

МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ

МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ – Вивчено різні типи ремоделювання серця і можливість прогнозування розвитку серцевої недостатності у чоловіків та жінок (із різним станом репродуктивної системи), хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію. У чоловіків частіше спостерігається нормальна геометрія лівого шлуночка. Ведучим варіантом ремоделювання серця у жінок є його концентричний тип. Високий показник $E/A > 1,5$ має несприятливе прогностичне значення в чоловіків та жінок у постменопаузі з високим артеріальним тиском, що протягом 3 років призводить до розвитку серцевої недостатності.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА – Изучены различные типы ремоделирования сердца и возможность прогнозирования развития сердечной недостаточности у мужчин и женщин (с различным состоянием репродуктивной системы), больных эссенциальной АГ. У мужчин чаще наблюдается нормальная геометрия левого желудочка. Ведущим вариантом ремоделирования сердца у женщин является его концентрический тип. Высокий показатель $E/A > 1,5$ имеет неблагоприятное прогностическое значение у мужчин и женщин в постменопаузе с высоким артериальным давлением, что в течение 3 лет приводит к развитию сердечной недостаточности.

ABILITY OF FORECAST OF THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT VARIANTS OF HEART REMODELING – We study different types of heart remodeling and the ability to predict the development of heart failure in men and women (with different reproductive system), patients with essential arterial hypertension. Men often observed normal left ventricular geometry. Leading option heart remodeling in women is its concentric type. The high rate of $E/A > 1.5$ has an unfavorable prognostic significance in men and postmenopausal women with high blood pressure, for 3 years, leading to heart failure.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертрофія та ремоделювання лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, прогноз розвитку серцевої недостатності.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия и ремоделирования левого желудочка, диастолическая дисфункция, прогноз развития сердечной недостаточности.

Key words: arterial hypertension, hypertrophy and left ventricular remodeling, diastolic dysfunction, prognosis of development of heart failure.

ВСТУП Гіпертонічне ремоделювання серця – обов'язковий елемент при перебігу есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) і розглядається не тільки як ускладнення, але й як самостійна причина подальшого прогресування захворювання та незалежний несприятливий прогностичний фактор. У даний час це поняття об'єднує як структурні зміни серця, так і порушення функції міокарда [1].

Відомо, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є важливим предиктором серцево-судинної смертності та не залежить від рівня артеріального тиску (АТ), віку чи інших факторів ризику. Причому зростання маси

лівого шлуночка відіграє важливішу роль у смертності від інсульту або серцевого нападу, ніж вік, рівень систолічного чи діастолічного АТ, кількість стенозованих артерій і показник фракції викиду [2]. За даними Ю. М. Сіренка і Г. Д. Радченко (2010) [3], навіть невелика зміна маси ЛШ у межах нормальних значень може слугувати прогностичною ознакою підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень. Численні дослідження показують, що збільшення маси ЛШ є суворішим предиктором серцево-судинних ускладнень та смертності, ніж рівень АТ та інші чинники ризику, за винятком віку. Також окремі дослідники підтримують концепцію, згідно з якою збільшення маси ЛШ є загальним фінальним шляхом багатьох несприятливих серцево-судинних подій. Зокрема, в японському дослідженні CASEJ серцево-судинні ускладнення у 2,6 раза частіше зустрічалися при ІММЛШ понад 125 г/м², а в дослідженні PAMELA ризик кардіоваскулярних подій та смерті збільшувався в 4 і 5 разів при наявності Ехо-КГ-знак ГЛШ [4].

Ремоделювання лівого шлуночка являє собою його структурно-геометричні зміни, що включають процеси гіпертрофії та дилатації, призводять до змін геометрії, сферичності й порушень діастолічної, а потім і систолічної функцій [5]. При АГ ремоделювання ЛШ вважається характерною ознакою патологічного процесу, що асоціюється насамперед із розвитком його гіпертрофії. У поодиноких дослідженнях відмічено гендерні особливості структурного ремоделювання серця, зокрема, у жінок частіше зустрічається концентрична й ексцентрична його гіпертрофія, порівняно з чоловіками, де з однаковою частотою реєструється як концентрична гіпертрофія, так і нормальна геометрія [6]. Однак дискусійними залишаються питання статевої відмінності при визначенні норми показників і на якому етапі АГ розвивається ремоделювання ЛШ, які фактори детермінують той чи інший його тип, визначення ролі останнього в концепції серцево-судинного континууму, а також як маса міокарда ЛШ (ММЛШ) та постійне порушення діастолічної функції впливають на розвиток серцевої недостатності (СН) у хворих на АГ.

Тому метою дослідження було вивчення прогнозу розвитку СН у жінок (із різним станом репродуктивної системи) та чоловіків, хворих на АГ, залежно від варіанта ремоделювання серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконували на базі кардіологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні. Діагностику есенціальної артеріальної гіпертензії проводили згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим” та рекомендацій Української Асоціації кардіологів (2004) і Європейського товариства кардіологів (2013) на підставі скарг, об'єктивних ознак пошкодження органів-мішеней.

Обстежено 68 жінок (середній вік – $(50,09 \pm 1,64)$ року) та 39 чоловіків (середній вік – $(47,09 \pm 1,4)$ року), хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії, без ознак серцевої недостатності та захворювань, що сприяють ремоделюванню лівого та правого шлуночків. Жінок поділено на 2 підгрупи – із збереженою менструальною функцією ($n=33$) та в постменопаузі ($n=35$). Спостереження проводили упродовж 3 років.

Стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії за допомогою ультразвукової системи з доплером LOGIQ 500 ("Kranzbuhler", Німеччина) з визначення показників відносної товщини стінки ЛШ (ВТС ЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ).

Відносну товщину стінки ЛШ вираховували за формулою: $\text{ВТС ЛШ} = (2 \times \text{ТЗС ЛШ}) / \text{КДР ЛШ}$. За норму брали ВТС до 0,45.

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали згідно із рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії за такою формулою (ASE – convention):

$$\text{ММЛШ} (\text{г}) = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{МШП} + \text{КДР} + 3 \times \text{ЛШ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховували шляхом ділення ММЛШ на площу поверхні тіла. Ознаками ГЛШ вважали ІММЛШ більше 110 г/м^2 для жінок і більше 125 г/м^2 для чоловіків, або ж коли ММЛШ перевищувала 225 г.

Межі норми показників ехокардіографії та ступені їх відхилень від норми, а також тип геометрії ЛШ визначали за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії, враховуючи різні нормативні величини для чоловіків та жінок [7]. Характеристику діастолічної функції ЛШ отримували при доплер-ехокардіографічному дослідженні трансмітрального потоку, яке передбачало реєстрацію максимальної швидкості раннього (Е, м/с) і пізнього (А, м/с) наповнення ЛШ та їх співвідношення (Е/А).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакета комп'ютерних програм "Statistica for Windows, IBM SPSS Statistics" з використанням t-критерію Стьюдента та методу Kaplan-Meier (1958) з використанням критеріїв Log-Rank та Гехана-Вілкоксона для визначення кумулятивної частки "вільних" від СН хворих у досліджуваних групах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Установлено деяке переважання концентричного типу гіпертрофії ЛШ (44,4 %) у жінок, ексцентричний тип – у 25 % ($p > 0,05$), а концентричне ремоделювання ЛШ – у 16,6 % ($p < 0,05$). Нормальну геометрію ЛШ виявлено лише в 14 % обстежених. Цей тип геометрії ЛШ мав місце переважно у жінок зі збереженою менструальною функцією (21,4 %). У жінок в менопаузі нормальну геометрію діагностовано лише у 3 % випадків ($p = 0,013$). У постменопаузі переважають жінки з концентричною гіпертрофією ЛШ (56,2 %, $p < 0,05$), тоді як у жінок зі збереженою менструальною функцією ексцентрична та концентрична гіпертрофії ЛШ виявлені приблизно в однаковому співвідношенні (30 та 35 %) відповідно.

У чоловіків, хворих на АГ, переважала нормальна геометрія ЛШ (у 59,5 %, $p < 0,05$) порівняно з іншими типами його ремоделювання. Концентричне ремоделювання відмічено у 8,1% випадках, концентрична

гіпертрофія ЛШ – у 18,9 % хворих, а ексцентрична – у 13,5 % (всі $p < 0,005$).

Таким чином, виявлено статеві відмінності у частоті типів ремоделювання ЛШ, зокрема у жінок, хворих на АГ, його нормальна геометрія спостерігається у 4,25 раза рідше, ніж у чоловіків, а концентричне ремоделювання, ексцентрична та концентрична гіпертрофії ЛШ – у середньому в 2 рази частіше. За даними [8], у жінок і чоловіків ремоделювання серця перебігає по-різному. Лівий шлуночок у жінок за своєю масою й об'ємом менший в середньому на 20 %, тому у відповідь на перевантаження міокарда в них частіше розвивається концентрична гіпертрофія, а механізми формування СН визначаються переважно діастолічною дисфункцією.

У хворих на АГ чоловіків із нормальною геометрією ЛШ у 42,4 % випадках діагностовано виражену діастолічну дисфункцію ($E/A < 1$). У 16,7 % хворих на АГ чоловіків із нормальною геометрією ЛШ відмічено достатньо високий показник трансмітрального кровотоку ($E/A > 1,5$). Очевидно, нормальний тип геометрії ЛШ у хворих на АГ можна розцінювати як дезадаптивний варіант ремоделювання серця, оскільки у хворих не розвивається гіпертрофія ЛШ, але мають місце виражені зміни діастолічної функції [9].

Проаналізувавши вплив маси міокарда ЛШ на прогноз розвитку СН у чоловіків та жінок з АГ, відмічено, що ймовірність розвитку клінічних випадків СН за методом Kaplan-Meier за 3 роки спостереження вища у пацієнтів з ІММЛШ, який перевищував показники, прийняті за норму для відповідної статі. Ознаки СН протягом 3 років з'являлися у 50 % чоловіків із гіпертрофією ЛШ та у 9 % – без гіпертрофії ЛШ; у 22 % жінок із гіпертрофією ЛШ та у 14 % з нормальним ІММЛШ.

Дослідження ймовірності розвитку СН залежно від порушень діастолічної функції ЛШ показало, що виражена діастолічна дисфункція є прогностично несприятливим фактором ризику розвитку СН в усіх групах хворих на АГ. Кумулятивна частка хворих на АГ чоловіків із нормальною геометрією лівого шлуночка і вираженими порушеннями діастолічної функції ЛШ ($E/A < 1,0$), у котрих протягом 3 років з'являлись симптоми СН, складала близько 40 %. У групі чоловіків без діастолічної дисфункції розвиток СН протягом 3 років не прогнозувався (Log-Rank Test, $p = 0,013$, Gehan's Wilcoxon Test, $p = 0,015$). Встановлено, що у чоловіків, хворих на АГ, найбільш прогностично несприятливим для розвитку СН є показник $E/A > 1,5$, так як протягом 3 років у них очікується поява ознак СН (Log-Rank Test, $p = 0,034$, Gehan's Wilcoxon Test, $p = 0,039$). За даними проспективних досліджень Cardiovascular Health Study (2001) і Strong Health Study-2 (2002), за якими вивчали прогностичне значення для розвитку СН як низьких, так і високих значень E/A , виявлено, що більшу прогностичну цінність має значення $E/A > 1,5$, яке призводить до підвищеного ризику загальної смертності в 1,73 раза та серцево-судинної смертності – у 2,8 раза [10].

У жінок в постменопаузі з високим показником $E/A > 1,5$ через 3 роки прогнозується поява ознак СН у 78 % (Log-Rank Test, $p = 0,038$, Gehan's Wilcoxon Test, $p = 0,039$). За даними дослідження HERS (Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study, 2001), при дефіциті естрогенів погіршується діастолічна функція, зменшуються ударний та хвилинний об'єми, знижується швидкість скорочення циркулярних волокон міокарда, що в подальшому призводить до зниження загальної та регіонарної систолічної функції і сприяє розвитку СН. За даними окремих експериментальних та клінічних досліджень теж підтверджено гендерні особливості при перебігу АГ та маніфестацію ознак СН: у жінок частіше, ніж у чоловіків, розвивається діастолічна дисфункція при незмінній ФВ ЛШ [11]. У чоловіків більш агресивним є процес атерогенезу, що сприяє частому розвитку ІХС [12].

ВИСНОВКИ Виявлено особливості ремоделювання серця у чоловіків та жінок з АГ. Зокрема, ведучим варіантом ремоделювання серця у жінок зі збереженою репродуктивною функцією та в постменопаузі є концентричний тип. У чоловіків, хворих на АГ, частіше спостерігається нормальна геометрія лівого шлуночка – 59,5 %. Високий показник $E/A > 1,5$ має більш несприятливе прогностичне значення у чоловіків, хворих на АГ, чоловіків та жінок в постменопаузі, оскільки у практично всіх них протягом 3 років ймовірний розвиток серцевої недостатності.

Перспективи подальших досліджень Подальше вивчення гендерних аспектів впливу концентрації плазмового альдостерону й реніну на ремоделювання серця у хворих із серцево-судинними захворюваннями, впливу замісної гормональної терапії естрогенами на антиапоптичні протеїни кардіоміоцитів, вивчення та розробка індивідуальних лікувально-профілактичних заходів для хворих з АГ і СН із урахуванням вікових та гендерних особливостей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ребров А. П. Гендерные особенности ремоделирования сердца у больных ХСН ишемической этиологии / А. П. Ребров, С. Н. Толстов // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, № 2. – С. 22–25.
2. Матова Е. А. Диастолическая функция левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: взаимосвязь с суточным профилем и гуморальными факторами регуляции артериального давления / Е. А. Матова, Е. П. Свищенко // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С. 60–65.
3. Радченко Г. Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 4 (12). – С. 12–16.
4. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in and out of office blood pressure values / M. Bombelli, R. Facchetti, S. Carugo [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2458–2464.
5. Иванов А. П. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией / А. П. Иванов, И. А. Выжимов // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 38–41.
6. Беловол А. Н. Патогенетические аспекты развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от пола и возраста. Что мы знаем об этом сегодня? / А. Н. Беловол, Л. Р. Бобронникова, И. А. Ильченко // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 3–4. – С. 7–15.
7. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
8. Терещенко С. Н. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия их влияния на развитие сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, Д. А. Затейщиков, И. В. Жиров // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 58–62.
9. Diagnosis and treatment of diastolic dysfunction and heart failure / C. Satpathy, T. K. Mishra, R. Satpathy [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 73. – P. 841–846.
10. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. П. Либби и др. ; пер. с англ., под. общ. ред. Р. Д. Оганова. М. : Логосфера, 2012. – Т. 2. – С. 596.
11. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31 (15). – P. 1865–1871.
12. Гендерные особенности качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца / А. С. Исаева, Т. Н. Бондарь, В. И. Волков, И. М. Смолкин // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 71–75.

Отримано 02.12.15