

Артериальная гипертония: взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем и их прогностическая значимость для оптимизации антигипертензивной терапии

А.В. Туев, О.В. Хлынова, В.В. Щекотов, А.В. Агафонов

ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А.Вагнера" Росздрава.
Пермь, Россия

Arterial hypertension: interrelation between heart, arterial and venous structure and function, their prognostic role in antihypertensive treatment optimization

A.V. Tuev, O.V. Khlynova, V.V. Shchekotov, A.V. Agafonov

Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. Изучить основные закономерности и особенности развития взаимосвязей между основными параметрами сердца, артериальной и венозной систем, характеризующими единый процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС) в процессе становления и прогрессирования артериальной гипертонии (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 184 пациента с первичной АГ. Выполнен комплекс исследований структурно-функционального состояния ССС на интактном фоне и после применения антигипертензивных препаратов (АГП).

Результаты. Предложен модульный подход к определению структурно-гемодинамического типа АГ. Изучены современные АГП с позиции особенностей их вентропного действия, влияния на уровень ортостатической толерантности и характер взаимосвязей между структурно-функциональными параметрами основных звеньев системы кровообращения у больных АГ. Предложены математические алгоритмы прогностической значимости современных АГП для лечения каждого конкретного пациента с учетом его исходного клинико-функционального и структурно-гемодинамического профилей.

Заключение. Представлены возможности оптимизации антигипертензивной терапии с учетом особенностей влияния современных АГП на отдельные звенья системы кровообращения и характер существующих между ними взаимосвязей у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, структурно-функциональные взаимосвязи, сердечная гемодинамика, артериальная система, венозные сосуды, антигипертензивная терапия.

Aim. To investigate principal interrelations between heart, arterial and venous parameters, characterizing the common process of cardiovascular system (CVS) remodeling during arterial hypertension (AH) development and progression.

Material and methods. The study included 184 patients with primary AH. CVS structure and function were assessed at baseline and after treatment with antihypertensive medications (AHM).

Results. The module approach to AH structural and hemodynamic type description is proposed. Modern AHM are studied in regard to their venotropic action, effects on orthostatic tolerance and interrelations between structural and functional parameters of CVS components in AH patients. Mathematical algorithms assessing modern AHM potential for individual patients, taking into account baseline clinical, functional, structural and hemodynamic parameters, are presented.

Conclusion. Antihypertensive therapy could be optimized by taking into consideration modern AHM effects on individual CVS components and their interrelations in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, structural and functional interrelations, cardiac hemodynamics, arterial system, venous vessels, antihypertensive therapy.

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения беспокоит практически все страны мира, но только в России она имеет масштабы прямой угрозы национальной безопасности [8]. Возможно, именно поэтому сегодня АГ является предметом пристального внимания и создания новых диагностических, лечебных и профилактических программ [7–9,13]. К началу XXI века АГ была достаточно изучена с позиции патогенетических, морфологических и функциональных изменений всех органов и систем человека, участвующих в поддержании уровня артериального давления (АД) [4,12,14]. Однако и в этой области остается немало нерешенных проблем.

Представленные в современной научно-медицинской литературе сведения о характере и механизмах перестройки сердечно-сосудистой системы (ССС) при первичной АГ касаются, в основном, отдельных ее звеньев. При этом отсутствует полное понимание характера взаимосвязей и взаимоотношений структурно-функциональных изменений, происходящих в сердце, артериальной и венозной системах у больных АГ, объясняющих суть единого континуума эволюционных закономерностей при этом заболевании.

Классические и современные методы исследования ССС у больных АГ, решая вполне конкретные задачи по изучению функционального состояния центральной и периферической гемодинамики, не ставят цели обязательного системного анализа уровня ортостатической толерантности у лиц с АГ, хотя частота распространения постуральных нарушений составляет 20–30 % среди больных АГ [10]. При этом генез ортостатической недостаточности не всегда можно объяснить только проводимой у таких пациентов вазоактивной терапией или развивающимися церебральными расстройствами. Не исключено, что эти нарушения являются результатом структурно-функциональной перестройки всей ССС, в т.ч. ее венозного звена, происходящей при АГ. Все это способствует поиску новых возможностей профилактики сосудистых нарушений и качественного лечения больных АГ.

Еще одной проблемой в изучении АГ является отсутствие информации об исследовании возможности оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) с учетом особенностей влияния современных антигипертензивных препаратов на характер взаимосвязей между отдельными звеньями ССС у больных АГ, особенно в контексте их венотропного действия. При этом имеющиеся единичные клинические данные и результаты экспериментов, посвященные этому вопросу, весьма противоречивы [1–3,5,6,11].

Цель настоящей работы — определить соотношения структурно-функциональных особенностей сердца, артериальной и венозной систем у больных

АГ и оценить их прогностическую значимость для дифференцированной АГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 184 пациента — основная группа (ОГ) с первичной АГ (гипертонической болезнью — ГБ) 1 и 2 стадии, I–III степенями (ст.) АГ по уровню АД и 1–3 группами риска, отвечавшие следующим требованиям: установленный по результатам расширенного клинико-инструментального обследования диагноз ГБ; возраст больных < 50 лет; отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных признаков ишемической болезни сердца, недостаточности кровообращения (НК), тромбозов, варикозного расширения вен различной локализации, клинически значимого атеросклероза периферических сосудов. Среди них: 73 мужчины и 111 женщин в возрасте 18–50 лет (средний возраст $42,3 \pm 6,93$). Длительность заболевания 1–25 лет (в среднем $7,7 \pm 5,5$). Контрольную группу (ГК) составили 44 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту.

Наряду с общеклиническими исследованиями для достижения поставленных задач применяли специально разработанный диагностический комплекс:

- исследование центральной гемодинамики (ЦГД) и упругоэластических свойств артериальной системы осуществлялось с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса “Полирео-кардиограф-01”. По данным сердечного индекса (СИ) и с учетом возраста больные ОГ были разделены на 4 подгруппы с гиперкинетическим (гиперЦГД), эукинетическим (эуЦГД), гипокинетическим (гипоЦГД) и чрезмерно гипокинетическим (чрезгипоЦГД) типами ЦГД;

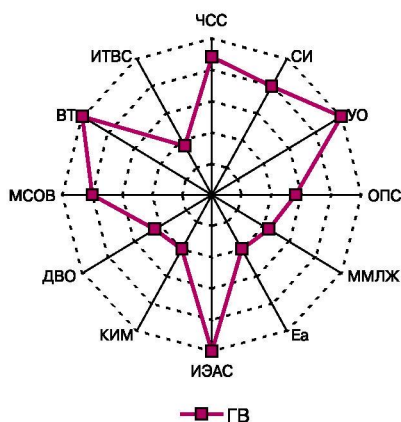
- структурно-функциональное состояние артериальной системы оценивали по показателям доплероэхокардиографии (ДЭхоКГ) с применением эхокардиографа “Sonos 4500” (USA) с датчиком 10 МГц для сосудистых измерений по стандартным методам (А.О.Конради, 2000);

- состояние периферической венозной системы изучали, используя модифицированный метод окклюзионной плетизмографии с применением ртутно-резинových датчиков и электромиоплетизмоанализатора-ЭМПА 2–01 в режиме “Венозные измерения” (Н.И.Мухарлямов и соавт., 1981);

- структурно-функциональное исследование глубоких венозных сосудов проводилось при помощи метода ДЭхоКГ с использованием аппарата “Sonos 4500” (USA) и датчика с частотой 10 МГц для исследования яремных и бедренных вен с определением толщины венозной стенки (см);

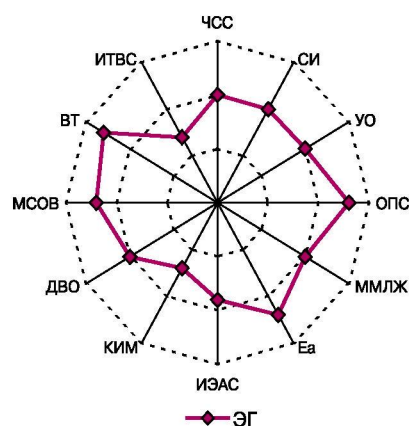
- структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали по показателям ЭхоКГ с применением аппарата “Sonos 4500” (USA) и датчика с частотой 3,5 МГц (Х.Фейгенбаум, 1999). На основании показателей относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли геометрическую модель миокарда ЛЖ;

- в работе выполняли ортостатическую пробу по “классическому” протоколу Birkmayer W. 1976. Дополнительно в структуру протокола были включены исследования венозной системы с оценкой емкости тонических и кинетических характеристик.



Примечание: Еа — эффективная конечно-систолическая упругость артерий, ДВО — дополнительный венозный объем.

Рис. 1 Структурно-гемодинамический модуль ГВ.



Примечание: Еа — эффективная конечно-систолическая упругость артерий, ДВО — дополнительный венозный объем.

Рис. 2 Структурно-гемодинамический модуль ЭГ.

После первичного комплексного обследования пациенты были разделены на 6 подгрупп для оценки действия основных антигипертензивных препаратов. В каждой проводили индивидуальную АГТ в течение 1 месяца с последующим контролем в динамике основных структурно-функциональных данных.

Статистическая обработка материала. При оценке значимости различий между группами количественных показателей применяли 3 типа критериев Стьюдента. При отвержении нулевой гипотезы для анализа различий между 3 группами использовали критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для равных дисперсий, Ньюмена-Кейлса — для теста с неравными дисперсиями и Даннета — при сравнении с ГК. При корреляционном анализе использовали корреляционный критерий r Пирсона для количественных величин. Для изучения возможности прогнозирования развития особых гемодинамических ситуаций при проведении нагрузочных проб и АГТ, а также для анализа значимости оценки исходных структурно-функциональных параметров ССС у больных АГ, необходимой для оптимизации проводимой терапии, использовали метод дискриминантного анализа, выделяющего количественные признаки классификационных категорий и позволяющего рассчитать прогностические баллы значимости изучаемых величин.

Результаты и обсуждение

Одной из главных задач проведенного исследования было изучение особенностей взаимосвязей структурно-функциональных показателей ССС у больных АГ, поэтому, пользуясь корреляционным и дисперсионным анализами, было доказано, что при АГ все звенья системы кровообращения функционируют посредством тесных взаимоотношений, что нашло отражение в структурно-гемодинамических модулях АГ.

Гипертензия выброса (ГВ) (рисунок 1). Гиперкинетический вариант АГ характеризуется, прежде всего, высоким сердечным выбросом (СВ), структура которого представлена увеличением ударного объема (УО) и частоты сердечных

сокращений (ЧСС) за счет стимуляции адренергических структур миокарда и увеличения венозного возврата посредством периферической венозной гипертензии и высокой кинетической активности венозных сосудов.

Более того, ГВ ассоциируется с относительно невысоким сосудистым сопротивлением. Это касается, в первую очередь, резистивного звена гемодинамики и сосудов эластического типа, которые обладают низкой степенью упругости и сопротивления кровотоку (Еа). Противоположное состояние характерно для сосудов системы низкого давления, их венозный тонус (ВТ) и максимальная скорость опорожнения вен (МСОВ), достаточно велики. В результате существующего гемодинамического континуума формируются предпосылки для ремоделирования миокарда ЛЖ и всей сосудистой системы в целом. Для ГВ наиболее характерной является небольшая ММЛЖ, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (эксцГЛЖ) как тип ремоделирования.

Эукинетическая гипертензия (ЭГ) (рисунок 2). Гемодинамическими маркерами данного варианта АГ является сохраненный СВ при умеренно повышенном общем периферическом сосудистом сопротивлении (ОПСС), а также относительно небольшой величине тонуса периферических вен нижних конечностей. Возможно, в связи с этим начинает уменьшаться влияние на миокард ЛЖ повреждающего фактора по типу чрезмерной “нагрузки объемом” и формируются условия для доминирующей перегрузки давлением сопротивления. Для ЭГ не было выявлено специфического варианта изменения архитектоники ЛЖ. В этой клинической ситуации почти в равной степени встречались нормальная геометрия ЛЖ (30 %), эксцГЛЖ (33 %) и концентрическая (концГЛЖ) (33 %), относительно реже — концентрическое

ремоделирование ЛЖ (11 %). Характер структурных изменений периферических сосудов также не имеет отличительных особенностей.

Гипертензия сопротивления (ГС) (рисунок 3). Для ГС характерным является значительное возрастание ОПСС и снижение насосной функции сердца. Однако клинические признаки НК в этой ситуации отсутствуют, т. к. уменьшение величины СВ носит компенсаторно-приспособительный характер. Прогрессирующая констрикция артериолярного отдела системы кровообращения и относительное снижение ВТ и МСОВ, а также происходящая морфологическая перестройка стенки сосудов: комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса толщины венозной стенки (ИТВС) приводят к системному снижению эластичности и податливости сосудистой системы и возникновению структурных изменений в миокарде. Для ГС и особенно для чрезмерно гипокинетической АГ, характерным являются концентрические типы изменения геометрии ЛЖ — концГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ, с утолщением его стенок, но без дилатации его полостей.

Таким образом, анализ взаимоотношений основных звеньев ССС при АГ показал, что при различных патогенетических вариантах АГ существует отличительный комплекс структурно-функциональных изменений, формирующий понятие “сердечно-сосудистого ремоделирования”.

Вторая часть работы была посвящена изучению возможностей оптимизации АГТ. В связи с этим, согласно дизайну исследования, в первой группе больных АГ препаратом для АГТ был индапамид в дозе 2,5 мг/сут. Для изучения возможностей оптимизации проводимой АГТ был использован дискриминантный анализ и получена классификационно-прогностическая формула:

$$p = 0,01 \cdot \text{ОПСС} - 0,28 \cdot \text{САДорто} - 0,29 \cdot \text{УОорто} + 31,56,$$

где p — прогностический балл;

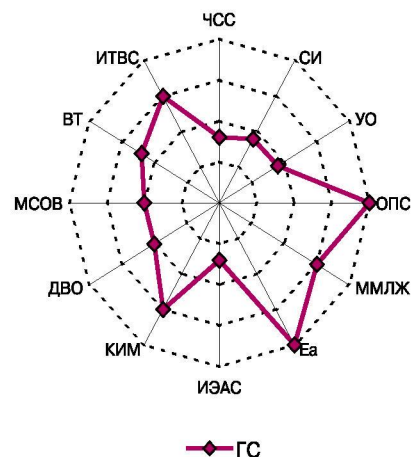
ОПСС, дин.с.см^{-5} (в клиностатике);

САДорто — САД, мм рт.ст. в ортостатике;

УОорто — УО, мл, в ортостатике.

Используя представленную формулу (Wilks lambda) — прогностический балл = 0,66, ($p=0,048$) было вычислено, что препарат наиболее эффективен у лиц, имеющих исходно высокий уровень ОПСС и низкую толерантность к ортостатическим нагрузкам — значимое снижение систолического АД (САД) и УО в ортостатике.

Во второй подгруппе препаратом выбора был небиволол в дозе 5 мг/сут. При изучении возможности прогнозирования его положительного влияния на динамику основных структурно-функциональных параметров ССС был также использован дискриминантный анализ.



Примечание: Еа — эффективная конечно-систолическая упругость артерий, ДВО — дополнительный венозный объем.

Рис. 3 Структурно-гемодинамический модуль ГС.

$$p = 0,05 \cdot \text{ЧСС} + 0,004 \cdot \text{ОПСС} + 0,034 \cdot \text{ВТ} - 0,01 \cdot \text{ММЛЖ} - 0,019 \cdot \text{УО} - 10,9,$$

где p — прогностический балл;

ЧСС, уд./мин. (в клиностатике);

ОПСС, дин.с.см^{-5} (в клиностатике);

ВТ, мм рт.ст./мл/100 г ткани (в клиностатике);

ММЛЖ, г; УО, мл (в клиностатике).

При этом прогностический балл (Wilks lambda) был равен 0,76 ($p=0,037$), что делает оптимальным применение небиволола у больных ГБ I стадией с исходно гиперЦГД и чрезгипоЦГД типами, с нормальной геометрией ЛЖ или его эксцГЛЖ.

В третьей подгруппе в качестве анализируемого препарата выступал периндоприл в дозе 4 мг/сут. На основании представленной классификационной формулы Wilks lambda = 0,84 ($p=0,043$):

$$p = -0,084 \cdot \text{УО} + 0,0032 \cdot \text{ОПСС} - 0,18 \cdot \text{ИЭАС} + 3,47,$$

где p — прогностический балл;

УО, мл (в клиностатике);

ОПСС, дин.с.см^{-5} (в клиностатике);

ИЭАС, $\text{см}^3/\text{кПа}/\text{м}^2$.

был рассчитан прогностический балл, что свидетельствовало об эффективном использовании периндоприла у лиц с АГ, имеющих исходно меньшее значение УО, более высокий уровень ОПС и малый индекс эластичности артериальной системы (ИЭАС).

В четвертой подгруппе был назначен дилтиазем в дозе 200 мг/сут. При дискриминантном анализе была получена следующая классификационная формула: Wilks lambda = 0,78 ($p=0,049$) для препарата:

$$p = 0,31 \cdot \text{СИ} - 0,19 \cdot \text{Еа} + 0,08 \cdot \text{ВТ} + 8,48,$$

где p — прогностический балл;

СИ, л/мин./ м^2 (в клиностатике);

Еа, кПа/л;

ВТ, мм рт.ст./мл/100 г ткани (в клиностатике).

Согласно прогностическим расчетам, оказалось, что препарат может быть препаратом выбора у гипертоников, имеющих исходно более высокие значения СИ и ВТ, сочетающиеся с относительно низким уровнем упругости артериальной системы (Еа).

В пятой подгруппе пациенты принимали антигипертензивный препарат доксазозина малеат в дозе 2 мг/сут. Из полученной классификационной формулы Wilks lambda= 0,76 (p=0,037):

$$p = -0,27 \cdot \text{СИ} + 0,19 \cdot \text{Еа} + 0,014 \cdot \text{ВТ} - 0,33 \text{ДВО}_{\text{орто}} + 1,09,$$

где р – прогностический балл;
СИ, л/мин./м² (в клиностазе);
Еа, кПа/л;
ВТ, мм рт.ст./мл/100 г ткани (в клиностазе);
ДВО – дополнительный венозный объем, % (в ортостатике)

следует, что препарат был наиболее эффективен у лиц, имеющих исходно меньший СИ, высокие значения ВТ и Еа. При этом пациент дополнительно должен обладать достаточным вегетативным обеспечением системы кровообращения при ортостатической пробе.

В шестой подгруппе препаратом выбора служил Тенорик (комбинированный препарат, в состав 1 таблетки которого входит 100 мг атенолола и 25 мг хлорталидона, суточная доза которого назначалась в зависимости от уровня повышения АД. Так при I ст. АГ – больные принимали 1/2 таблетки,

а при II и III – 1 таблетку в сут. при однократном приеме. На основании представленной классификационной формулы (Wilks lambda=0,61, p=0,03):

$$p = 0,036 \cdot \text{ЧСС} + 0,029 \cdot \text{ФВ} + 0,008 \cdot \text{КДР} - 5,2,$$

где р – прогностический балл;
ЧСС, уд./мин. (в клиностазе);
ФВ – фракция выброса ЛЖ, %;
КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, мм

было отмечено, что для оптимальной терапии Тенориком одним из условий эффективности является наличие у пациента ГВ.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования позволил сформулировать научно-практическую концепцию, согласно которой гемодинамические модули АГ следует рассматривать в контексте взаимоотношений внутрисердечной гемодинамики, артериальной и венозной систем. Гемодинамическая и клиническая эффективность АГТ определяется ее влиянием на структурно-функциональное ремоделирование сердца, артериальных и венозных сосудов. При этом меняется исходный характер взаимосвязей в системе кровообращения. Их оптимизация возможна путем прогнозирования действия современных антигипертензивных препаратов в рамках гемодинамических модулей.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Лечение артериальной гипертонии: антагонисты кальция. РМЖ 2000; Спец вып: 25–7.
2. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертонии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. РМЖ 2000; Спец вып: 10–4.
3. Кобалава Ж.Д. Лечение артериальной гипертонии: диуретики. РМЖ 2000; Спец вып: 15–8.
4. Мазур Е.С. Взаимосвязь структурно – функциональных особенностей левого желудочка сердца и суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью. РКЖ 1999; 6: 15–7.
5. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедрафова С.Ю. Влияние гипотензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертонии. ММЖ 2001; 2: 11–5.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Cons med 2001; 3(1).
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2: 58–62.
8. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66–9.
9. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Клинико-фармакол тер 2000; 9(3): 5–30.
10. Хирманов В.Н., Тюрина Т.В. Ортостатическая недостаточность. Клинико-гемодинамические сопоставления у пациентов с нарушениями регуляции артериального давления. Кардиология 2001; 12: 70–2.
11. Safavian A, Safar M. Diuretiques et vasodilatation dans l'hypertension arterielle. JAMA 1998; 88(9): 5–8.
12. Torbova S, Sheiretova E, Belov P. Determination of aortic distensibility and its variations in arterial hypertension. Cor et Vass 1981; 23: 126–31.
13. Muiesan M, Fizzoni D, Salvetti M, et al. Left ventricular geometry and vascular structural changes in hypertensive patients. Eur Heart J 1999; 20: 84.
14. Soubrier F. Search for the genes of human essential hypertension. Hypertension 1993; 5: 20–6.

Поступила 16/01–2008