

Нарушение диастолической функции сердца у больных семейной артериальной гипертонией

Б.А. Намаканов, М.М. Расулов

Московский государственный педагогический университет. Москва, Россия

Heart diastolic dysfunction in patients with familial arterial hypertension

B.A. Namakanov, M.M. Rasulov

Moscow State Pedagogical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить диастолическую функцию у больных семейной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Использован метод эхокардиографии у 103 больных семейной АГ и 66 их родственников.

Результаты. Выявлены признаки нарушения диастолической функции сердца у 80% больных семейной АГ и 40% их родственников. Для лечения использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и диуретики. Отмечен положительный эффект на проводимое лечение: обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных семейной АГ.

Заключение. У больных семейной АГ отмечается преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. У родственников больных в 40% случаев наблюдаются признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании.

Ключевые слова: семейная артериальная гипертензия, диастолическая функция сердца, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, медико-генетическое консультирование.

Aim. To assess heart diastolic function in patients with familial arterial hypertension (AH). Material and methods. Echocardiography was performed in 103 individuals with familial AH and their relatives.

Results. Heart diastolic dysfunction was registered in 80% of the patients and 40% of their relatives. ACE inhibitors and diuretics were used for AH treatment. In patients with familial AH, treatment efficacy manifested in regression of left ventricular (LV) hypertrophy.

Conclusion. Patients with familial AH typically had concentric LV hypertrophy, and early developing myocardial diastolic dysfunction. Up to 40% of their relatives had signs of LV diastolic dysfunction, that must be remembered during medico-genetic consulting.

Key words: Familial arterial hypertension, heart diastolic function, ACE inhibitors, medico-genetic consulting.

Патогенез артериальной гипертонии (АГ) обусловлен множеством взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических факторов. В настоящее время широко обсуждается наследственная природа развития АГ. Ведутся поиски генов, ответственных за развитие АГ. Интенсивно изучаются полиморфные маркеры генов ангиотензиногена [1], сосудистого рецептора ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [2,4]. Это определяет задачи настоящей работы – выявление генотипов риска развития АГ, а также идентификацию клинических и прогностических особенностей семейного варианта АГ. Семейный вариант диагностируется при наличии в семье больных АГ > 2 случаев высокого АД среди родственников первой

линии родства, до 50-летнего возраста.

Материал и методы

Обследованы 108 пациентов семейной АГ, 66 родственников больных семейной АГ (РСАГ) и 65 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Для оценки диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ), использовалась доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ).

Для лекарственной коррекции больным семейной АГ назначали эналаприл в дозе от 5 до 20 мг/сут. в сочетании с диуретиками тиазидового ряда. Физическую реабилитацию рекомендовали в виде занятий аэробной гимнастикой, лечебной физкультурой (ЛФК).

Математическая обработка результатов проведена с применением стандартных методов вариационной статистики.

Результаты

Изучение ДФ ЛЖ у РСАГ выявило суще-

ственные изменения, свидетельствующие о наличии признаков диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ДДФ ЛЖ). Обнаружены изменения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) в 49,8% случаев ($p < 0,05$), максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ (А) в 19,2% ($p < 0,05$), фракции позднего наполнения (ФПН) в 33,3% ($p < 0,05$), времени изоволюмического расслабления (ВИР) в 8,2% случаев ($p < 0,05$). В 50% случаев в группе РСАГ один из показателей наполнения ЛЖ был вне нормы (таблица 1).

Показатель активного расслабления ЛЖ – Е был достоверно ниже на 20,7% у РСАГ; у них достоверно чаще наблюдалось изменение трансмитрального кровотока, характерное для ДДФ ЛЖ. Ухудшение ДФ ЛЖ, снижение эластичности миокарда, увеличение жесткости стенок ЛЖ, связанные с ранним развитием гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) предшествуют клиническим проявлениям АГ.

При оценке ДФ ЛЖ учитывалось влияние интракардиальных и экстракардиальных факторов. У пациентов мужского пола наблюдались более высокие показатели Е и Е₁, ударного объема и сердечного индекса, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) больных семейной АГ.

Результаты исследований ДФ сердца подтверждают ранее высказанную гипотезу о существовании доклинической стадии эссенциальной АГ, основными проявлениями которой являются начальные морфофункциональные нарушения миокарда и ремоделирование сосудов [2]. Убедительные доказательства нарушения функции сердца, параметров суточного мониторирования АД (СМАД) у РСАГ, делает необходимым медико-генетическое консультирование, что особенно важно для оценки прогноза развития заболевания у детей и РСАГ.

Исследование больных на различных стадиях семейной АГ и из разных групп населения показало, что заболевание чаще регистрируется в более молодом возрасте; средний возраст пациентов – 33,5 года. Характерны высокие

исходное АД, среднее систолическое АД (САД) 147,26-153,4 мм рт.ст., а также среднее диастолическое АД (ДАД) 96,45-101,1 мм рт.ст. У больных семейной АГ характерными являются гипертонические кризы, быстрое прогрессирование заболевания и раннее вовлечение в процесс органов-мишеней, в частности сердца [7,9].

Изучение ДФ ЛЖ у больных семейной АГ выявило существенные изменения, свидетельствующие о ДДФ у больных семейной АГ. Допплерограмма трансмитрального диастолического потока (ТМДП) характеризовалась перераспределением кровотока в пользу позднего диастолического наполнения – Е/А < 1. Измененные индексы наполнения ЛЖ, свидетельствующие о ДДФ, обнаружены для отношения Е/А у 86% больных ($p < 0,05$), Е в 54,4% случаев ($p < 0,05$), ФПН в 68,9% ($p < 0,01$), А в 63,2% ($p < 0,05$), для ВИР в 69,9% случаев ($p < 0,05$), для времени замедления потока раннего наполнения (ВЗ) в 16,1% ($p < 0,05$). В 94% случаев семейной АГ хотя бы один из показателей наполнения ЛЖ находился вне пределов нормальных значений (таблица 2).

У больных семейной АГ обнаружены изменения трансмитрального кровотока, свойственные ДДФ ЛЖ. Результаты свидетельствуют о замедлении активного расслабления – Е, ВИР, Е_н, увеличении жесткости стенок ЛЖ, снижении диастолических параметров ЛЖ у больных семейной АГ. Подобные результаты получены у 80% больных семейной АГ.

При анализе влияния интракардиальных и экстракардиальных составляющих на показатели диастолического наполнения ЛЖ определяющими факторами являются возраст пациентов, ИММЛЖ, величина АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), а также вариант ремоделирования ЛЖ, формирующийся у больных семейной АГ. Обнаружено, что показатели ДФ ЛЖ при концентрическом варианте ГЛЖ достоверно отличаются по уровню Е, Е/А, ФПН, ВИР ($p < 0,05$). Выраженные нарушения

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ исследования РСАГ и контрольной группы

Показатель	Контроль	РСАГ
Е(см/с)	75,67±3,98	60,04±4,54*
А(см/с)	40,05±2,27	49,47±4,96*
Е/А	1,84±0,14	1,32±0,17*
ФПН (%)	30,19±1,37	34,56±2,69*
ИММЛЖ (г/м ²)	96,75±3,13	104,86±2,13*

Примечание: * - $p < 0,01$.

ДФ ЛЖ при концентрическом варианте ремоделирования сердца у больных семейной АГ, предполагают глубокие структурные изменения миокарда на ранней стадии заболевания, что, вероятно, свидетельствует о генетической детерминированности их развития.

Через 3 месяца медикаментозной терапии у больных отмечались улучшение диастолических составляющих ЛЖ на 30% ($p < 0,01$) и регресс ГЛЖ на 8,4% ($p < 0,05$). Имела место положительная динамика снижения АД: среднесуточное АД понизилось до 140/91 мм рт. ст., среднедневное АД до 143/92 мм рт. ст., а средненочное АД до 136/87 мм рт.ст. Результаты исследования свидетельствовали о нормализующем воздействии эналаприла на суточный профиль АД у больных семейной АГ, что демонстрируют ночные показатели АД. Наряду с этим, следует отметить, что для убедительного антигипертензивного эффекта и нормализующего воздействия на ДДФ ЛЖ необходимо более продолжительное лечение (до 3 лет).

Обсуждение

В настоящее время накоплены многочисленные клиничко-экспериментальные данные по изучению природы сердечно-сосудистого ремоделирования. Результаты исследований в области молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5,6]. Семейная АГ представляет собой самостоятельное заболевание и характеризуется специфическими клиничко-диагностическими особенностями. У больных семейной АГ чаще регистрируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ, происходит раннее формирование ДДФ ЛЖ.

Клиническим проявлениям дисфункции сердца предшествуют структурные изменения кардиомиоцитов. Существующая гипотеза о сложном взаимодействии генов, нейрогуморальных, тканевых и циркулирующих факторов роста миофибрилл в процессе ремоделирования сердца при АГ [9] подтверждает существование доклинической стадии АГ. Это особенно актуально при изучении семейной АГ. В частности, у экспериментальных животных со спонтанной АГ процесс ремоделирования сердца и сосудов опережает развитие АГ. Показано, что до 75% индивидуальных колебаний ММ объясняются генетической предрасположенностью к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и наблюдаются при нормальном АД.

Клинические исследования подтверждают наличие высоких значений ММ ЛЖ у лиц с наследственной предрасположенностью к АГ. В настоящее время достаточно убедительных доказательств о существовании генетической детерминированности развития ГЛЖ у человека. По значениям ММ и выраженности ГЛЖ у больных АГ можно судить о прогнозе заболевания. По данным ряда популяционных исследований ГЛЖ является частой находкой без видимых причин ее развития [7,9]. Исследования последних лет, дают основания полагать, что существует отчетливая генетическая предрасположенность к развитию концентрической ГЛЖ и концентрическому ремоделированию [9]. В процессе структурного ремоделирования сердца принимают участие множество белковых субстанций, гормоны, ферменты, рецепторы, факторы роста, внутриклеточные посредники, факторы транскрипции, синтез и содержание которых определяются генетическими факторами, что позволяет предположить

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ больных семейной АГ (М±м)

Показатель	Контроль	Семейная АГ
Е(см/с)	75,67±3,98	45,34±1,89*
А(см/с)	40,05±2,27	61,46±2,45*
Е/А	1,84±0,14	0,7±0,06*
Еi(см)	8,89±0,58	6,81±0,34*
Ai(см)	3,86±0,33	6,38±0,17*
ВИР(мс)	62,5±3,78	118,2±5,38*
Ен	5,75±0,37	3,56±0,14*
ФПН(%)	30,19±1,37	46,51±1,32*
ИММЛЖ(г/м ²)	96,75±3,13	52,51±4,96*

Примечание: * - $p < 0,01$; Ai - интеграл скорости позднего наполнения ЛЖ; Еi - интеграл скорости раннего наполнения ЛЖ; Ен - нормализованная максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ.

существование зависимости процессов ремоделирования сердца от организации генов белков, принимающих участие в этом процессе [6,9]. Существует достаточное количество исследований роли АПФ в патогенезе АГ. При обследовании пациентов с семейным анамнезом АГ была установлена внутрисемейная корреляция уровня циркулирующего АПФ [2,3].

Имеется много фактов, указывающих, что в кардиомиоците в ответ на различные гормональные, механические, физиологические стимулы могут активироваться определенные наборы генов, приводя к изменению фенотипа клеток, в частности к увеличению их в размерах, нарушению механической функции. Задержать развитие гипертрофии миокарда можно с помощью антагонистов Ca^{2+} - зависимых рецепторов, в частности ангиотензина II, эндотелина I, простагландинов [5,8].

У РСАГ наблюдались исходно высокое ДАД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев отмечались признаки ДДФ ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании этого контингента.

В качестве лекарственной коррекции семейной АГ предлагается использовать ингибиторы АПФ (ИАПФ) и диуретики. Структурные и биохимические процессы в кардиомиоците при ГЛЖ не всегда ведут к необратимым фиброзным изменениям, а функциональная активность миокарда после регрессии ГЛЖ значительно улучшается. Клинический эффект для восстановления ДФ ЛЖ достигается активнее при наличии ГЛЖ концентрического типа [2,6].

Результаты проспективного исследования иАПФ, антагонистов кальция, диуретиков, β -адреноблокаторов подтвердили способность антигипертензивной медикаментозной терапии продолжительностью не < 6 месяцев вызывать

обратное развитие ГЛЖ у больных АГ [7-9].

Опираясь на механизмы развития ДДФ ЛЖ, лекарственные препараты улучшают ДФЛЖ путем снижения ЧСС, активного расслабления ЛЖ и улучшения диастолических параметров ЛЖ [2,9].

Улучшая диастолические составляющие ЛЖ, нормализуя релаксацию, лекарственные препараты восстанавливают нарушенную ДФ ЛЖ. Этот феномен связан с регрессом ГЛЖ, обратным развитием фиброзного процесса, уменьшением содержания коллагена в миокарде. Об этом свидетельствуют исследования длительного назначения ИАПФ при АГ, подтвердившие их ремоделирующий эффект на миокард [1,8]. Положительное воздействие ИАПФ, их протективный эффект в отношении органов-мишеней, активное антигипертензивное влияние, хорошая переносимость больными, делают ИАПФ препаратами первого выбора при семейной АГ.

Таким образом, семейная АГ является самостоятельным, генетически детерминированным заболеванием. Начинается заболевание в молодом возрасте, в среднем 30 лет, для нее характерны патологические типы суточного ритма АД, гипертонические кризы, быстрое прогрессирующее развитие с вовлечением в процесс органов-мишеней. У больных семейной АГ отмечается преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование ДДФ ЛЖ. У РСАГ наблюдались исходно высокое ДАД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев – признаки ДДФ ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании. Клинико-диагностические особенности семейной АГ необходимо учитывать при врачебно-экспертной работе и оценке прогноза. ИАПФ и диуретики являются приоритетными лекарственными препаратами для лечения семейной АГ.

Литература

1. 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. Артер гиперт 2002; 8(1): 12-6.
2. Намаканов Б.А. Семейная артериальная гипертония. Артер гиперт 2004; 10(1): 15-8.
3. Намаканов Б.А. Ингибиторы АПФ и диастолическая функция сердца у больных семейной артериальной гипертонией. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов. Москва 2003; 228.
4. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии. Клин мед 2003; 1: 12-8.
5. Bubnov YuI, Namakanov BA. Diastolic function left ventriculium in normotensive relatives of patients familial arterial hypertension. J Hypertens 2004; 22(Suppl.2): 315.
6. Hakamada-Tagushi R, Imamura A, Nagahara M, et al. Microcirculatory hemodynamic change in normotensive offspring of essential hypertensive parents. J Hypertens 2002; 20(Suppl. 4): S211.
7. Inomata H, Nabika T, Ikeda K, et al. Evaluation of genetic susceptibility for cardiac hypertrophy in relation to hypertension, sexual dimorphism and genetic make-up. J Hypertens 2002; 20(-Suppl. 4): S260.
8. Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Egan BM Cardiovascular response to salt in subjects with family history of hypertension. J Hypertens 2002; 20(Suppl. 4): S336.
9. Tsakiris A, Doulmas M, Nearchos N, et al. Blood pressure control with monotherapy in greek population: experience of an outpatient hypertension clinic. J Hypertens 2003; 21(Suppl. 4): S193.

Поступила 27/12-2004