



Особенности ремоделирования миокарда у больных с метаболическим синдромом

Е. Н. СМЕРНОВА

Пермская государственная медицинская академия

Во Фремингемском исследовании впервые было показано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной смерти, застойной сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, ИБС, инфаркта миокарда, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. С помощью эхокардиографии установлено, что повышение массы миокарда на 50 г/м^2 увеличивает относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний в 1,73 раза у мужчин и в 2,12 раза у женщин [9]. Относительный риск смерти при увеличении массы миокарда на 100 г возрастает в 2,1 раза. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ при наличии ГЛЖ в 25 раз выше (15%), чем при ее отсутствии (0,6%) [8].

Считается, что ГЛЖ является адаптационным ответом на повышенную гемодинамическую нагрузку или следствием генетического дефекта. Однако в последнее время стало очевидным, что анатомические изменения ЛЖ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. Происходит изменение архитектоники интерстиция миокарда, которое приводит к фиброзу и специфическим морфологическим изменениям или ремоделированию миокарда [2, 4, 5].

По эхоКГ у больных в ответ на увеличение нагрузки на сердце определяются различные изменения формы ЛЖ. За основу классификации принимается определение индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) [3, 6]. При «чистой» форме перегрузки сердца давлением ГЛЖ чаще имеет концентрический вариант ремоделирования — увеличение ММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,45$ (КГЛЖ). При перегрузке объемом, как это наблюдается при ожирении, она приобретает эксцентрическую форму — увеличение ММЛЖ и $\text{ОТС} < 0,45$ (ЭГЛЖ). Худший прогноз (смертность 21%, частота других сердечно-сосудистых осложнений — 31%) наблюдался у лиц с концентрической ГЛЖ [9]. В отсутствие ГЛЖ, но при $\text{ОТС} \geq 0,45$ определяется концентрическое ремоделирование (КР).

В настоящее время патогенетические аспекты развития ГЛЖ при метаболическом синдроме окончательно не установлены. Считается, что в ее возникновении имеют значение несколько факторов. Основное значение имеют систолическое напряжение стенок ЛЖ, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общее периферическое сопротивление. К повышению систолического напряжения стенок ЛЖ, обуславливающего увеличение количества саркомеров в миокарде, приводит в первую очередь перегрузка давлением, характерная для АГ [2]. Кроме того, при АГ выявлено увеличение толщины интимы периферических артерий, что повышает общее периферическое сопротивление сосудов, постнагрузку на сердце. При ожирении увеличенный ударный объем приводит к повышению сердечного выброса и развивается эксцентрическая ГЛЖ [1, 7]. В случае сочетания АГ и ожирения происходит

взаимное усугубление гемодинамических процессов, создается смешанная нагрузка на сердце — увеличивается пред- и постнагрузка. Однако при обеих нозологиях наблюдается выраженная нейрогуморальная активация симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, с выработкой гипертрофических стимулов. Влияние гиперинсулинемии/инсулинрезистентности на ГЛЖ может реализоваться как через прямые гипертрофические эффекты инсулина на мышечную ткань, так и опосредованно [3, 7, 10].

Выявление ГЛЖ имеет важное клиническое значение, поскольку ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Очевидно, что ММЛЖ в значительной степени зависит от массы тела, пола, возраста. Поэтому принято индексировать ММЛЖ к площади тела или росту. В последние годы наметилась тенденция к использованию более низких значений ММЛЖ в качестве критерия его гипертрофии [6].

Воздействие на промежуточные точки в лечении артериальной гипертензии, в частности на ГЛЖ, в последние десятилетия стало одним из ведущих направлений в кардиологии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что регресс ГЛЖ приводит к двукратному снижению риска смерти [5, 8].

Цель нашей работы: изучить особенности ремоделирования миокарда у больных с метаболическим синдромом и оценить влияние многофакторной терапии на регресс

Материалы и методы

Обследовано 84 человека в возрасте 43–61 год. У всех пациентов имелся абдоминальный тип ожирения — $\text{ИМТ} > 26 \text{ кг/м}^2$, и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) у женщин $> 0,85$, у мужчин $> 0,9$. Сахарный диабет (СД) 2 типа имели 59 больных, средняя продолжительность заболевания $6,4 \pm 2,2$ года. У больных измерялось каузальное давление и проводилось суточное мониторирование (СМАД) с помощью портативных приборов АВРМ-04 (фирма «Meditech», Венгрия). Деление больных на 5 групп происходило по результатам СМАД. В группы 1 и 4 артериальной гипертензии вошли пациенты с высоким «офисным» АД, которая подтверждалась данными СМАД. Группа 2, обозначенная нами как группа нестабильной артериальной гипертензии, сформирована из больных, указывающих на эпизоды повышенного АД с «офисным» АД более 140/90 мм рт. ст., но по результатам СМАД имеющим среднее суточное САД < 140 мм рт. ст. и среднее ДАД < 90 мм рт. ст. В группы 3 и 5 с нормальным АД вошли больные с АД менее 130/85 мм рт. ст. по данным СМАД. Группы 1, 2, 3 больные сформированы из больных сахарным диабетом.

В пробе плазмы крови, взятой натощак, определяли мочевую кислоту, глюкозу, креатинин, липиды плазмы. Содержание инсулина (ИРИ), С-пептида, кортизола определяли методом радиоиммунологического анализа

с использованием стандартных тест-наборов «Immunotech» (Чехия). Инсулинрезистентность оценивали с помощью индексов: инсулинрезистентности НОМА (НОМА IR) (тощаковый инсулин X тощаковая глюкоза / 22,5), функции β -клетки (НОМА β -с) (20 X тощаковый инсулин / тощаковая глюкоза — 3,5).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате HP SONOS 4500 в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Изучались общепринятые показатели по методике Teicholz. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по Devereux R. и Reichek N. (1977): $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$. Индекс массы миокарда рассчитывался по отношению ММ к площади поверхности тела, к росту и к росту в степени 2,7. Нами взято несколько индексов для определения ГЛЖ. Индексация по площади тела (ИМ/ПТ) у лиц с избыточной массой тела сопровождается недостаточным выявлением случаев ГЛЖ, индекс ИМ/Р (рост) недооценивает частоту встречаемости ГЛЖ у высоких пациентов, в то время как индексация по $R^{2,7}$ уменьшает несоответствие между ростом и мало зависит от веса. ГЛЖ фиксировали по известным параметрам и сочетание более 2-х критериев принимали за ГЛЖ.

1. ММЛЖ более 200 грамм;

2.1 ИМ/Р у мужчин > 163 г/м, у женщин > 121 г/м;

2.2 ИМ/ПТ у мужчин > 134 г/м², у женщин > 110 г/м²;

2.3 ИМ/РОСТ^{2,7} у мужчин > 53 г/м^{2,7}, у женщин > 47 г/м^{2,7};

3. толщина МЖП и/или ЗСЛЖ $\geq 1,1$ см.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистического пакета Statistica 5.0. Рассчитывались средние

значения показателей и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении выборок использовали непараметрические критерии U тест Манна-Уитни, ранговый тест Вальд-Вольфовича, тест Колмогорова-Смирнова. Для установления взаимосвязи признаков применяли многофакторный корреляционный анализ с использованием критериев Пирсона и Спирмена. Различия значений и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$ [4].

Результаты

Данные о морфометрических показателях сердца и его сократительной способности представлены в таблице 1.

Эхокардиографические параметры систолической функции миокарда левого желудочка УО, ФВ, ФУ были ниже, чем у здоровых, а в группах в основном зависели от степени увеличения АД. При отсутствии различий по величине ударного объема (УО), определялись разнонаправленные значения индексов сократимости. Так, среди больных с нормальным АД, фракция выброса (ФВ) и степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ (ФУ) были выше, чем у больных АГ. Среди групп СД 2 показатель сократимости — ФУ был ниже в группе АГ, при более высоких значениях ФВ и КДО по сравнению с группой нормального АД. У больных этой группы высокая фракция выброса поддерживалась за счет увеличения объема ЛЖ, но снижение ФУ могло быть свидетельством латентной декомпенсации.

Объемные параметры ЭХО-КГ по группам также зависели от наличия АГ и СД. Отсутствовали различия у больных СД 2 и ожирением без АГ (3 и 5 группы) и у больных 2 и 3 групп: СД 2 с нестабильной АГ и с нормальным АД. Особый интерес представляет сравнение 3 и 4 групп,

Таблица 1. Показатели эхоКГ исследования сердца по группам

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=19)	3 группа (n= 14)	4 группа (n=15)	5 группа (n=10)	p
ЛП мл	3,7 $\pm$ 0,59	3,54 $\pm$ 0,54	3,44 $\pm$ 0,57	3,47 $\pm$ 0,64	3,43 $\pm$ 0,43	нз
СР мл	3,23 $\pm$ 0,57	3,36 $\pm$ 0,39	3,21 $\pm$ 0,48	3,2 $\pm$ 0,42	3,0 $\pm$ 0,44	нз
КДР мл	5,08 $\pm$ 0,44	4,96 $\pm$ 0,47	4,89 $\pm$ 0,35	4,84 $\pm$ 0,44	4,97 $\pm$ 0,37	2-4<0,05
КСО мл	42,31 $\pm$ 13,5	45,16 $\pm$ 12,2	41,75 $\pm$ 14,0	43,93 $\pm$ 13,1	35,17 $\pm$ 23,2	1-3<0,05
КДО мл	130,2 $\pm$ 32,8	123,0 $\pm$ 25,6	112,2 $\pm$ 23,4	114,31 $\pm$ 28,4	120,2 $\pm$ 23,2	1-3<0,05
УО мл	81,77 $\pm$ 16,0	115,26 $\pm$ 16,4	71,2 $\pm$ 11,6	73,8 $\pm$ 18,1	85,3 $\pm$ 13,7	нз
ФВ%	66,69 $\pm$ 10,3	65,95 $\pm$ 9,3	61,3 $\pm$ 6,0	63,2 $\pm$ 4,4	71,5 $\pm$ 5,3	1-3<0,005, 4-5<0,01
ФУ	37,66 $\pm$ 8,6	48,44 $\pm$ 12,0	54,5 $\pm$ 16,5	52,15 $\pm$ 10,5	67,6 $\pm$ 11,2	1-2<0,01, 1-3<0,01, 1-4<0,01, 4-6<0,05
МЖП мм	1,23 $\pm$ 0,13	1,31 $\pm$ 0,12	0,98 $\pm$ 0,15	1,15 $\pm$ 0,17	1,07 $\pm$ 0,09	1-2<0,05, 1-3<0,0005, 2-3<0,01
ЗСЛЖ мм	1,2 $\pm$ 0,14	1,11 $\pm$ 0,09	1,02 $\pm$ 0,13	1,08 $\pm$ 0,17	1,03 $\pm$ 0,09	1-2<0,05, 1-3<0,001, 1-4<0,05, 2-3<0,05
ММЛЖ г	292,47 $\pm$ 60,67	250,64 $\pm$ 52,86	206,9 $\pm$ 44,15	240,49 $\pm$ 69,85	201,5 $\pm$ 9,45	кроме 4-5
ИМ/Р г/м	179,41 $\pm$ 39,0	150,8 $\pm$ 30,4	130,4 $\pm$ 25,0	148,9 $\pm$ 44,7	118,4 $\pm$ 3,4	
ИМ/ПТ г/м ²	153,54 $\pm$ 37,4	128,56 $\pm$ 26,5	115,96 $\pm$ 20,4	127,19 $\pm$ 37,5	95,1 $\pm$ 4,8	
ИМ/Р ^{2,7} г/м ^{2,7}	78,7 $\pm$ 20,56	63,9 $\pm$ 13,76	59,7 $\pm$ 10,22	66,26 $\pm$ 21,82	48,12 $\pm$ 3,4	кроме 1-4

из которого следует, что больные с СД 2 и нестабильной АГ имели такие же параметры внутрисердечной гемодинамики, как и больные АГ и ожирением и, более того, они их превосходили по величине КДР.

Анализ средних величин толщины стенок ЛЖ показал, что в группах 1, 2 и 4 средние показатели толщины ЗСЛЖ и МЖП превышали 1,1 см, что свидетельствовало об их гипертрофии. Показатели структурной характеристики миокарда, толщина стенок ЛЖ были наибольшими у лиц с СД 2 и АГ, даже при сравнении с АГ и ожирением.

Анализ индексов массы миокарда, показал, что индексация по росту^{2,7} выявляет больший процент ГЛЖ в группах с ожирением, чем другие. Индекс ММЛЖ к площади тела приводил к занижению количества больных с ГЛЖ примерно на 14%, особенно это проявлялось у больных с ИМТ более 30 кг/м².

Обращают внимание показатели 2 и 3 групп. Больные с СД 2 и нестабильной АГ (которые имели нормальные среднесуточные показатели АД) почти в 90% случаев имели ГЛЖ. Более того, частота ГЛЖ в группе больных СД 2 и нормальным АД (где 70% лиц имели оптимальное АД) была такой же, как и у лиц с АГ без СД.

Ремоделирование ЛЖ в целом выявлено у большинства больных (табл. 2). Среди больных, страдающих АГ, преобладали больные с концентрической ГЛЖ. У больных СД 2 без АГ процент больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ был примерно одинаковым. Стоит отметить, что среди больных СД 2 и нормальным АД количество с ГЛЖ было таким же, как при АГ без СД 2. Следовательно, больные СД 2 в рамках метаболического синдрома имеют высокую распространенность ГЛЖ, вне зависимости от уровня АГ.

Таблица 2. Характер ремоделирования миокарда в группах

	1 группа (n=26)	2 группа (n=19)	3 группа (n=14)	4 группа (n=15)	5 группа (n=10)
ГЛЖ %	100	89,5	50	46,6	10
КГЛЖ %	65,4	52,9	42,8	85,7	100
ЭГЛЖ %	34,6	47,1	57,2	14,3	0
КР %	0	10,5	0	13	37,5
Норма %	0	10,5	50	40	50

При сравнении общеклинических характеристик у больных с КГЛЖ по сравнению с ЭГЛЖ отмечалась достоверно выраженная микроальбуминурия ($135,8 \pm 40,8$ мг/с и $29,5 \pm 15,7$ мг/с — $p < 0,05$ соответственно). Группы больных не различались по длительности АГ ($6,39 \pm 3,9$ г и $5,39 \pm 5,1$ г, соответственно).

При анализе параметров периферической гемодинамики в группах с разным видом ремоделирования миокарда были выявлены более высокие показатели нагрузки давлением у больных с КГЛЖ. Выявлялась высокой степени корреляции между уровнем кортизола и ММЛЖ ($r=0,61$; $p < 0,05$) у больных СД и АГ. Увеличение инсулинрезистентности НОМА IR в группах СД сопровождалось увеличением КДР ($r=0,74$; $p < 0,05$), КДО ($r=0,63$; $p < 0,05$) и ЛП ($r=0,67$; $p < 0,05$). Повышение ИРИ сопровождалось увеличением ММЛЖ как в группах СД, так и без него (от $r=0,31$ до $r=0,52$ соответственно; $p < 0,05$).

Корреляционные взаимоотношения между ММЛЖ, ИРИ и показателями СМАД и метаболическими параметрами оказались зависимыми от варианта ремоделирования ГЛЖ. При концентрической ГЛЖ увеличение уровней инсулина и кортизола сопровождалось ростом ММЛЖ ($r=0,38$ и $0,44$; $p < 0,05$). Увеличение времени нагрузки давлением (САД, ИВ САД, ИВ ДАД), также способствовало развитию КГЛЖ.

У больных с эксцентрической ГЛЖ масса миокарда зависела от индекса абдоминального ожирения ($r=0,48$; $p < 0,05$). У этих пациентов мы выявили значимую связь уровней ИРИ и мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов ($r=0,64$; $r=0,66$; $r=0,51$; $p < 0,05$).

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что инсулинрезистентность оказывает влияние на структурно-функциональные параметры сердца, как у больных СД 2, так и при абдоминальном ожирении. Так, выявилась положительная связь уровня ИРИ с ММЛЖ/ИМ как у больных с СД 2, так и без СД. Очевидно также, что инсулинрезистентность оказывала значительное влияние на развитие ГЛЖ, т.е. чем выше инсулинрезистентность, тем больше величина ММЛЖ. Тем не менее, можно определить следующие особенности: у больных СД 2 влияние гиперинсулинемии и инсулинрезистентности определялось в увеличении структурных параметров миокарда — толщины ЗСЛЖ и ММЛЖ, т.е. проявлялся гиперпластический эффект инсулина на орган-мишень. У больных без АГ и СД действие инсулина и ИР проявлялось увеличением объемных показателей полостей миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. // Тер. архив. — 2001. — № 8. — С. 66-69.
- Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Мамаев В. И. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии: клиническое значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов. // Клиническая медицина. — 2000. — № 10. — С. 10-17.
- Конради А. О., Жукова А. В., Винник Т. А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8. — № 1. — С. 12-15.
- Шляхто Е. В., Моисеева О. М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 2. — С. 45-49.
- de Simone G., Palmieri V., Koren M. J. et al. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. // J. Hypertens. — 2001. — V. 19. — P. 119-126.
- Gosse P., Jullien P., Jarnier P. et al. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: with method of indexation of left ventricular mass? // J. Hum. Hypertens. — 1999. — V. 13. — P. 505-509.
- Iacobellis G., Ribaudo M. C. Correlation between insulin resistance and left ventricular mass in uncomplicated obesity. // Diabetologia. — 2001. — V. 44. — A. 701.
- Kannel W. B. Left ventricular hypertrophy and regression. — London, 1992.
- Koren M., Devereux R. B., Casale P. N., Savage D. D. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. // Ann. Intern. Med. — 2001. — V. 114. — P. 345-352.
- Moller D. E., Flier J. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 26. — P. 938-948.