

УДК 616.379-008.64-06 + 616.61-085 + 616.12-008-085

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

В.П. Денисенко, В.В. Мазій

ДУ «Інститут терапії імені А.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: гемодинаміка, діабетична нефропатія, ремоделювання серця.

На сьогодні тривалість життя хворих на цукровий діабет (ЦД) зросла у кілька разів. Смертність від гострих ускладнень ЦД, таких, як діабетичні коми, не перевищує 1%. Та водночас зі збільшенням тривалості життя хворих на діабет з'явилася нова проблема — судинні ускладнення. Формування діабетичної нефропатії (ДН) призводить до ішемії нирок, активації пресорних компонентів ренін-ангіотензинової системи і, як наслідок, прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) з ремоделюванням усієї судинної системи організму [1, 2, 3]. Крім того, на тлі порушень ліпідного обміну, ініціюються процеси атерогенезу, що призводять до формування ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності [3, 4]. В літературі комплекс змін анатомії та функції міокарда на тлі цукрового діабету вже дістав назву «діабетичне серце». Клінічні вияви ДН розпочинаються з формування систолодіастолічної гіпертензії та ураження нефронів — простежуються мікроальбумінурія, яка швидко переростає в протеїнурію. В подальшому з'являються ознаки ниркової недостатності (зменшення клубочкової фільтрації, зростання вмісту сечовини та креатиніну крові, гіперкаліємія). У зв'язку з цим запобігання розвитку ДН або принаймні сповільнення патологічного процесу є вкрай актуальним соціальним питанням і одним із ключових напрямків досліджень у клініці внутрішніх хвороб і нефрології зокрема. Завдання медикаментозного лікування нефрогенної гіпертензії полягають не лише у зменшенні системного артеріального тиску, а й у забезпеченні адекватного кровотоку в головних органах-мішенях [5, 6]. З препаратів вибору для лікування АГ перше місце посідають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи кальцію (АК) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), доведена нефропротекторна дія яких є максимальною серед усіх існуючих препаратів.

Мета дослідження — визначення анатомічних змін серця у хворих на прогресуючу ДН, принципів і типів порушення кардіальної гемодинаміки у

цієї категорії хворих у міру прогресування основного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 360 хворих на ЦД з ДН I—V стадій за класифікацією С.Е. Mogensen (1983), середній вік хворих становив ($53,4 \pm 6,1$) року. Група порівняння — 80 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II—III ст. відповідного віку, група контролю — 20 практично здорових осіб віком ($26,2 \pm 3,4$) року.

Серцеву гемодинаміку вивчали методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за Teicholz L. et al. (1972) та синхронним записом ЕКГ. Оцінювали такі показники: кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний об'єми лівого шлуночка (КСО), індекс маси міокарда (ІММ), фракцію викиду (ФВ), кінцево-систолічний (ЛПС) та кінцеводіастолічний (ЛПД) розміри лівого передсердя, індекс жорсткості міокарда лівого шлуночка (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка.

Для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка в усіх хворих вивчено трансмітральний кровотік методом імпульсної доплерехокардіографії за стандартною методикою. Визначали такі показники: відношення V_e/V_a (V_e — максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а V_a — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення), час уповільнення періоду раннього наповнення (T(упов.)e), час ізоволемічного розслаблення (IVRT) та кінцеводіастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ).

Терапію проводили з використанням іАПФ (лізиноприл, периндоприл) та АРА II (лозартан). Лізиноприл у дозі 20 мг на добу призначили 56 хворим (36 пацієнтів із ДН I—II ст., 20 — з АГ), периндоприл у дозі 8 мг на добу — 64 пацієнтам (44 — із ДН I—II ст., 20 — з АГ), лозартан 50—100 мг на добу — 62 пацієнтам (42 — із ДН I—II ст. та 20 — із АГ). Комбіновану терапію (лізиноприл або периндоприл та лозартан) одержували 66 хворих (46 — із ДН II—IV ст. та 20 — із АГ). За хворими спостерігали протягом 1 року.

Отримані результати оброблялися методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних статистичних програм Excel та Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз стану кардіальної гемодинаміки до лікування засвідчив, що у хворих із ДН уже на початкових етапах визначається підвищення ІЖМ, на що вказує достовірно більша величина ІЖМ порівняно з групою пацієнтів із гіпертонічною хворобою (на 5,1%) та з контрольними значеннями (на 20,6%). Наступною в часі зміною стану кардіальної гемодинаміки є істотне порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) саме за рахунок підвищення ІЖМ (табл. 1). На цю закономірність указує характер змін профілю трансмітрального кровотоку. Так, при ДН визначається: вірогідно менше значення співвідношення $V_e:V_a$ ($0,919 \pm 0,059$ ум. од., проти $1,193 \pm 0,052$) та $1,477 \pm 0,058$ ум. од., відповідно у хворих на АГ та в контрольній групі); значно більша тривалість часу сповільнення ранньодіастолічного потоку ($0,205 \pm 0,007$ мс, проти $0,175 \pm 0,008$) та $0,139 \pm 0,006$ мс, відповідно) та періоду ізовольмічного розслаблення ($0,109 \pm 0,005$ мс, проти $0,093 \pm 0,004$) та $0,074 \pm 0,002$ мс відповідно). Дослідження також показало, що у пацієнтів із ДН є значиме підвищення: кінцеводіастолічного тиску ЛШ — на 11,0%, відносно значень при АГ, та на 37,2% порівняно з контрольними значеннями ($P < 0,001$), а також тиску наповнення ЛШ — на 16,1% порівняно з показниками в першій групі та на 47,7% — порівняно з контрольними.

На цьому тлі вже на ранніх стадіях діабетичної нефропатії (ДН I-II ст), зокрема і в пацієнтів без

артеріальної гіпертензії формується гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, яка швидко прогресує у разі гіпертензії.

Починаючи з III ст. ДН визначається прогресуюча дилатація лівих відділів серця. Так, КДО ЛШ у хворих цієї групи становить $143,6 \pm 3,31$ мл порівняно з $126,865 \pm 3,426$ мл у групі контролю ($P < 0,05$). Величина КСО ЛШ пацієнтів із ДН групи є найбільшою ($73,981 \pm 5,626$) мл серед обстежених хворих ($57,471 \pm 5,978$) мл та $42,641 \pm 2,655$ мл, відповідно при гіпертонічній хворобі та в контролі ($P < 0,01$). Такий статистичний розподіл характерний і для розміру ЛПд ($3,509 \pm 0,044$) см проти $3,334 \pm 0,085$) та $2,774 \pm 0,097$) см відповідно).

На такому тлі у хворих із ДН порушується систолічна функція ЛШ. Так, у цій групі фракція викиду ЛШ на 27,0% нижча порівняно з контролем та на 16,6% менша відносно хворих з гіпертонічною хворобою ($P < 0,001$).

Аналіз підгруп пацієнтів із ДН засвідчує прогресуюче збільшення КДО і КСО та зменшення ФВ, залежне від стадії нефропатії та часу існування захворювання.

Аналіз також продемонстрував, що пацієнти з ДН та гіпертензією вірогідно не відрізняються від хворих на АГ за ІММ ($157,5 \pm 35,5$) ум.од. проти $176,7 \pm 27,2$) ум. од. відповідно), але мають достовірно нижчу діастолічну товщину міжшлунокової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ).

За результатами нашого дослідження, у хворих із ДН та помірною АГ на тлі лікування інгібіторами АПФ периндоприлом чи лізиноприлом і блокатором рецепторів до ангіотензину лозартаном як у монотерапії, так і в комбінації препаратів за потреби частота досягнення цільового АТ через 1 рік

Таблиця 1. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки при ГХ і ДН (М \pm m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 80)	Діабетична нефропатія (n = 360)	$P_{2:3:4}$
КДО, мл	126,865 \pm 3,426	137,416 \pm 5,037	143,600 \pm 3,310	< 0,05
КСО, мл	42,641 \pm 2,655	57,471 \pm 5,978	73,981 \pm 5,626	< 0,01
МШП, см	0,87 \pm 0,03	1,21 \pm 0,02	1,14 \pm 0,01	< 0,001
ЗСЛШ, см	0,88 \pm 0,02	1,18 \pm 0,01	1,13 \pm 0,05	< 0,001
ІММ, ум.од.	94,44 \pm 11,6	176,7 \pm 27,2	157,5 \pm 35,5	< 0,02
КДТ, мм рт. ст.	8,628 \pm 0,257	10,659 \pm 0,487	11,831 \pm 0,619	< 0,001
ФВ, %	66,389 \pm 1,736	58,137 \pm 2,109	48,481 \pm 2,529	< 0,001
ІЖМ, ум. од.	6,8 \pm 0,3	7,8 \pm 0,1	8,2 \pm 0,2	< 0,05
ЛПс, см	3,771 \pm 0,088	4,098 \pm 0,068	4,102 \pm 0,046	< 0,05
ЛПд, см	2,774 \pm 0,097	3,334 \pm 0,085	3,509 \pm 0,044	< 0,01
ТНЛШ, мм рт. ст.	12,154 \pm 0,451	15,461 \pm 0,790	17,954 \pm 0,348	< 0,01
ПШ, см	2,103 \pm 0,067	2,428 \pm 0,074	2,656 \pm 0,113	< 0,01
$V_e:V_a$, ум. од.	1,477 \pm 0,058	1,193 \pm 0,052	0,919 \pm 0,059	< 0,001
T(упов.)е, мс	0,139 \pm 0,006	0,175 \pm 0,008	0,205 \pm 0,007	< 0,01
IVRT, мс	0,074 \pm 0,002	0,093 \pm 0,004	0,109 \pm 0,005	< 0,001

лікування периндоприлом становила 76%, через 1 рік лікування лозартаном — 78%. Та слід зауважити, що значній частині хворих (36%) призначали комбіновану терапію, що дало змогу підвищити ефективність лікування до 88%.

Аналіз одержаних даних щодо впливу на кардіокінетику не засвідчив істотних відмінностей у випадках призначення лізиноприлу чи периндоприлу, тому в подальшому аналізували єдину групу пацієнтів, які одержували іАПФ.

Виявлено значний кардіопротекторний ефект терапії протягом 1 року спостереження за хворими (табл. 2). З наведених матеріалів випливає, що препарати здатні викликати регресію ГЛШ. Про це свідчить вірогідне зниження ІММ та істотне зменшення товщини міокарда ЛШ. Окрім того, виходячи з параметрів трансмітрального кровотоку в більшості пацієнтів (48%) спостерігається нормалізація діастолічної функції міокарда. Так, в обстежених хворих вірогідно збільшується співвідношення $V_e:V_a$, значно скорочується тривалість часу зменшення ранньодіастолічного потоку та періоду ізоволемічного розслаблення. Дослідження засвідчило також суттєве зниження кінцеводіастолічного тиску ЛШ — на 9—10,0%, а також тиску наповнення ЛШ — на 14—15%. Слід зазначити, що аналогічна терапія у хворих на АГ дає більше виражений результат, як за гіпотензивною дією ($P < 0,05$), так і за впливом на кардіокінетику, особливо на ІММ та трансмітральний кровотік, але різниця в останньому випадку була невірогідною.

Особливий інтерес викликає ІЖМ, який у цієї категорії хворих не змінювався, що свідчить про його незалежність від активності ренін-ангіотензинової системи на відміну від інших вивчених показників.

У разі комбінування препаратів іАПФ та АРА II вірогідної різниці протягом року за впливом на кардіальну гемодинаміку порівняно з монотерапією не виявлено, але простежувалася чітка тенденція до подальшого зменшення ІММ та виявів діастолічної дисфункції ЛШ. На нашу думку, одного року спостереження для констатації вірогідної різниці впливу комбінації препаратів на кардіальну гемодинаміку недостатньо, потрібні подальші спостереження.

Таким чином, для пацієнтів із ДН характерні: підвищення жорсткості міокарда без зв'язку з гіпертрофією стінок ЛШ і подальшим розвитком фіброзу міокарда, суттєва діастолічна дисфункція міокарда, подальший розвиток гіпертрофії ЛШ та ранній розвиток дилатації порожнин серця і зниження його інотропної функції.

Препарати, що діють на вияви ДН через модифікацію стану ренін-ангіотензинової системи (іАПФ та АРА II), протягом року сприяють оптимізації анатомії міокарда та поліпшенню стану кардіальної кінетики. Рівень ефективності вивчених лікарських засобів був приблизно однаковим. Комбінована терапія, судячи з річної тенденції, є перспективнішою від монотерапії, але ефективність такого лікування потребує подальшого вивчення. Не під-

Таблиця 2. Параметри гемодинаміки у хворих із ДН у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n = 360)	У динаміці лікування іАПФ протягом року (n = 76)	У динаміці лікування лозартаном протягом року (n = 42)
КДО, мл	143,600 ± 3,310	140,342 ± 2,089	141,328 ± 3,335
КСО, мл	73,981 ± 5,626	71,236 ± 4,247	70,124 ± 4,154
МШП, см	1,14 ± 0,01	1,09 ± 0,02	1,04 ± 0,02
ЗСЛШ, см	1,13 ± 0,05	1,12 ± 0,04	1,10 ± 0,03
ІММ, ум.од.	157,5 ± 35,5	128,2 ± 32,2*	124,6 ± 18,8*
КДТ, мм рт. ст.	11,831 ± 0,619	10,734 ± 0,534	10,348 ± 0,633
ФВ, %	48,481 ± 2,529	49,523 ± 3,347	50,142 ± 4,243
ІЖМ, ум. од.	8,432 ± 0,2	8,576 ± 0,3	8,498 ± 0,3
ЛПс, см	4,100 ± 0,024	4,001 ± 0,036	4,003 ± 0,121
ЛПд, см	3,401 ± 0,036	3,535 ± 0,055	3,434 ± 0,054
ТНЛШ, мм рт. ст.	17,954 ± 0,348	16,666 ± 0,534	15,247 ± 0,321*
ПШ, см	2,656 ± 0,113	2,632 ± 0,118	2,556 ± 0,154
$V_e:V_a$, ум. од.	0,919 ± 0,059	1,123 ± 0,036*	1,193 ± 0,052*
T(упов.)е, мс	0,205 ± 0,007	0,175 ± 0,008*	0,171 ± 0,007*
IVRT, мс	0,109 ± 0,005	0,093 ± 0,004	0,092 ± 0,006

Примітка. * Показники вірогідні порівняно з початковими даними.

давався медикаментозній корекції ІЖМ, що вказує на незалежність цього параметра від стану ренін-ангіотензинової системи, а, найвірогідніше, зумовленого процесом накопичення глікопротеїнових комплексів в позаклітинному матриксі міокарда.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет вже на початкових стадіях ДН збільшується жорсткість міокарда, що, найвірогідніше, зумовлено дією глікопротеїнових комплексів, та формується гіпертрофія лівого шлуночка (зокрема в пацієнтів без артеріальної гіпертензії).

2. ІЖМ не змінюється в динаміці тривалої терапії, що свідчить про формування жорсткості міо-

кардального каркаса без участі ренін-ангіотензинової системи.

3. «Діабетичне серце» передусім характеризується діастолічною дисфункцією міокарда. Ці зміни відбуваються у зв'язку із проліферативними процесами та фіброзом міокарда.

4. У хворих на цукровий діабет, починаючи з ДН III стадії спостерігається порушення систолічної функції серця, що в подальшому призводить до формування серцевої недостатності.

5. Інгібітори АПФ та антагоністи ренінових рецепторів як у монотерапії так і в разі поєднаного призначення позитивно діють на структуральні зміни міокарда, захищаючи його від подальшого ремоделювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М.И. Диабетология.— М.: Медицина, 2000.— 512 с.

2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.— К.: Здоров'я, 2002.— 320 с.

3. Иванов Д.Д. Гіперактивність симпатичної системи як фактор ризику хронічної ниркової недостатності: 36. наук. праць «Актуальні проблеми нефрології» / І національний з'їзд нефрологів України.— К., 2001.— С. 220—226.

4. Иванов Д.Д. Диабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // Ліки України.— 2002.— № 6 (59).— С. 6—8.

5. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн.— 1997.— № 7.— С. 32—34.

6. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.— К., 2001.— 54 с.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

В.П. Денисенко, В.В. Мазий

Обследовано 20 здоровых лиц, 80 больных гипертонической болезнью и 360 пациентов с диабетической нефропатией. У всех изучена кардиальная гемодинамика. Анализ полученных результатов показал, что у больных с диабетической нефропатией уже на начальных этапах повышается уровень жесткости миокарда и развивается гипертрофия левого желудочка сердца. На этом фоне достаточно быстро формируются нарушения диастолической и систолической функций сердца. иАПФ и АРА II положительно действуют на процессы ремоделирования сердца.

PECULIARITIES OF THE HEART REMODELING IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

V.P. Denisenko, V.V. Maziy

The study has been held on 20 healthy subjects, 80 patients with essential hypertension and 360 patients with diabetic nephropathy. Cardiac hemodynamics was investigated in all patients. The analysis of the received results showed that myocardial stiffness degree increased and the left ventricular hypertrophy developed in patients with diabetic nephropathy as early as on the initial stages of the disease. The cardiac diastolic and systolic dysfunction develops sufficiently quickly against this background. Preparations of the ACE inhibitors and ARA II groups positively effect on the heart remodeling process.