

Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при артериальной гипертензии: возможности коррекции

И.П.Татарченко, Н.В.Позднякова, О.И.Морозова, К.В.Соловьева
ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают важное место в структуре заболеваемости и основных причинах смертности населения. Основным механизмом прогрессирования АГ считается ремоделирование сердца, под которым понимают функциональные и структурно-морфологические изменения сердца как органа-мишени вследствие возникновения и развития АГ. У больных гипертонической болезнью ремоделирование отождествляют прежде всего с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ).

В течение длительного времени гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) рассматривали как компенсаторную реакцию, дающую сердцу возможность работать в условиях повышенного давления, направленную на нормализацию миокардиального стресса и поддержание нормальной функции. Однако, по данным Фремингемского исследования, уровень сердечно-сосудистого риска был наиболее высоким именно в группе пациентов с ГЛЖ: увеличение массы миокарда ЛЖ на 50 г/м^2 сопровождалось возрастанием относительно 4-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений в 2,21 раза у женщин и в 1,73 раза у мужчин.

Доказано, что ранним маркером поражения миокарда при АГ следует считать диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДД ЛЖ). Повышение жесткости миокарда и нарушение релаксации ЛЖ определяют степень выраженности ДД ЛЖ. Патогенетическую взаимосвязь ДД ЛЖ и ГЛЖ в развитии хронической сердечной недостаточности у больных АГ отмечают Н.П.Никитин, А.Л.Аляви (1998 г.). В процессе ремоделирования следует учитывать нейрогуморальные нарушения, главная роль при этом отводится патологической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатико-адреналовой системы.

За последнее 10-летие существенно изменились и дополнились критерии эффективности гипотензивной терапии при АГ. Наряду с ранее принятыми критериями в виде нормализации артериального давления (АД), снижения риска развития инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и сердечной недостаточности возникло понимание терапии, влияющей на процессы обратного развития ГЛЖ, сердечно-сосудистого ремоделирования. В связи с этим особое значение приобретает изучение органопротективных эффектов гипотензивных препаратов.

Патогенетически обоснованным является использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые позволяют не только контролировать гемодинамические проявления, но и воздействовать на нейрорегуляторные аспекты АГ. Их высокую эффективность связывают прежде всего с уменьшением ГЛЖ и улучшением эластических характеристик миокарда, снижением дав-

ления заклинивания ЛЖ за счет усиления влияния вазодилатирующих простагландинов. В то же время, несмотря на лидирующие позиции при лечении АГ и ее осложнений, влияние представителей ИАПФ на гемодинамические показатели, систолическую и диастолическую функции ЛЖ несомненно различно.

Цель исследования – изучение структурно-функциональных показателей ЛЖ у больных АГ 1–2-й степени и их динамики на фоне терапии ИАПФ эналаприлом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 48 больных АГ 1–2-й степени (25 мужчин и 23 женщины, средний возраст $48,3 \pm 3,2$ года. Критериями исключения явились АГ 3-й степени ($\text{АД} > 180/110 \text{ мм рт. ст.}$); наличие клапанных пороков сердца или застойной сердечной недостаточности; наличие хронической печеночной, почечной недостаточности, хронических заболеваний легких с дыхательной недостаточностью; наличие в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта.

Уровень АД, соответствующий 2-й степени АГ, наблюдали у 26 (54,2%) пациентов, АГ 1-й степени – у 22 (45,8%). Длительность АГ составляла $10,4 \pm 2,5$ года. На отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям указывали 40 (83,3%) больных. Нарушения липидного обмена отмечены у 29 (60,4%) пациентов. Средний показатель индекса массы тела составил $28,7 \pm 3,1 \text{ кг/м}^2$.

Дозу препарата эналаприл (Энап, КРКА) подбирали индивидуально методом медленного титрования, увеличение дозы проводили каждые 2 нед. Начальная разовая доза Энапа составляла 5 мг. Препарат больные принимали 2 раза в день. Средняя доза Энапа после коррекции у 20 больных – 15 мг/сут, у 28 – 20 мг/сут. Контроль за эффективностью лечения осуществлялся по динамике клинических показателей, гемодинамических параметров, морфофункциональных параметров левых камер сердца. Клинико-инструментальные исследования проводили исходно и в конце 30-недельного периода лечения.

Измерение АД (систолического – САД и диастолического – ДАД) проводилось в положении сидя после 10-минутного отдыха на обеих руках, в расчет принимались средние значения 3 измерений. Для суточного мониторирования АД (СМАД) использовали комплект ТМ-2425/ТМ-2025 (АНД). По результатам СМАД определяли средние значения АД за сутки, день и ночь; показатели нагрузки давлением (индекс времени гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД), суточную вариабельность САД и ДАД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли на аппарате SonoAce X8 (Medison) с использованием

Рис. 1. Динамика офисного САД (А) и ДАД (Б) у больных на фоне терапии эналаприлом (мм рт. ст.).

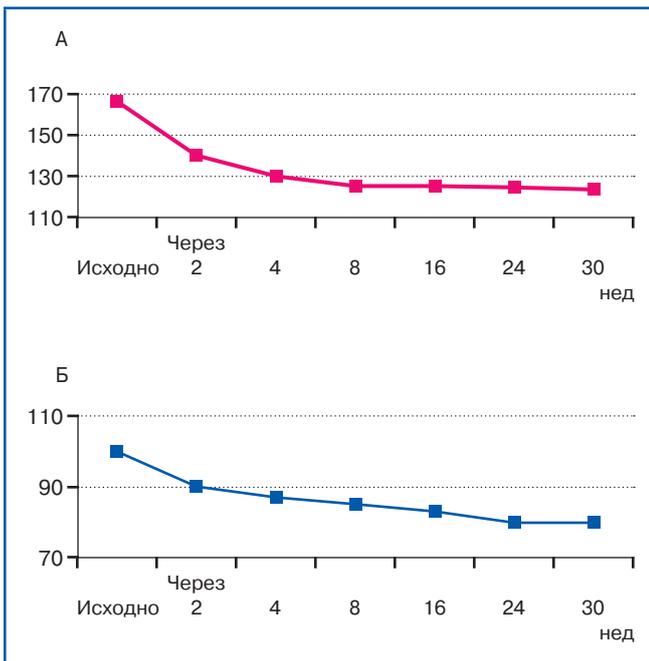


Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне терапии эналаприлом.

Показатели	Исходно	Через 30 нед
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	156,3±8,9*	128±6,4
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88,1±5,7*	77,2±4,2
Суточная вариабельность САД, мм рт. ст.	20,9±2,8*	8,6±1,7
Суточная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	14,4±1,9*	7,5±1,1
Индекс времени гипертензии САД за 24 ч, %	79,4±5,1*	32,3±5,2
Индекс времени гипертензии ДАД за 24 ч, %	67,1±3,4*	22,3±2,5
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	29,7±3,2	9,2±1,4
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	17,8±3,1	6,6±1,0

* $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 24 нед терапии.

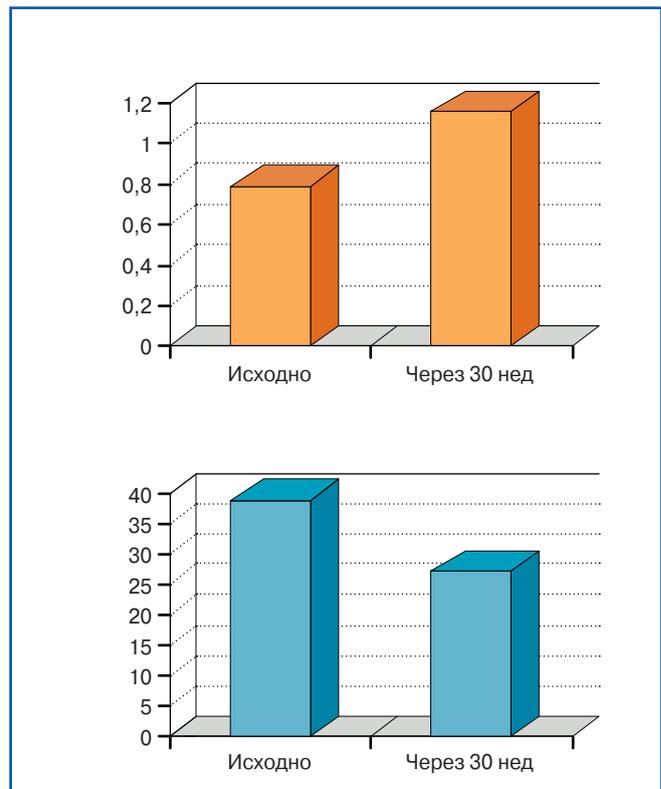
датчика с частотой 2,5–3,5 МГц в стандартных эхографических позициях в положении пациента лежа на левом боку по общепринятой методике. Состояние сократительной способности миокарда оценивалось по величине фракции выброса (ФВ, %) и степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (FS, %). Для анализа диастолической функции ЛЖ (ДФ ЛЖ) применяли традиционные методы исследования трансмитрального потока, в том числе с применением пробы Вальсальвы. Скорость кровотока

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ у больных на фоне терапии эналаприлом

Показатели	Исходно	Через 30 нед
КДО, мл	165,8±6,2	145,7±4,1*
КСО, мл	68,1±3,1	61,4±2,9*
ФВ, %	55,6±2,5	60,3±1,6*
ΔS, %	31,7±0,9	35,4±0,8*
ОТС ЛЖ	0,46±0,08	0,42±0,05*
ИММ ЛЖ, г/м ²	126,4±5,7	117,8±4,5*
Е/А	0,82±0,1	1,28±0,09*
IVRT, мс	98,9±8,7	79,2±2,9*
DT, мс	227±12,6	179±7,2
Ar, см/с	33,6±1,2	26,5±1,1*

* $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 30 нед лечения.

Рис. 2. Динамика показателей ДФ ЛЖ на фоне терапии эналаприлом: А – динамика соотношения Е/А у больных АГ с ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации; Б – динамика Ar у больных АГ с ДД ЛЖ по псевдонормальному типу.



определяли на уровне приносящего тракта ЛЖ сразу над местом смыкания створок митрального клапана и на уровне впадения легочных вен в левое предсердие. При этом регистрировались следующие скоростные и временные показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость



Режим дозирования

ЭНАП® (эналаприл таблетки)

Состав: 1 таблетка содержит 2,5, 5, 10 или 20 мг эналаприла малеата.

Показания

- АГ.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Бессимптомная дисфункция левого желудочка (в составе комбинированной терапии).

Лечение АГ при заболеваниях почек

Доза Энапа определяется в зависимости от почечных функций и/или показателей клиренса креатинина. Для больных с клиренсом креатинина более 0,5 мл/с (30 мл/мин) начальная доза составляет 5 мг/сут, для больных с клиренсом креатинина менее 0,5 мл/с (30 мл/мин) начальная доза составляет 2,5 мг/сут и постепенно увеличивается до достижения клинического эффекта.

Пациенты, находящиеся на диализе

В день проведения гемодиализа – 2,5 мг, в остальное время врач корректирует дозу в соответствии с показателями АД.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

кровотока во время предсердной систолы (А), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT), соотношение Е/А, максимальная скорость кровотока в легочных венах, соотношение скоростей кровотока в легочных венах во время систолы и диастолы. При ЭхоКГ рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ). На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММ ЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ по классификации, предложенной A.Ganau и соавт. (1992 г.): 1) нормальная геометрия ЛЖ – при нормальном значении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ<0,45; 2) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ<0,45; 3) концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ ЛЖ) – при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ>0,45; 4) концентрическое ремоделирование ЛЖ – при нормальном значении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ>0,45.

Статистическая обработка материала выполнена с применением программы Microsoft Office Excel 7.0, а также при помощи пакетов прикладных программ Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов статистики, корреляционного анализа, t-критерия достоверности Стьюдента с последующим определением уровня достоверности различий (p) с заданным уровнем надежности 95%.

Результаты исследования и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены данные по функциональным методам исследования: исходные и полученные через 30 нед лечения.

При анализе исходных данных СМАД отмечено повышение среднесуточных САД и ДАД при выраженном индексе времени гипертензии: 79,4±5,1 и 67,1±3,4% соответственно. С максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ сопряжен патологический профиль АД. При оценке суточного ритма АД патологический профиль выявлен у 73% больных, из них к категории «нон-дипперов» отнесены 68,8% случаев, т.е. у пациентов отсутствовало фи-

зиологическое снижение уровня АД в ночное время. Случаи извращенного суточного ритма АД с преимущественно ночной гипертензией отмечены в 2 (4,2%) наблюдениях.

По данным ЭхоКГ, сократительная способность ЛЖ была сохранена у всех обследуемых пациентов: ФВ ЛЖ составила 55,6±2,5%, фракция систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ – 31,7±0,9%. Анализ индивидуальных данных ОТС и ИММ ЛЖ позволил определить наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 6 (12,5%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ у 14 (29,16%), КГ ЛЖ – у 26 (54,17%) больных, нормальная геометрия ЛЖ отмечена лишь в 2 (4,17%) случаях.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие зависимости ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ с недостаточной степенью ночного снижения АД (соответственно, r=0,64, p=0,003; r=0,59, p=0,002), что указывает на вероятность значимости нарушений суточного профиля АД для формирования ГЛЖ у больных АГ.

При оценке трансмитрального диастолического потока выявлен вариант ДД ЛЖ по 1-му типу (аномальной релаксации) у 35 (72,9%) из 48 больных. У 13 больных при длительности IVRT 85,2±3,1 мс и времени замедления раннего трансмитрального потока 178±2,8 мс отношение Е/А составило 1,2±0,15, максимальная скорость легочной волны (Ar) 39,1±1,4 см/с, однако при выполнении пробы Вальсальвы получено снижение Е/А до 0,81±0,02, что указывало на ДД ЛЖ 2-го типа (псевдонормальный тип).

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ представляет собой способность ЛЖ к расслаблению и полноценному кровенаполнению его камеры в период диастолы, полученные данные указывали на повышение ригидности миокарда у больных АГ. Следствием нейрогормональной активации являются гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл в результате перегрузки давлением, вызывающей нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые частично компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию на уровне камер сердца. Мы получили корреляционную связь ИММ ЛЖ с IVRT (r=0,45; p=0,034), Е/А (r=0,51; p=0,04) у больных с ДД ЛЖ по типу аномальной релаксации, с АГ (r=0,483; p=0,05) у пациентов с псевдонормальным типом ДД ЛЖ.

Однако нарушение ДФ ЛЖ может проявляться уже на ранних этапах формирования ГЛЖ, считают, что в основе ее лежит ремоделирование коллагеном сети миокарда. Повышение активности ангиотензина II (АТ) через АТ₁-рецепторы усиливает пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена. Нарастанию жесткости ЛЖ и уменьшению его способности к расслаблению способствуют возникающие несколько позже гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение мышечной массы. При АГ высока вероятность дистрофических изменений в миокарде, в патогенезе которых имеют значение первичное нарушение метаболизма кардиомиоцитов (обусловленное нарушением деятельности клеточных органелл) и микроангиопатия, способствующие снижению «податливости» миокарда ЛЖ вследствие прогрессирующего интерстициального фиброза.

Исключить в судьбе больного АГ развитие ремоделирования ЛЖ и нарушение ДД ЛЖ не представляется возможным, однако определенные усилия в терапии АГ должны быть направлены в том числе и на попытки замедлить развитие ГЛЖ и ДД ЛЖ.

На фоне лечения, по данным клинических измерений АД, у пациентов во время контрольных явок отмечено достоверное снижение офисного САД и ДАД, причем целевой уровень АД достигнут по САД у 83,3% больных, по ДАД – у 79,2%, p<0,05 (рис. 1).



По данным СМАД, через 30 нед на фоне проводимой терапии Энапом получено значимое снижение среднесуточных САД и ДАД, индекса времени гипертензии за 24 ч (см. табл. 1). Отметим достоверное уменьшение вариабельности САД и ДАД за сутки, через 30 нед вариабельность САД и ДАД, соответственно $8,6 \pm 1,7$ и $7,5 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$. Мы наблюдали нормализацию суточного профиля АД у 62,5% больных, что составило 85,7% от числа пациентов с патологическим циркадным ритмом.

На фоне лечения Энапом через 30 нед получена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ: уменьшение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) на 8,7 и 9,8% соответственно, увеличение ФВ на 7,8% при $p < 0,05$. Фракция систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS) возросла на 10,5%. Об уменьшении гемодинамической нагрузки на левое предсердие свидетельствовало уменьшение переднезаднего размера левого предсердия от $40,33 \pm 0,34$ до $37,2 \pm 0,21$ мм. К концу периода наблюдения мы отметили положительную динамику со снижением ИММ ЛЖ (от $126,4 \pm 5,7$ до $117,8 \pm 4,5$ г/м²), ОТС (от $0,46 \pm 0,08$ до $0,42 \pm 0,05$).

При оценке ДФ у больных с аномальной релаксацией ЛЖ отношение Е/А увеличилось с $0,79 \pm 0,2$ до $1,16 \pm 0,08$, $p < 0,01$ (рис. 2). У пациентов с псевдонормальным типом ДД максимальная скорость легочной волны – Аг уменьшилась на 22%. Достоверные отличия наблюдали при анализе показателя IVRT исходно и через 30 нед терапии Энапом, соответственно $98,9 \pm 8,7$ и $79,2 \pm 2,9$, $p < 0,05$.

Полученный эффект в улучшении ДФ ЛЖ связываем со сложными механизмами регуляции циркадной вариабельности АД, снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. В этом смысле контроль АД ИАПФ можно считать целесообразным с точки зрения влияния на патофизиологические механизмы – снижение активности РААС. Подтверждением этого может послужить выявленная корреляционная зависимость IVRT с индексом времени гипертензии по ДАД за 24 ч ($r=0,63$, $p=0,002$), с суточным индексом ($r=0,52$, $p=0,001$), соотношения Е/А с индексом времени гипертензии по ДАД за 24 ч ($r=0,58$, $p=0,02$). В оценке эффективности ИАПФ мы не исключаем их органопротективное действие. Получена корреляционная связь ИММ ЛЖ с IVRT ($r=0,65$, $p < 0,02$), с Е/А ($r=0,47$, $p < 0,04$); ОТС с IVRT ($r=0,56$, $p < 0,03$), с Е/А ($r=0,51$, $p < 0,03$).

Такие патологические процессы, как гипертрофия миокарда и интерстициальный фиброз у больных АГ, снижают растяжимость ЛЖ во время диастолического заполнения. Полученные результаты, на наш взгляд, обусловлены улучшением условий релаксации, что связываем с уменьшением жесткости ЛЖ, улучшением условий его наполнения не только в период ранней, но и поздней диастолы. Не последнюю роль в положительном «диастолическом» действии играет характерное для ИАПФ снижение давления заполнения ЛЖ, связанное со способностью этих препаратов усиливать влияние вазодилатирующих простагландинов.

Таким образом, назначая ИАПФ, мы рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигается при блокаде плазменной

РААС, сколько на органопротекторные свойства ИАПФ, проявляющиеся при их длительном применении. Особенностью поражения миокарда у больных АГ наряду с ГЛЖ является ДД ЛЖ, выявляемая при отсутствии снижения сократительной способности. Курсовая терапия эналаприлом через 30 нед обеспечивает, помимо эффективного контроля САД и ДАД с нормализацией суточного профиля в 85,7% наблюдений от числа пациентов с патологическим циркадным ритмом, положительную динамику структурно-геометрических показателей левых отделов сердца (снижение ИММ ЛЖ, ОТС ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, переднезаднего размера левого предсердия), улучшение показателей ДФ ЛЖ, не угнетая сократительную способность миокарда.