

Морфофункциональные показатели сердца у женщин, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией в постменопаузе и на фоне лечения

М.Г. Пустоветова, Е.А. Васькина

*ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
(г. Новосибирск)*

Происходящее во время менопаузы естественное прекращение выработки эстрогенов приводит к развитию дисфункции эндотелия и повышению активности тромбообразования вместе с изменением баланса вазоконстрикторов/вазодилататоров. В связи с чем, изучение особенностей морфофункциональных показателей сердца у женщин страдающих артериальной гипертензией, развившейся в менопаузе и терапевтический ответ на применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, представляет собой актуальную исследовательскую задачу.

С наступлением менопаузы частота развития артериальной гипертензии (АГ) у женщин существенно увеличивается. У женщин перименопаузального возраста, страдающих менопаузальным синдромом, частота развития АГ возрастает до 52,4 %. Это, в свою очередь, повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, а инсульта - в 7 раз. Выбатываемые на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины половые гормоны - эстрогены, обладают достаточно обширным спектром действия на организм, но наиболее важными среди них является прямое и опосредованное действие на сердечно-сосудистую систему. Прямое действие реализуется через поддержание баланса: эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация. Влияя на кардиомиоцит, опосредованно эстрогены действуют на регуляцию антиоксидантного и липидного статуса организма. Кроме того, эстрогены осуществляют ингибирование экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов, а также оказывают антитромботическое действие.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, менопауза, морфофункциональные показатели сердца, гипертрофия левого желудочка, ингибитор АПФ

Введение. С позиции современных представлений артериальная гипертензия (АГ) - это мультифакторное заболевание, т.е. в ее формировании участвуют как внутренние (генетические), так и внешние факторы. Указанное обстоятельство определяет

возможность патофизиологического и клинического полиморфизма. АГ - не болезнь "на одно лицо", она многолика и не постоянна в своем течении [8].

Уровень артериального давления (АД) определяется двумя основными параметрами - это минутный объем (МО) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) кровотоку в резистивных сосудах (мелкие артерии и артериолы). В развитии АГ четко прослеживаются нарушения со стороны гемодинамических механизмов регуляции. Так, нарушается тесная взаимосвязь МО и ОПСС. Но характер изменений сердечной гемодинамики неодинаков даже у одного больного на разных стадиях заболевания [2]. Однако почти у всех больных отмечается повышенное или нормальное значение МО при отсутствии адекватного сопротивления кровотоку. Прогрессирование процесса приводит к снижению показателей МО и увеличению ОПСС. Эти изменения связаны с нарастанием структурных изменений сердца (гипертрофия миокарда с ухудшением его диастолического расслабления) и сосудов (гипертрофия мышечного слоя с уменьшением просвета), ремоделированием сердечно-сосудистой системы [1].

Традиционно гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) рассматривают в качестве независимого маркера высокого риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [3], в том числе и риска внезапной смерти [5], а также как существенный механизм формирования диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3]. Последнее обстоятельство имеет особое значение, поскольку большинство исследователей связывают изменение аномальной гемодинамической структуры наполнения полости ЛЖ при ГЛЖ с прогрессирующим ремоделированием сердца и сосудов и последующим высоким риском появления клинически выраженной сердечной недостаточности [14]. Поэтому в последнее время много внимания уделяют изучению перспективы регресса ГЛЖ у больных с артериальной гипертензией, с чем связывают улучшение прогноза заболевания [3].

В связи с этим целью исследования явилось изучение особенностей морфофункциональных показателей сердца у женщин, страдающих артериальной гипертензией II степени тяжести, развившейся в менопаузе и при применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 150 женщин в постменопаузе с давностью последней менструации около трех лет (средний возраст пациентов 53,5±0,5 лет), страдающие АГ II степени тяжести.

В контрольную группу вошли 40 женщин, находящихся в постменопаузе (средний возраст 54,5±1 лет), не страдающие артериальной гипертензией.

Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ от 1999 г., а наличие менопаузы устанавливалось по уровню фолликулостимулирующего гормона, который должен превышать 31,0 мМЕ/мл, что является достоверным критерием ее наступления.

Длительность заболевания - 4,3±1,2 лет. Достоверных различий между сравниваемыми подгруппами и контролем по возрастному составу не было.

Помимо общеклинического обследования всем больным проводилось суточное мониторирование артериального давления с использованием мониторов ABPM-02 производства фирмы MEDITECH (Венгрия) и "OMRON" (Германия). Результаты

суточного мониторингирования статистически обобщались на ЭВМ с использованием специальных компьютерных программ, поставляемых вместе с монитором.

Исследование морфометрических параметров и ударной работы сердца производилось на аппарате OCUSON (Япония) в М- и В-режимах с использованием доплерографической техники. Производные показатели (сердечный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов) рассчитывались по общепринятым формулам. Пациентки находились на стационарном лечении.

Результаты исследования. Изучение исходных значений изученных морфофункциональных показателей сердца у женщин с АГ II степени тяжести, развившейся в периоде менопаузы при поступлении в стационар, показало следующие результаты: отмечались достоверно более высокие значения массы миокарда (на 23 %), индекса массы миокарда левого желудочка (в 3,9 раза), конечных диастолического и систолического размеров (на 17 % и 25 % соответственно), конечных диастолического и систолического объемов (на 42 % и в 2 раза), среднего артериального давления (на 33 %). При этом исходное значение фракции выброса было на 22 % ниже нормативного значения.

При изучении влияния применения эналаприла на изучаемые параметры на стационарном этапе лечения перед выпиской отмечалось достоверное снижение по сравнению с исходным уровнем всех перечисленных выше морфофункциональных показателей сердца: ММ - на 7 %, ИММЛЖ - на 6 %, КДР - на 7 %, КСР - на 10 %, КДО - на 15 %, КСО - на 23 %, АД ср. - на 12 %, ОПСС - на 19 %. В то же время показатель ФВ достоверно повышался на 13 % по сравнению с исходным. Однако не один из данных параметров не возвращался к нормативным значениям.

В таблице представлены данные об изменении морфофункциональных показателей сердца у женщин с АГ II степени тяжести, выявленных в периоде постменопаузы на стационарном этапе лечения.

Табл.

Динамика морфофункциональных показателей сердца на стационарном этапе лечения больных артериальной гипертензией

Показатели	Нормативные значения	Показатели до начала лечения	Показатели на конец стационарного этапа лечения
Масса миокарда, г	153,8 ± 4,33	189,1 ± 4,331	175,7 ± 3,561,2
ИММЛЖ, г/м ²	24,8 ± 0,65	97,1 ± 1,871	91,2 ± 1,731,2
КДР, мм	46,0 ± 0,60	53,7 ± 1,311	49,9 ± 1,151,2
КСР, мм	29,1 ± 0,60	39,2 ± 1,261	35,2 ± 0,741,2
КДО, мл	98,5 ± 2,71	140,0 ± 7,461	119,5 ± 5,791,2
КСО, мл	33,3 ± 1,43	67,7 ± 5,021	51,8 ± 2,621,2
УО, мл	65,2 ± 1,86	72,6 ± 6,11	72,7 ± 4,51
УИ, мл/м ²	-	37,3 ± 2,83	37,6 ± 2,24
ФВ, %	65,8 ± 0,96	51,6 ± 1,421	58,2 ± 1,181,2

ЧСС, уд/мин	-	73,1 + 2,49	75,4 + 3,74
МОК, л/мин	4,8 + 1,2	5,3 + 0,54	5,4 + 0,31
СИ, л/мин х м2	-	2,7 + 0,25	2,8 + 0,13
АД среднее, мм рт. ст.	89,8 + 1,45	119,1 + 2,671	104,5 + 2,171,2
ОПСС, дин/с х см-5	-	1964,4 + 131,8	1597,1 + 99,12

Примечание:

1 - величины достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от нормативных значений;

2 - величины, достоверно отличающиеся от результатов до лечения.

Условные обозначения:

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка;

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка;

ЧСС - частота сердечных сокращений;

СИ - сердечный индекс;

МОК - минутный объем крови;

ФВ - фракция выброса;

ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов.

КДР - конечный диастолический размер;

КСР - конечный систолический размер;>

КДО - конечный диастолический объем;

КСО - конечный систолический объем;

УО - ударный объем;

УИ - ударный индекс.

Наряду с нормализацией показателей внутрисердечной гемодинамики у женщин, страдающих АГ II степени тяжести, развившейся в период менопаузы, к моменту выписки из стационара регистрировалось стойкое снижение систолического АД в среднем на 20-25 мм рт.ст., диастолического - на 10-15 мм рт. ст, достоверное уменьшение патогмоничных жалоб, улучшение сна и общего самочувствия, что свидетельствовало о нормализующем эффекте применяемой гипотензивной терапии эналаприлом (энап) на основные клинические проявления АГ.

Обсуждение результатов. Неблагоприятное влияние менопаузы на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ можно объяснить происходящими в этот период жизни женщины многообразными метаболическими нарушениями, развивающимися в условиях дефицита эстрогенов и, в первую очередь, атерогенными изменениями липидного спектра крови [15]. Прогрессирующая частота АГ у женщин после 50 лет при незначительном изменении этого показателя у мужчин указывает на возможную роль дефицита половых гормонов как дополнительного фактора риска развития АГ.

Причиной ГЛЖ могут стать как внутренние, так и внешние факторы. Внутренние факторы представляют собой нарушения экспрессии или мутации в генах для белков сократительного аппарата кардиомиоцитов [14], среди которых наиболее изученными являются мутации в генах для тяжелых цепей β -миозина, сердечного тропонина Т, а-тропомииозина, миозин-связывающего белка С, легких цепей миозина и сердечного а-

актина [13]. Наиболее значимыми внешними факторами можно считать перегрузку давлением и объемом, растяжение миоцитов [9, 11] и воздействие нейрогуморальных агентов, таких как ангиотензин [9], эндотелин-1 [10], катехоламины (КА) [2], интерлейкин-1 [10] и т.д.

Несмотря на разнообразие стимулов для развития гипертрофии, конечные механизмы гипертрофического ответа кардиомиоцитов реализуются на клеточном уровне посредством стимуляции внутриклеточных сигнальных каскадов и изменения экспрессии ряда генов [7, 11]. При этом полностью механизмы развития гипертрофии на клеточном уровне *in vivo* не установлены. Тогда как более глубокое и детальное изучение последовательности внутриклеточных событий крайне необходимо, так как это может способствовать развитию новых направлений в лечении гипертрофии [8, 9].

Вместе с тем, известно, что регресс ГЛЖ - это активный процесс, в значительной мере не обусловленный гемодинамическими факторами, контролируемый многочисленными нейрогуморальными влияниями и ассоциирующийся с интенсивностью антипролиферативных влияний используемого лекарственного средства [4, 5, 10].

Показана ведущая роль гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в регулировании процессов ремоделирования миокарда и сосудов, в том числе и в моделировании ГЛЖ [12]. В связи с этим использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ограничивающих избыточную активность РАС, для адекватного контроля уровня артериального давления (АД) и регресса ГЛЖ является весьма перспективным [6, 8, 11]. Ожидают, что регресс ГЛЖ с помощью иАПФ наряду с реализацией антигипертензивного эффекта препарата будет способствовать улучшению профиля диастолического наполнения ЛЖ. Ингибиторы АПФ способствуют также нормализации расслабления миокарда без непосредственной связи с адекватным контролем уровня системного давления [13]. Снижение системного АД с уменьшением постнагрузки одновременно с уменьшением венозного возврата крови к сердцу вызывает уменьшение давления наполнения желудочков. Кардиопротекторное действие ингибиторов АПФ также обусловлено их влиянием на локальную ренин-ангиотензиновую систему с воздействием на гипертрофию, дилатацию, ремоделирование миокарда, а также на структуру сосудистой стенки коронарных артерий [6]. Как показали клинические исследования, эналаприл (эднит) после 16-недельной терапии наряду со снижением среднесуточных показателей систолического и диастолического АД способствует уменьшению массы миокарда левого желудочка [5]. Длительная курсовая терапия ингибиторами АПФ улучшает сократительную функцию миокарда, достоверно снижая конечный диастолический объем и конечный систолический объем с увеличением сердечного выброса и фракции выброса [3]. При этом отмечена коррекция патологической асинхронии миокарда правого и левого желудочков [6].

Тем не менее, предполагают, что диастолическая дисфункция, тесно связанная с процессами ремоделирования не только миокарда, но и сосудов, может вносить свой вклад в суммарный риск возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [3, 8].

Вывод. Таким образом, изменения профиля диастолического наполнения ЛЖ и нарушения функции эндотелия артерий во время лечения эналаприлом больных с АГ может повлиять на уменьшение величины суммарного риска возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. *Алмазов В.А.* Гипертоническая болезнь / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто. - Москва, 2000. - 118 с.
2. *Бакумов П.А.* Нейрогуморальная активация при артериальной гипертензии: возможен ли надежный контроль / П.А. Бакумов // Росс. мед. журн., 2001. - Т. 9. - N 10. - С.3-9.
3. *Гургенян С.В.* Регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла у больных гипертонической болезнью / С.В. Гургенян, К.Г. Адамян, С.Х. Ватинян [и др.] // Кардиология, 1998. - Т. 38. - N 7. - С. 7-11.
4. *Маянский Д.Н.* Лекции по клинической патологии / Д.Н. Маянский, И.Г. Урсов - Новосибирск: Наука, 1997. - 249с.
5. *Ольбинская Л.И.* Лечение хронической сердечной недостаточности ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Л.И. Ольбинская, Ж. Сизова, И. Царьков // Врач, 1998. - N 8. - С. 11-15.
6. *Терещенко С.Н.* Изменение суточного профиля артериального давления у больных с застойной сердечной недостаточностью при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом / С.Н. Терещенко, Ж.Д. Кобалава, И.В. Демидова [и др.] // Тер. арх., 1997. - Т. 69. - N 12. - С. 40-43.
7. *Туев А.В.* Особенности структурно-функциональных показателей сердца у лиц с различным уровнем артериального давления / А.В. Туев, Я.Б. Ховаева // Росс. кардиол. журн., 2002. - N 5. - С.25-29.
8. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко / - СПб.: Ренкор, 2001. - 382с.
9. *Molkentin J.D.* GATA4: a novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? / J.D. Molkentin, E.N. Olson // Circulation, 1997. - Vol. 96. - P. 3833-3835.
10. *Palmer J.N.* Interleukin-1 beta induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture/ J.N. Palmer, W.E. Hartogensis, M. Patten [et al.] // J. Clinical. Investigation, 1995. - Vol. 95. - P. 2555-2564.
11. *Sadoshima J.* Signal transduction pathways of angiotensin 2-induced c-fos gene expression in cardiac myocytes in vitro. Roles of phospholipid-derived second messengers/ J. Sadoshima, S. Izumo // Circulation Res, 1993. - Vol. 73. - P. 424-438.
12. *Sussman M.A.* Prevention of cardiac hypertrophy in mice by calcineurin inhibition / M.A. Sussman, H.W. Lim, N. Gude [et al.] // Science, 1998. - Vol. 281. - P. 1690-1693.
13. *Vikstrom K.L.* Contractile protein mutations and heart disease / K.L. Vikstrom, L.A. Leinwand // Cur. Opin. Cell Biol., 1996. - N 8. - P. 97.
14. *Zhang W.* CFailure of calcineurin inhibitors to prevent pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats / W. Zhang, R.C. Kowal, F. Rusnak // Circulation Res, 1999. - Vol. 84. - P. 722-728.
15. *Zhong Dai* β -Estradiol preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level / Dai Zhong [et al.] // International Journal of Cardiology, 2004. - V. 96. - P. 223-227.