММЛЖ, г | 273 \pm 7,83 | 251 \pm 4,12 | 243,2 \pm 7,63 | 209 \pm 5,61* |
| ИММЛЖ, г/м ² | 162 \pm 4,1 | 142 \pm 3,2 | 139 \pm 4,9 | 110 \pm 2,05* |
| ТМЖП, см | 1,2 \pm 0,23 | 1,13 \pm 0,18 | 1,12 \pm 0,16 | 1,02 \pm 0,59* |
| ТЗСЛЖ, см | 1,23 \pm 0,15 | 1,14 \pm 0,15 | 1,1 \pm 0,21 | 1,03 \pm 0,16* |
| DcT | 266 \pm 13 | 236 \pm 6* | 251 \pm 7 | 211 \pm 13* |
| Е/А | 0,81 \pm 0,07 | 1,09 \pm 0,05* | 1,08 \pm 0,07 | 1,39 \pm 0,04* |

Примечание. * $p < 0,05$ — различия достоверны в сравнении с периодом до лечения.

Положительная динамика структурных показателей сердца на фоне эффективной комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ с β -адреноблокаторами, возможно, обусловлена органопротекторными свойствами периндоприла за счет значительного снижения гемодинамической нагрузки, подавления активности плазменной и тканевой ренин-ангиотензиновой системы и способностью небиволола устранять внутриклеточные нарушения за счет улучшения трансмембранных потоков, что способствует регрессу структурно-функциональных нарушений [11, 14].

При анализе типов ремоделирования установлены достоверные различия между пациентами ГБ с СД 2 типа и ГБ без СД. Так, при ГБ с СД 2 типа КГЛЖ обнаружена в 20 случаях (42,2 %), ЭГЛЖ — в 21 (48,92 %), КРЛЖ — в 4 (8,88 %), нормальной геометрии ЛЖ не было. В группе больных ГБ без нарушений углеводного обмена нормальную геометрию ЛЖ имели 7 пациентов (17,5 %) ($p < 0,05$), КГЛЖ выявлена у 15 больных (37,5 %) ($p < 0,05$), ЭГЛЖ — у 12 (30 %) ($p < 0,05$), КРЛЖ — у 6 (15 %) ($p < 0,05$).

К концу курса лечения больных в группе ГБ с СД 2 типа с нормальной формой ЛЖ было 2 (4,44 %), количество пациентов с КРЛЖ увеличилось до 17,7 %, с КГЛЖ — уменьшилось до 40 %, с ЭГЛЖ — до 37,86 %. В динамике лечения среди больных ГБ с нормальным углеводным обменом количество пациентов с НГЛЖ увеличилось до 45 %, в 32,5 % случаях установлено КРЛЖ, а частота ЭГЛЖ и КГЛЖ уменьшилась соответственно до 12,5 и 10 %.

Особенно важным является установленное в динамике лечения снижение частоты гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ при ГБ с нормальным углеводным обменом, которые рассматривают как наиболее неблагоприятные типы сердечной геометрии с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 8]. В группе больных ГБ с СД 2 типа достоверного изменения вариантов ремоделирования не было.

Нарушение диастолической функции ЛЖ встречалось значительно чаще при ГБ с СД 2 типа, чем при ГБ с нормальным углеводным обменом: соответственно 81,25 и 38,3 %, $p < 0,01$. Средние значения Е/А в группе больных ГБ с СД 2 типа составили $0,84 \pm 0,07$, а без СД — $1,09 \pm 0,06$, $p < 0,01$. ДсТ при ГБ с сопутствующим СД 2 типа было достоверно большим в сравнении с показателем больных ГБ без СД — (276 ± 13) и (249 ± 18) мс соответственно, $p < 0,01$. У больных обеих групп выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями ДсТ и ТЗСАЖ. Так, в случае сочетания ГБ и СД 2 типа коэффициент корреляции составил $r = + 0,39$, $p < 0,05$, а в группе ГБ без СД — $r = + 0,52$, $p < 0,05$. На фоне назначенной антигипертензивной терапии процессы регресса ГЛЖ

или торможение его дальнейшего ремоделирования сопровождались улучшением функциональных характеристик сердца. Так, у больных ГБ как с СД, так и без него улучшились показатели диастолической функции сердца, что проявилось в достоверном увеличении Е/А и уменьшении ДсТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в динамике лечения выраженность патологических изменений, характеризующих гипертрофию и ремоделирование миокарда претерпевают изменения, различающиеся у больных ГБ в зависимости от нарушений углеводного обмена. Так, достоверное достижение регресса ГЛЖ на фоне комбинации современного ингибитора АПФ периндоприла и высокоселективного бета-блокатора с НО-активностью небиволола обнаружено только у больных ГБ без СД.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что проблема регресса ГЛЖ у больных ГБ с СД 2 типа является чрезвычайно сложной. Даже при адекватном снижении уровня АД обратного развития ГЛЖ не всегда удается достичь, что свидетельствует о вовлечении в процессы ремоделирования сердца и других механизмов, степень и участие которых до конца еще не определены.

ВЫВОДЫ

У больных ГБ в сочетании с СД 2 типа статистически достоверно чаще встречается развитие гипертрофических типов ремоделирования сердца и проявления диастолической дисфункции левого желудочка в сравнении с больными ГБ с нормальным углеводным обменом.

Установлено, что в динамике комбинированной терапии периндоприлом с небивололом при ГБ без СД 2 типа наблюдается достоверное уменьшение гипертрофических типов ремоделирования сердца, в то время как при ГБ с СД 2 типа частота развития патологических типов геометрии сердца достоверно не изменилась.

Комбинация периндоприла и небиволола улучшает показатели диастолической функции ЛЖ у больных ГБ независимо от того, есть или нет СД 2 типа.

Результаты исследований указывают на то, что проблема регресса ГЛЖ у больных ГБ с СД 2 типа является чрезвычайно сложной. Даже в случае адекватного снижения уровня АД обратного развития ГЛЖ не всегда удается достичь, что свидетельствует о вовлечении в процессы ремоделирования сердца и других механизмов, степень и участие которых до конца еще не определены. В связи с этим перспективным направлением в изучении механизмов ремоделирования сердца является определение роли отдельных факторов роста, в частности трансформирующего фактора роста β_1 , известного своими профиброгенными свойствами, что позволит расширить представления о патогенетических механизмах развития ГЛЖ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахмедова О.О., Маколкин В.И., Петрий В.В. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией // Кардиология.— 2003.— № 2.— С. 40—43.
2. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин Ю.В. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов моноприла и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн.— 2003.— № 2.— С. 43—47.
3. Бришов А.Н., Уметов М.А. Артериальная гипертония при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии // РМЖ.— 2005.— № 26.— С. 1713—1720.
4. Вернигороский В.С., Маньковский Б.М., Вернигороська М.В., Сигорова Н.Ю. Аналіз ремоделювання лівого шлуночка у хворих з цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 4.— С. 59—61.
5. Кириченко А.А., Миронова Е.В. Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола // Кардиология.— 2002.— № 12.— С. 35—37.
6. Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В. и др. Варианты ремоделирования сердца при гипертонической болезни — распространенность и детерминанты // Терап. архив.— 2005.— № 9.— С. 8—16.
7. Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Укр. тер. журн.— 2005.— № 3.— С. 62—66.
8. Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка // Кардиология.— 2003.— № 43 (11)— С. 98—101.
9. Целуйко В.Й., Рагченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом X // Укр. кардиол. журн.— 2004.— № 3.— С. 30—34.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Media medica.— 2004.— № 2.— С. 70—74.
11. Чихлугзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертонией // Consilium medicum.— 2004.— № 2.— С. 39—41.
12. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet.— 2002.— Vol. 359.— P. 995—1003.
13. Devereux R.B., Roman M.J. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, Patterns and consequens // Hypertens. Res.— 1999.— N 22.— P. 1—9.
14. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic Review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // Ann. Intern. Med.— 2008.— N 1.— P. 16—29.

ГІПЕРТРОФІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І МОЖЛИВОСТІ ЇЇ РЕГРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

К.С. Першина, Т.Г. Старченко, С.М. Коваль

Представлено результати вивчення особливостей структурно-функціональних змін лівого шлуночка серця у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу порівняно з пацієнтами із гіпертонічною хворобою та нормальним вуглеводним обміном. Простежено динаміку показників, що відображають структуру та функцію міокарда на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії. Доведено, що запропонована терапія сприяє поліпшенню діастолічної функції міокарда незалежно від того, є у пацієнта цукровий діабет 2 типу чи немає.

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AND POSSIBILITIES OF ITS REGRESSION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

K.S. Pershyna, T.G. Starchenko, S.M. Koval

The paper presents results of the study of peculiarities of the left ventricular structural and functional alterations in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus in comparison with the patients with essential hypertension and normal carbohydrate metabolism. The dynamic of the indices reflecting myocardium structure and function against the background of the combined antihypertensive therapy has been followed up. It has been proved, that the offered therapy promoted the improvement of myocardial diastolic function irrespectively of presence or absence of type 2 diabetes mellitus.