

К ВОПРОСУ О ХАРАКТЕРЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Д.м.н., профессор Узбекова Н.Р.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,
Узбекистан

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О ХАРАКТЕРЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Узбекова Н.Р.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Изучены особенности структурного ремоделирования сердца у 80 больных метаболическим синдромом (МС) и у 30 больных артериальной гипертензией (АГ).

Показано, что группа пациентов с МС характеризуется более ранним развитием структурно-геометрических изменений сердца. Наиболее характерным типом является концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ). Детерминантами ремоделирования являются систолическое АД (САД) и базальная инсулинемия. Процессы ремоделирования ЛЖ ассоциированы с полом, длительность заболевания, ростом САД и ДАД, следствием чего являются связанные с полом различия в сроках формирования КГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ.

Ключевые слова: концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, левый желудочек, метаболический синдром.

SUMMARY

TO THE QUESTION ABOUT THE NATURE OF HEART REMODELING IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Uzbekova N.R.

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

The features of structure-geometric changes in 80 patients with metabolic syndrome (MS) and in 30 patients with arterial hypertension (AH).

A group of patients with the metabolic syndrome is characterized by the earlier development of the structural and geometrical changes of the heart. The most typical type is concentric hypertrophy of the left ventricle (KHLVH). Determinants of remodeling are systolic blood pressure (SBP) and basal insulinaemia. LV remodeling processes associated with sex, disease duration, disproportionate increase in SBP and DBP, resulting in a gender-related differences in the timing of formation KHLVH and excentric LV hypertrophy.

Key words: concentric remodeling, concentric hypertrophy, excentric hypertrophy of the left ventricle, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) представляет важнейшую проблему для здоровья нации. Развитие МС связано с высоким атерогенным потенциалом и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний [1,10,12]. У лиц с МС, включающим абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-типа (СД2), дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ) значительно повышается вероятность структурно-геометрических изменений сердца [1,4,11].

Характер ремоделирования сердца при МС определяется не только уровнем АД и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), но и состоянием множества нейрогенных, гуморально-метаболических и клеточных механизмов сердечно-сосудистой регуляции, причём все они проявляют синергичность и ускоряют ремоделирование миокарда [2,5,13]. Несмотря на то, что связь МС с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) хорошо установлена, до настоящего времени роль нарушений углеводного обмена и других метаболических расстройств в развитии и прогрессировании структурных изменений миокарда полностью не определена [7,9]. Хотя независимая роль СД в развитии ГЛЖ считается доказанной [11,12], существующие сведения о характере и половых особенностях структурно-геометрических изменений левого желудочка у пациентов с МС весьма ограничены и противоречивы. Нет ясности в отношении вовлечения в патогенез ГЛЖ при этих заболеваниях гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР), однако участие последних в процессах ремоделирования ЛЖ подтверждено многими авторами, до сих пор не ясна независимая роль инсулина в развитии ГЛЖ при МС.

Целью исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца у больных МС и определение факторов,

участвующих в развитии и прогрессировании этих изменений.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с диагнозом МС (37 мужчин и 43 женщин) в возрасте 35-60 лет (в среднем $53,5 \pm 6,1$ года) и 30 больных артериальной гипертонией (АГ) (13 мужчин и 17 женщин) в возрасте 35-58 лет (в среднем $46,8 \pm 5,2$ года). Контрольная группа составила 20 человек, сопоставимая по возрасту и полу. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл.1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	МС (n=80)	АГ (n=30)
Пол (м/ж)	37/43 46,3% / 53,7%	13/17 43,3% / 56,7%
Возраст (годы)	$53,5 \pm 6,1$	$46,8 \pm 5,2$
Продолжительность АГ	$10,5 \pm 7,2$	$8,5 \pm 6,1$
Продолжительность МС	$10,8 \pm 7,4$	-
Степень АГ: I	42 (67,7%)	21 (70,0%)
II	20 (32,3%)	9 (30,0%)
САД (мм.рт.ст.)	$147,9 \pm 16,9$	$140,1 \pm 14,5$
ДАД (мм.рт.ст.)	$85,1 \pm 9,9$	$84,5 \pm 8,0$
Степень тяжести МС: лёгкая	31 (38,8%)	-
средняя	49 (41,2%)	-
ИМТ (кг/м ²)	$32,3 \pm 5,0$	$28,0 \pm 3,4$
Базальная гликемия (ммоль/л)	$8,9 \pm 4,5$	$5,2 \pm 1,4$
HbA _{1c} (%)	$9,0 \pm 3,5$	$6,4 \pm 1,07$
ОХС (ммоль/л)	$6,8 \pm 2,3$	$6,1 \pm 1,6$

Метаболический синдром диагностировали согласно критериям, предложенным Экспертами Национальной Образовательной Программы США по холестерину (2005). Критериями МС считали окружность талии более 94 см у мужчин и больше 80 см у женщин АД 130/85 мм рт.ст. и выше, уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6 ммоль/л и более [11]. Индекс

массы тела (ИМТ, индекс Кетле) рассчитывали по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Состояние структуры левого желудочка оценивали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-, В- и доплер-режимах. Исследования выполняли на ультразвуковом сканере «Sono-Scare» (Китай) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов в 2-, 4- и 5-камерном сечении. Толщину стенок и размеры полостей сердца в фазы систолы и диастолы измеряли в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца по формуле L. Teichhoeltz. Рассчитывали стандартные показатели структуры и функции левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux [11]. ГЛЖ констатировали при наличии 2 или 3 её признаков: толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка в конце диастолы 11 мм и более и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) $>134 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>110 \text{ г/м}^2$ для женщин. Тип геометрической модели ЛЖ определяли, исходя из значений ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенки (ОТС) [7,11].

Для определения структурно-геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование больных.

Глюкозо-инсулиновый гомеостаз определяли по уровню глюкозы крови натощак (ГН), уровню инсулина в крови натощак (ИРИ) иммуноферментным методом в радиоиммунной лаборатории Республиканского Центра Эндокринологии (Ташкент), наборами фирмы «Beckman Coulter» (Чехия). Рассчитывали индекс НОМА (инсулин натощак $\text{мкЕд/мл} \times \text{глюкоза крови натощак ммоль/л} : 22,5$). При уровне инсулина натощак выше 12,5 мкЕд/мл диагностировали гиперинсулинемию. При индексе НОМА выше 2,27 пациентов считали инсулинорезистентными.

Показатели липидного состава крови - общий холестерин (ОХС), ХС ЛПВП, ТГ определяли с помощью экспресс - анализатора «Reflotron plus» фирмы «Roche» (Германия) наборами реактивов «Bioson» (Германия). Содержание ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Интегральный показатель - коэффициент атерогенности (КА)-рассчитывали по формуле: $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с применением t- критериев Стьюдента. Результаты обработаны с помощью пакета программы Statistica-10. При проведении межгрупповых сравнений применяли критерий Манна-Уитни. Оценка взаимосвязи между качественными переменными проводилась с использованием анализа таблиц сопряженности и критерия согласия χ^2 или точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязи нескольких качественных показателей проводилось с помощью лог-линейного анализа. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции R^2 . Уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Нарушения структурно-геометрического ремоделирования сердца были следующими: ГЛЖ существенно чаще регистрировалась у больных МС, чем у пациентов с АГ: у 69,7% больных против 54,5% ($p=0,034$), что было обусловлено более высокой долей пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ (рис.1).

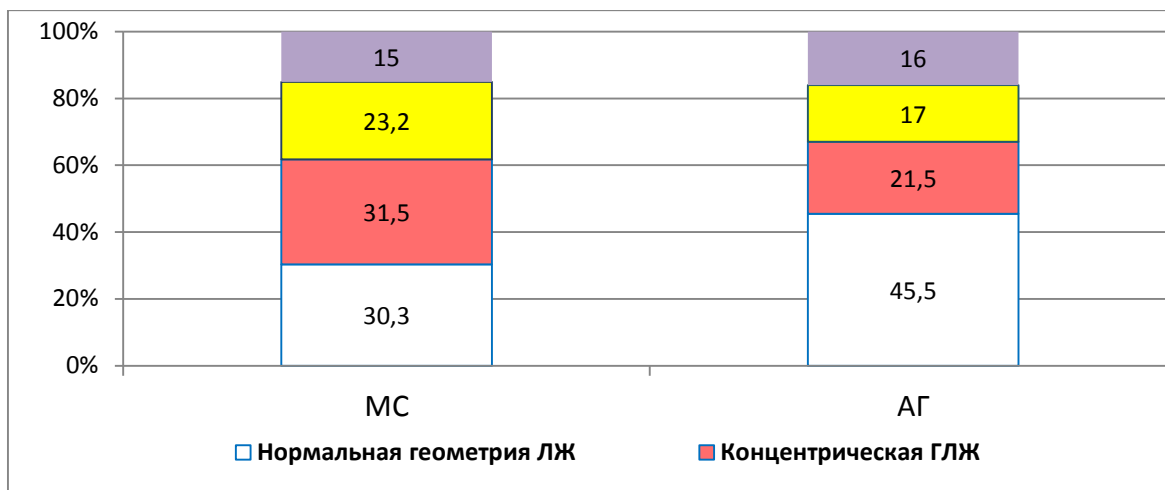


Рис. 1. Типы геометрической модели и ГЛЖ при МС и АГ

Так же была выявлена тенденция к более высокой встречаемости концентрической гипертрофией ЛЖ у женщин группы МС в сравнении с таковой у женщин с АГ: 67,2% случаев против 50,9%. При сравнении типов ГЛЖ в зависимости от наличия гиперинсулинемии (ГИ) оказалось, что у пациентов без ГИ преобладала нормальная геометрия ЛЖ. У больных МС с ГИ, среди которых доля женщин была выше, частота выявления нормальной геометрии ЛЖ была значительно ниже, а концентрическая гипертрофия ЛЖ - выше, чем у больных с нормальным уровнем инсулина ($p=0,002$, и $p=0,049$ соответственно) (рис. 2).

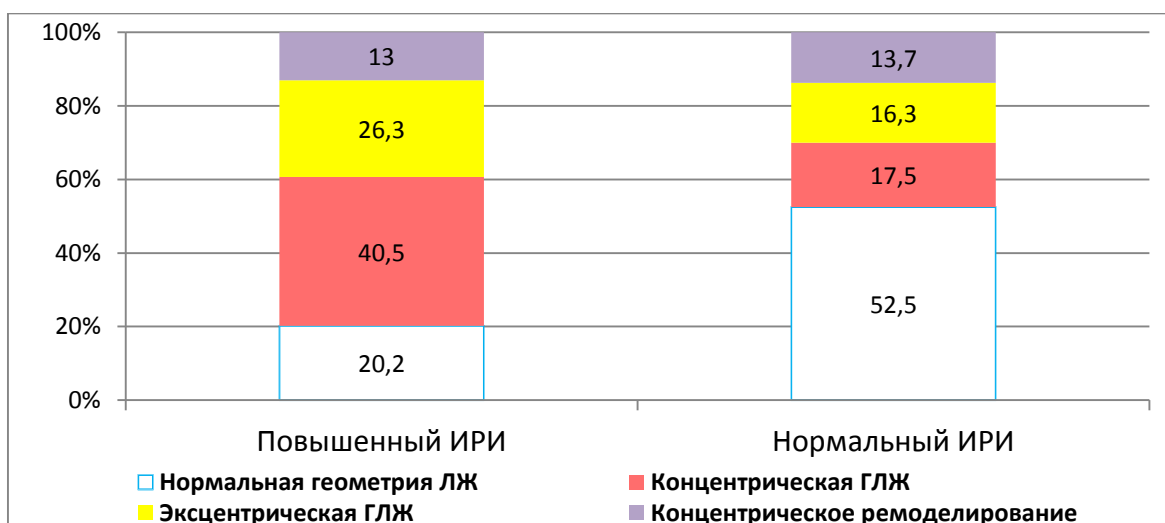


Рис. 2. Типы геометрической модели и ГЛЖ при МС и АГ в зависимости от уровня инсулина (ИРИ)

Для определения сочетания количественных показателей, вносящих статистически значимый вклад в увеличение ИММЛЖ у больных основной группы, использована пошаговая линейная регрессионная зависимость, включающая все клинико-лабораторные показатели. Нам удалось показать, что существенный вклад в увеличение величины ИММЛЖ в группе больных МС вносят САД и базальная инсулинемия (табл.2).

Таблица 2

Результаты линейного регрессионного анализа взаимосвязей ИММЛЖ у больных МС

Показатель	Параметр	Ошибка параметра	p	Стандартизованная оценка
Базальная инсулинемия	1,6427	0,501	0,002	0,4039
САД	0,9263	0,253	0,0003	0,4793
ДАД	0,8767	0,247	0,0004	0,4912

Для определения детерминант различных типов ремоделирования ЛЖ применена логистическая линейная регрессия. Согласно этой модели, значимыми детерминантами развития типов структурно-геометрической модели ЛЖ у больных МС являлись: пол, длительность МС, уровень САД (прямая связь) и ДАД (обратная связь) (табл. 3).

Полученная модель дала возможность описать 2 клинических варианта: вероятность развития концентрической ГЛЖ по сравнению с эксцентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ.

У мужчин вероятность развития концентрической ГЛЖ в 2 раза превышала таковую у женщин, у которых вероятность развития концентрической ГЛЖ была также высока. Независимо от пола, вероятность развития концентрической ГЛЖ в сравнении с эксцентрической ГЛЖ при повышении САД на 1 мм рт.мг. увеличивалась на 9,2%, тогда как каждый год заболевания МС и возрастание ДАД на 1 мм рт.ст. повышали вероятность формирования эксцентрической ГЛЖ на 19,25

и 15,6% соответственно. Вероятность развития концентрического ремоделирования ЛЖ была на 57,8% выше у женщин, чем у мужчин. Повышение САД на 1 мм рт.ст. увеличивало риск развития концентрической ГЛЖ на 9,5% по сравнению с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Таблица 3

Вероятности развития разных типов ремоделирования левого желудочка у больных МС (логистический регрессионный анализ)

Параметр	DF	Z²	P
Константа	2	3,05	0,2169
Пол	2	5,88	0,0500
Длительность МС	2	6,5	0,0417
САД	2	9,89	0,0065
ДАД	2	6,43	0,0419
Отношение правдоподобия	117	116,37	0,6361

При сравнении развития частоты ГЛЖ в зависимости от длительности заболевания, обнаружены связанные с полом различия в сроках развития структурно-геометрических изменений ЛЖ у больных МС. Так, при длительности МС менее 5 лет доля мужчин с концентрической и эксцентрической ГЛЖ составляла 62,5% и 37,5% соответственно ($\chi^2=5,082$, $p=0,024$), тогда как при большем сроке заболевания частота выявления эксцентрической ГЛЖ становилась выше (72,3% против 27,7%). Среди больных с концентрической ГЛЖ и длительностью МС менее 5 лет доля мужчин и женщин составила 68,5% и 31,5% соответственно ($\chi^2=15,654$, $p<0,0001$), тогда как при длительности МС более 5 лет это соотношение было противоположным: 29,5% против 70,5%.

Среди женщин с ГЛЖ при длительности АГ менее 10 лет концентрическая ГЛЖ встречалась в 68,9% случаев, эксцентрическая ГЛЖ встречалась в 31,1% случаев ($\chi^2=7,8256$, $p=0,0050$). При длительности АГ более 10 лет эти различия нивелировались (40,7% против 59,3%

соответственно). Концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ развивалась у мужчин при длительности АГ от 4 до 10 лет, тогда как при МС концентрическая ГЛЖ развивалась от 3 до 5 лет. У женщин развитие ГЛЖ имело более выраженную связь с длительностью АГ - концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ развивалась при длительности АГ более 7 лет, а при МС – более 5 лет.

Обсуждение

Полученные данные о более частой регистрации ГЛЖ у больных с МС по сравнению с группой АГ, соответствует многим литературным данным, в которых показано, что нарушенная толерантность к глюкозе, СД и другие метаболические факторы риска ассоциируются с ГЛЖ, причём даже в случае отсутствия АГ [3,6]. В нашем исследовании, поскольку сравниваемые группы больных были сопоставимы по основным клиническим данным (возраст, пол, продолжительность заболевания, уровень САД и ДАД) можно предполагать, что более частая встречаемость концентрической ГЛЖ у больных МС обусловлена её более ранним развитием, чем у больных с АГ [3,8].

Выявленная в регрессионном анализе прямая зависимость между величиной ММЛЖ, САД и базальным уровнем инсулина в крови демонстрирует участие в патогенезе развития ГЛЖ как гемодинамических, так и гуморально-метаболических факторов, а так же подтверждает вовлечённость в этот процесс при МС гиперинсулинемии.

Выявлено, что у пациентов, не имеющих ГИ, преобладала нормальная геометрия ЛЖ. Вместе с тем, среди пациентов с ГИ нормальная геометрия ЛЖ регистрировалась в 3 раза реже, чем ГЛЖ, а частота выявления концентрической ГЛЖ достоверно превышала таковую у больных с нормальным содержанием инсулина. Тем не менее, среди больных с ГИ частота концентрической ГЛЖ была больше, чем у больных с нормальным уровнем инсулина.

Литературные данные о характере структурно-геометрических особенностях ЛЖ у пациентов с МС весьма противоречивы. В исследованиях американских авторов, у которых среди больных МС преобладали пациенты чёрной расы, показано, что АГ и диабетический статус ассоциирован с концентрической ГЛЖ независимо от пола, либо имеет независимую связь с утолщением стенок сердца только у женщин [1,9]. Исследование европейской популяции Horn Study [11] показало независимую связь (только у женщин) нарушенной толерантности к глюкозе с увеличенной массой миокарда, но не с утолщением стенки ЛЖ. Авторы связывают это с хронической перегрузкой ЛЖ повышенным объёмом внеклеточной жидкости, одной из причин которого являлась гиперинсулинемия [2].

Согласно гипотезе развития ремоделирования сердца – концентрическое ремоделирование является первым средством адаптации ЛЖ к повышению постнагрузки давления в аорте и периферических артериях [5,7,9]. При этом на повышение фракции выброса реагируют рецепторы, находящиеся в сердечной мышце и ответственные за выброс натрийуретического пептида. В ответ повышается этот фактор в плазме и увеличивается натрийурез. Объём крови в сосудистом русле уменьшается за счёт выделения почками воды вместе с натрием. Таким образом, снижение выброса при концентрическом ремоделировании связано с недостаточной нагрузкой ЛЖ объёмом на фоне перегрузки его давлением. Согласно данной гипотезе, концентрическая ГЛЖ может возникнуть вслед за концентрическим ремоделированием [3,13]. Оно развивается в тех случаях, когда все резервы снижения постнагрузки за счёт натрийуреза уже исчерпаны. Тогда приспособление сердца к работе в условиях перегрузки давлением достигается за счёт увеличения числа кардиомиоцитов. При этом ЛЖ испытывает повышенную нагрузку давлением в условиях нормального объёма крови в сосудистом русле. Это приводит к некоторому растяжению

его полости. Таким образом, нарушения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и изменения внутрисердечной гемодинамики, возникающие при повышенном АД, могут приводить к концентрическому ремоделированию ЛЖ [1,9]. Вслед за декомпенсацией первичных приспособительных механизмов у больного развивается концентрическая ГЛЖ [2,3]. Патогенез эксцентрической ГЛЖ наименее ясен. Её возникновение считается следствием перегрузки ЛЖ в равной степени давлением и объёмом [8,10]. Полагают, что на геометрическую форму ЛЖ могут влиять диастолическая и систолическая функции миокарда, уровень венозного возврата и другие факторы. Поэтому, при ССЗ, сопровождающихся развитием ГЛЖ, очень важно оценивать типы ремоделирования сердца [10,13].

Полученные нами результаты поддерживают последнюю концепцию: у пациентов с МС более часто, чем у больных АГ отмечалась концентрическая ГЛЖ, больше у женщин, у которых чаще выявлялась ГИ. По результатам логистической регрессии установлено, что статистически значимыми детерминантами формирования концентрической ГЛЖ являлись длительность СД и диспропорциональное САД с повышением пульсового АД. Подтверждено, что изменение структуры ЛЖ при МС имеет связанные с полом особенности и зависит от продолжительности заболеваемости и индивидуальных вариаций системного АД [11,13].

Это подтверждается связанными с полом и длительностью заболевания закономерностями сроков формирования ГЛЖ. Так, у женщин концентрическое ремоделирование ЛЖ развивается довольно рано, в течение 3-4 лет от манифестации МС. В дальнейшем концентрическое ремоделирование ЛЖ трансформируется в концентрическую гипертрофию ЛЖ, частота которой через 5-10 лет после манифестации МС существенно возрастает. Можно полагать, что у женщин при МС концентрическая ГЛЖ является наиболее типичным видом ремоделирования сердца, и на той

стадии патологического процесса, когда активность гуморальных и ростовых факторов достигает высоких уровней. Не исключено, что на относительно ранних сроках заболевания и при отсутствии выраженной нейрогуморальной активации действие инсулина на массу миокарда у женщин опосредуется главным образом его влиянием на реабсорцию натрия и воды, тогда как прямые трофические эффекты инсулина реализуются позже [3,4,5].

У мужчин с МС уже через 2-4 года после манифестации заболевания формировалась концентрическая ГЛЖ. Это связано с тем, что уже к моменту манифестации МС создавались условия для развития концентрической гипертрофии ЛЖ, формирование которой происходило ещё в доклинической стадии МС с высоким уровнем нейрогуморальной активации. Однако через 5-7 лет после установления МС чаще регистрировалась эксцентрическая ГЛЖ.

Заключение

Пациенты с МС характеризуются более ранним развитием ремоделирования сердца с наиболее характерным типом – концентрической ГЛЖ. Детерминантами увеличения ММЛЖ являются САД и базальная ГИ. Процессы ремоделирования ЛЖ ассоциированы с полом, длительностью заболевания, диспропорциональным повышением САД и ДАД, что определяет различия в последовательности и сроках формирования концентрической, эксцентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ.

Литература

1. Бодрова Е.А., Бабаева А.Р., Осадчук М.А., Солоденкова К.С. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункция миокарда при метаболическом синдроме// Российский кардиологический журнал. 2020, Т. 2, №4. С. 52-59.

2. Бондарев В.Н. Артериальная гипертензия и метаболический синдром: особенности ремоделирования левого желудочка и диастолической дисфункции// Актуальные проблемы сучастной медицины. 2018, Т. 16, выпуск 1(53), С. 77-82.
3. Закирова Н.Э., Низамова Д.Д., Николаева И.Е. Состояние систолической и диастолической функции, особенности ремоделирования левого желудочка// Евразийский кард. журнал. 2017, №3. С. 38-39.
4. Козлова О.С., Чичкова М.А. Варианты ремоделирования левого желудочка у больных метаболическим синдромом// Кубанский научный мед. вестник. 2012, №2. С. 111-114.
5. Малышева Л.М., Шишкин А.Н., Пчелин И.С. Влияние компонентов метаболического синдрома на ремоделирование миокарда// Вестник СПбГУ. 2014, вып. 4. С. 44-47.
6. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных метаболическим синдромом с артериальной гипертензией// Ульяновский медико-биолог. журнал. 2017, №6. С.1-8.
7. Саидова М.А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально-диагностические аспекты. Тер. архив. 2012, №2. С. 5-11.
8. Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семенко Е.А., Ройтман А.П. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности// Клинич. медицина. 2020, Т. 98, №1. С. 28-36.
9. Barbieri A., Bursi F., Mantovanti F. Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the Recommendation of the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. Eur. Echocardiogr. 2011. N 5. pp. 2-9.
10. Cao Haiming. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. Journal of

- Endocrinology. 2014. 220(2). pp. T47-T59. doi: 10.1530/joe-13-0339.
- 11.ESH/ESC Guidelines Committee. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2013. N 31(7). pp. 1281-1357.
 - 12.Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome// Carr. Hypertens. Rep. 2018. N 20(2). pp. 12-16.
 - 13.Vasyuk Yu. A., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Ivanova S. V. Retinol binding protein as a marker of cardiovascular risk in arterial hypertension and obesity. Russian Journal of Cardiology. 2018. N 5. pp. 14-18.